



## Sadržaj Contents

### *Editorijal / Editorial*

Ana Antić

**Reč urednika**

Editor's note ..... i–i

### *Pregledni rad / Review article*

Nenad N. Govedarović, Rade R. Babić

**Diferencijalna dijagnoza limfadenopatija**

Differential diagnosis of lymphadenopathy ..... 101–108

### *Originalni radovi / Original articles*

Milena Todorović Balint, Bela Balint, Irena Đunić, Mihailo Smiljanić, Biljana Mihaljević

**Kadrovska organizacija/struktura i funkcionisanje centara za transplantaciju matičnih ćelija –  
kako optimizovati program transplantacije?**Employees organization/structure and functioning of the stem cell transplant center –  
how to optimize the transplant program? ..... 109–113

Ana Antić, Sanja Živković Đorđević, Marija Jelić, Miodrag Vučić, Nebojša Vacić, Bela Balint

**Procesiranje i skladištenje krvnih komponenti u uslovima COVID-19 pandemije**

Processing and storage of blood components during the COVID-19 pandemic ..... 114–118

Danijela Vuković, Tanja Živković, Milena Todorović, Branko Čalija, Petar Vuković, Bela Balint

**Ispitivanje funkcije trombocita i primena rotacijske tromboelastometrije u cilju racionalizacije  
hemoterapije tokom revaskularizacije miokarda i hirurškog tretmana srčanih zalistaka**Testing of platelet function and application of rotary thromboelastometry in order to rationalize  
chemotherapy during myocardial revascularization and surgical treatment of heart valves ..... 119–126Rade R. Babić, Gordana Stanković-Babić, Strahinja Babić, Aleksandra Marjanović,  
Nenad Govedarović, Nevena Babić**Rendgenološki aspekti upale pluća COVID-19**

X-ray aspects of lung inflammation COVID-19 ..... 127–135

*Istorija medicine / History of medicine*

Strahinja Babić, Aleksandra Marjanović, Gordana Stanković-Babić, Nevena Babić, Rade R. Babić

**Dr Eva Haljecka (1869–1947) prva žena hirurg i ginekolog u Srbiji**

**Dr. Eva Haljecka (1869–1947) first female surgeon and gynecologist in Serbia.....136–141**

*Aktuelna tema / Current topic*

Jana Olson, William Aryitey, Roberta Costanzo

**Nikotin: od biljaka do ljudi**

**Nicotine: from plants to people .....142–147**



## Reč urednika Editor's note



Iako je „Medicinska reč” ugledala svetlost dana u 2020. godini, koja će ostati upamćena kao jedna od najtežih za čovečanstvo, ali i godina velikih izazova i ogromnih napora u oblasti medicine, veliki broj primljenih radova potvrđuje da je časopis naišao na izuzetno interesovanje stručne javnosti i zauzeo značajno mesto u okviru medicinske literature. Veliki broj lekara, ali i svih medicinskih radnika je duže od godinu dana svakodnevno angažovan u lečenju pacijenata od COVID-19 infekcije, ali su ipak pronašli vremena i volje da napišu stručne radove iz svojih užih medicinskih oblasti i prikažu rezultate svog rada. Tako u ovom broju objavljujemo dva rada koja se odnose na iskustva vezana za aktuelnu COVID-19 pandemiju, ali nisu zapostavljene i druge, uvek aktuelne teme vezane za organizaciju i poboljšanje kvaliteta rada zdravstvene službe, istoriju medicine, kao i posebne aspekte lečenja hematoloških i kardiohirurških pacijenata.

Zahvaljujem se svim autorima, recezentima i saradnicima koji su svojim predanim radom doprineli da se treći broj časopisa „Medicinska reč” nađe pred Vama. Nadam se da će svojim kvalitetom, raznovrsnošću tema i originalnošću radova zadobiti Vašu pažnju..

The journal “Medical word” saw the light of day in 2020, the year which will be remembered as very difficult for humanity, but also a year of great challenges and efforts in the field of medicine. Nevertheless, a large number of received papers confirms that the journal evoked great interest of the scientific public and took a significant place as a piece of medical literature. A large number of doctors, and all health workers in general have been engaged in the treatment of patients with COVID-19 infection continuously for more than a year, but they still managed to find the time and will to write professional papers related to their specialties and present the results of their work. Therefore, in this issue we published two papers about the experiences related to the current COVID-19 pandemic. Also, there are other current topics related to the organization and improvement of the health service quality, the history of medicine, as well as special aspects of hematological and cardiac surgery patients.

I would like express my sincere gratitude to all the authors, reviewers and collaborators who contributed with their dedicated work to the third issue of the magazine “Medical word”. I hope that their quality, variety of topics and originality of works will gain your attention.

Prim. dr sci. med. Ana Antić,  
glavni i odgovorni urednik

Prim. Ana Antić, MD, PhD,  
Editor-in-chief





# Diferencijalna dijagnoza limfadenopatija

## Differential diagnosis of lymphadenopathy

Nenad N. Govedarović<sup>1</sup>, Rade R. Babić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za hematologiju UKC Niš, Srbija

<sup>2</sup>Centar za radiologiju UKC Niš, Srbija

### Apstrakt

Kod većine pacijenata sa perifernom limfadenopatijom je lako identifikovati njen uzrok, koji je obično benigne prirode ili lokalizovan. Prevalencija maligniteta kod pacijenata sa limfadenopatijom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti je procenjena na oko 1,1%. Identifikacija limfadenopatije uzrokovane malignitetom ili drugim teškim stanjima predstavlja kritičan izazov za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Glavni faktori rizika za malignitet su starost, čvrsti i fiksirani nodusi, supraklavikularna lokalizacija i trajanje limfadenopatije više od 2 nedelje. Posedovanje znanja o ovim ključnim faktorima rizika je kritično u tretiranju neobjašnjive limfadenopatije. Uz to, uzimanje kompletne anamneze, procena povezanih simptoma i detaljan fizički pregled mogu da pomognu u utvrđivanju da li je limfadenopatija benigna ili maligna. Neobjašnjiva limfadenopatija bez znakova ili simptoma teškog oboljenja ili maligniteta može biti praćena do mesec dana, nakon čega se indikuje specifično testiranje ili biopsija. Iako su moderne hematopatološke tehnike unapredile dijagnostičku preciznost aspiracije (biopsije) tankom iglom, ekskisiona biopsija i dalje ostaje dijagnostička procedura prvog izbora.

**Ključne reči:** limfadenopatija, diferencijalna dijagnoza

### Abstract

The majority of patients presenting with peripheral lymphadenopathy have easily identifiable causes that are benign or self-limited. Among primary care patients presenting with lymphadenopathy, the prevalence of malignancy has been estimated to be as low as 1.1 %. The critical challenge for the primary care physician is to identify which cases are secondary to malignancies or other serious conditions. Key risk factors for malignancy include older age, firm, fixed nodal character, duration of greater than two weeks, and supraclavicular location. Knowledge of these risk factors is critical to determining the management of unexplained lymphadenopathy. In addition, a complete exposure history, review of associated symptoms, and a thorough regional examination help determine whether lymphadenopathy is of benign or malignant origin. Unexplained lymphadenopathy without signs or symptoms of serious disease or malignancy can be observed for one month, after which specific testing or biopsy should be performed. While modern hematopathologic technologies have improved the diagnostic yields of fine-needle aspiration, excisional biopsy remains the initial diagnostic procedure of choice.

**Key words:** lymphadenopathy, differential diagnosis

### Uvod

U ljudskom telu ima oko 600 limfnih čvorova, anatomske grupisanih oko račvi velikih krvnih sudova. Pored njih tu su i slezina, krajnici i Pajerove ploče koje čine deo limfnog sistema, a čija je osnovna uloga uklanjanje antiga iz ekstracelularne tečnosti. Limfadenopatija je termin koji opisuje sva stanja u kojima dolazi do abnormalnog uvećanja limfnih čvorova i / ili promene njihove konzistencije (1).

Standardno, smatra se da normalni limfni čvorovi ne treba da prelaze 1 cm, s tim da limfni čvorovi u različitim regijama, kao i u različitim starostnim grupama imaju različit dijametar. Neki autori su predložili da normalna veličina ingvinalnih limfnih čvorova bude do

1,5 cm, dok epitrohlearne noduse treba smatrati normalnim ako su do 0,5cm. Kod dece između dve i deset godina, limfne žlezde mogu biti veće, pa se za patološko stanje smatra uvećanje limfne žlezde preko 2 cm (2).

Za dijagnozu uzroka limfadenopatije od značaja je pažljivo uzeti anamnezu koja uključuje podatke o lokalizaciji, dužini trajanja ili podaci o daljem uvećanju limfne žlezde, kao i propratnim simptomima, kao što je osjetljivost, lokalno crvenilo, bol na palpaciju ili prisustvo opštih simptoma – povišene temperature, drhtavice, noćnog znojenja ili gubitka telesne težine.

Limfadenopatija može nastati usled lokalizovane infekcije kod dece, ali i usled maligniteta kod starijih osoba, pri čemu je varijabilnost u etiološkim faktorima je ogromna. Sa stanovišta epidemiologije,



Primljeno / Received 04. 02. 2021  
Prihvaćено / Accepted 12. 02. 2021

© 2020 NAUZRS/NAHWS

Autor za korespondenciju / Corresponding author: Nenad Govedarović  
Klinika za hematologiju, UKC Niš, Vojislava Ilića b.b., 18000 Niš, Srbija  
E-mail: nenadgovedarovic@yahoo.com

etiologija limfadenopatije zavisi od geografskog područja, uzrasta, genetskih faktora, kao i faktora spoljne sredine. Tako je tuberkuloza (TBC) čest uzrok limfadenopatije vrata u endemskim područjima u Africi (3, 4).

## Etiološka klasifikacija limfadenopatije

### Infektivni agensi

Infekcije su čest uzrok limfadenopatije. Do uvećanja limfne žlezde dolazi zbog hiperplazije limfoidnog tkiva unutar žlezde kao odgovor na prisustvo antigena (bakterije, virusi), stvaranja granuloma (TBC) ili direktnе infestacije limfne žlezde infektivnim agensom, kad su obično prisutni i lokalni znaci inflamacije (tularemija, bruceloza) (4, 5). Anamnestički, obično postoje podaci o kratkoj evoluciji (nekoliko dana), infektivnom sindromu (febrilnost, znojenje) i nalazu uvećane, palpatorno osetljive do bolne, limfne žlezde.

1. Bakterije – streptokokni faringitis, infekcije kože, tularemija, difterija, bruceloza, leptospiroza, *lymphogranuloma venerum*, *Mycobacterium tuberculosis*, tifus, lajmska bolest, sifilis - meki čir (*chancroid*), kuga;
2. Virusi – HIV, EBV, herpes simpleks, citomegalovirus, mumps, morbili, rubeola, hepatitis B, denga groznica;
3. Gljivice – histoplazmoza, kokcidiomikoza, kriptokokoza;
4. Protozoe – toksoplazmoza, lajšmanioza.

### Neoplazme

Maligni tumori su, po učestanosti, vodeći uzrok limfadenopatije kod osoba starijeg doba, preko 65 godina. Do uvećanja limfne žlezde dolazi zbog klonske hiperplazije limfoidnog tkiva u limfnim žlezdama, što je deo kliničkog nalaza u limfoproliferativnim bolestima. Limfne žlezde su najčešće glatke površine, neosetljive na palpaciju, bez lokalnih znakova inflamacije i obično pokretne, tj. nefiksirane za okolne tkivne strukture, što se objašnjava time da je proces ograničen na parenhim limfne žlezde i ne infiltrše okolne tkivne strukture. U inicijalnim fazama, sistemske tegobe – neobjašnjiva febrilnost, noćno znojenje i gubitak telesne težine, tzv. „B simptomi“ koji predstavljaju deo paraneoplastičkog sindroma mogu biti odsutni, dok se u kasnijim fazama bolesti viđa i organomegalija - hepatosplenomegalija, kao izraz klonske hiperplazije limfoidnog tkiva u ovim organima.

Uvećanje limfnih žlezdi može nastati zbog metastaza, tj. limfogenom diseminacijom kancerskih ćelija solidnih tumora. Karakteristično je da dominiraju opšti, konstitucionalni simptomi (slabost, kaheksija), dok se palpatorno, na periferiji, najčešće detektuje uvećana, neosetljiva, tvrda, ponekad i čvornovata limfna žlezda koja je uz to i nepokretna, tj. fiksirana za okolne tkivne strukture usled infiltracije okolnog tkiva metastatskim procesom (6).

1. Limfoproliferativne bolesti – hronična limfocitna leukemija, akutna limfoblastna leukemija, Hodgkinov limfom, Nehodgkinski limfomi;
2. Metastaze solidnih tumora – karcinomi glave, vrata, melanom, Kapošijev sarkom, karcinom pluća, želuca, dojke, kolona, prostate.

### Imunski poremećaji

U osnovi ove limfadenopatije leži stvaranje antigen-antitelo kompleksa i hiperplazije limfoidnog tkiva unutar limfne žlezde. Ovde spadaju heterogena oboljenja čija je glavna odlika hipersenzitivnost, odnosno neadekvatna, preterana reakcija imunskog sistema na spoljni antigen.

1. Serumska bolest,
2. Atopijski dermatitis, hronični ekcemi,
3. Korišćenje implantata u plastičnoj hirurgiji,
4. Reakcija na lekove: Penicilin, Sulfonamidi, Allopurinol, Izonijazid, Karbamazepin, Fenitoin, Atenolol.

### Bolesti vezivnog tkiva

Limfadenopatija se viđa u sistemskim bolestima vezivnog tkiva. U osnovi je abnormalna reakcija imunskog sistema na sopstvene antigene, odlaganje imunskih kompleksa, oštećenje vezivnog tkiva, najčešće sinovija i stvaranje hroničnog, zapaljenskog procesa. Po pravilu, limfne žlezde su glatke, pokretne, bezbolne na palpaciju, viđaju se u odmakljinim stadijumima, a dominiraju znaci osnovne bolesti (6, 7):

1. sistemski lupus,
2. reumatoidni artritis (RA),
3. Still-ova bolest,
4. dermatomiozitis,
5. Čurg-Štraus sindrom,
6. Kavasaki sindrom.

### Drugi faktori

Ovde spadaju limfadenopatije nastale usled endokrinih poremećaja, usled taloženja intermediarnih proizvoda metabolizma (bolesti deponovanja) ili usled stvaranja granulomatoznog tkiva.

1. Endokrini – hipotiroidizam, Adisonova bolest;
2. Bolesti deponovanja – bolest skladištenja masti, amiloidoza;
3. Granulomske bolesti – sarkidoza, histiocitoza, hronična granulomatozna bolest, Kikučijeva bolest, Kimurina bolest, Keslmanovo oboljenje, inflamatorni pseudotumor.

### Lokalizacija limfadenopatije

Od svih limfadenopatija, 75% su lokalizovane, a njih 50% se detektuju u području glave i vrata. Najčešće su izazvane specifičnom patologijom u regionu limfnog sliva (infektivni fokus, nekroza, strano telo, apsces), koji može biti dijagnostikovan daljim pretragama. Preostalih 25% limfadenopatija spadaju u grupu generalizovanih

**Tabela 1. Najčešći uzročnici limfadenopatije u odnosu na lokalizaciju**

Lokacija	Etiologija
Cervikalna limfadenopatija	<b>Virusne infekcije:</b> infekcije gornjeg respiratornog trakta, mononukleoza, HSV, koksaki virus, CMV, HIV
	<b>Bakterijske infekcije:</b> <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> (grupa A), mikobakterije, <i>cat scratch disease</i> (CSD) i apses u zubu
	<b>Malignitet:</b> Hočkinova bolest, non-Hočkinov limfom, karcinom štitaste žl, skvamocelularni karcinom glave i vrata
Supraklavikularna limfadenopatija	<b>Malignitet:</b> abdominalna/torakalna neoplazma, Hočkinova bolest, non-Hočkinov limfom, karcinom štitaste žl, karcinom dojke <b>Infekcije:</b> gljivične, mikobakterije
Aksilarna limfadenopatija	<b>Infekcije:</b> stafilocokne i streptokokne infekcije kože, CSD, sarkoidoza <b>Malignitet:</b> karcinom dojke, limfomi, leukemije
Ingvinalna limfadenopatija	Benigna reaktivna limfadenopatija <b>Infekcije:</b> seksualno prenosive bolesti, celulitis <b>Malignitet:</b> limfomi, skvamocelularni karcinomi penisa i vulve, melanom
Generalizovana periferna limfadenopatija	<b>Infekcije:</b> mononukleoza, HIV, milijska TB, tifus, sifilis, kuga <b>Malignitet:</b> limfomi, akutne leukemije <b>Autoimuni poremećaji:</b> sist. lupus, RA, Sjogrenov sindrom, sarkoidoza <b>Reakcija na lekove:</b> fenitojn, allopurinol, atenolol <b>Oboljenja skladištenja masti:</b> Gašerova bolest, Neiman-Peak

limfadenopatijai obično predstavljaju znak uznapredovale (inflamatorne, infektivne ili neoplastičke) bolesti (2, 8, 9). U tabeli 1 su navedeni najčešći uzroci limfadenopatije u odnosu na anatomsku lokalizaciju.

### Adenopatija glave i vrata

Oplipljivi cervikalni limfnii nodusi, koji se često opipavaju u detinjstvu, su primećeni u 56% poseta lekaru opšte prakse, pri čemu incidencija opada sa uzrastom. Najčešći uzrok ove limfadenopatije jeste infekcija, obično akutna ili virusna. Iako većina slučajeva bude izlečena veoma brzo, neki slučajevi – kao što su atipična mikobakterija, CSD, toksoplazmoza, Kikučijev limfadenitis, sarkoidoza i Kavasakijev sindrom – mogu da izazovu perzistentnu limfadenopatiju gde se može greškom posumnjati na neoplazmu. Kavasakijev sindrom je naročito interesantan sada jer su novija istraživanja pokazala da deca koja preleže Covid-19 često ispoljavaju ovaj sindrom (10).

Limfadenopatija u supraklavikularnom području nosi najveći rizik od maligniteta (90% kod pacijenata starijih od 40 godina i 25% kod mlađih). Uvećani Wirchovljev nodus u levom supraklavikularnom području nagoveštava postojanje intraabdominalnog maligniteta (na primer, karcinom želuca) dok na desnoj strani nagoveštava postojanje intratorakalnog maligniteta (2).

### Aksilarna limfadenopatija

Većina aksilarnih limfadenopatija bivaju nespecifične ili reaktivne etiologije zbog činjenice da se limfa iz gornjih ekstremiteta drenira u njih (gornji ekstremiteti su među najizloženijim delovima tela). Infektivni uzroci prolongirane limfadenopatije kao što su toksoplazmoza, tuberkuloza i mononukleoza

se retko manifestuju samo u vidu limfadenopatije, a perzistentna limfadenopatija se mnogo ređe nalazi u pazušnoj jami nego u ingvinarnom lancu/kanalu (10).

Prava prevalencija maligniteta kod aksilarne limfadenopatije nije poznata, ali istraživanja koja su obuhvatila pacijente sa biopsijom aksilarnih nodusa govore o prevalenciji maligniteta od 54–85% (10). Adenokarcinom dojke često metastazira prvo u anteriorne, a onda u centralne aksilarne noduse koji mogu da budu palpabilni čak i pre primarnog tumora. Hočkinov i non-Hočkinov limfom se retko manifestuju samo u aksilarnim nodusima, mada je ovo često prvi region koji pacijent otkrije. Antekubitalna ili epitrohlearna limfadenopatija nagoveštava postojanje limfoma ili melanoma ekstremiteta koji metastazira u ipsilateralne regionalne limfne čvorove (9, 10).

### Medijastinalna limfadenopatija

Limfadenopatija u medijastinumu predstavlja dijagnostički izazov budući da histološka dijagnoza zahteva invazivne procedure. Od značaja je da li postoje konstitucionalni simptomi i znaci koji mogu da ukažu

**Slika 1. Najčešći uzroci medijastinalne limfadenopatije**

na malignitet. Izolovana medijastinalna limfadenopatija može biti jedini radiološki nalaz u slučaju primarnog medijastinalnog limfoma ili Hodgkinovog limfoma. Na slici 1 je dat prikaz mogućih etioloških faktora medijastinalne limfadenopatije.

### **Inginalna limfadenopatija**

Inginalna limfadenopatija je česta, sa nodusima uvećanim do 1–2 cm u dijametru kod mnogih zdravih odraslih osoba, pogotovo kod ljudi koji provode dosta vremena bosi. Benigna reaktivna limfadenopatija i infekcija predstavljaju dve najčešće etiologije i ingvinalna limfadenopatija veoma retko podiže sumnju na malignitet (10). U redim slučajevima se Hočkinovi limfomi prvo prezentuju u ovom području, kao i non-Hočkinovi limfomi. Skvamocelularni karcinom penisa i vulve, limfomi i melanomi donjih ekstremiteta mogu da daju limfadenopatiju u ovom području. Ukoliko testikularni karcinom zahvati i kožu onda može doći do ingvinalne limfadenopatije. Inginalna limfadenopatija se može naći i u oko 58% slučajeva karcinoma penisa ili uretre (8–10).

### **Generalizovana limfadenopatija**

Generalizovana limfadenopatija je definisana kao limfadenopatija pronađena u 2 ili više odvojena anatomska područja. Ova limfadenopatija je češće rezultat teških infekcija, autoimunih oboljenja i diseminovane maligne bolesti. Generalizovana limfadenopatija zahteva specifično testiranje (u zavisnosti od etiologije). Česti benigni uzročnici generalizovane limfadenopatije jesu infekcije adenovirusima kod dece, mononukleoza i neki lekovi i ovi uzroci se mogu otkriti pažljivim uzimanjem anamneze. Generalizovana limfadenopatija nije česta kod pacijenata sa neoplazmom, ali se ponekad vidi kod pacijenata sa leukemijom, limfomom ili uznapredovalom, diseminovanom malignom bolešću. Hočkinov limfom i većina metastatskih karcinoma obično progrediraju kroz noduse u anatomskoj sekvenci (10).

### **Palpatorne odlike uvećanih limfnih žlezdi**

Kao što je pomenuto, bol i čvrstoća limfne žlezde predstavljaju nespecifične nalaze. Obično nastaju usled infekcije. U nekim slučajevima je bol indukovani hemoragijom u nekrotični centar neoplastičnog nodusa, imunološkom stimulacijom receptora za bol ili brzom ekspanzijom tumora (2). Akutna inflamacija čini nodus konzistentnijim usled brze infiltracije nodusa uz porast čvrstoće nodusa zbog unutrašnjeg pritiska na kapsulu. Hronična inflamacija vodi do fibroznih promena usled čega je nodus znatno čvršći nego kod akutne inflamacije. Bezbolni nodusi čvrsti kao kamen su često znak metastatske bolesti ili granulomatozne bolesti. Čvrsti i gumasti nodusi na goveštavaju postojanje limfoma. Sklupčani nodusi

nastaju kada dođe do koglomeracije grupe nodusa. Ovakvi nodusi nastaju usled benignih (sarkoidoza i mikobakterijalna infekcija) ili malignih poremećaja (limfom i metastatska bolest) (10, 11).

### **Pregled pacijenta**

Uzimanje kompletne istorije bolesti je neophodno kako bi se utvrdio uzrok limfadenopatije. Uzrast, vreme nastanka, dužina trajanja simptoma, bolesti od kojih pacijent boluje i uslovi u kojima je limfadenopatija detektovana predstavljaju veoma bitne informacije.

Istorija izlaganja duvanskom dimu, alkoholu i ultraljubičastom zračenju stvaraju sumnju na metastatsku bolest koja potiče iz unutrašnjih organa, vrata i glave, kao i na malignitete kože. Imunodeficitni pacijenti (kao pacijenti u stadijumu side) imaju veoma veliki „izbor” razloga za nastanak limfadenopatije (među njima i Kapošijev sarom). Međutim, za non-Hočkinov limfom treba uvek biti potencijalna dijagnoza (10).

Porodična istorija o malignim poremećajima može da pokrene sumnju lekara na određene etiologije limfadenopatije, kao što su karcinom dojke, melanom i displastični nevus sindrom. Takođe, ukoliko limfadenopatija traje manje od 2 nedelje ili preko godinu dana, bez promene veličine, onda je rizik od maligniteta veoma mali (10).

### **Pridruženi simptomi i znaci**

Skorašnja infekcija gornjeg respiratornog trakta, koja je obično lokalizovana/samolimitirajuća (*self-limited*) je čest pratioc limfadenopatije u vratu. Trijada umerene do teške groznice, faringitisa i umereno čvrstih limfnih nodusa sa splenomegalijom karakteriše infektivnu mononukleozu. Citomegalovirus, toksoplazmoza, HIV i humani herpes simpleks virus tip 1 (HSV1) mogu da izazovu mononukleozi sličan sindrom. Tipični simptomi toksoplazmoze su gripu slični simptomi sa otokom jednog cervicalnog limfnog nodusa. U svojoj akutnoj fazi, HIV se prezentuje kao mononukleozi sličan sindrom. Njegova prezentacija se sastoji iz groznice, umora, faringitisa, osipa, opšte slabosti, artralgijskih i limfadenopatije – ovi simptomi nastaju 2–6 nedelja nakon izlaganja virusu (11).

Nedavni odlazak u endemsko područje ili izlaganje pacijentu oboleлом od tuberkuloze, uz pojavu bezbolnih, postepeno progresivnih limfadenopatija na goveštava mikobakterijsku limfadenopatiju. Koegzistiranje limfadenopatije i simtoma kao što su artralgija, mišićna slabost, neobičan osip i anemija mogu da usmere lekara ka postavljanju dijagnoze autoimunih oboljenja, uključujući i reumatoidni artritis, sistemski lupus i dermatomiozitis. Sa druge strane, kada se postavlja dijagnoza dermatomiozitsa, važno je da se potvrdi odsustvo bilo kog maligniteta (10, 12).

Jaka groznica, noćno znojenje i neobjasnjiv gubitak telesne težine (preko 10% ukupne telesne mase za

manje od 6 meseci) predstavljaju tzv. „B simptome“ limfoproliferativnih poremećaja, mada ovi simptomi mogu biti viđeni i u tuberkulozi ili kolagenim vaskularnim oboljenjima (13).

Petehije i purpura povezane sa limfadenopatijom i splenomegalijom mogu biti primećeni u leukemiji. Bol prisutan u nodusima nakon konzumiranja alkohola može biti prisutan u nodusima zahvaćenih Hočkinovom bolešću. Generalizovani pruritus je simptom koji izaziva brigu jer se javlja kod 30% pacijenata sa Hočkinovom bolešću i 10% pacijenata sa non-Hočkinovom bolešću (14).

## Paraklinička ispitivanja

### Laboratorijski pregled

Ukoliko je potreban dalji pregled, pacijent se upućuje na laboratorijske analize. Prvi korak se ogleda u određivanju kompletne krvne slike (KKS) sa leukocitarnom formulom. Kod bakterijskog faringitisa su od pomoći zasejavanje uzoraka iz farinksa ili rapidni (brzi) testovi detekcije antiga. Limfocitoza ( $>50\%$  leukocita) uz prisustvo bar 10% atipičnih leukocita i pozitivni serološki test na EBV jesu tipični laboratorijski nalazi kod EBV infekcije. Međutim, prisustvo atipičnih limfocita u razmazu periferne krvi može biti primećeno i kod leukemije, zbog čega su potrebne dodatne pretrage/analize kao što je biopsija kostne srži. Anti-CMV IgM antitela ili CMV reakcija polimeraze lanaca (PCR) jesu laboratorijski testovi za dijagnozu CMV infekcije. Anti-HIV antitela mogu biti detektovana oko 2 nedelje nakon infekcije i HIV PCR može biti od pomoći u ovoj fazi. U slučaju sumnje na toksoplazmu, potrebno je uraditi antitela klase IgM na toksoplazmu (2, 11).

Kada se sumnja na autoimuna oboljenja, potrebno je uraditi krvnu sliku, antinuklearna antitela, dsDNA antitela, brzinu sedimentacije eritrocita, reumatoidni faktor i vrednosti komponenti komplementa. Limfocitoza može biti viđena u leukemiji, autoimunim poremećajima, EBV infekciji, CMV infekciji i tuberkulozi. Povećan broj neutrofila se detektuje u akutnoj bakterijskoj infekciji. Ekstremni porast ukupnog broja leukocita (preko  $50\,000/\text{mm}^3$ ) predstavlja leukemoidnu reakciju. Ova reakcija može nastati u od-

govoru na infekciju (u stadijumu SIDE), inflamaciju i retko u sklopu mijeloproliferativnih poremećaja (hronična mijelocitna leukemija).

Postojanje anemije (ili drugih citopenija) nagovestava postojanje značajnog oboljenja. Leukemija, HIV i sistemski lupus mogu biti praćeni pancitopenijom. Kompletna krvna slika sa hemogramom, brzina sedimentacije, C reaktivni protein (CRP) i laktat dehidrogenaza (LDH) su od pomoći u dijagnozi maligniteta i autoimunih procesa (10, 11).

### Radiološka dijagnostika limfadenopatije

Imidžing tehnike omogućavaju preciznu evaluaciju karakteristika zahvaćenog nodusa. Ultrasonografija predstavlja korisno imidžing oruđe u proceni broja, veličine, mesta, oblika, margina i unutrašnje strukture nodusa kod pacijenata sa limfadenopatijom. Sadruge strane, kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR) su korisni u evaluaciji grudne i abdomino-karlične šupljine. Preciznost CT i MR skenova zavisi od veličine nodusa. Kolor doppler ultrasonografija se koristi u proceni limfadenopatije od 70-ih godina prošlog veka i omogućava procenu vaskularizacije, vaskularne rezistencije i indeks pulsacije. Drugim rečima, omogućava procenu da li se radi o skorašnjoj limfadenopatiji ili dugotrajnoj/hroničnoj limfadenopatiji koja je i dalje aktivna. Normalni ili reaktivni nodusi su obično ovalni, dok metastatski limfni nodusi imaju kružni oblik (12, 13).

Nekoliko studija je izvestilo da odnos duge osovine prema kratkoj osovini (L/S odnos) predstavlja značajan znak limfoma i metastatske bolesti. Steinkamp HJ i sar. (1995) su primetili da L/S odnos manji od 2 nagovestava postojanje metastatske bolesti, sa preciznošću od 95%. Trenutno ne postoje vrednosti ovog odnosa koje bi ustanovile tačan uzrok. Stoga, L/S odnos je jedan od parametara evaluacije limfnih nodusa i treba ga sagledati zajedno sa drugim nalazima, kako bi se dobila dijagnoza. Metastatski nodusi su često hipoehogeni u poređenju sa susednim tkivom. Odsustvo hiluma je primećeno kod 76-96% malignih nodusa. Ultrasonografske karakteristike benignih i neoplastičnih limfadenopatija su prikazane u Tabeli 2 (13).

Indeks rezistencije i pulsacije predstavljaju vaskularne indekse koji se mere tokom kolor doppler pre-

**Tabela 2. Ultrasonografske karakteristike benigne i maligne limfadenopatije**

Karakteristika	Benigna limfadenopatija	Maligna limfadenopatija
Oblik	Ovalni	Okrugao
Granica	Varijabilna	Oštra
L/S odnos	Visok $> 2$	Nizak $< 2$
Ehogenost tkiva	Izoehogena	Hipoehogena
Hilus	Prisutan, normalan	Odsutan
Indeks rezistencije	Nizak $< 0,8$	Visok $> 0,8$
Indeks pulsacije	$< 1,5$	$> 1,5$
Distribucija krvotoka	Hilarna	Periferna ili raznolika

gleda. Ovi indeksi su od koristi za razlikovanje benignih od malignih nodusa. Neke studije su pokazale da maligni nodusi imaju veći indeks rezistencije ( $>0,8$ ) i pulsacije ( $>1,5$ ) u odnosu na reaktivne noduse. Međutim, drugi izveštaji su pokazali da metastatski nodusi imaju manju ili sličnu vaskularnu rezistenciju u poređenju sa benignim nodusima. Zbog ovih izveštaja, uloga indeksa vaskularne rezistencije u proceni limfadenopatije je još uvek kontroverzna (14).

Neke studije su izvestile da procena obrazaca vaskularne distribucije u nodusu može pomoći u razlikovanju benignih od malignih nodusa. Normalni nodusi imaju hilarnu vaskularizaciju. Reaktivni nodusi imaju prominentniju hilarnu vaskularizaciju zbog povećanog krvotoka. Metastatski nodusi često imaju obrazac periferne perfuzije i abnormalnu strukturu hilusa (2).

Tokom ultrazvučne procene je moguće detektovati mikrokalcifikaciju u 50–69% slučajeva papilarnih karcinoma štitaste žlezde. Mikrokalcifikacija u metastatskim aksilarnim nodusima je retka, ali govori u prilog karcinomu dojke. Slivanje više nodusa i hiper-ehogenost (usled kalcifikacije) jesu ultrazvučne karakteristike tuberkularnog limfadenitisa (14, 15).

## Histološka dijagnostika

Histologija predstavlja zlatni standard u evaluaciji limfadenopatije. Citologija aspirata dobijenog tankom iglom (*Fine needle aspiration cytology, FNAC*) je jednostavna i bezbedna procedura koja se pokazala preciznom u dijagnozi reaktivne hiperplazije, infekcija, granulomatoznih limfadenopatija, limfoma i metastatskih bolesti. Od izuzetne je vrednosti u otkrivanju recidiva prethodno dijagnostikovanog karcinoma. Preciznost dijagnostikovanja metastatskog procesa u limfnim žlezdama pomoću FNAC iznosi 82–96%. Upotreba pomoćnih tehnika, kao što su imunohistohemija i imunofenotipizacija protočnom citometrijom poboljšava preciznost FNAC u dijagnozi limfoma. Prasad i sar. (1996) su pokazali osetljivost od 97% i specifičnost od 98,9% u dijagnozi metastatskih limfnih čvorova pomoću FNAC. Najznačajnije limitacije FNAC su neadekvatni uzorak, visok stepen lažno negativnih rezultata prilikom dijagnostikovanja Hočkinove bolesti i nekompletna klasifikacija non-Hočkinovog limfoma (14).

Kod pacijenata sa limfadenopatijom usled kožnih neoplazmi (skvamocelularni karcinom ili melanom), od pomoći je biopsija kožne lezije. Ultrasonografijom vođena FNAC daje preciznije informacije od „slepe“ FNAC jer navodi iglu u najsuspektnije područje limfnog čvora. U slučajevima kad fizički pregled nagoveštava malignitet, ultrasonografijom vođena FNAC može da identificuje metastazu u limfnom nodusu (2, 10).

Biopsija širokom iglom (*Core needle biopsy*) predstavlja još jedan dijagnostički metod kojim se dobija veći tkivni uzorak, u poređenju sa FNAC. Ukoliko imidžing tehnika vodi proceduru, rezultati su precizniji

– preciznost imidžing navođene biopsije širokom iglom u dijagnozi limfoma iznosi 76–100% (15, 16).

Perkutana, imidžing navođena biopsija širokom iglom predstavlja bezbednu i korisnu metodu za postavljanje dijagnoze i klasifikaciju malignih limfoma koji se prezentuju povećanim limfnim nodusima. Ova metoda se može koristiti kao prvi korak za uzorkovanje tkiva kod pacijenata sa sumnjom na limfom. Ipak, značaj ove procedure u dijagnozi limfoma je i dalje kontroverzan te ekskciona biopsija uvećanih limfnih nodusa predstavlja zlatni standard za dijagnozu limfoma (16).

Razvijeno je nekoliko pristupa kako bi se prepoznali pacijenti sa perifernom limfadenopatijom kod kojih je indikovana ekskciona biopsija. Vassilakopoulos i sar. (2000) su ispitivali 475 pacijenata starijih od 14 godina sa limfadenopatijom. Primetili su da 6 varijabli, unutar 23 procenjenih kliničkih kovarijabli, nezavisno predstavljaju indikaciju za biopsiju limfnog čvora: – uzраст preko 40 godina, odsustvo mekoće limfnog nodusa, veličina limfnog čvora, generalizovani pruritus, supraklavikularna lokalizacija i čvrsta tekstura na površini limfnog čvora. Čak 96% pacijenata, kojima je trebala biopsija, je bilo kategorizovano pomoću ovog modela (2).

Soldes i saradnici su nagovestili da neki parametri povećavaju rizik od maligniteta kod dece starije od 8 godina – nodusi veći od 1cm, zahvećenost više nodusa, supraklavikularni nodus, fiksirani nodusi i abnormalni nalaz na rendgengrafsiji pluća (16). Štaviše, autori su preporučili da i prilikom zahvaćenosti solitarnog nodusa treba sprovesti laboratorijska ispitivanja i kontrolne preglede zbog malog rizika od maligniteta ( $\leq 5\%$ ).

Australijske smernice za dijagnozu i lečenje limfoma (*Australian Cancer Network Diagnosis and Management of Lymphoma Guidelines*), odobrene od strane National Health and Medical Research Council (NHMRC) identikuju sledeće faktore kao korisne u određivanju potrebe za biopsijom nodusa: uzраст iznad 40 godina, zahvećenost supraklavikularnog nodusa, dijametar nodusa veći od 2,25 cm, čvrsta tekstura nodusa i odsustvo bola (17).

## Patohistološki nalaz

### Reaktivna limfadenopatija

Ovo je najčešći uzrok limfadenopatije. Ovo je neoplastično i reverzibilno uvećanje limfoidnog tkiva nastalo usled antigene stimulacije. Postoji 5 različitih obrazaca benigne limfadenopatije:

1. Folikularna hiperplazija – viđa se u infekcijama, autoimunim poremećajima i nespecifičnim reakcijama. Histološki obrazac se ogleda u porastu veličine i broja B-ćelija u germinalnom centru limfnog folikula;
2. Parakortikalna hiperplazija – detektuje se u virusnim infekcijama, kožnim oboljenjima, reakcijama na lekove i nespecifičnim reakcijama. Nalaz T-ćelija u parakorteksu predstavlja patološki obrazac;

3. Sinusna hiperplazija – može se primetiti u nodusima u koje se drenira limfa iz ekstremiteta. U pitanju su inflamatorne lezije. Histopatološki obrazac je okarakterisan ekspanzijom histiocita u medularne i kortikalne sinuse. Sinusna hiperplazija je moguća i kod maligniteta, zbog čega je potrebno dodatno analiziranje;
4. Granulomatozna inflamacija – uglavnom viđena u tuberkulozi i sarkoidozi. Patološka karakteristika jeste formiranje histiocitnog granuloma u limfnom čvoru;
5. Akutni limfadenitis – obično viđen u limfnim nodusima tkiva zahvaćenih bakterijskom infekcijom. Folikularna hiperplazija i infiltracija polimorfonuklearnim (PMN) ćelijama odlikuje ovu promenu. Razmazi gnojnog adenitisa pokazuju PMN i limfoidne ćelije u nekrotičnoj pozadini (18, 19).

Određeni patogeni daju tipične nalaze. Veliki, izmenjeni B imunoblasti okruženi plazma ćelijama sa bazofilnom citoplazmom se mogu videti u slučaju EBV infekcije. Ove promene mogu da liče na promene koje se vide kod Hočkinove bolesti, zbog čega je bitno da histopatološki pregled potvrde dva patologa. Histološki nalaz CMV limfadenitisa je sličan kao kod EBV virusa, ali umesto bazofilnih ćelija se primećuju eozinofilne intracelularne inkluzije. Kohov bacil (*Mycobacterium tuberculosis*) stvara specifičnu hroničnu granulomatoznu inflamaciju u kojoj se mogu videti Langerhansove gigantske ćelije, kazeozna nekroza i kalcifikacija. Satelitni mikroapscesi, okruženi granulomatoznom inflamacijom, predstavljaju patognomonični znak CSD. Ne-nekrotizirajući epiteloidni granulom je karakteristika sarkoidoze (18).

#### *Hočkinova bolest*

Prisustvo RS (Red-Sternberg) ćelija, tj. velikih ćelija sa bazofilnom citoplazmom i prominentim eozinofilnim jedarcima, okruženih u raznolikoj celularnoj pozadini je klasični znak Hočkinove bolesti. Histološki podtipovi Hočkinove bolesti, na osnovu klasifikacije Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) su:

1. nodularna skleroza,
2. bogatstvo limfocita,
3. mešovita celularnost,
4. deplecija limfocita i
5. nodularna predominacija limfocita.

#### Literatura

1. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. Am Fam Physician 1998; 58: 1313-20.
2. Mohseni S, Shojaiefard A, Khorgami Z, Alinejad S, Ghorbani A, Ghafouri A. Peripheral Lymphadenopathy: Approach and Diagnostic Tools. Iran J Med Sci Supplement 2014; 39(2): 158-70.
3. Shrestha AK, Chalise PR, Shrestha ML. Lymph node biopsies: a hospital based retrospective study. JNMA J Nepal Med Assoc 2009; 48: 306-9.
4. Mohan A, Reddy MK, Phaneendra BV, Chandra A. Aetiology of peripheral lymphadenopathy in adults: analysis of 1724 cases seen at a tertiary care teaching hospital in southern India. Natl Med J India 2007; 20: 78-80.
5. Mohapatra PR, Janmeja AK. Tuberculous lymphadenitis. J Assoc Physicians India 2009; 57: 585-90.
6. Viala N, Gibson J [Internet] An approach to the assessment of lymphadenopathy: [cited 2007 Jan 10]: <http://www>.

Histološki podtipovi variraju u odnosu na geografski položaj i socioekonomski nivo. U razvijenim zemljama, kao što su SAD, Hočkinova bolest sa nodularnom sklerozom predstavlja najčešći tip Hočkinove bolesti (80%). Mešovita celularnost je česta kod dece i starijih u zemljama u razvoju (18, 19).

#### Umesto zaključka

Brojna su stanja koja dovode do uvećanja limfne žlezde, od onih benignih koja dovode do reaktivne limfadenopatijs, sve do neoplazmi koje često, nemaju specifičnu simptomatologiju. Na lekaru, praktičaru je da prati bolesnika i sprovede neku od navedenih dijagnostičkih metoda.

Upotreba skraćenice „CHICAGO” pomaže u proceni etioloških faktora:

- C → karcinomi (Hočkinova bolest, non-Hočkinov limfom, leukemija, metastaza karcinoma dojke, pluća, bubrega i dr),
- H → hipersenzitivni sindromi (serumska bolest, reakcija na lekove),
- I → infekcije (EBV, CMV, HIV, gljivične, protozoalne, helminti),
- C → (collagenosis) poremećaji vezivnog tkiva (sistemska lupus, RA, dermatomiozitis),
- A → atipični imunoproliferativni poremećaji (Keselmanovo oboljenje, Wegener),
- G → granulomatozne bolesti (histoplazmoza, mikrobakterije, silikoza),
- O → (other) drugo.

Biopsiju uvećane limfne žlezde razmotriti u sledećim stanjima:

- starija životna dob (>65 godina),
- „B simptomi“ (povišena temperatura, noćno znojenje, mršavljenje),
- Ly-adenopatija >2 nedelje,
- progresivno uvećanje limfne žlezde,
- pojave drugih limfnih žlezda,
- visokorizične grupe (stariji, HIV),
- patološki nalazi analize krvi,
- mediastinalna limfadenopatija.

- medicalobserver.com.au/news/an-approach-to-the-assessment-of-lymphadenopathy.
- 7. Leung AK, Davies HD. Cervical lymphadenitis: etiology, diagnosis and management. *Curr Infect Dis Rep*. 2009; 11:183-9.
  - 8. Naz E, Mirza T, Aziz S, Danish F, Siddiqui ST, Ali A. Frequency and clinicopathologic correlation of different types of non Hodgkin's lymphoma according to WHO classification. *J Pak Med Assoc* 2011; 61: 260-3.
  - 9. Abba A, Khalil M. Clinical approach to Lymphadenopathy. *Ann Nigerian Med* 2012; 6(1): 11-7.
  - 10. Bazemore A, Smucker D. Lymphadenopathy and Malignancy. *Am Fam Physician* 2002; 66(11): 2103-10.
  - 11. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic Evaluation of Mononucleosis-Like Illnesses. *Am J Med* 2007; 120: 911.
  - 12. Khanna R, Sharma AD, Khanna S, Kumar M, Shukla RC. Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy. *World J Surg Oncol* 2011; 9: 29.
  - 13. Ying M, Ahuja A, Brook F. Accuracy of sonographic vascular features in differentiating different causes of cervical lymphadenopathy. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30: 441-7.
  - 14. Nasuti JF, Yu G, Boudousque A, Gupta P. Diagnostic value of lymph node fine needle aspiration cytology: an institutional experience of 387 cases observed over a 5-year period. *Cytopathology* 2000; 11: 18-31.
  - 15. de Larrinoa AF, del Cura J, Zabala R, Fuertes E, Bilbao F, Lopez JI. Value of ultrasoundguided core biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma. *J Clin Ultrasound* 2007; 35: 295-301.
  - 16. Soldes OS, Yunger JG, Hirsch RB. Predictors of malignancy in childhood peripheral lymphadenopathy. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1447-52.
  - 17. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma [Internet]. Australian Government National Health and Medical Research Council c2005
  - 18. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21: v168-71.
  - 19. Tilly H, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20: 110-2.

# Kadrovska organizacija/struktura i funkcionisanje centara za transplantaciju matičnih ćelija – kako optimizovati program transplantacije?

## Employees organization/structure and functioning of the stem cell transplant center – how to optimize the transplant program?

Milena Todorović Balint<sup>1,2</sup>, Bela Balint<sup>3,4</sup>, Irena Đunić<sup>1,2</sup>, Mihailo Smiljanić<sup>1</sup>, Biljana Mihaljević<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za hematologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

<sup>3</sup>Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje”, Beograd, Srbija

<sup>4</sup>Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd, Srbija

### Apstrakt

U Srbiji postoje četiri transplantacijska centra matičnih ćelija (MČ) koji u okviru Evropskog udruženja za transplantaciju krvi i kostne srži (*European Group for Blood and Marrow Transplantation – EBMT*) sprovode svoje aktivnosti. Oni se nalaze u Kliničkom centru Srbije, Vojnomedicinskoj akademiji, Institutu za majku i dete „Dr Vukan Čupić” i Kliničkom centru Vojvodine. Cilj ovog rada je da se analiziraju osnovni pristupi, aspekti, parametri od značaja i smernice – vezani za optimizaciju funkcionisanja centara za transplantaciju MČ. Postojanje kompetentnog i motivisanog stručnog kadra transplantacijskog centra, kao i adekvatnog prostora i naj-savremenije opreme predstavlja imperativ za uspešno izvođenje ove specifične i kompleksne procedure. Sadašnja tendencija – a u skorijoj budućnosti i obaveza – je da svaki transplantacijski centar u okviru EBMT bude potpuno kadrovski i strukturno opremljen i spreman da se uključi u proces akreditacije od strane stručnog neprofitabilnog akreditacionog tela (*Joint Accreditation Committee International*). Ulazak u postupak akreditacije podrazumeva, pored implementacije procesa edukacije i obuke osoblja, uspostavljanje i implementaciju određenih standarda kontrole kvaliteta (ISO 9001:2015, ISO 13485, ISO 13485:2016, ISO 15189:2007, ISO 17025, ISO/IEC 7025:2005). Pokazatelji rada centra za transplantaciju su vrlo transparentni i predstavljeni su: brojem tretiranih bolesnika, stopom transplantacijskog mortaliteta, dužinom i kvalitetom njihovog života. Takođe su od značaja metodi ekonomske analize minimalnih troškova, različite specifične analize odnosa troškova naspram efikasnosti. U zaključku radi postizanja doslednih/uporedivih terapijskih efekata i ishoda za bolesnike na globalnom nivou – imperativno je da transplantacijski centri i srodne organizacije udruženo rade na održavanju garancije kvaliteta, uz primenu kontinuiranog i adekvatnog „ekdukacijskog i organizacijsko-strukturnog modela”.

**Ključne reči:** matične ćelije, transplantacijski centar, organizacija, garancija kvaliteta

### Abstract

There are four stem cell (SC) transplant centers in Serbia that carry out their activities within the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). They are positioned in the Clinical Center of Serbia, Military Medical Academy, Institute for Mother and Child Healthcare “Dr. Vukan Čupić” and in the Clinical Center of Vojvodina. The aim of this paper is to analyze the basic approaches and aspects, as well as main parameters and guidelines – related to the optimization of the functioning of SC transplantation centers. The existence of a competent and motivated professional employees of the transplant center, as well as an adequate operational locality/area and up to date equipments are imperative for the successful performance of this specific and complex procedure. The current tendency – and in the near future an obligation or requirement – is for each transplant center within the EBMT to be fully staffed and structurally equipped and ready to be included in the accreditation process by the Joint Accreditation Committee International. Beginning the accreditation process implies, in addition to the implementation of education and training of employees, the establishment and implementation of specific quality control standards (ISO 9001: 2015, ISO 13485, ISO 13485: 2016, ISO 15189: 2007, ISO 17025, ISO / IEC 7025: 2005). The activity indicators of every transplant center have to be transparent and presented by: the number of treated patients, the rate of transplant mortality, the duration and quality of patient's lives. Also important parameters are various methods of economic analyses – different specific cost-benefit analyses. In conclusion, in order to achieve consistent/comparable therapeutic effects and outcomes for patients globally – it is imperative that transplant centers and related organizations work together on the quality system assurance, using a continuous and adequate “educational and organizational-structural models”.

**Key words:** stem cells, transplant center, organization, quality assurance



Primljeno / Received 09.08.2020  
Prihvaćено / Accepted 22.08.2020

Autor za korespondenciju / Corresponding author: Milena Todorović Balint  
Klinika za hematologiju Kliničkog centra Srbije, Odeljenje za transplantaciju koštane srži  
Dr Koste Todorovića 2, 11000 Beograd, Srbija | E-mail: bb.lena@gmail.com

Transplantacija matičnih ćelija (MĆ) hematopoeze se primenjuje u cilju lečenja bolesnika sa malignim hemopatijama, teškim stecenim i urođenim poremećajima imuniteta i pojedinim bolestima metabolizma. Reč je o veoma kompleksnoj medicinskoj proceduri „zamene i repopulacije“ hematopoeznog sistema – koja može biti potpuna ili delimična.

Klinički program transplantacije MĆ započet je pre više od pet decenija, a 2013. godine Svetska mreža za transplantaciju krvi i kostne srži objavila je izveštaj o sprovedenih milion transplantacija na svetskom nivou. Uprkos ovom dostignuću, program edukacije i obuke osoblja centara za transplantaciju MĆ još uvek nije uniformno prihvaćen širom sveta. Postoje preporučeni programi edukacije i obuke koji su specifični samo za određeno osoblje centara za transplantaciju (na primer, edukacija lekara koji izvode ovaj vid terapije). Međutim, jako su važni programi ocenjivanja i održavanja kvaliteta transplantacijskih centara koji postoje u različitim regionima sveta, a koji doprinose kvalitetnjem radu svih zaposlenih i angažovanih osoba u ovim centrima. Upravo ova neusklađenost može objasniti da rezultati transplantacije zavise od broja transplantacija obavljenih na godišnjem nivou i da se mogu poboljšati primenom sistema upravljanja kvalitetom – menadžmentom kvaliteta.

Cilj ovog analitičko-preglednog rada je da se navедu i procene osnovni pristupi i aspekti, kao i parametri od značaja, ali i buduće smernice, vezani za optimizaciju funkcionisanja jednog kvalitetnog centra za transplantaciju MĆ.

## Proces akreditacije transplantacijskih centara – osnovna načela

U Srbiji danas postoje četiri transplantacijska centra koja su evidentirana u okviru Evropskog udruženja za transplantaciju krvi i kostne srži (*European Group for Blood and Marrow Transplantation – EBMT*). Oni sprovode svoju delatnost u Kliničkom centru Srbije, Vojnomedicinskoj akademiji, Institutu za majku i dete „dr Vukan Čupić“ i Kliničkom centru Vojvodine.

Uspostavljanje programa transplantacije matičnih ćelija hematopoeze u ekonomski slabije razvijenim zemljama može poboljšati zdravstvene usluge terciarne nege. Naime, u takvim okolnostima transplantacioni program mora da se takmiči za dodelusredstava, sa drugim prioritetima koji su u domenu primarne zdravstvene usluge, kao što je obezbeđivanje prehrabnenih, sanitarnih, imunizacionih mera, kao i mera za sprečavanje zaraznih bolesti.

Međutim, zemlje u razvoju treba da imaju stručni medicinski profil da mogu da ponude „najsvremenije“ tretmane, uključujući transplantaciju, koji mogu da omoguće niže troškove lečenja nego u inostranstvu za istu proceduru. U samom početku razvoja transplantacionog programa, povezivanje iskusnog i obučenog osoblja koje vodi program je jedan od prvih ključnih koraka.

Obezbeđivanje kvalifikovanog osoblja trebalo bi da se započne sa zapošljavanjem iskusnog i posvećenog lidera u oblasti transplantacije (8).

Kadrovska struktura transplantacionog centra zavisi od postelnog fonda, a u Republici Srbiji, te normative definiše Pravilnik o bližim uslovima za obavljanje zdravstvene delatnosti u zdravstvenim ustanovama i drugim oblicima zdravstvene službe (1).

Sadašnja tendencija, a u skorijoj budućnosti i obaveza, je da svaki transplantacijski centar u okviru EBMT-a bude potpuno kadrovski i strukturno opremljen i spremjan da se uključi u proces akreditacije od strane stručnog neprofitabilnog akreditacijskog tela (*Joint Accreditation Committee of International Society for Cellular Therapy – JACIE/ISCT*) unutar EBMT – koje reguliše i proverava rad u oblastima transplantacijske medicine.

Ulagak u postupak akreditacije transplantacijskog centra podrazumeva pored implementacije procesa edukacije i obuke osoblja, obezbeđivanje određenih standarda kontrole kvaliteta, kao što su: ISO 9001:2015 (sistemi menadžmenta kvalitetom) (2), ISO 13485 (standardi za infrastrukturu i medicinsku opremu u „sterilnim sobama“ i laboratorijama za standardizovanu aferezu i kriokonzervaciju matičnih ćelija) (3), ISO 15189 (sistem standarda za medicinske laboratorije) (4) i ISO 17025 (standardi za testiranje i kalibraciju laboratorijske opreme) (5, 6).

## Uspostavljanje i održavanje kvaliteta transplantacije MĆ

Adekvatna podrška u resursima i infrastrukturni je od posebnog značaja za uspeh transplantacijskog programa. Zemlje u razvoju treba da imaju stručni medicinski profil da bi mogle da ponude „najsvremenije“ tretmane, uključujući transplantaciju, koji mogu da omoguće niže troškove lečenja nego što je lečenje u inostranstvu za istu procedure (7). Na samom početku razvoja transplantacijskog programa, povezivanje iskusnog i obučenog osoblja koje vodi program je jedan od prvih ključnih koraka. Obezbeđivanje kvalifikovanog osoblja trebalo bi da se započne sa zapošljavanjem iskusnog i posvećenog lidera u oblasti transplantacije (8).

Pokazatelji rada centra za transplantaciju su vrlo transparentni i predstavljeni su: brojem transplantiranih bolesnika, stopom transplantacijskog mortaliteta, dužinom i kvalitetom života transplantiranih bolesnika, kao i metodama potpune ekonomske analize: minimalnih troškova, analizom troškova i efektivnosti (CEA), analiza troškova i korisnosti (CUA) i analiza troškova i koristi (CBA), koje su rezultat sprovođenja transplantacije (9–12).

S obzirom na ultimativno visoke standarde koji su specifičnost radnog procesa transplantacijskog tima,

menadžment kvalitetom predstavlja neophodan alat u upravljanju kompleksnom medicinskom intervencijom, kao što je transplantacija matičnih ćelija. Ono omogućava timu za transplantaciju da prati svoje aktivnosti i identificuje oblasti za poboljšanje, da omogućava komunikaciju, kako unutar tima, tako i sa eksternim pružaocima usluga.

Poštovanje uspostavljenih standardnih operativnih procedura za sve segmente rada (Tabela 1), od vitalnog je značaja za funkcionisanje transplantacijskog centra, koji se svakodnevno susreće sa aktuelnim problemima u svim segmentima. Obzirom da se radi o veoma vulnerabilnoj populaciji bolesnika (visokorizični, lečeni multiplim terapijskim opcijama, sa prisutnim komorbiditetima i prethodnim infekcijama), sterilnost prostora i obuka kadra o poštovanju i sprovođenju svih epidemioloških preventivnih higijenskih mera od vitalnog je značaja.

## Kadrovska organizacija i struktura centara za transplanaciju

Edukacija i obuka transplantacijskih timova je moguća na adekvatan način, ukoliko je uspostavljena dobra kadrovska struktura i organizacija. Deficitarna kadrovska struktura ne omogućava kvalitetno funkcionisanje i rad transplatacijskog tima, stvara uslove za napetost, nervozu i povećava rizik od nastanka stručnih i/ili administrativnih grešaka.

Stvaranjem adekvatne kadrovske strukture i organizacije sa stalno zaposlenim osobljem koje radi u centru za transplantaciju, značajno se upotpunjuje i poboljšava kvalitet rada. Timom rukovodi "lider" tima, sa formalnom obukom za transplantaciju, koji je subspecialista hematolog sa značajnim radnim iskuštvom u oblasti transplantacijske medicine. Na odeljenju i u ambulantama su lekari subspecialisti koji takođe treba da imaju formalnu obuku, kao i glavna sestra koordinator.

Kadrovska struktura centara za transplantaciju zavisi od broja postelja, stepena nege koja mu je dodeljena prilikom sistematizacije, kao i od ograničenja koja diktiraju uslovi pod kojima se radi. Primera radi, u Srbiji, kadrovske normative definiše „Pravilnik o bližim uslovima za obavljanje zdravstvene delatnosti u zdravstvenim ustanovama i drugim oblicima zdravstvene službe“ (1). Kadrovsku strukturu centra za transplantaciju definiše član 20. pomenutog Pravilnika koji glasi: „Opšta bolnica u odeljenju za intenzivno lečenje i negu ima na deset bolničkih postelja: a) za Nivo 2 intenzivnog lečenja i nege (uključujući i koronarnu jedinicu): četiri doktora medicine specijaliste i 20 medicinskih sestara – tehničara sa višom odnosno srednjom školskom spremom; b) za Nivo 3 intenzivnog lečenja i nege: šest doktora medicine i 40 medicinskih sestara – tehničara sa višom odnosno srednjom školskom spremom“ (1). S obzirom da je centar za transplantaciju predstavlja sprovođenje nege nivoa 3 i nalazi se u tercijernoj zdravstvenoj ustanovi, njegova

**Tabela 1. Elementi potrebni u svakom standardu operativnih procedura (SOP) u oblasti transplantacije MČ**

Stavka	Opis
Jasan opis ciljeva procedure	Opisuje namenu da se postigne postupak, na primer sigurna infuzija ćelijskog proizvoda.
Opis laboratorijske opreme i sredstava koje se koriste uz poštovanje: ISO 13485 ISO 15189:2003 ISO/IEC 17025:2006/2017	Navođenje opreme koja je potrebna za izvođenje određene procedure, definisanje protokola i načina sprovođenja, etiketiranje, verifikacija usaglašavanje sa ciljevima.
Prihvatljive krajnje tačke i opseg očekivanog rezultata gde je to primenljivo	Navođenje očekivanih rezultata, npr. aferezom bi trebali dobiti bar $2,0 \times 10^6/kg$ CD34 <sup>+</sup> ćelija. SOP takođe treba da sadrži uputstva o tome šta treba uraditi ako očekivani rezultat nije postignut.
Postepen opis postupka	Spisak / opis svakog koraka koji je potreban za završetak procedure. Uključiti bilo koji potreban radni list ili obrazac koji se koristi i uključuje primere.
Upućivanje na druge SOP ili politike	Dozvoljava pristup srodnim procedurama, npr. za ćelijsku infuziju SOP navodi: „korak 4: proveriti identitet bolesnika sa proizvodom“, koji će odražavati politiku „Pozitivna identifikacija bolesnika“.
Spisak referentne literature	Objavljeni članci, smernice ili podaci koji podržavaju postupak ili proces.
Dokumentovano odobrenje svake procedure i proceduralne modifikacije	Svaki dokument sadrži datum odobrenja, potpis osobe koja daje odobrenje i datum stupanja na snagu.
Kopija ili elektronski link za radne liste, izveštaje, formulare	Kopija ili aktuelna verzija dokumenta treba da bude deo svakog SOP-a i treba da bude dostupna čitaocu SOP-a.
Dodatne informacije	Neki dokumenti mogu zahtevati dodatne informacije, kao što su razmatranja vezana za godine, rizike od preduzimanja postupka, preventivne i korektivne akcije u slučaju kvara opreme.

kadrovska struktura je definisana prema članu 27, koji podrazumeva dodatak kadra od 25% u odnosu na normative koje definiše član 20. pomenutog pravilnika (1).

## Obučavanje i kontinuirana edukacija članova transplantacijskih timova

Raspolaganje odgovarajuće obučenim osobljem je imperativno i od vitalnog značaja za uspeh programa transplantacije. Odgovarajuće znanje i praktična obuka osoblja za transplantaciju nije samo sticanje specifičnog znanja i veština koje su potrebne za izvođenje transplantacijske procedure, već treba da obuhvata i organizacijske veštine i sposobnost da se efikasno komunicira kako unutar, tako i izvan tima za transplantaciju – na primer, sa donorima, bolesnicima i njihovim porodicama. Potrebno je kontinuirano usavršavanje kadra korišćenjem adekvatnih edukativnih metoda i tehnika u skladu sa preporukama Ujedinjenih nacija, uz objektivnu procenu ishoda i kliničkog upravljanja, uz eksternu proveru sistema upravljanja kvalitetom i praćenje dostignuća u navedenoj oblasti (13). Cilj edukacije članova transplantacijskog tima je i obezbeđivanje racionalne upotrebe maksimalno bezbednih krvnih komponenti, kontrole bolničkih infekcija, racionalne upotrebe antibiotika i poboljšanje u sprovođenju dijagnostičkih usluga.

Rad u transplantacijskom centru podrazumeva veliki stepen odgovornosti i saradnju sa multidisciplinarnim timom za lečenje bolesti kalem protiv domaćina (*Graft versus Host Disease GvHD*) i ostalih pridruženih potencijalnih komplikacija u post-transplantacijskom periodu. Kvalitet života i rezultati lečenja bolesnika sa navedenim komplikacijama u mnogome će zavisiti od znanja i kompetencije čitavog tima. Naime, transplantacija MČ nije samo čin „mijeloinfuzije”, praćenja i lečenja eventualnih komplikacija u ranoj fazi pre i posle prihvatanja kalema, već dugotrajno praćenje i terapija bolesnika. Ono se intenzivno sprovodi u prvih godinu dana, ali i u kasnijem periodu, praktično doživotno.

## Finansijski aspekti transplantacije MČ

Transplantacija MČ je jedna posebna visoko specijalizovana, agresivna (intenzivna) i veoma skupa medicinska procedura. Nedavni izveštaj Agencije za istraživanje i kvalitet zdravstva (*Agency for Healthcare Research and Quality*) u SAD je pokazao da je transplantacija među prvih deset postupaka sa najvećim povećanjem troškova bolnica (i to za 85%) od 2004. (694 miliona) do 2007. godine (1,3 milijarde dolara) (14). Izgradnja iskustva i dobar izbor modela finansiranja imaju značajan uticaj na ukupne troškove i ishod transplantacije (15–17).

Generalno, direktni troškovi se sastoje od vrednosti „robe”, usluga i resursa korišćenih tokom terapije i mogu uključiti troškove lekova, zaliha, radioloških istraživanja, kao i laboratorijskih usluga. Većina ekonomskih parametara se odnosi na ukupne troškove transplantacije, ne uključujući troškove vanbolničkog lečenja (na primer, ambulantna medicamentozna terapija, kućne infuzije), troškove iznalaženja kompatibilnog donora (HLA tipizacija visoke rezolucije), obezbeđenje (izdvajanje, transport) transplantata i troškove za nadoknadu angažovanja medicinskog osoblja. Zbog specifičnih razlika navedenih parametara po regionima, uniformnu procenu troškova u SAD nije moguće izvesti (18). Kod alogene transplantacije, troškovi u mnogome variraju u odnosu na vrstu transplantacije, tj. poreklo donora (srodne naspram nesrodne transplantacije), ali i u odnosu na vrstu i intenzitet kondicionionog režima (mijeloablativni režim naspram režim redukovanih intenziteta). Materijalni troškovi alogenih transplantacija variraju u rasponu od oko 80.000–350.000 dolara. Preciznije, medijana troškova za srodnu alogenu transplantaciju iznosi 83.583 dolara, a za transplantaciju MČ iz umbilikalne krvи 137.564 dolara, i to do dana +100 nakon transplantacije (16). S druge strane, prosečna cena autologne transplantacije MČ iznosi 55.500 dolara – što iznosi svega oko polovine do trećine prosečne vrednosti alogene transplantacija (19).

Direktni nemedicinski troškovi vezani za bolesnike su plaćanje iz sopstvenih izvora („džepa”) zatim troškovi vezani za prevoz i smeštaj (20). S druge strane, pored direktnih, postoje i indirektni troškovi takvog tretmana. Oni su posledica gubitka produktivnosti osobe/bolesnika (odsustvo ili redukcija tekuće i buduće lične zarade), zatim oportunitetni trošak i eventualno plaćanje osobe koja sprovodi negu (20).

Ovi troškovi mogu biti definisani, obzirom da su bitni iz perspektive društva, kao i za bolesnika, ali ne toliko za troškove same bolnice. Takođe je različit vremenski okvir posmatranja same procedure, te neke studije prate bolesnike do tri meseca nakon transplantacije, a one koje ih prate duže prikazuju značajno veće troškove vezane za hronični GvHD koji se javlja u dužem vremenskom periodu praćenja.

## Zaključak

Da bi se postigli željeni terapijski efekti i dosledni/uporedivi ishodi za bolesnike na globalnom nivou – imperativno je da transplantacijski centri i srodne organizacije zajednički rade na stvaranju/održavanju jedinstvenog sistema garancije kvaliteta, uz primenu kontinuiranog i adekvatnog „edukacijskog i organizacijskog/struktturnog modela”.

## Literatura

1. Pravilnik o bližim uslovima za obavljanje zdravstvene delatnosti u zdravstvenim ustanovama i drugim oblicima zdravstvene službe („Službeni glasnik RS“, broj 107/05).
2. ISO9001:2015 Quality management systems – Requirements
3. ISO 13485:2016 Medical devices – QMS. <https://www.iso.org/standard/59752.html>
4. ISO. Medical laboratories -Particular requirements for quality and competence. ISO 15189:2007.
5. ISO/IEC 17025:2017. Best ISO 17025 quality manual. [www.globalmanagergroup.com](http://www.globalmanagergroup.com)
6. ISO: General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. ISO/IEC 17025:2005.
7. Nassar A, Srivastava A, Hashmi SK, Aljurf M. Establishing an HSCT Program with Limited Resources. In: Gluckman E, Niederwieser D, Aljur M, eds. Establishing a Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit. Springer; 2018. ISBN 978-3-319-59358-6 (eBook).
8. Thorsteinsdóttir H, Quach U, Martin DK, Daar AS, Singer PA. Introduction: promoting global health through biotechnology. Nat Biotechnol 2004; 22: 3-7.
9. Lee SJ. Outcomes research in hematopoietic cell transplantation. In: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blime KG, eds. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 4th ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2004. p. 428-41.
10. Yu YB, Gau JP, You JY, Chern HH, Chau WK, Tzeng CH, Ho CH, Hsu HC. Cost-effectiveness of postremission intensive therapy in patients with acute leukemia. Ann Oncol 2006; 18(3): 529-34.
11. Imataki O, Kamioka T, Fukuda T, Tanosaki R, Takaue Y. Cost and effectiveness of reduced-intensity and conventional allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. Support Care Cancer 2010; 18(12): 1565-9.
12. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3. New York: Oxford University Press; 2005. p. 8-25. p. 38-48. p. 126-133.
13. World Health Organization. Basic Documents-48th Ed [Internet]. Geneva: WHO Press; 2014. <http://apps.who.int/gb/bd>
14. Stranges E, Russo CA, Friedman B. Procedures with the most rapidly increasing hospital costs, 2004–2007, HCUP Statistical Brief 82. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality. Dec 2009. <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb82.pdf>
15. Griffiths RI, Bass EB, Powe NR, Anderson GF, Goodman S, Wingard JR. Factors influencing third party payer costs for allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant 1993; 12(1): 43-8.
16. Preussler JM, Denzen EM, Majhail NS. Costs and cost-effectiveness of hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18(11): 1620-8.
17. Majhail NS, Mothukuri JM, Macmillan ML, Verneris MR, Orchard PJ, Wagner JE, Weisdorf DJ. Costs of pediatric allogeneic hematopoietic-cell transplantation. Pediatr Blood Cancer 2010; 54(1): 138-43.
18. Majhail NS, Mothukuri JM, Brunstein CG, Weisdorf DJ. Costs of hematopoietic cell transplantation: comparison of umbilical cord blood and matched related donor transplantation and the impact of posttransplant complications. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15(5): 564-73.
19. Saito AM, Zahrieh D, Cutler C, Ho VT, Antin JH, Soiffer RJ, Alyea EP, Lee SJ. Lower costs associated with hematopoietic cell transplantation using reduced-intensity vs high-dose regimens for hematological malignancy. Bone Marrow Transplant 2007; 40(3): 209-17.
20. Rizzo JD, Vogelsang GB, Krumm S, Frink B, Mock V, Bass EB. Outpatient-based bone marrow transplantation for hematologic malignancies: cost saving or cost shifting? J Clin Oncol 1999; 17(9): 2811-8.



# Procesiranje i skladištenje krvnih komponenti u uslovima COVID-19 pandemije

## Processing and storage of blood components during the COVID-19 pandemic

Ana Antić<sup>1</sup>, Sanja Živković Đorđević<sup>1</sup>, Marija Jelić<sup>2</sup>, Miodrag Vučić<sup>3,4</sup>, Nebojša Vacić<sup>3</sup>, Bela Balint<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Zavod za transfuziju krvi Niš, Srbija

<sup>2</sup>Vojna bolnica Niš, Kliničko-biohemski laboratorijski centar Niš, Srbija

<sup>3</sup>Klinika za hematologiju i imunologiju, Klinički centar Niš, Srbija

<sup>4</sup>Medicinski fakultet Niš, Univerzitet u Nišu, Srbija

<sup>5</sup>Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd, Srbija

<sup>6</sup>Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd, Srbija

### Apstrakt

Širenje virusa COVID-19 ima snažan uticaj na prikupljanje krvii, održavanje stabilnih zaliha svih krvnih komponenti i bezbednost same transfuzije. SARS-CoV-2 ima dug inkubacioni period (1–14 dana, u proseku 5–6 dana, najduže prijavljeno 24 dana) i kod velikog broja pacijenata izaziva asymptotamsku infekciju, što predstavlja veliki izazov u odabiru davaoca krvii i postizanju bezbedne transfuzije. U tom smislu, usvojene su precizne preporuke i mere predostrožnosti koje se odnose na kriterijume za privremeno odbijanje davalaca krvii u vreme COVID-19 pandemije, organizaciju mobilnih ekipa i mesta kolekta, odlaganje medicinskog otpada, pregled potencijalnih davaoca i obavezno merenje telesne temperature, a iako nije dokazano prenošenje virusa COVID-19 putem krvii i krvnih komponenti, neke zemlje su uvele i obavezno NAT testiranje na SARS-CoV-2 u okviru skrining testiranja krvii. Takođe, preduzete su proaktivne mere poput privremenog skladištenja krvii u karantinu 14 dana nakon kolekcije, dok se posebna pažnja pridaje efikasnemu upravljanju zalihama krvnih komponenti i razvijanju plana prikupljanja, kako bi se izbegla pojava nestaćice određenih krvnih komponenti ili njihovo isticanje iz roka.

Prvi korak u tom smislu jeste revidiranje mera u cilju poboljšane iskoristljivosti krvnih komponenti odnosno smanjenja rasipanja zaliha, što se prevashodno odnosi na privremeno produženje roka trajanja krvnih komponenti. Producenje roka trajanja eritrocita (duže od 35 do 49 dana, što je definisano na nacionalnom nivou) treba razmotriti u što ranijoj fazi, jer kada se jednom pojavi nestaćica eritrocita oni će se izdavati mnogo pre isticanja krajnjeg roka skladištenja. Dosadašnja ispitivanja nisu pokazala značajne neželjene efekte transfuzije eritrocita sa produženim rokom skladištenja, pa je moguće razmotriti fleksibilnost uslova procesiranja krvii i skladištenja eritrocita uz obaveznu unutrašnju validaciju procesa i kontrolu kvaliteta komponenti. Rok skladištenja koncentrata trombocita treba produžiti od 5 dana na 7, pa čak i 8 dana, uz obavezno bakteriološko testiranje ili patogenu inaktivaciju koncentrata. Druga opcija povećanja snabdevanja trombocitima u profilaktičke

### Abstract

The spread of the COVID-19 virus has a strong influence on blood collection, maintaining a stable supply of all blood components and the safety of the transfusion itself. SARS-CoV-2 has a long incubation period (1–14 days, on average 5–6 days, longest reported 24 days) and causes asymptomatic infection in a large number of patients, which is a great challenge in a recruitment of blood donors and achieving a safe transfusion. Precise recommendations and precautions have been adopted regarding the criteria for temporary refusal of blood donors during the COVID-19 pandemic, organization of mobile teams and collection sites, disposal of medical waste, examination of potential donors and mandatory body temperature measurement. Although transmission of COVID-19 via blood and blood components has not been demonstrated, some countries have also introduced mandatory NAT testing for SARS-CoV-2 as a part of blood screening testing. Also, proactive measures have been taken, such as temporary storage of blood in quarantine for 14 days after collection, while special attention is paid to efficient management of blood component stocks and development of a collection plan, in order to avoid shortage of certain blood components or their expiration.

The first step in this regard is to revise the measures which have the aim for improving the usability of blood components, ie reducing waste of stocks, which primarily refers to the temporary extension of the shelf life of blood components. Extending the shelf life of erythrocytes (longer than 35 to 49 days, which is defined at the national level) should be considered as early as possible, because once a shortage of erythrocytes occurs, they will be issued long before the expiration date. Previous studies have not shown significant side effects of erythrocyte transfusion with extended shelf life, so it is possible to consider the flexibility of blood processing and erythrocyte storage conditions with mandatory internal process validation and component quality control. The shelf life of platelet concentrate should be extended from 5 days to 7 or even 8 days, with mandatory bacteriological testing or pathogen inactivation. Another option to increase the platelet supply for prophylactic purposes is to reduce the platelet dose by dividing the existing



svrhe jestе redukcija doze trombocita deljenjem postojećih komponenti. Zamrznuta sveža plazma ima najduži rok skladištenja (do 3 godine), pa je održavanje stabilnih rezervi mnogo sigurnije nego za celjske komponente. Tečna plazma (nikada zamrznuta prethodno) ima rok skladištenja 7–40 dana, i može se koristiti u uslovima smanjenog kapaciteta zamrzivača, deficita osoblja koje radi na procesiranju krvi ili za produkciju rekonvalescentne plazme.

Patogena inaktivacija plazme i trombocita omogućava 3–6 log redukciju SARS-CoV-2 i MERS-CoV. Odluku o uvođenju neke od metoda patogene inaktivacije treba doneti uzimajući u obzir troškove i resurse potrebne za implementaciju. Za zemlje koje nemaju patogenu inaktivaciju već u rutinskoj praksi, njen brzo uvođenje je veliki zadatak. Za sada se čini da je rizik transmisije SARS-CoV-2 putem krvi jako nizak, mada će se naše razumevanje virusa i ponašanje tokom pandemije vremenom poboljšavati. U tom smislu treba razmišljati i o patogenoj inaktivaciji rekonvalescentne plazme.

**Ključne reči:** COVID-19, transfuzija, krvne komponente, patogena inaktivacija

components. Frozen fresh plasma has the longest shelf life (up to 3 years), so maintaining stable reserves is much safer than for cellular components. Liquid plasma (never previously frozen) has a shelf life of 7–40 days, and can be used in conditions of reduced freezer capacity, shortage of staff working on blood processing or for the production of convalescent plasma.

Pathogen inactivation of plasma and platelets allows 3–6 log reduction of SARS-CoV-2 and MERS-CoV. The decision to introduce some of the methods of pathogen inactivation should be made taking into account the costs and resources required for implementation. For countries that do not have pathogenic inactivation already in routine practice, its rapid introduction is a big task. For now, the risk of SARS-CoV-2 transmission through the blood appears to be very low, although our understanding of the virus and behavior during a pandemic will improve over time. In this regard, pathogen inactivation of convalescent plasma should also be considered.

**Key words:** COVID-19, transfusion, blood components, pathogen inactivation

Održavanje stabilnih i bezbednih rezervi krvnih komponenti je kompleksan proces, jer je potrebno obezbediti dovoljnu količinu jedinica krvi prikupljenih od dobrovoljnih neplaćenih davalaca, na šta uprkos prethodno isplaniranim i dobro organizovanim akcijama prikupljanja krvi može uticati veliki broj neplaniranih nepovoljnih faktora, kao što su vremenski uslovi, godišnji odmori, ili epidemije infektivnih bolesti. S druge strane, svaka od krvnih komponenti ima ograničeni rok, kao i specifične uslove skladištenja, a potrebe za odgovarajućom komponentom su najčešće nepredvidive u vrsti, količini i krvnogrupnoj pripadnosti. Upravo iz tih razloga, upravljanje rezervama krvi jeste jedan od najvažnijih zadataka savremene trasnfuziološke službe (1).

Poslednjih godina posebnu pažnju privlače epidemije zaraznih bolesti, i tzv. „emerging“ i „re-emerging“ patogeni agensi, koji mogu u značajnoj meri da ugroze bezbednost transfuzije. To su novootkriveni infektivni činioci ili poznati činioci koji su stekli nove faktore virulence ili postali rezistentni na dosadašnju terapiju. Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO) „emerging“ patogeni agensi jesu infektivni agensi koji se pojavljuju prvi put u ljudskoj populaciji ili su bili prethodno prisutni, a sada se značajno povećava njihova incidenca, ili se šire u područja u kojima ne postoje podaci o njihovom prisustvu u zadnjih dvadeset godina. „Re-emerging“ patogeni agensi su infektivni agensi čija je incidenca u porastu kao rezultat dugotrajnih promena njihovih epidemioloških karakteristika. Ovome posebno doprinose klimatske promene, urbanizacija ruralnih i divljih područja, globalno povećanje broja stanovnika, kontakti između različitih životinjskih vrsta, ali i adaptacija i mutacija samih patogenih agenasa (2, 3).

## COVID-19 pandemija i davanje krvi

Svet se krajem 2019. i tokom 2020. godine suočio sa COVID-19 pandemijom, koja je od samog svog početka imala značajan uticaj na snabdevanje krvnim komponentama i bezbednost transfuzije. Pandemija je izazvana **SARS-CoV-2** virusom, koji je sedmi poznati humani koronavirus, u grupi u koju spadaju i **SARS-CoV** (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*), koji je izazvao epidemiju 2002. godine i **MERS-CoV** (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*), koji je izazvao epidemiju 2012. godine. Smatra se da je iznenadna pojava SARS-CoV-2 kod ljudi posledica prenosa virusa putem zoonoza, iako je neposredni prenosilac do danas ostao nepoznat. Epidemija je započela krajem 2019. godine u Wuhanu, u Kini, odakle se virus jako brzo preneo širom sveta, inficirajući milione ljudi i dovodeći do miliona smrtnih ishoda (do kraja novembra 2020. zaraženo je preko 54 miliona ljudi, a umrlo je preko 1,4 miliona). Virus ima dug period inkubacije (1–14 dana, prosečno 5–6 dana, najduže zabeleženo je 24 dana). COVID-19 infekcija se ispoljava vrlo različitim simptomima, kao što su groznica, suv kašalj, umor, malakslost, bolovi u mišićima i otežano disanje, što može da se završi akutnim respiratornim popuštanjem i fatalnim ishodom. Može, takođe, biti i potpuno asimptomatska infekcija, što predstavlja poseban problem u borbi protiv širenja virusa (4, 5).

Iako do danas, nije zabeležen ni jedan slučaj prenosa SARS-CoV-2 putem krvi, pandemija je izazvala ozbiljne probleme i izazove u snabdevanju krvnim komponentama. Naime, pored kontinuiranih potreba u svim krvnim komponentama (eritritici, zamrznuta sveža plazma, trombociti) za lečenje onkoloških, hematoloških, ginekoloških pacijenata, u slučaju trauma,

hitnih operacija ili transplantacije, javila se i potreba transfuziološkog lečenja pacijenata sa COVID-19 infekcijom. Sa druge strane, sa širenjem pandemije rezerve krvnih komponenti su se značajno redukovale, što je bila posledica uvedenih mera u borbi protiv širenja COVID-19 pandemije. Tako su se kao posledica „lockdown”-a i kampanje „OSTANI KOD KUĆE” otkazivale unapred zakazane akcije davanja krvi, zatvorene su škole i fakulteti, veliki broj ljudi je prešao da radi od kuće, značajno su smanjene sve javne aktivnosti, što je sve zajedno imalo veliki uticaj na broj prikupljenih jedinica krvi. Pored toga, kod potencijalnih dobrovoljnih davalaca javio se nedostatak poverenja i strah od mogućnosti zaražavanja tokom davanja krvi (od same vepunkcije, sredine, osoblja, tokom putovanja od/ do mesta kolekta). Upravo iz tog razloga uvedene su određene preporuke vezane za organizovanje akcija i davanje krvi, pa se potencijalnim davaocima krvi savetuje da prethodno zakažu ili najave davanje krvi, da ne dolaze u velikim grupama i ne dovode pratioce na mesto kolekta, obavezno im se meri telesna temperatura pre ulaska na mesto kolekta, kao i da se pridržavaju svih propisanih mera u borbi protiv pandemije (nošenje zaštitne maske, pranje i dezinfekcija ruku alkoholom). Skrining potencijalnih davaoca krvi podrazumeva temeljno uzetu anamnezu od davaoca sa posebnim akcentom na istoriju putovanja i istoriju kontakata, kao i simtome suspektne COVID-19 infekcije ili prehlade. Osobe sa povišenom telesnom temperaturom, simptomima suvog kašla ili simptomima suspektne COVID-19 infekcije se odbijaju za davanje krvi, a preporučeno je da medicinsko osoblje koje je bilo u bliskom kontaktu sa inficiranim davaocem bude u izolaciji. Osim toga, na period od najmanje 14 dana se odbijaju za davanje krvi davaoci sa potvrđenim SARS-CoV-2 virusom nakon povlačenja simptoma ili negativnog rezultata ponovljenog PCR testiranja, kao i davaoci koji su imali kontakt sa osobom sa potvrđenim SARS-CoV-2 ili se vraćaju iz visokorizičnog područja (pojedine zemlje su uvele i privremeno odbijanje od 28 dana) (6–8).

Značajno mesto u održavanju bezbednosti transfuzije u uslovima COVID-19 pandemije ima tzv. „post-donacijska informacija” odnosno povratna informacija o zdravstvenom stanju dobrovoljnog davaoca krvi unutar perioda od 14 dana od davanja krvi (6, 9). Davaocima se savetuje da je neophodno da unutar tog perioda pruže transfuziološkoj službi informaciju o svom zdravlju, posebno o pojavi povišene telesne temperature ili simptoma respiratorne infekcije, i to telefonom, mailom ili drugim vidom komunikacije. Prema usvojenom algoritmu Evropske škole za transfuzijsku medicinu (ESTM) ukoliko dođe do nagle pojave simptoma koji su suspektni na COVID-19 infekciju i davalac obavesti transfuziološku službu o pozitivnom rezultatu nazofaringealnog brisa unutar 14 dana od davanja krvi, neophodno je uništiti sve labilne krvne komponente ukoliko su prisutne na zalihama, a ako su

već prethodno transfundovane neophodno je obavestiti upravu klinike na kojoj leži transfundovani pacijent (10). Pojedine zemlje su takođe uvele privremeno skladištenje krvi u karantinu na period od 14 dana, pa ukoliko nema povratne informacije o oboljevanju davaoca od COVID-19 infekcije nakon davanja krvi, krvne komponente (eritrociti, zamrznuta sveža plazma) se oslobođaju iz karantina nakon 14 dana (6). Za sada nije dostupan skrining test za SARS-CoV-2 i nema dokaza da se može preneti putem krvi i transfuzijom krvnih komponenti. Ipak, Hubei provincija u Kini je uvela NAT testiranje na SARS-CoV-2 u obavezan skrining jedinica krvi (7). U literaturi su prijavljeni davaoci krvi sa viremijom i davanja krvi od COVID-19 potvrđenih davaoca (11, 12).

## COVID-19 pandemija i procesiranje krvi

Procesiranje i skladištenje krvnih komponenti u uslovima COVID-19 pandemije nužno zahteva određene izmene usvojenih preporuka i standarda u cilju održavanja stabilnih i bezbednih rezervi krvi, kako za lečenje COVID, tako i ne-COVID pacijenata. Prvi korak u tome jeste povećana iskoristljivost raspoloživih krvnih komponenti, odnosno smanjivanje rashoda u najvećoj mogućoj meri. Ovakva strategija podrazumeva, pre svega, privremeno produženje roka skladištenja svih krvnih komponenti, promenu uslovu skladištenja, kao i promenu doze transfundovane komponente.

Dužina roka skladištenja eritrocita je definisana na nacionalnom nivou i iznosi od 35–49 dana, u зависnosti od antikoagulantnog rastvora i aditivnog rastvora za čuvanje eritrocita. Moguće produženje roka skladištenja eritrocita treba razmotriti što ranije, jer kada se jednom pojavi deficit u rezervama eritrocita, komponente će biti izdate mnogo pre dostizanja krajnjeg roka skladištenja (13). Dosadašnja randomizirana ispitivanja nisu pokazala značajne neželjene transfuzijske reakcije udružene sa transfuzijom eritrocita sa produženim rokom skladištenja. Neophodno je revidirati fleksibilnost procesa pripreme eritrocita prema individuanom uputstvu proizvođača kesa u kojima se komponente skladište, kako bi se obezbedilo produženje roka skladištenja, kao i validirati kvalitet pripremljenih komponenti eritrocita (14, 15).

Zamrznuta sveža plazma, kao i komponente koje se dobijaju transformacijom plazme (krioprecipitat, plazma osiromašena u krioprecipitatu) imaju dugačak rok skladištenja od nekoliko godina (najčešće 36 meseci), pa je time mogućnost održavanja stabilnih zaliha mnogo veća nego za čelijske komponente (13). U uslovima smanjenog kapaciteta zamrzavanja plazme, bilo zbog smanjenih tehničkih kapaciteta, deficita u osoblju ili potrebe za proizvodnjom rekonvalescentne plazme, može se koristiti i tečna (nikada zamrznuta) plazma, koja ima rok skladištenja 7–40 dana (1).

Koncentrati trombocita se skladište do 5 dana na linearnom agitatoru na temperaturi  $22\pm2^{\circ}\text{C}$ , dok se uz bakteriološko testiranje ili primenu neke od metoda patogene inaktivacije rok skladištenja trombocita produžava do 7 dana. Poznato je da se oporavak i preživljavanje trombocita, kao i korigovani prinos trombocita nakon transfuzije (CCI) smanjuju sa produženjem roka skladištenja (13). U zavisnosti od metode pripreme i zadovoljavajućih parametara procesa validacije, rok skladištenja koncentrata trombocita može biti produžen do 8 dana, uz procenu određenih rizika (npr. bakterijska kontaminacija, vijabilnost trombocita). Ipak, za sada su vrlo oskudni klinički podaci vezani za transfuziju trombocita nakon sedam dana od njihove pripreme. Slichter SJ sa saradnicama je u svojim ispitivanjima pokazao da je osmog dana skladištenja oporavak trombocita pripremljenih iz „buffy-coat“-a (BC) oko 70%, dok je preživljavanje trombocita 45% (16, 17). Poboljšan oporavak i preživljavanje trombocita sa produženim rokom skladištenja se uočava kod trombocita koji se skladište u aditivnom rastvoru za čuvanje trombocita (PAS – Platelet Additive Solution) (18). Može se razmotriti i hladno skladištenje trombocita na temperaturi  $2\text{--}6^{\circ}\text{C}$ , pri čemu je rok ovako skladištenih trombocita 7–14 dana bez potrebe za agitacijom u toku skladištenja. Ispitivanja su pokazala da trombociti koji se čuvaju u frižideru 10–15 dana mogu da zadrže prihvatljuv vijabilnost, pa čak i da trombociti ostaju funkcionalni za 14–21 dan bez potrebe za agitacijom (19). Ipak ovako pripremljene i skaldištene trombocite treba primeniti samo u slučajevima vitalno ugrožavajućih krvarenja.

U cilju povećanja zaliha trombocita za profilaktičke transfuzije jedna od strategija može biti i smanjenje doze trombocita deljenjem postojećih komponenti. Tako se puliranjem manjeg broja BC-a ili deljenjem afereznih trombocita može pripremiti komponenta koja je 1/2, 2/3 ili 3/4 standardne doze trombocita. PLADO ispitivanje iz 2010. godine je pokazalo da nema značajnog efekta doze na incidencu krvarenja kod pacijenata sa hipoproliferativnom trombocitopenijom iako je primenjen veći broj doza koncentrata trombocita kod pacijenata koji su transfundovani manjim dozama trombocita (20).

## Inaktivacija patogena u krvnim komponentama

Inaktivacija patogena u krvnim komponentama (jedinicama plazme i koncentratima trombocita, ali ne i jedinicama eritrocita) je u rutinskoj praksi u malom broju zemalja u svetu. Radi se o metodama koje predstavljaju dodatni nivo zaštite, kako od poznatih infektivnih agenasa, tako i od onih koji još uvek nisu prepoznati kao moguća pretnja globalnom snabdevanju krvlju, te u tom smislu mogu značajno doprineti većoj bezbednosti transfuzije u uslovima COVID-19 pandemije.

Prema zaključcima Konferencije o bezbednosti krvi (Kanada, 2002.) osnovni cilj inaktivacije patogena jeste „sprečiti da nepoznati agens, nepoznatog porekla, koji dolazi sa nepoznate lokacije u nepoznato vreme i sa nepoznatim mehanizmom delovanja, ugrozi bezbednost transfuzije krvi i izazove bolest sa nepoznatim, ali značajnim konsekvenscama“ (21). Postupci inaktivacije uzročnika transmisivnih bolesti temelje se na vezivanju heterocikličnih jedinjenja (psoralen, riboflavin, metilensko plavo) koje imaju visok afinitet za nukleinske kiseline (jednostruku i dvostruku RNK i DNK), kao i delovanju ultravioletnog i gama zračenja, sprečavajući replikaciju nukleotida DNA i RNA, time se inhibira proliferacija T limfocita i uklanja reakcija protiv primaoca (Graft-versus-host-disease – GVHD), suprimira se sinteza citokina i opasnost od pojave posttransfuzionih febrilnih reakcija (22, 23). Ispitivanja su pokazala da ovakvi sistemi, u zavisnosti od primenjene tehnologije, dovode i do 3–6 log redukcije u infektivnosti različitih modela koronavirusa, kao što su SARS-CoV i MERS-CoV (24, 25), pa se od samog početka COVID-19 pandemije očekivalo da će uticaj patogene inaktivacije biti značajan i na SARS-CoV-2. Najnovija ispitivanja su potvrdila ove pretpostavke, pa su tako Keil S i saradnici pokazali da Mirasol PRT sistem primenom riboflavina i UV zračenja dovodi do log redukcije virusnog titra SARS-CoV-2  $\geq 4.53$  u koncentratima trombocita i  $\geq 3.40$  u jedinicama plazme, kao i da je izmereni titar SARS-CoV-2 u krvnim komponentama nakon inaktivacije ispod limita za detekciju u kulturama tkiva (26). Rezultati takođe pokazuju da ovaj proces može biti efikasan u smanjenju teorijskog rizika transmisije SARS-CoV-2 transfuzijom koncentrata trombocita i zamrzнуте sveže plazme.

Međutim, i pored dokazane efikasnosti, odluku o implementaciji inaktivacije patogena treba doneti obazrivo, imajući u vidu troškove, vreme i izvore potrebne za implementaciju sistema. Za zemlje koje već nisu prethodno primenjivale patogenu inaktivaciju u krvnim komponentama, brza implementacija je veliki zadatak sa brojnim rizicima. Sigurno je da tokom prvih nekoliko meseci pandemije patogena inaktivacija može da obezbedi prvu liniju odbrane od mogućeg transfuzijskog prenosa virusa, kao i smanjenje rezidualnog rizika koinfekcija prilikom primene rekovalessentne plazme u lečenju obolelih od COVID-19 infekcije. Metode, sa druge strane, imaju svoja ograničenja, jer pik viremije kod davaoca može da premaši redukcionu kapacitet sistema, nema univerzalne metode za patogenu inaktivaciju, a postoji i ograničenje u vrsti krvne komponente na koju se sistem može primeniti. Ipak, usred pandemije ili potencijalnog pogoršanja epidemiološke situacije velikih razmera patogena inaktivacija ima vitalnu ulogu u održavanju stabilnih rezervi krvi i bezbedne transfuzije.

## Zaključak

U uslovima COVID-19 pandemije ovlašćene transfuziološke službe treba da obezbede pravovremenu i tačnu komunikaciju sa nacionalnim regulatornim telima, Institutima za javno zdravlje i Kliničkim centrima, da na vreme pripreme plan rada u uslovima pandemije, osiguraju prikupljanje krvi koje zadovoljava kliničke potrebe, održe bezbednost dobrovoljnih davaoca, ali i zaposlenih, i smanje mogućnost prenosa virusa putem transfuzije na najmanji nivo.

Rizik prenosa virusa SARS-CoV-2 putem krvi je mali, ali će naša saznanja biti poboljšana kao virus buđe evoluirao.

Pandemija COVID-19 virusa može biti prevaziđena samo okupljanjem svih društvenih snaga, prevencijom i kontrolom bolesti koje su bazirane na naučnim i stručnim činjenicama, preciznom primenom usvojenih mera i bliskom saradnjom u svim sferama.

## Literatura

- Stanworth SJ, New HV, Apelseth TO, Brunskill S, Cardigan R, Doree C, Germain M, Goldman M, Massey E, Prati D, Shehata N, So-Osman C, Thachil J. Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *Lancet Haematol* 2020; 7: e756-64.
- Allain JP, Bianco C, Blajchman MA, Brecher ME, Busch M, Leiby D, Lin L, Stramer S. Protecting the blood supply from emerging pathogens: the role of pathogen inactivation. *Transfus Med Rev* 2005; 19: 110-26.
- AuBuchon JP. Meeting transfusion safety expectations. *Ann Intern Med* 2005; 143: 537-8.
- COVID-19 global literature on coronavirus disease, 2020. Available at: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>. (Accessed on December 21, 2020).
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
- Cai X, Ren M, Chen F, Li L, Lei H, Wang X. Blood transfusion during the COVID-19 outbreak. *Blood Transfus*. 2020; 18(2): 79-82.
- Chinese Society of Blood Transfusion. Recommendations for blood establishments regarding the novel coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Available at: <http://eng.csbt.org.cn/portal/article/index/id/606/cid/7.html> (Accessed on: December 17, 2020).
- AABB Update: impact of 2019 novel coronavirus and blood safety. Available at: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf>. (Accessed on: December 16, 2020).
- FDA Important information for blood establishments regarding the novel coronavirus Outbreak. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-information-blood-establishments-regarding-novel-coronavirus-outbreak>. (Accessed on: December 16, 2020).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-supply-substances-human-origin.pdf>. (Accessed on: December 20, 2020).
- Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(7): 1631-33.
- Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. Post-donation COVID-19 identification in blood donors. *Vox Sang* 2020; 115(8): 601-2.
- Stanojković Z, Antić A, Vučić M, Mačukanović Golubović L. Preparation, use and clinical efficiency of blood products. *Bilt Transfuziol (Lectures and Abstract Book)* 2018; 63(1-2): 30-3.
- Trivella M, Stanworth SJ, Brunskill S, Dutton P, Altman DG. Can we be certain that storage duration of transfused red blood cells does not affect patient outcomes? *BMJ* 2019; 365: l2320.
- Shah A, Brunskill SJ, Desborough MJ, Doree C, Trivella M, Stanworth SJ. Transfusion of red blood cells stored for shorter versus longer duration for all conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12(12): CD010801.
- Slichter SJ, Bolgiano D, Corson J, Jones MK, Christoffel T, Bailey SL, Pellham E. Extended storage of buffy coat platelet concentrates in plasma or a platelet additive solution. *Transfusion* 2014; 54(9): 2283-91.
- Slichter SJ, Corson J, Jones MK, Christoffel T, Pellham E, Bailey SL, Bolgiano D. Exploratory studies of extended storage of apheresis platelets in a platelet additive solution (PAS). *Blood* 2014; 123(2): 271-80.
- Stanojković Z, Antić A, Stanojković M, Jelić M. Primena aditivne solucije za pripremu i čuvanje trombocita. *Bilt Transfuziol* 2014; 60(1-2): 43-5.
- Stolla M, Fitzpatrick L, Gettinger I, Bailey SL, Pellham E, Christoffel T, Slichter SJ. In vivo viability of extended 4°C-stored autologous apheresis platelets. *Transfusion* 2018; 58(10): 2407-13.
- Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 2010; 362(7): 600-13.
- Klein HG. Pathogen Inactivation: Beyond the Consensus Conference. Toronto, Canada 2009.
- Antić A, Stanojković Z, Mačukanović-Golubović L, Jelić M. Ispitivanje faktora koagulacije u zamrznutoj svežoj plazmi inaktivisanoj primenom riboflavina i ultravioletnog zračenja. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(1): 22-6.
- Allain JP, Bianco C, Blajchman MA, Brecher ME, Busch M, Leiby D, Lin L, Stramer S. Protecting the blood supply from emerging pathogens: the role of pathogen inactivation. *Transfus Med Rev* 2005; 19: 110-26.
- Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev* 2020; 34(2): 75-80.
- Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(7): 1631-3.
- Keil SD, Ragan I, Yonemura S, Hartson L, Dart NK, Bowen R. Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in plasma and platelet products using a riboflavin and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Vox Sang* 2020; 115(6): 495-501.



# Ispitivanje funkcije trombocita i primena rotacijske tromboelastometrije u cilju racionalizacije hemoterapije tokom revaskularizacije miokarda i hirurškog tretmana srčanih zalistaka

## Testing of platelet function and application of rotary thromboelastometry in order to rationalize chemotherapy during myocardial revascularization and surgical treatment of heart valves

Danijela Vuković<sup>1</sup>, Tanja Živković<sup>1</sup>, Milena Todorović<sup>2</sup>, Branko Čalija<sup>1</sup>, Petar Vuković<sup>1</sup>, Bela Balint<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Klinika za hematologiju KCS, Beograd, Srbija

<sup>3</sup>Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd, Srbija

### Apstrakt

Primenom intraoperativnog spasavanja krvi/eritrocita (ISK/E) u rutinskom radu, racionalizovanom upotrebo alogenih hemoproducata i hemostatski aktivnih medikamenata – a na osnovu nalaza monitoringa „point-of-care” (POC) – moguće je doprineti boljoj dijagnostici i proceni rizika i terapiji obilnih krvarenja, uz redukciju perioperativnog morbiditeta i mortaliteta kod kardiohirurških bolesnika.

Ova studija je realizovana prospektivnom analizom funkcije trombocita metodom „multiple platelet function analyzer” (MEA; primena Multiplate) sistema i ispitivanjem hemostaze rotacijskom tromboelastometrijom (ROTEM) tokom i neposredno posle revaskularizacije miokarda i hirurškog tretmana valvula u IKVB „Dedinje” za šestogodišnji periodu kod 1021 bolesnika, odabranih metodom slučajnog izbora.

Cilj studije je bio procena uticaja primene ISK/E i hemostatskih lekova – indikovanih na osnovu rezultata ispitivanja broja i funkcije trombocita (Multiplate) i monitoringa hemostaze (ROTEM) u odnosu na transfuziju alogenih hemoproducata – na pojavu krvarenja, efekat tretmana i klinički ishod kod bolesnika.

U perioperativnom periodu, ukupno 617 (60,4%) bolesnika je tretirano samo reinfuzijom ISK/E. Ostali bolesnici (404; 39,6%) primali su i alogene hemoproducete. Njih 391 (38,3%) su zbrinuti (uz ISK/E) transfuzijom jedne do tri jedinice alogenih eritrocita. Politransfundovnih (tipično 10–15 jedinica) bolesnika je bilo svega 13 (1,3%). Broj kardiohirurških reintervencija zbog krvarenja je iznosio svega 2,5%.

U zaključku, primena strategije ISK/E predstavlja efikasan i bezbedan (redukcija imunski-posredovanih komplikacija i rizika prenosa hematogenih bolesti) terapijski pristup. Monitoringom MEA/ROTEM i implementacijom algoritma sавremenog transfuzijskog tretmana, moguće je statistički značajno redukovati korišćenje alogene hemoterapije. Primena alogenih eritrocita je opravdana samo onda kada su iscrpljene

### Abstract

Using intraoperative salvage of blood/erythrocytes (ISB/E) in the practice, rationalized application of allogeneic blood products and hemostatic-active drugs - based on “point-of-care” (POC) monitoring findings - it is possible to improve diagnosis and evaluate of transfusion hazards and increase efficacy of therapy of patients with excessive bleedings, with reduction of perioperative morbidity and mortality in cardiac surgery. This study was performed as a prospective analysis of platelet function using “multiple platelet function analyzer” (MEA; by Multiplate) system and examination of hemostasis by rotational thromboelastometry (ROTEM) during and immediately following myocardial revascularization and surgical treatment of valves in the Institute of Cardiovascular Diseases “Dedinje” for six years period for therapy of 1021 random selected patients.

The study aim was to evaluate the influence of ISB/E and hemostatic drugs – indicated based on the results of platelet count and function (Multiplate) and hemostasis monitoring (ROTEM) in compared to allogeneic transfusions – on the incidence of bleedings, treatment efficiency and overall clinical outcome.

In the perioperative period, a total of 617 (60.4%) patients were treated with ISB/E reinfusion only. Other patients (404; 39.6%) received allogeneic blood components too. Total 391 of them (38.3%) were treated (together by ISB/E) with transfusion of one to three units of allogeneic red blood cells (RBCs). There were only 13 (1.3%) polytransfused (typically 10 - 15 units) patients. The rate of cardio-surgical reinterventions due to bleeding was only 2.5%.

In conclusion, the application of the ISB/E strategy represents an effective and safe (reduced immune-mediated complications and risk of disease transmission) therapeutic approach. By monitoring MEA/ROTEM and implementation the algorithm of current transfusion therapy, it is possible to reduce significantly of allogeneic blood component therapy. The use



sve mogućnosti autologne transfuzije i farmakološke hemostatske terapije.

**Ključne reči:** krvarenje, hemoprodukti, kardiohirurgija, Multiplate, ROTEM

of allogeneic RBCs is justified only when the possibilities of autologous transfusion and pharmacological hemostatic therapy have been exhausted.

**Key words:** bleeding, blood components, cardio-surgery, Multiplate, ROTEM.

## Uvod

Kardiovaskularne intervencije pripadaju grupi operacija sa visokim rizikom, prvenstveno zbog rizika od obilnih krvarenja, ali i drugih komplikacija u toku i posle operacije. Rizik od krvarenja prvenstveno je povezan sa efektom primjenjenih antiagregacijskih lekova, ali i drugim faktorima (1–6). Antiagregacijski lekovi, kao što su: acetil salicilna kiselina (ASK), inhibitori receptora za adenosin difosfat (ADP) i inhibitori receptora glikoproteina (GP)IIb/IIIa, primjenjuju se u cilju redukcije rizika od tromboze pre i tokom intervencija. Zbog te-sne povezanosti primene antiagregacijske terapije i ekscesivnih krvarenja u toku ili posle intervencije, u preoperativnoj pripremi kardiohirurških procedura, potrebno je kontrolisati broj i funkciju trombocita, istovremeno sa ostalim hematološkim, hemostaznim i biohemijskim analizama (2–3).

S obzirom na individualni odgovor bolesnika na primenu uobičajenih doza antiagregacijskih lekova, a sa ciljem personalizovanog terapijskog pristupa i optimizacije doze i vrste leka ili kombinovanje lekova – poslednjih nekoliko godina sve više se, za praćenje efekata antiagregacionih lekova, primjenjuju specifični testovi za ispitivanje funkcije trombocita.

U terapiji intenzivnih krvarenja izazvanih poremećajima hemostaze, u nedostupnosti monitoringa „point-of-care” (POC), godinama unazad, upotreba plazme, krioprecipitata i trombocita zavisila je od individualne procene kliničara, a ne od laboratorijskih parametara – koji mogu da budu i nepouzdani u stanjima, kao što je hipotermija i hemodilucija. Primena komponenata krvи empirijski, „iskustveno” ili „na slepo”, može rezultovati velikim brojem neopravdanih transfuzija, čime se bolesnici izlažu višestrukim rizicima, a njihovo produženo lečenje utiče na sveukupno povećanje troškova (7). Danas se smatra da za racionalizovanu primenu hemoprodukata, ispitivanje i identifikacija „prediktivnih faktora” ekscesivnih krvarenja, ali i razgraničenja hirurškog od nehirurškog krvarenja – od velike je koristi primena monitoringa POC (8–10).

Cilj ovog rada je evaluacija perioperativnog ispitivanja funkcije trombocita (upotrebom Multiplate) i analize hemostaze rotacijskom tromboelastometrijom (ROTEM) radi procene stepena rizika od krvarenja kod bolesnika – posebno kod onih koji su preoperativno primali antiagregacijske i/ili hemostazno aktivne medikamente – a kojima se planira revaskularizacije miokarda (koronarna bajpas hirurgija) i/ili operacija srčanih zalistaka (hirurški tretman valvula).

## Materijal i metode

Ovo prospektivno istraživanje je sprovedeno praćenjem standardnih koagulacijskih testova, testiranja funkcije trombocita (Multiplate) i testova hemostaze (Rotem) u perioperativnom periodu kod bolesnika lečenih u Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje (IKVB Dedinje). Istraživanjem su obuhvaćeni bolesnici ( $n = 1021$ ; odabrani metodom slučajnog izbora) koji su planirani za kardiohirurški tretman. U studiju nisu uključeni bolesnici koji su operisani po urgentnom (nelektivnom) postupku, zbog nemogućnosti da se na osnovu dobijenih hemostatskih parametara operacija odloži, niti da se promtno i adekvatno koriguju uočeni poremećaji.

Ispitanici su grupisani po uzrastu u tri grupe: a)  $< 50$  godina; b) 50–70 godina; c)  $> 70$  godina. Po vrsti kardiohirurške intervencije bolesnici su razvrstane u dve grupe: a) prva – revaskularizacija miokarda („coronary artery bypass grafting” – CABG) i b) druga – istovremena revaskularizacija miokarda i hirurški tretman valvula („heart valve surgery” – HVS); ovi su označeni kao grupa CABG+HVS.

Na osnovu pristupa i vrste transfuzijskog tretmana, formirane su dve grupe: a) bolesnici koji su tretirani jedino autolognom transfuzijom (AT; intraoperativno spašavanje krvi/eritrocita – ISK/E) – bez primene alogenih eritrocita („netransfundovani bolesnici”) i b) bolesnici koji su uz autolognim, lečeni i alogenim hemoproduktima (transfundovani sa 1–3 jedinice alogenih eritrocita). Posebnu (praktično zanemarujuću podgrupu; ukupno 1,3%) su činili politransfundovani bolesnici (primena više od tri jedinice alogenih eritrocita, uz autologni transfuzijski tretman).

Kvantifikacija trombocita (kompletna krvna slika) je izvedena citometrijski korišćenjem aparata Advia-2120 (Bayer, Germany). Prema broju trombocita u perifernoj krvi, bolesnici su takođe razvrstani u četiri grupe: a)  $\leq 75 \times 10^9/L$ ; b)  $75–100 \times 10^9/L$ ; c)  $100–130 \times 10^9/L$ ; d)  $\geq 130 \times 10^9/L$ .

Za ispitivanje funkcije trombocita u perioperativnom periodu korišćen je metod „multiple platelet function analyzer” (MEA) – tj. testiranja ASPI, ADP i TRAP – korišćenjem aparata Multiplate (Dynabyte-Medical GmbH, Germany). Pomoću MEA, u uzorku heparinizovane cele krvi testirani su parametri funkcije („agregacijski potencijal”) trombocita (neposredno pp uzimanju). Primenjena su četiri testiranja: 1) ASPI test – merenje dejstva acetil salicilne kiseline (ASK; inaktivacija ciklooksigenaze) na funkciju trombocita; 2) ADP

test – procena inhibitornog efekta derivata tienopiridina, tj. antagonista receptora za adenosin difosfat (ADP) – tiklopidin (Ticlodix), klopidozrel (Plavix) i ticagrelor (Brilique) – na funkciju trombocita; 3) COL test – evaluacija kolagenom indukovane agregacije pri ispitivanju spontane funkcije agregabilnosti trombocita; 4) TRAP test – merenje uticaja antagonistika GPIIb/IIIa (inhibicija receptora za fibrinogen i faktor von Willebrand), odnosno broja i fiziološke funkcije trombocita. Treba istaći da je TRAP test nesenzibilan na prethodnu primenu antiegregacijskih medikamenata – ASK i tienopiridina.

Prema nalazima testiranja ASPI, ADP i TRAP, ispitivani bolesnici su razvrstani u po četiri grupe: a) za ASPI test ( $\leq 200$  AUC [„area under the curve” ili „površina ispod krive”]; 200–300 AUC; 300–500 AUC;  $\geq 500$  AUC), b) za ADP test ( $\leq 300$  AUC; 300–500 AUC; 500–900 AUC;  $\geq 900$  AUC) i c) za TRAP test ( $\leq 400$  AUC; 400–600 AUC; 600–900 AUC;  $\geq 900$  AUC).

Za procenu hemostaze (merenje „visokoelastičnih svojstava”, odnosno dinamike nastanka, stabilizacije i lize koagulum) primjenjen je metod ROTEM korišćenjem aparata Rotem-Delta (Pentapharm GmbH, Germany). Primrenom ove aparature, u četiri posebna kanala (uz upotrebu različitih agonista trombocita) izvedeni su eseji (INTEM, EXTEM, FIBTEM, HEPTEM i APTEM) pomoću kojih je bilo moguće otkriti specifična svojstva i poremećaje koagulacije: normalan nazaj, hiperfibrinolizu, efekat heparina/protamina, hipofibrinogenemiju, stepen polimerizacije fibrina, kao i trombocitopeniju. Kod nekih bolesnika, izvedena su i neka „standardna testiranja” hemostaze – kao što su protrombinsko vreme (PT), aktivisano parcijalno protrombinsko vreme (aPTT), aktivisano vreme koagulacije (ACT), kvantifikacija fibrinogena i D-dimera – upotreboom aparata STA-Compact-MAX (Stago, France).

Na osnovu rezultata navedenih testiranja, kardiohirurške procedure ili reintervencije su obavljene po planiranom programu operacija, odnosno bile su privremeno odložene – do ispoljavanja efekta „korektivne” medikamentozne i/ili hemoterapije. Primjenjeni su deficitarni hemostatski aktivni derivati krv i lekovi, među njima i antifibrinolitici (tipično: dezmpresin ili D-amino D-arginin vasopresin – DDAVP). Takođe su poštovani principi strategije racionalizovane upotrebe alogenih hemoproduktata – koncentrovanih trombocita (KT), krioprecipitata, zamrzнуте sveže plazme (ZSP) i drugo.

Dobijeni numerički podaci, dobijeni ovom studijom izraženi su kao absolutni i relativni brojevi (procenti).

Statistička analiza izvršena je primenom ANOVA-testa, koristeći statistički program za PC. Razlike su smatrane statistički značajnim pri vrednosti  $p < 0,05$ .

## Rezultati

U IKVB „Dedinje” za šestogodišnji period ovim ispitivanjem obuhvaćeno je 1021 bolesnika (koji su odabrani metodom slučajnog izbora), a kod kojih su izvedene elektivne kardiohirurške intervencije. Kod bolesnika su evidentirani pol, uzrast, vrsta kardiohirurške intervencije, nalazi testova Multiplate, kod nekih i rezultati ispitivanja ROTEM, kao i vrsta primenjene hemoterapije.

Od 1021 bolesnika, njih 768 (75%) su bili muškog pola, a 253 (25%) žene. Uzrast operisanih bolesnika je bio veoma heterogen – najmlađi bolesnik je imao 27 godina, a najstariji 84 godine. Najveći broj bolesnika – njih 675 (66,1%) – bilo je u starosnoj grupi 50–70 godina, a najmanji je bio broj u grupi uzrasta  $\leq 50$  godina (57 bolesnika ili 6%).

Kod 748 bolesnika urađen je CABG (ugradnja jednog ili više graftova), a kod njih 273 pored toga, izveden je i HVS (CABG+HVS). Distribucija intervencija prema polu i uzrastu bolesnika prikazana je u Tabeli 1.

Tokom kardiohirurških intervencija, a u cilju smanjenja primene alogenih transfuzija, kod svih ispitivanih bolesnika korišćena je strategija autologne transfuzije, odnosno upotreba aparata za intraoperativno spašavanje krvi/eritrocita (ISK/E). Podaci vezani za vrstu hemoterapije, uključujući ISK/E i broj primenjenih jedinica alogenih eritrocita, distribuciju bolesnika po polu, uzrastu i vrsti kardiohirurške intervencije prikazani su u Tabeli 2.

Kao što je vidljivo, zahvaljujući ovom transfuzijskom pristupu, tokom intervencije i/ili neposredno postoperativno 617 (60,4%) bolesnika nije primio alogene hemoprodukte. Ostali bolesnici (404; 39,6%) su pored autolognih, primili su aogene eritrocite (jednu do tri ili više jedinica – politransfundovni) i/ili druge komponente krvi. Od toga, njih 391 (38,3%) su osim ISK/E, zbrinuti su primenom samo jedne do tri jedinice alogenih eritrocita. Politransfundovnih (tipično 10–15 alogenih jedinica) bolesnika je bilo svega 13 (1,3%). Takav tretman je rezultova veoma niskom učestalošću reintervencija zbog obilnih krvarenja (2,5%) u odnosu na izvedene kardiohirurške intervencije.

Procentualne zastupljenosti bolesnika na osnovu ispitivanja funkcije trombocita – preciznije, njihova

**Tabela 1. Distribucija izvedenih intervencija prema uzrastu i polu bolesnika**

Uzrast bolesnika	Muški pol		Ženski pol		Ukupno (%)
	CABG	CABG+HVS	CABG	CABG+HVS	
< 50 god.	45	5	6	1	57 (6)
50–70 god.	424	98	111	42	675 (66)
> 70 god.	116	80	46	47	289 (28)
<b>Ukupno</b>	<b>585</b>	<b>183</b>	<b>163</b>	<b>90</b>	<b>1021 (100)</b>

CABG – revaskularizacija miokarda (coronary artery bypass grafting)

HVS – hirurški tretman valvula (heart valve surgery)

**Tabela 2. Transfuzijsko zbrinjavanje u odnosu na vrstu intervencija, pol i uzrast bolesnika**

Hirurške intervencije	Hemoterapija	Muški pol			Ženski pol			Ukupno
		< 50	50–70	>70	< 50	50–70	>70	
CABG	ISK/E	40 <sup>¶</sup>	335 <sup>¶</sup>	78 <sup>¶</sup>	3	34 <sup>¶</sup>	11	501 <sup>¶</sup>
	1 jedinica	2 <sup>¶</sup>	45 <sup>¶</sup>	17 <sup>¶</sup>	1	37	12	114 <sup>¶</sup>
	2 jedinice	/	33 <sup>¶</sup>	11 <sup>¶</sup>	1	29	12	86 <sup>¶</sup>
	3 jedinice	3 <sup>¶</sup>	10 <sup>¶</sup>	8 <sup>¶</sup>	1	9 <sup>¶</sup>	11	42 <sup>¶</sup>
	PTr	/	1 <sup>¶</sup>	2 <sup>¶</sup>	/	2 <sup>¶</sup>	/	5 <sup>¶</sup>
CABG+HVS	ISK/E	3	61 <sup>¶</sup>	33 <sup>¶</sup>	1	12 <sup>¶</sup>	6	116 <sup>¶</sup>
	1 jedinica	2	12 <sup>¶</sup>	15 <sup>¶</sup>	/	9	7	45 <sup>¶</sup>
	2 jedinice	/	15 <sup>¶</sup>	19 <sup>¶</sup>	/	16	21	71 <sup>¶</sup>
	3 jedinice	/	9 <sup>¶</sup>	9 <sup>¶</sup>	/	5 <sup>¶</sup>	10	33 <sup>¶</sup>
	PTr	/	1 <sup>¶</sup>	4 <sup>¶</sup>	/	/	3	8 <sup>¶</sup>
Ukupno		50	522	196	7	153	93	1021

CABG – revaskularizacija miokarda (coronary artery bypass grafting);

HVS – hirurški tretman valvula (heart valve surgery);

ISK/E – intraoperativno spašavanje krvi/eritrocita;

PTr – politransfundovani;

<sup>¶</sup> signifikantne razlike između ISK/E vs. alogene transfuzijske grupe ( $p < 0,05$ ).

distribucija prema rezultatima ASPI testu, ADP testu i TRAP testu zbirno su prikazane u Tabeli 3.

U tabeli je prikazano da za ASPI test, vrednost  $\leq 300$  AUC utvrđena je kod svega oko jedne trećine (35%) ispitanika. Takav nalaz nije bio udružen sa većim rizikom od krvarenja.

Od 1021 bolesnika, ADP test je izveden kod njih 286 koji su preoperativno uzimali derivate tienopiridina – klopidogrel (Plavix) ili ticagrelor (Brilique). Najveći broj (70%) ovih bolesnika imao je ADP test  $\geq 500$  AUC, što se smatra normalnim vrednostima. Vrednosti ADP testa  $\leq 300$  AUC su verifikovani kod svega 5% bolesnika koji su, međutim, perioperativno uspešno tretirani prime-nom KT.

Postoperativno, kod bolesnika koji su drenirali više od 1000 mL krvavog sadržaja, izvedeni su ADP test i TRAP test (Slika 1c, Tabela 3).

Cilj ADP testiranja je bio provera zaostalog efekta preoperativno datog tienopiridina. S obzirom na to da na rezultat TRAP testiranja ne utiču antiagregacijski medikamenti ASK i/ili tienopiridini, nego broj i fi-

ziološka funkcija trombocita – ovaj test je korišćen u cilju procene spontane funkcije trombocita. Kao što to tabela 3 pokazuje, kod 80% bolesnika rezultat TRAP testiranja je bio  $\geq 600$  AUC.

Najzad, procenzualna zastupljenost bolesnika na osnovu kvantifikacije trombocita u perifernoj krvi prikazana je u Tabeli 4.

Uprkos prisustvu trombocitopenije umerenog stepena 75–100 kod 45%, odnosno  $< 75$  kod 10% bolesnika, kardiohirurške intervencije su izvedene sa rizikom najmanjeg stepena u pogledu hemoragije, među ostalima, zahvaljujući primeni antifibrinolitika i KT (po potrebi). To potvrđuju i veoma niski procenat politransfundovanih (1,3%), odnosno procenat onih bolesnika koji su intraoperativno primali tri jedinice (7,3%) alogenih eritrocita (Tabela 2).

Značaj korišćenja eseja ROTEM u dijagnostici uzroka krvarenja najbolje se vidi iz primera bolesnika koji je pre operacije imao normalne vrednosti krvne slike (broj trombocita  $281 \times 10^9/L$ ), međutim kod koga su zbog krvarenja u toku operacije urađeni ROTEM i MEA. Nalazi ROTEM ukazivali su na deficit fibrinogena i trombocitopeniju, odnosno na hipo- i disfunkciju trombocita. To je vidljivo u Slici 1a i rezultatima MEA testiranja (Slika 1b–c).

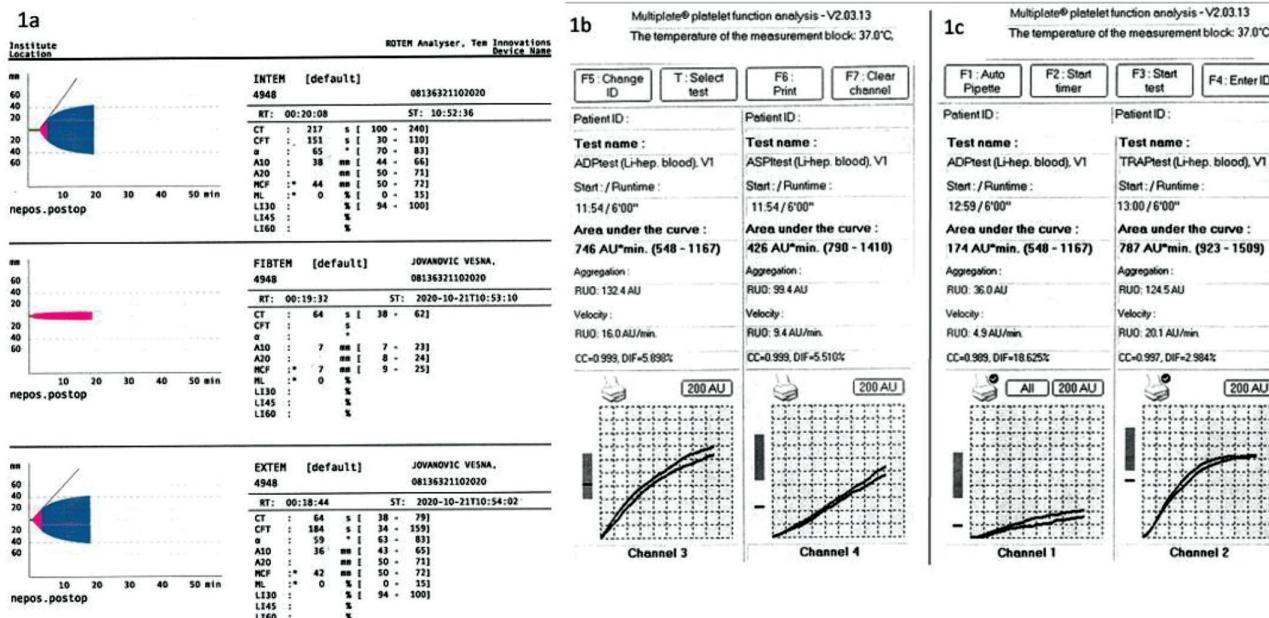
Poremećaji hemograma i hemostaze kod ovog bolesnika korigovani su infuzijom plazme i krioprecipitata i transfuzijom KT.

**Tabela 4. Distribucija bolesnika na osnovu preoperativnog broja trombocita u krvi**

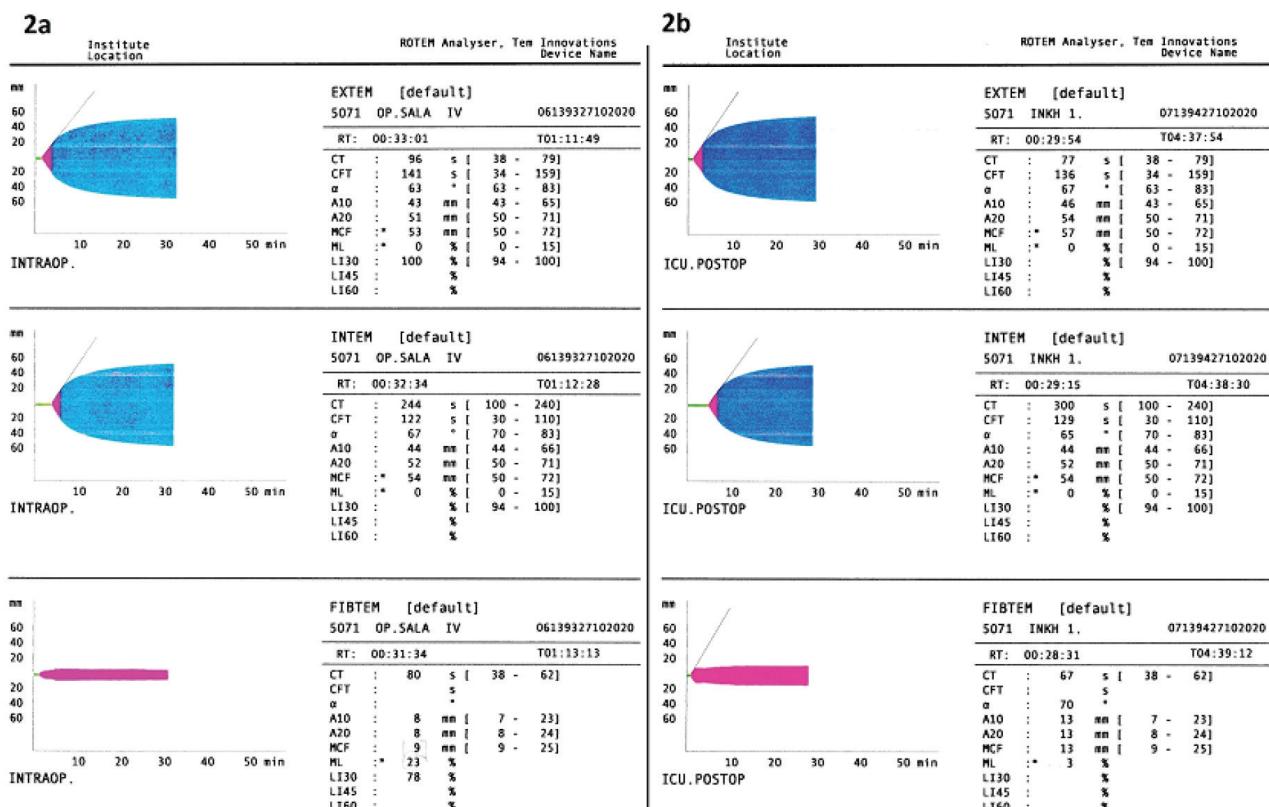
Broj trombocita ( $\times 10^9/L$ )	Kardiohirurški tretirani bolesnici	
	Apsolutni broj	Relativni broj (%)
< 75	102	10%
75–100	459	45%
100–130	255	25%
> 130	205	20%
Ukupno	1021	100%

 $\Sigma_n$  = ukupan broj bolesnika po grupama;

AUC – površina ispod krive (area under the curve)



Slika 1a-c. Rezultati ispitivanja bolesnika primenom aparata Rotem-Delta – izmenjen nalaz u eseju FIBTEM (a) i upotreboom sistema Multiplate – fiziološki ili minimalno izmenjeni ADP test i ASP test (b), odnosno bitna redukcija aktivnosti trombocita u ADP testu, uz relativno očuvani rezultat TRAP testa (c)



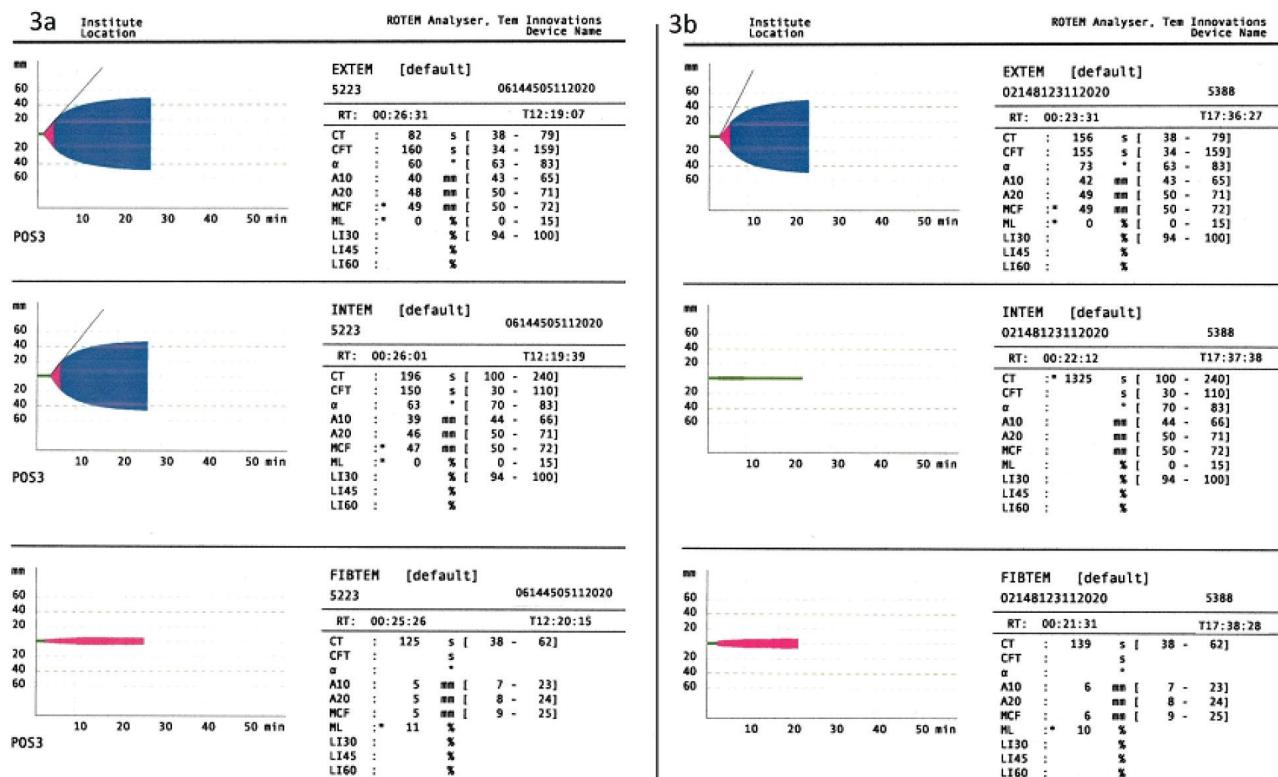
Slika 2a-b. Rezultati ispitivanja pomoću Rotem-Delta: trombocitopenija – eseji INTEM i EXTEM (a) i prikaz dejstva antifibrinolitika – FIBTEM (b)

Kod bolesnika koji je intenzivno krvario neposredno postoperativno, urađeni su eseji ROTEM. Dobijeni nalaz u eseju FIBTEM (Slika 2a), ukazao nam je da je glavni razlog krvarenja pojačana fibrinoliza.

Krvarenje kod njega zaustavljen je upotreboom antifibrinolitika, a postignuta redukcija fibrinolize potvrđeno je ponavljanjem eseja FIBTEM (Slika 2b).

Kod dva odabranih bolesnika ilustrovan je defekat u eseju FIBTEM (kao što je to vidljivo u Slici 3a-b), zbog čega je primenjena nadoknada infuzijom kriopreципитата.

Osim toga, kod drugog (od ova dva) bolesnika, koji je intenzivno krvario i dalje, pomoću eseja INTEM utvrđeno je da je uzrok hemoragije zaostali efekat he-



Slika 3a-b. Rezultati ispitivanja pomoću Rotem-Delta: smanjene vrednosti u esejima FIBTEM (a i b) i zaostali efekat heparina u esaju INTEM (b)

parina (Slika 3b) – zbog čega je dat njegov antagonist, protamin sulfat.

## Diskusija

Broj kardiohirurških intervencija, koje su poznate po obimnim krvarenjima i velikom potrošnjom alogenih komponenata krvi, u stalnom je porastu, pri čemu su operacije sve kompleksnije, a bolesnici u sve starijem životnom dobu (1–6). Na incidencu krvarenja u toku i nakon kardiohirurške intervencije, utiču: korišćenje vantelesnog krvotoka, hemodilucija, hipotermija, acidozna, hipokalcemija, smanjeni broj i/ili poremećena funkcija trombocita (posebno bolesnici preoperativno tretirani antiagregacijskim lekovima), hiperfibrinoliza, urođeni i/ili stечeni poremećaji hemostaze i drugo (1, 4–7, 11, 12).

Broj i funkcija cirkulišućih trombocita se značajno snižava aktivacijom na veštačkim površinama sistema za vantelesni krvotok i oksigenaciju krvi (VTK), zbog čega mogu biti odgovorni za nastanak perioperativnog krvarenja (13–16). Dixon i saradnici su ukazali na značaj krvarenja preko torakalnih drenova posle kardiohirurških zahvata, kao snažnog i nezavisnog prediktora mortaliteta kod ovih bolesnika (5). Nadoknada sa velikim zapreminama tečnosti i alogenim hemoproductima izlaže bolesnike višestrukim rizicima od hemodilucije, acidoze, hipotermije, infekcije, inflamacije, senzitizacije, preopterećenja volumena, transmisije virusa, itd. Zbog ovoga, u moguće komplikacije, pored

krvarenja i tamponade ubrajamo infekciju, bubrežnu insuficijenciju, neurološke poremećaje i oštećenje respiratorne funkcije (1–5, 17–19).

Na osnovu više radova, a posebno rada Hessela i saradnika, razvila se strategija ciljanog i racionalizovanog transfuzijskog lečenja kod poremećaja hemostaze, uz obaveznu diferencijaciju hirurškog od nehirurškog (mikrovaskularnog) krvarenja (20, 21). Shore-Lesserson i Anderson su pokazali da se na osnovu preoperativnog ispitivanja funkcije trombocita sa kvantifikovanjem stepena inhibicije moguće je planirati pravovremeno izvođenje hirurške intervencije, uz obustavu uzimanja antiagregacijskih lekova da bi funkcija trombocita bila korigovana. Ovi autori su pokazali i da je, u grupi bolesnika podvrgnutih kardiovaskularnim intervencijama, kod kojih je transfuzijska terapija sprovedena na osnovu nalaza monitoringa POC, značajno smanjen broj onih kod kojih je primenjena ZSP, u odnosu na grupu bolesnika kod kojih je sprovedena „rutinska“ transfuzijska terapija na osnovu konvencijalnih skrining testova hemostaze (22).

Uvođenje monitoringa POC u praktični rad omogućilo je da se, na osnovu dobijenih nalaza, može objektivno laboratorijski pratiti proces hemostaze *in vivo* i veoma precizno differentovati hirurško od nehirurškog krvarenja. Na osnovu dobijenih nalaza moguće je u roku od 20 do 30 minuta ordinirati odgovarajuću transfuzijsku i farmakološku terapiju – ili pristupiti hirurškoj reintervenciji (6, 23–25). Nakon transfuzije KT kod bolesnika koji su imali veliko krvarenje tokom i posle operacije može se proveriti efekat transfundovanih trombocita i primenjenih hemostatika (10, 12, 26–28).

U terapijskom zbrinjavanju perioperativnog i postoperativnog krvarenja, u prvi red odbrane se ubrajaju antifibrinolitici i fibrinogen (koncentrat fibrinogena, krioprecipitat ili koncentrat potrombinskog kompleksa – PCC) kada su ordinirani na osnovu monitoringa POC.

Monitoring funkcije trombocita u perioperativnom periodu je važan vodič za transfuziju KT, što omogućava smanjenje broja nepotrebnih transfuzija krvnih komponenti, smanjenje ukupnih troškova lečenja i smanjenje morbiditeta i mortaliteta posle operacija na srcu (12, 24, 26, 29–33).

U našoj ustanovi usvojena je strategija transfuzijskog zbrinjavanja, koja uključuje i primenu hemostatski aktivnih medikamenata na osnovu monitoringa ROTEM i/ili MEA. Ova poslednja testiranja se koriste i za preoperativnu procenu efekata antiagregacijskih lekova. Po pravilu, operativni zahvati su bili odloženi dva do tri dana kod bolesnika, kod kojih su vrednosti ASPI testa bile  $\leq 200$  AUC, odnosno ADP testa  $\leq 300$  AUC. Za bolesnike kod kojih hirurška intervencija nije mogla biti odložena, bilo je potrebno obezbediti jedinice KT, čija transfuzija je bila indikovana na osnovu spomenutih testiranja.

Nalazi MEA koji su ukazivali na poremećaje funkcije trombocita u većini slučajeva rešeni primenom hemostatskih medikamenata, a ne nadoknadnom hemoterapijom. Lekova iz spomenute grupe su bili: a) sintetski antifibrinolitici (epsilon aminokaprionska kiselina i traneksamična kiselina) i b) desmopresina ili DDAVP. Njihova aplikacija je bitno doprinela uklanjanju negativnih efekata (adhezija ćelija sa sledstvenom redukcijom njihovog broja u cirkulaciji) veštackih plastičnih materijala u aparaturi za VTK i vlakana u oksigenatoru. Zahvaljujući primeni hemostatski aktivnih medikamenata, potrebe za transfuzijama krvnih komponenti smanjene su u većini operacija.

Kao što je već istaknuto, primjenjeni monitoring POC i preduzete transfuzijske i medikamentozne mere do prinjele su do značajnog smanjenja broja neophodnih reintervencija zbog krvarenja – na oko 2,5%, uz redukciju i učestalošću mortaliteta 3,5% – što je komparabilno i sa rezultatima iz literature (5–7).

Nakon uvođenja monitoringa ROTEM, a na osnovu eseja EXTEM i FIBTEM, u većini slučajeva se pokazalo da ZSP nije hemoproductat izbora za zbrinjavanje krvarenja (nedovoljna koncentracije fibrinogena). Smatra se da bi primena ZSP bila opravdana kao alternativa za korišćenje koncentrata potrombinskog kompleksa (PCC) samo slučaju kada bi vrednost CT u eseju EXTEM bio duži od 90 sekundi, odnosno CT u eseju HEPTEM bio duži od 280 sekundi. Zato, na osnovu monitoringa ROTEM i rezultata u esejima EXTEM i FIBTEM, danas je indikovana primena preparata fibrinogena ili krioprecipitata (doza od 1–2 jedinice/kg telesne mase bolesnika). Efikasnost primanjene krioprecipitata može biti potvrđena ponavljanjem eseja EXTEM i FIBTEM. Očekivani nalaz je proširenje parabole u eseju FIBTEM do optimalnih 15–20 mm (12, 13, 21, 24).

U grupi ispitanih bolesnika u našoj ustanovi bilo je tri puta više bolesnika muškog pola u poređenju sa

procentom žena – što se značajno razlikuje od njihovog učešća u opštoj populaciji, utvrđenog popisom stanovništva 2011. godine u Srbiji (34). Međutim, distribucija bolesnika prema polu u skladu sa učestalošću kardiovaskularnih bolesti po polu – veća proporcija muškaraca u odnosu na žene u premenopauzi, a slična ili veća kod žena u postmenopauznoj životnoj dobi (preko 50 godina) (35).

U našoj studiji u grupi  $\leq 50$  godina uzrasta, bilo je 2,8% od ukupnog broja operisanih žena i 6,5% od ukupno operisanih muškaraca. U grupi operisanih bolesnika od 50–70 godina, bilo je 68% muškaraca i 60,5% žena, a u grupi  $\geq 70$  godine života bilo je 25,5% muškaraca i 36,8% operisanih žena.

Uzrast operisanih bolesnika je takođe u skladu sa učestalošću kardiovaskularnih bolesti po starosnim grupama u stanovništvu (35). Najveći broj elektivno operisanih bolesnika, bilo je uzrasta 50–70 godina. U retrospektivnoj studiji Nemačkih autora (4) takođe je uvedljivo najveći broj operisanih bio uzrasta 50–71 godina.

Od 1021 bolesnika kod 748 urađena je samo CABG, dok je kod ostalih 273 bolesnika izvedena je kombinovana intervencija CABG+HVS. Jedna od veoma bitnih razlika između CABG i CABG+HVS operacija bila je u dužini trajanja VTK – zbog čega je rizik od postoperativnog krvarenja bio veći u grupi CABG+HVS. Najveći broj CABG intervencija (535) i CABG+HVS intervencija (140) urađeno je kod bolesnika uzrasta 50–70 godina.

Razlika po polu u grupi CABG  $\geq 70$  godina bila je u skladu sa razlikama u ukupnom broju operisanih bolesnika; u grupi CABG+HVS ovaj odnos je bio izmenjen, sa većim učestalošću ispitnika ženskog pola.

Kod intervencija CABG 77,4% bolesnika muškog pola, a 29,4% žena je operisano bez primene alogene hemoterapije. U grupi CABG+HVS 53% bolesnika muškog pola i 21,1% žena, takođe nisu primali alogene komponente krvi. Naime, ovi bolesnici su zbrinuti isključivo autolognim transfuzijama – što je za kardiohirurške intervencije impozantan rezultat. Najzad, jasno je uočljiva razlika u transfuzijskom zbrinjavanju bolesnika muškog i ženskog pola. Naime, uz reinfuziju ISK/E, značajno veći procenat žena je zbrinut i primenom alogenih eritrocita, što je posledica češće pojave preoperativne anemije kod žena, u poređenju sa muškarcima.

## Zaključak

Implementacija algoritma savremenog transfuzijskog zbrinjavanja, bazirane na nalazima monitoringa ROTEM/MEA u perioperativnom periodu, omogućava statistički značajno smanjenje hemoterapije kod kardiohirurških bolesnika. Primena ISK/E predstavlja efikasno i bezbedno (u imunskom i transmisijском pogledu) transfuzijsko lečenje. Primena alogenih hemoproductata opravdana je samo onda kada su iscrpljene sve mogućnosti autologne transfuzije i farmakološke hemostatske terapije.

## Literatura

1. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007; 116: 2544-52.
2. Despotis G, Avidan M, Eby C. Prediction and management of bleeding in cardiac surgery. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 111-7.
3. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 270-382.
4. Geissler RG, Rotering H, Buddendick H, Franz D, Bunzemeier H, Roeder N, et al. Utilisation of blood components in cardiac surgery: A single-centre retrospective analysis with regard to diagnosis-related procedures. *Transfus Med Hemother* 2015; 42: 75-82.
5. Dixon B, Santamaria JD, Reid D, Collins M, Rechnitzer T, Newcomb AE, et al. The association of blood transfusion with mortality after cardiac surgery: cause or confounding. *Transfusion* 2013; 53: 19-27.
6. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH, et al. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1780-90.
7. Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, Grayson AD, Jackson M, Desmond MJ, et al. Effect of perioperative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 592-8.
8. Scharbert G, Auer A, Kozek-Langenecker S. Evaluation of the platelet mapping assay on rotational thromboelastometry ROTEM. *Platelets* 2009; 20: 125-30.
9. Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NKJ. Effect of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit Care* 2014; 18: 518.
10. Ferreiro JL, Sibbing D, Angiolillo DJ. Platelet function testing and risk of bleeding complications. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1128-35.
11. Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C, Jilma B, Maurer G, Delle-Karth G, et al. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: The MADONNA study. *Int J Cardiol* 2012; 167: 2018-23.
12. Weber CF, Dietrich W, Spannagl M, Hofstetter C, Jambor C. A point-of-care assessment of the effects of desmopressin on impaired platelet function using multiple electrode whole-blood aggregometry in patients after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2010; 110: 702-7.
13. Mammen EF, Koets MH, Washington BC, Wolk LW, Brown JM, Burdick M, et al. Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery. *Semin Thromb Hemost* 1985; 11: 281-92.
14. Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 2010; 113: 1205-19.
15. Ternström L, Radulovic V, Karlsson M, Baghaei F, Hyllner M, Bylock A, et al. Plasma activity of individual coagulation factors, hemodilution and blood loss after cardiac surgery: A prospective observational study. *Thromb Res* 2010; 126: e128-33.
16. Tschoepe D, Schultheiss HP, Kolarov P, Schwippert B, Dannehl K, Nieuwenhuis HK, et al. Platelet membrane activation markers are predictive for increased risk of acute ischemic events after PTCA. *Circulation* 1993; 88: 37-42.
17. Kovač M, Balint B, Bogdanović G. Bazična i klinička transfuziologija. Beograd: Medicinski fakultet; 2020.
18. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 131-8.
19. van Straten AH, Kats S, Bekker MW, Verstappen F, ter Woorst JF, van Zundert AJ, et al. Risk factors for red blood cell transfusion after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 413-7.
20. Hessel EA 2nd, Levy JH. Guidelines for perioperative blood transfusion and conservation in cardiac surgery: lessons and challenges. *Anesth Analg* 2010; 111: 1555-9.
21. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: Value of "bedside" thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 1052-7.
22. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA, et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 312-9.
23. Anderson L, Quasim I, Soutar R, Steven M, Macfie A, Korte W. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfus Med* 2006; 1: 31-9.
24. Goerlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Calatayud AAP, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol* 2019; 72: 297-322.
25. Balint B, Pavlovic M, Ostojic G, Vučetić D, Todorović M. Improved cytoreductive potential of plateletapheresis in treatment of symptomatic thrombocytosis: A single center study. *Vojnosanit Pregl* 2019; 76: 559-60.
26. Reece MJ, Klein AA, Alviz EA, Hastings A, Ashwort A, Freeman C, et al. Near-patient platelet function testing in patients undergoing coronary artery surgery: a pilot study. *Anesthesia* 2011; 66: 97-103.
27. Paniccia R, Antonucci E, Maggini N, Romano E, Gori AM, Marcucci R, et al. Assessment of platelet function on whole blood by multiple electrode aggregometry in high-risk patients with coronary artery disease receiving antiplatelet therapy. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 834-42.
28. Spiess BD, Tuman KJ, McCarthy RJ, DeLaria GA, Schillo R, Ivankovich AD. Thromboelastography as an indicator of postcardiopulmonary bypass coagulopathies. *J Clin Monit* 1987; 3: 25-30.
29. Görlinger K, Jambor C, Hanke AA, Dirkmann D, Adamzik M, Hartmann M, et al. Perioperative coagulation management and control of platelet transfusion by point-of-care platelet function analysis. *Transfus Med Hemother* 2007; 34: 396-411.
30. Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Boden A, Froemke C, Piepenbrock S, Calatzis A, et al. Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 168-75.
31. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-Care Testing: A prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; 117: 531-47.
32. Solomon C, Hartmann J, Osthaus A, Schöchl H, Raymondos K, Koppert W, et al. Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery in relation to preoperative point-of-care assessment of platelet adhesion and aggregation. *Platelets* 2010; 21: 221-8.
33. Greinacher A, Kiefel V, Klüter H, Kroll H, Pötzsch B, Riess H. Recommendations for platelet transfusion by the Joint Thrombocyte Working Party of the German Societies of Transfusion Medicine and Immunohaematology (DGTH), Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), and Haematology and Oncology (DGHO). *Dutsch Med Wochenschr* 2006; 131: 2675-9.
34. Starost i pol: Popis stanovništva, domaćinstava i stanova 2011 Knjiga 2. Beograd: Republički zavod za statistiku; 2012. [www.popis2011.stat.rs](http://www.popis2011.stat.rs).
35. Ostojić M, Dimković S, Vasiljević Z, Gajić I, Vukčević V, Seferović P, et al. Preporuke za prevenciju ishemiske bolesti srca. Beograd: Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji; 2002. [http://www.azus.gov.rs/wp-content/uploads/2011/02/ishemijska\\_bolest\\_srca.pdf](http://www.azus.gov.rs/wp-content/uploads/2011/02/ishemijska_bolest_srca.pdf)



# Rendgenološki aspekti upale pluća COVID-19

## X-ray aspects of lung inflammation COVID-19

Rade R. Babić<sup>1</sup>, Gordana Stanković-Babić<sup>1,2</sup>, Strahinja Babić<sup>1</sup>, Aleksandra Marjanović<sup>2</sup>, Nenad Govedarović<sup>1,2</sup>, Nevena Babić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinički centar Niš, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

### Apstrakt

Korona virusna bolest 2019 (COVID-19) predstavlja tešku infektivnu bolest respiratornog sistema sa kliničkim znacima teškog akutnog respiratornog sindroma. Uzročnik je koronavirus 2 (SARS-CoV-2). Uobičajeni simptomi upale pluća COVID-19 su povиена telesna temperatura, kašalj, otežano disanje, mialgija, iskašljavanje ispljuvka i grlobolja. Rendgenološka slika upale pluća COVID-19 ima svoje karakteristike i menja se sa evoluiranjem bolesti. Na početku bolesti radiološki nalaz na plućima može da bude uredan ili da se na plućima vizualizuju promene u vidu multiplih magličastih nejasno delineiranih senki, koje nastaju postepeno, diskretno i skromno, da bi u kasnjem stadiјumu bolesti promene uzele maha, napredovale galopirajuće i brzo, sa tendencijom konfluiranja u veće najpre nepravilne krpičaste formacije, zatim prerasle u masivnu nepravilnu senku inteziteta mlečnog stakla da bi na kraju difuzno zahvatile cela pluća – bela pluća. Zapaljenske promene su obično bilateralne, rede jednostrane lokalizacije, pretežno u srednjem ili donjem plućnom polju, na periferiji uz zid grudnog koša i/ili supravfrenično. Cilj rada je da prikaže rendgensku sliku upale pluća COVID-19 i naša iskustva u rendgenološkoj dijagnostici ove bolesti. Materijal rada čine iz filmoteka autora odabrani digitalni rendgenografi pluća i srca i CT pluća sa upalom pluća COVID-19 kod 220 bolesnika, koji su u toku pandemije COVID-19 od aprila do jula 2020. g. bili pregledani u covid rendgenu KC Niš. Rezultati rada prikazani su ilustrativno. Zaključak: Rendgenološke metode pregleda u dijagnostici upale pluća COVID-19 su suverene, dominantne i bez premača, a od presudnog značaja su znanje autora i saradnika i iskustvo stečeno višegodišnjim radom u struci i covid rendgenu.

**Ključne reči:** upala pluća COVID-19, radiološki nalaz, MSCT, digitalni rendgenogram pluća i srca

### Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a severe infectious disease of the respiratory system with clinical signs of severe acute respiratory syndrome. The causative agent is coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Common symptoms of COVID-19 pneumonia are fever, cough, shortness of breath, myalgia, expectoration of sputum and sore throat. The X-ray image of COVID-19 pneumonia has its own characteristics and changes with the evolution of the disease. At the beginning of the disease, the radiological finding in the lungs may be normal or changes may be visualized in the lungs in the form of multiple hazy vaguely delineated shadows, which occur gradually, discreetly and modestly, and in the later stage confluence into larger first irregular patch formations, then they grow into a massive irregular shadow of the intensity of the frosted glass, only to diffusely cover the whole lung. Inflammatory changes are usually bilateral, less often unilateral localization, predominantly in the middle or lower lung field, on the periphery along the chest wall and / or supraventricular. The aim of this paper is to present an X-ray image of COVID-19 pneumonia and our experiences in the X-ray diagnosis of this disease. The material of the paper consists of selected digital radiographs of the lungs and heart and CT of the lungs with pneumonia COVID-19 in 220 patients, which are during the COVID-19 pandemic from April to July 2020. were examined in covid rendgen CC Niš. The results are presented illustratively. Conclusion: The X-ray examination methods in the diagnosis of COVID-19 pneumonia are sovereign, dominant and unrivaled, and the knowledge of the authors and collaborators and the experience gained through many years of work in the profession and co-X-ray are of crucial importance.

**Key words:** COVID-19 pneumonia, radiological finding, MSCT, digital radiograph of the lungs and heart



## Uvod

Korona virusna bolest 2019 (*engleski: Coronavirus disease 2019, COVID-19*) predstavlja tešku zaraznu bolest respiratornog sistema uzrokovana koronavirusom 2 (SARS-CoV-2) sa kliničkim znacima teškog akutnog respiratornog sindroma za koju ne postoji efikasno lečenje ili vakcina (1–27). Sinonimi su: akutna bolest respiratornog sistema 2019-nCov, nova koronavirusna upala pluća, nova upala pluća virusa korona, vuhanjska upala pluća, vuhanjski grip, korona virus.

Izazivač bolesti je virus SARS-CoV-2, koji mikroskopski liči na krunu (corona) zbog izdanaka koji poput šiljaka štrče po spolašnoj konturi virusa (2). Virus SARS-CoV-2 živi u telu slepog miša, a može se naći i u telu zmija. Virus se prenosi sa životinje na čoveka, a kod ljudi kapljičnim putem ili putem bliskog kontakta i putem vazduha. Ulagana vrata mogu biti i oči. Vreme inkubacije je između 2–14 dana; u proseku oko 5 dana (1).

U mikrobiološkom svetu poznata su šest varijeteta koronavirusa koji mogu da uzrokuju bolest kod ljudi. Dva varijeteta koronavirusa dovode do teške upale pluća, koja može da bude fatalna po čoveka, a to su: težak akutni respiratorični sindrom koronavirus (SARS-CoV) i respiratorični sindrom Bliskog Istoka korone infekcije (MERS-CoV). Preostala četiri varijeteta koronavirusa uzrokuju blaže respiratorične upale koje protiču pod kliničkom slikom prehlade (3).

Svoju patogenost koronavirus ispoljava vezujući se za ACE 2 receptore (angiotensin-converting enzyme 2), koji se nalaze u alveolarnim ćelijama, stvarajući angiotenzin (3, 24).

Uobičajeni simptomi COVID-19 su povišena telesna temperatura, kašalj, otežano disanje, mialgija, atralgija, iskašljavanje ispljuvka, grlobolja, gubitak ukusa i mirisa. Ređi simptomi COVID-19 su mučnina, povraćanje, proliv, stezanje u grudima, parestezija, promena svesti i dr (4). Bolesnici COVID-19 mogu da imaju simptome konjuktivitisa, kada se iz konjunktivalne tečnosti može izolovati virus (4, 24).

Kod većine obolelih upala protiče sa blagom kliničkom slikom. Ponekad infekcija može da bude skrivena, bez kliničkih znakova, kada se inficirani bolesnici dobro osećaju – asimptomatski bolesnici. Kod teško obolelih infekcija se manifestuje upalom pluća koja je praćena postepenim otkazivanjem rada pojedinih organa (pluća, bubrezi, srce i dr), kada bolest poprima letalni ishod. Oko 80% inficiranih se oporavi od upale COVID-19, dok jedan od šest inficiranih bolesnika će dobiti težak oblik upale pluća.

Prema težini kliničke slike COVID-19 klasifikuje se u četiri stadijuma:

- Lak: klinički znaci su blagi. Rendgenski nalaz na plućima je u granicama normale i ne ukazuju na pojavu pneumonije.
- Srednje težak: prisutni su simptomi kao što je povišena temperatura. Javljuju se respiratorični problemi, bol u grlu, kašalj sa iskašljavanjem

ispljuvka, gubitak ukusa i mirisa i dr. Rendgenološki se vizualizuju početni znaci pneumonije.

- Težak: kod obolelih se dijagnostikuje ritam disanja  $\geq 30$  udisaja u minuti; saturacija kiseoničkom  $\leq 93\%$  pri mirovanju; parcijalni arterijski pritisak kiseonika ( $\text{PaO}_2$ ) / koncentracija kiseonika ( $\text{FiO}_2$ )  $\leq 300 \text{ mmHg}$ ; rendgenološki se vizualizuju odmakle zapaljenjske promene koje mogu u narednih 24 do 48 sati da progrediraju i da zahvatite više od 50% površine zdravih pluća.
- Fatalan: kod ove grupe kritičnih bolesnika dolazi do otkazivanja rada respiratoričnog sistema, pa je neophodna mehanička ventilacija. Prestaje rad drugih organa, nastaje šok. Neophodan je nadzor i lečenje obolelih u odeljenju intenzivne nege. Rendgenološki se vizualizuju difuzne odmakle upalne promene na plućima tzv. „bela pluća“ (4).

Teški (kritični) bolesnici na osnovu kiseoničnog indeksa i komplijanse respiratoričnog sistema se grupišu u tri podstadijuma:

- Rani:  $100 \text{ mmHg} < \text{kiseonični indeks} \leq 150 \text{ mmHg}$ ; komplijansa respiratoričnog sistema  $\geq 30 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ ; javlja se prestanak rada pluća bez obustave rada drugih organa. Rendgenološki se vizualizuju odmakle zapaljenjske promene. Bolesnik ima velike izglede da se oporavi primenom aktivnih antivirusnih lekova, lekova za sprečavanje citokinske oluje i lekova za ublažavanje simptoma;
- Srednji:  $60 \text{ mmHg} < \text{kiseonični indeks} \leq 100 \text{ mmHg}$ ;  $30 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ ; bolest može da se iskomplikuje blažom ili srednjom disfunkcijom drugih organa. Rendgenološki se vizualizuju odmakle zapaljenjske promene, koje mogu biti udružene sa komplikacijama (pneumotoraks, pleuralni izliv i dr);
- Kasni: kiseonični indeks  $\leq 60 \text{ mmHg}$ ; komplijansa respiratoričnog sistema  $< 15 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ . Rendgenološki se vizualizuju odmakle zapaljenjske promene od mlečnog stakla (engleski: ground glass) preko ludog popločavanja (engleski: crazy paving) do belih pluća. Stanje zahteva upotrebu ekstrakorporalne membranske oksigenacije. Dolazi do otkazivanje nekog od organa. Rizik od smrtnog ishoda je značajno povećan (4).

Smrtnost kod upale pluća COVID-19 javlja se u incidenci od 1–5% obolelih, češće kod ljudi starije životne dobi, obično kod populacije preko 60 godina života, mada se može javiti kod ljudi svih uzrasta od novorođenčeta do starijih, a češće je kod hroničnih bolesnika sa neregulisanom primarnom bolešću kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest, respiratorične bolesti, maligna stanja i dr.

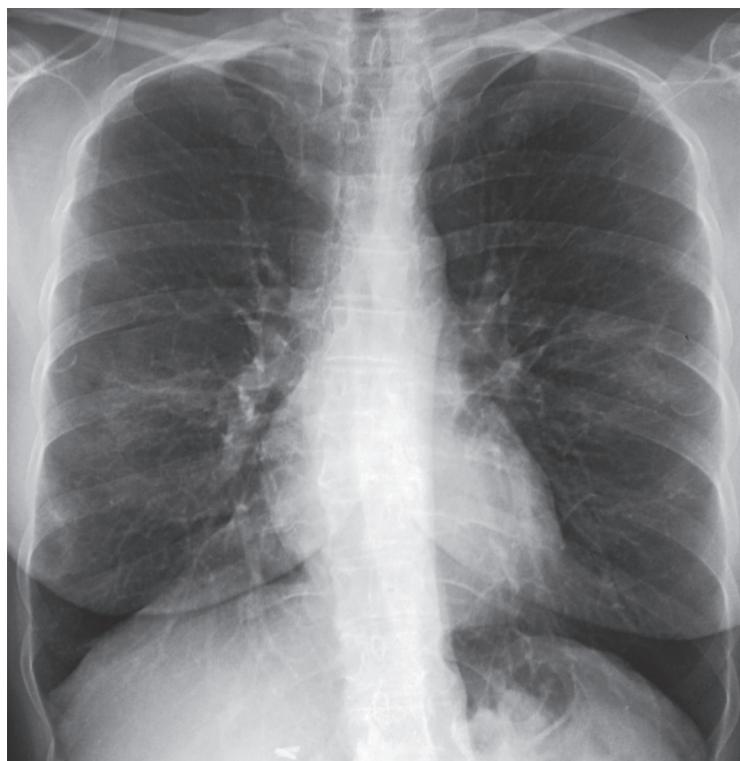
U kineskoj populaciji 55–60% bolesnika sa COVID-19 bili su muškarci starosti između 47 i 59 godina (5). Najmlađa registrovana žrtva od COVID-19 je novorođenče staro 30 sati, rođeno u Vuhanu (Kina), epicentru virusa, 2. februara 2020. godine kod kojeg je korona virus izolovan 30 sati posle rođenja. Majka novorođenčeta je

testirana na korona virus pre porođaj i test je bio pozitivan (26). Za sada se ne zna kako je bolest preneta na novorođenče.

Medicinsko osoblje lečeći i rendgenološki dijagnostikujući obolele od COVID-19 nosi visok rizik od zaraže coronavirus. Kineski dr Li Venlijang iz Vuhana koji je svetsku javnost prvi upozorio na pojavu nove nepoznate virusne upale pluća tragično je preminuo od upale pluća COVID-19 (26). I kod nas su stradari lekari od upale pluća COVID-19, spominjemo neke od njih: prim. dr Miodrag Lazić, hirurg, dr Slavko Pović, radiolog i dr.

Infekcija COVID-19 krenula je iz grada Vuhan (Kina) decembra 2019. g. i proširila se 11. marta 2020. na ceo svet, kada je označena COVID-19 pandemija (korona pandemija). I narod Srbije je oboleo i stradao od infekcije COVID-19. Prvi bolesnik u Srbiji sa infekcijom COVID-19 registrovan je 6. marta 2020. g. u Baćkoj Topoli; bio je to 43-godišnji muškarac koji se vratio sa puta iz Budimpešte. Na dan 29. jul 2020. g. u preko 187 zemalja i teritorija sveta prijavljeno je više od 16,8 miliona ljudi kod kojih je prisutan virus COVID-19, sa letalnim ishodom u preko 662 hiljade obolelih. U Republici Srbiji na isti dan broj preminulih od upale pluća COVID-19 iznosi 551 (25).

O bolesti COVID-19 ne zna se mnogo, a još manje se zna o virusu SARS-CoV-2. Čovečanstvo suočeno sa nepoznatim virusom bilo je primorano da sa trenutno raspoloživim znanjem međusobno sarađuje i združeno uđe u borbu protiv nedovoljno poznate bolesti kako bi združeno došli do pobjede i opstanka čovečanstva (12, 13, 20–23, 26). Kineski narod je bio prvi narod sveta koji se suočio sa ovom bolešću, pa su zato njegova iskustva u prevalenciji, dijagnostici i lečenju od ove opake bolesti daleko ispred svih (4, 18, 19).



**Cilj ovog rada** je da prikaže rendgenološke aspekte upale pluća COVID-19 i naše iskustvo u rendgenološkoj dijagnostici ove teške i opake bolesti.

## Materijal i metoda rada

Materijal rada čine iz filmoteke autora odabrani digitalni rendgenogrami pluća i srca i multislajnski kompjuterizovani tomografi (MSCT) pluća sa upalom pluća COVID-19, kod ukupno 220 bolesnika, koji su u toku pandemije COVID-19, u vremenu od aprila do jula 2020. g. bili hospitalizovani, izolovani i lečeni u covid bolnicama u Nišu i rendgenološki pregledani i dijagnostikovani u covid rendgenu OJ Centar za radiologiju KC Niš (6).

Filmoteku COVID-19 čine digitalni rendgenogrami pluća i srca i multislajnski kompjuterizovani tomografi pluća obolelih od COVID-19 (6).

Digitalni rendgenogrami pluća i srca činjeni su pomoću mobilnih digitalnih rendgen aparata smeštenih u covid bolnicama i digitalnog rendgen aparata i multislajsnog CT aparta locirani u covid rendgenu OJ Centar za radiologiju KC Niš kod mobilnih bolesnika.

Bolesnici sa lakom kliničkom slikom COVID-19 su covid sanitetskim vozilima dovoženi od izolacionih hospitalnih covid bolnica u Nišu do covid rendgenu OJ Centar za radiologiju KC Niš, i istim враћени nazad.

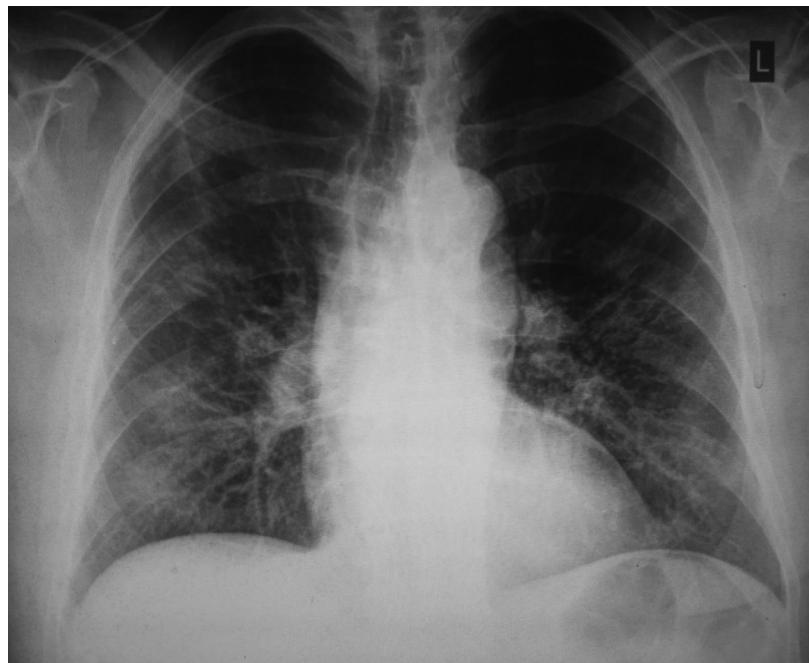
Tokom rada radiološko medicinsko osoblje covid rengena je obavezno nosilo zaštitnu masku, vizir, zaštitne naočare, rukavice, kaljače, kapu, skafander (za osoblje koje je bilo direktno u kontaktu sa obolelicima od COVID-19). Posle učinjenog rendgenološkog pregleda (rendgenografija pluća i srca i multislajnski CT pluća) kontiminirano medicinsko rendgenološko osoblje, rendgen aparati, kasete i radni prostori obavezno su dezifikovani. Kontaminirana zaštitna sredstva za jednokratnu upotrebu (rukavice, kapa, kaljače, zaštitni mantil) odlagana su u za to predviđen kontejner – kontejner za kontaminiranu zaštitnu opremu.

Pored zaštitne opreme od infekcije COVID-19 rendgenološko medicinsko osoblje je obavezno nosilo i zaštitna sredstva od ionizujućeg zračenja.

## Rezultati

Rezultati rada prikazani su ilustrativno.

**Slika 1. Obostrana upala pluća COVID-19.** Digitalni rendgenogram pluća i srca 55-godišnje osobe ženskog pola. Stav: stojeći. Projekcija: PA. Rendgenološki nalaz: Obostrano, više desno, diskretno smanjena transparencija sa naglašenom plućnom šarom i sa nepravilnim nehomogenim nejasno delineiranim magličastim senkama u srednjim plućnim poljima obostrano. Srce urednog položaja, oblika i veličine.



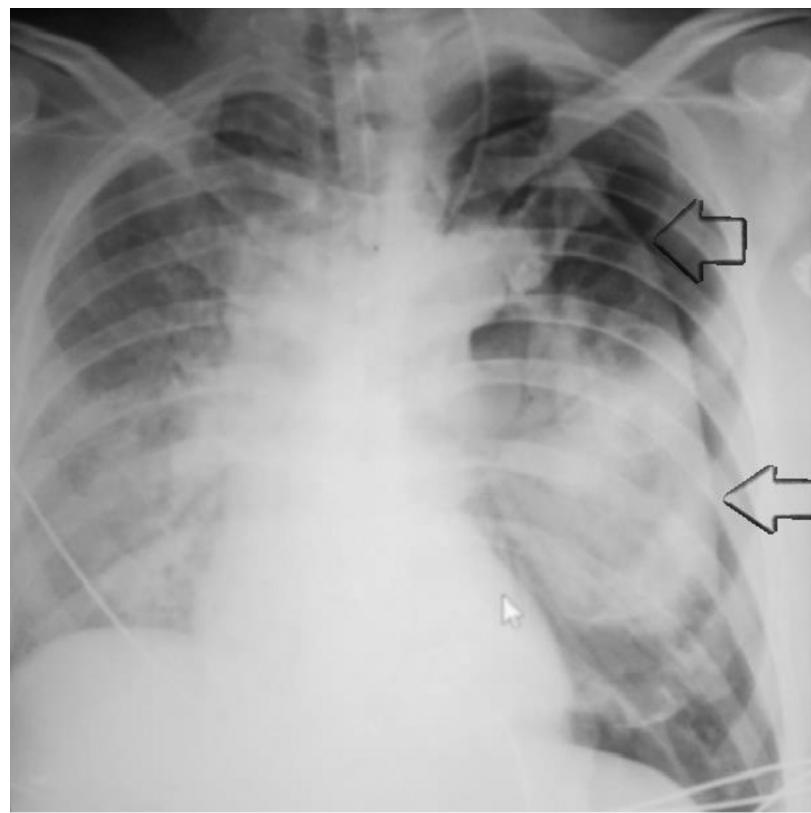
Slika 2. Obostrana upala pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca 50-godišnjeg muškarca. Stav: stojeći. Projekcija: PA. Rendgenološki nalaz: Obostrano, smanjena transparencija srednjih i donjih plućnih polja, sa naglašenom plućnom šarom. Desno u svim plućnim poljima uz zid grudnog koša i suprafrenično multiple nehomogene magličaste nejasno delineirane senke koje se zrakasto šire prema periferiji grudnog koša. Levo u srednjem plućnom polju prema gornjem plućnom polju magličasta nehomogena nejasno delineirana senka koja se zrakasto širi prema zidu grudnog koša i zahvata visceralnu pleuru. Kardiovaskularna senka urednog položaja, oblika, veličine.



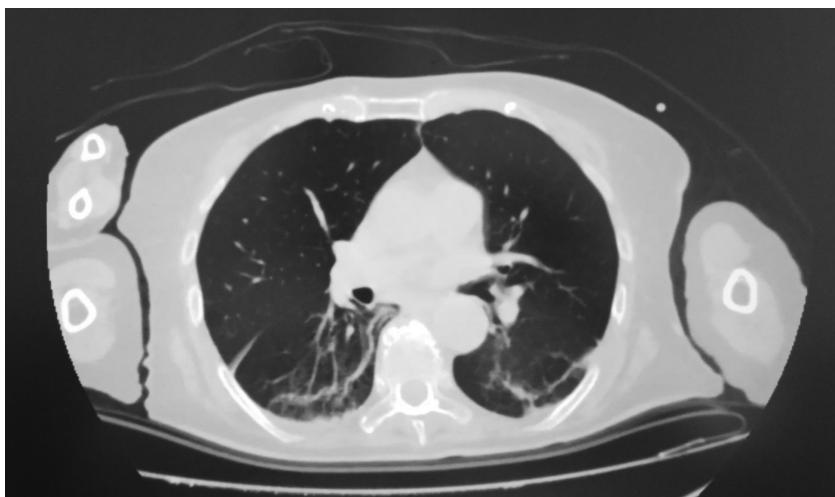
Slika 3. Obostrana upala pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca 46-godišnjeg muškarca. Stav: stojeći. Projekcija: PA. Rendgenološki nalaz: Obostrano, smanjena transparencija srednjih i donjih plućnih polja, sa naglašenom plućnom šarom. Obostrano u srednjem i donjem plućnom polju uz zid grudnog koša i suprafrenično, izrazito desno, multiple nehomogene magličaste nejasno delineirane krpičaste senke, koje na pojedinim mestima konfluiraju u veće nepravilne formacije i zahvataju visceralnu pleura u susedstvu. Kardiovaskularna senka urednog položaja, oblika, veličine.



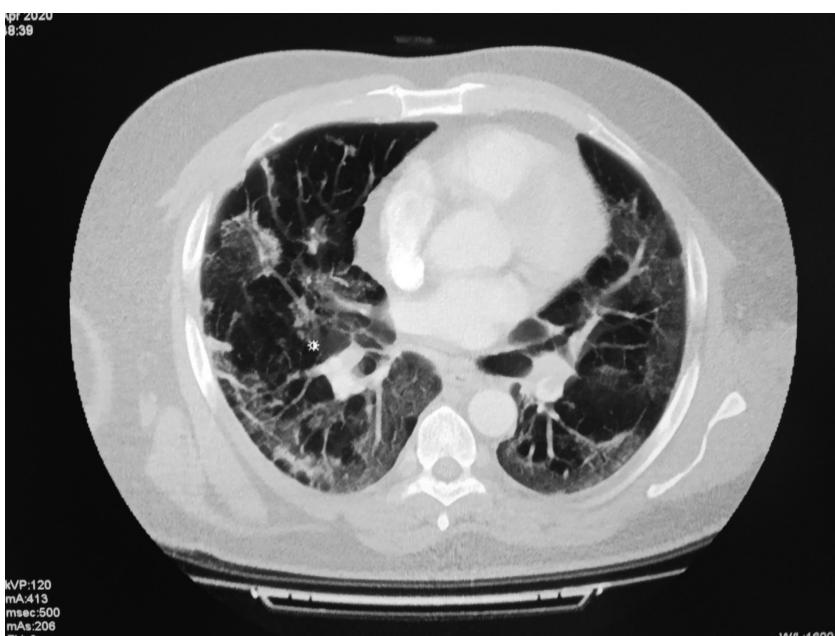
**Slika 4.** Obostrana upala pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca 87-godšnje žene. Stav: ležeći. Projekcija: AP. Radiološki nalaz: Desno, smanjena透parencija svih plućnih polja sa naglašenom plućnom šarom. U srednjem i donjem plućnom polju nepravilne diskrette krpičaste formacije koje se šire prema zidu grudnog koša. Levo, difuzno mekotkivna senka inteziteta mlečnog stakla koja prekriva kardiovaskularnu senku i stapa se sa senkom sredogruda, grudnog koša i diaframalnom kupolom - bela pluća. Unutar belih pluća vizualizuje se transparentno bronhogeno stablo. Traheja urednog položaja, toka, bifurkacije.



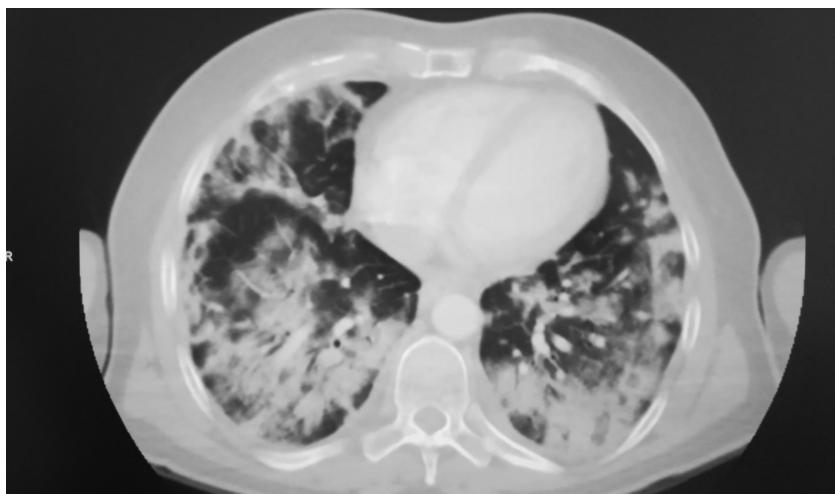
**Slika 5.** Obostrana upala pluća COVID-19 sa pneumotoraksom levo. Digitalni rendgenogram pluća i srca 53-godišnje žene. Stav: ležeći. Projekcija: AP. Radiološki nalaz: Vizualizuju se senke elektroda i plasiranih katetera. Desno smanjena透parencija plućnih polja sa naglašenom plućnom šarom. Ipsilateralno, intezivno u srednjem i donjem plućnom polju masivna nehomogena mekotkivna magličasta nejasno delineirana senka inteziteta mlečnog stakla unutar koje se vizualizuje bronhogeni crtež. Levo uz zid grudnog koša pojačana透parencija sa odsutnom plućnom šarom, odgovara pneumotoraksu; nastala komplikacija. Ipsilateralno, parmedijsatinalno uz hilus vizualizuje se kolabirano pluće, jasne i oštrotocrtane visceralne pleure; označena strelicama. Kranijalna polovina kolabiranog pluća smanjene je透parencije, dok je u donjoj polovini nehomogena magličasta senka inteziteta mlečnog stakla nejasno ocrtane granice od susednog transparentnog polja. Unutar senke vizualizuje se bronhogeni crtež uredne bifurkacije. Srce urednog položaja, oblika, veličine.



Slika 6. Obostrana upala pluća COVID-19. Multislajšni CT pluća 76-godžnjeg bolesnika muškog pola. MSCT nalaz: Obostrano u plućima perivertebralno uz zid grudnog koša nepravine magličaste nehomogene nejasno delineirane hiperdenzne krpičaste senkame koje zrakastim ograncima zahvataju zadebljalu visceralnu pleura. Srce uredne topografsko anatomske lokalizacije.



Slika 7. Obostrana upala pluća COVID-19. Multislajšni CT pluća 48-godžnjeg bolesnika muškog pola. MSCT nalaz: Obostrano difuzno u plućima smanjena transparencija sa multiplim nepravim magličastim nejasno delineiranim hiperdenznim poljima krpičasnog izgleda. Opisane promene međusobno konfluiraju u veće nepravilne foracije po tipu ludog popločavanja - „crazy paving“ koje zrakastim ograncima zahvataju visceralnu pleuru. Obostrano perihilarno i u plućima desno vizualizuju se krpičaste inflamacione lezije koje se pružaju i raspoređuju duž bronha i bronhiola transparentnog lumena. Srce uredne topografsko anatomske lokalizacije sa multiplim pleuroperikardijanim athezijama



Slika 8. Obostrana upala pluća COVID-19. Multislajšni CT pluća 50-godžnjeg bolesnika muškog pola. MSCT nalaz: Obostrano difuzno u plućima smanjena transparencija sa multiplim nepravim magličastim nejasno delineiranim hiperdenznim krpičastim senkama koje konfluiraju u veće nepravične formacije po tipu ludog popločavanja (crazy paving). Obostrano perivertebralno uz zid grudnog koša multiple hiperdenzne nejasno delineirane senke koje zrakastim ograncima zahvataju zadebljalu visceralnu pleura. Unutar inflamacionih lezija, više desno, vizualizuju se bronhiole po tipu vazdužnog bronhograma. Srce uredne topografsko anatomske lokalizacije sa multiplim pleuroperikardijanim athezijama.

## Diskusija

Upala pluća COVID-19 predstavlja novu bolest respiratornog sistema i do sada veliku nepoznanicu, koja ima neke svoje karakteristike u rendgenološkoj slici. U dijagnostici COVID-19 svoje mesto našle su i radiološke metode pregleda, u prvom redu standardna rendgenografija pluća i srca i MSCT pluća. Ove metode pregleda pluća su od relevantnog značaja u dijagnostici upale pluća COVID-19, a od posebnog su značaja u vizualizaciji nastalih komplikacija (pneumotoraks, pleuralni izliv i dr), i u tome su bez prema (3, 7, 18, 20).

Radiološke metode pregleda zahtevaju upotrebu zaštite i samozaštite od jonizujućeg zračenja i infekcije i njihovo poštovanje. Infekcija COVID-19 zahteva primenu zaštitnih naočara, vizira, maske, kape, rukavica, obuće i skafandera i primenu dezinfekcije osoblja – rendgen tehničara, radiologa, opreme –rendgen kasetu, rendgen aparata – rendgen aparata i CT i prostorije u kojoj je radiološki pregled činjen (23). To je aksiom sveukupne radiološke dijagnostike kod infekcije COVID-19 i pobjede nad infekcijom COVID-19. Mi smo ova pravila poštivali i striktno ih se držali, što se da videti na slici 9, na kojoj je prikazan izgled rendgentehničara neposredno pre odlaska u covidordinaciju sa rendgenom i CT aparatom.

Mobini digitalni rendgen aparati su od koristi kod bolesnika sa srednje teškom i teškom kliničkom slikom COVID-19, koja zahteva inicijalno lečenje u jedinici intenzivne respiratorne nege. Svakodnevno rendgenografiranje pluća i srca mobilnim rendgen apa-

ratom preporučuje se kod kritično obolelih covid bolesnika (3). Zapis se čini na CD i/ili na rendgenskom filmu, a ostaju trajno zapisani u PACS. Ovako dobijeni rendgenološki zapisi su od relevantnog značaja u postavljanju dijagnoze COVID-19, praćenju efikasnosti terapije i proceni za otpuštanje pacijenata iz covid bolnice. Ni u kom slučaju pozitivan radiološki nalaz na COVID-19 ne treba koristiti kao dijagnostički (skrining) zaključak za upalu pluća COVID-19, već je tu radiološki nalaz od relevantnog značaja u vizualizaciji upale pluća COVID-19, praćenju evolucije upale pluća i nastalih komplikacija, praćenju efikasnosti terapije i proceni u donošenju odluke za otpuštanje covid bolesnika i dr.

Od radioloških metoda pregleda u dijagnostici upale pluća COVID-19 prednost se daje CT, i to CT visoke rezolucije. Preporuka je da se MSCT pluća za početnu evaluaciju bolesnika zaraženih virusom COVID-19 obavi na dan prijema covid bolesnika i kod covid bolesnika kod kojih terapeutka efikasnost još nije postignuta. Međutim, zbog visokih doza zračenja preporuka je da se CT pregled pluća može ponoviti nakon 2 do 3 dana, a ako su pri tome još simptomi stabilni ili poboljšani nakon lečenja, onda se CT pregled pluća može revidirati i nakon 5 do 7 dana (3, 19, 21). Ne preporučuje se da se kod bolesnika sa COVID-19 čini kontrastni CT pregled pluća, jer intravensko aplikovano jedno kontratsno sredstvo može da dâ lažno negativnu sliku upale pluća. Radiolog je taj koji donosi konačnu odluku da li će se kod bolesnika sa COVID-19 činiti kontrastni CT pluća ili se neće činiti (24). Mi smo na zahtev pulmologa kod 10 naših bolesnika sa upalom pluća COVID-19 činili CT pluća sa intravenskom aplikacijom jodnog kontratsnog sredstva zbog sumnje na trombozu pulmonalne arterije.

Naše profesionalno iskustvo kazuje da radiološki nalaz na plućima može da bude uredan na početku bolesti COVID-19. Narednih dana, kako bolest evoluira, na standardnom rendgenogramu pluća i srca sreću se na plućima promene u vidu multiplih magličastih nejasno delineiranih senki. U početku bolesti ove promene na plućima nastaju postepeno, diskretno i skromno, da bi u kasnijem stadijumu bolesti napredovale galopirajuće brzo sa tendencijom konfluiranja u veće nepravilne krpičaste formacije, koje konfluiranjem prerastaju u nepravilne senke po tipu ludog popločavanja (engleski: *crazy paving*), potom u masivnu senku inteziteta mlečnog stakla (engleski: *ground glass*), da bi na kraju konfliranjem prerasla u difuznu senku koja zahvata celo pluće tzv. bela pluća (14, 19–21, 24). Početne rendgenološke promene kod upale pluća COVID-19 dobro se vizualizuju na standardnom rendgenogramu pluća i srca, još bolje na CT pluća, samo što su kod CT pluća doze zračenja kud i kamo veće nego što su kod standardne rendgenografije pluća i srca.

Mi smo inflamatorne mekotkvivne senke kod naših bolesnika sa pneumonijom COVID-19 rendgenološki



**Slika 9. Rendgen tehničar pod punom zaštitnom opremom od COVID-19 pre odlaska u covid ordinaciju u kojoj se nalazi CT aparat**

opisivali kao magličaste senke, naročito one na početku bolesti, jer stičete utisak da vizualizovane inflamatorne mekotkivne senke po intezitetu i svom izgledu liče na maglu, koja se širi plućima, u kojoj je smanjena vidljivost susednih anatomske strukture pluća i u kojoj se nejasno vizualizuju susedne anatomske strukture, kao da su magli. Tek kasnije, sa evoluiranjem infekcije magličaste senke primaju karakter melečnog stakla (24). Većinom su rendgenološke promene na plućima kod COVID-19 bilateralne, ređe jednostrane lokalizacije, pretežno u srednjem i/ili donjem plućnom polju, još ređe u svim plućnim poljima, uglavnom na periferiji uz zid grudnog koša i ili suprafrenično. Ponekad je moguće da je rendgenološki nalaz na standardnom rendgenogramu pluća i srca uredan, a da se upalne promene na plućima vizualizuju na kompjuterizovanim tomogramima pluća. Ova diskrepanca se viđa kod bolesnika sa upalom pluća COVID-19 na početku bolesti, kako tvrde italijanski radiolozi (11).

Prema preporukama Ministarstva zdravlja Republike Srbije kod infekcije COVID-19 „radiološki nalaz RTG pluća i srca predstavlja bilateralnu multifokalnu opacifikaciju koja teži konfluiranju i vodi ka bilateralnoj pneumoniji i kompletном zahvatanju oba plućna krila u najtežim slučajevima“ (8). Prema Ministarstvu zdravlja Republike Srbije radiološki nalaz CT pluća kod infekcije COVID-19 javlja se u četiri stepena:

- prvi stepen: presipptomatska faza sa „nekoliko zona hiperdenziteta okruženih mlečnim stakлом, najčešće unilateralno, sa zahvaćenošću nekoliko segmenata“;
- drugi stepen: u prvoj nedelji od početka te-goba vizualizuju se promene koje „postaju bilateralne, eksenzivnije, šire zahvataju više segmenata. Ovo su pretežno zone sa prisutnim znacima mlečnog stakla, pretežno se distribuira, periferno, ali i centralno, u nekim slučajevima sa preklapanjem zadebljanja u intralobularnim segmentima („crazy paving“ – tzv. ludo popločavanje) i u određenim slučajevima povezano sa zadebljanjem pleure. Retko je prisutan i nalaz pleuralne efuzije i limfaadenopatije“;
- treći stepen: predstavlja nalaz koji se sreće u toku druge nedelje bolesti, a odlikuje se „redukovanim nalazom mlečnog stakla, ali je i dalje predominantan, kao i zone parenhimske konsolidacije“;
- četvrti stepen: „kod većine pacijenata tok bolesti je povoljan, uz rezoluciju radiološkog nalaza. Manji broj pacijenata razvija komplikovanu formu bolesti sa tipičnim karakteristikama ARDS-a“ (8).

U priručniku kineskih lekara o prevenciji i lečenju COVID-19 infekcije u ranoj fazi bolesti često se rendgenološki vizualizuju multifokalne „krpaste“ senke ili zatamnjivanja tj. senke inteziteta mlečnog stakla (engleski: *ground glass*), lokalizovane na periferiji

pluća, subpleuralnim područjima, i oba donja režnja pluća, uglavnom paralelna sa pleurom (3). Interlobularna septalna zadebljanja i intralobularna intersticijalna zadebljanja, koja se vizualizuju kao subpleuralna retikulacija u vidu šablonu ludog popločavanja (engleski: *crazy paving*), uočava se kod pojedinih senki inteziteta mlečnog stakla (3, 19). Kineski lekari navode da se kod manjeg broja bolesnika mogu prikazati usamljene, lokalne lezije ili nodularne/krpaste lezije koje su raspoređene duž bronhija sa perifernim zatamnjenjima inteziteta mlečnog stakla. Bronh je transparentnog lumena okružen hiperdenznim zapaljenjskim senkama inteziteta mlečnog stakla, kada se opisuje kao znak bronhogenog stabla (3). Sa napredovanjem bolesti u toku od 7-10 dana mogu se javliti „uvećane i pojačane gustine mrljastih senki u poređenju sa prethodnim rendgenogramima“ (12). Obično kod odmaklih upala pluća COVID-19 može se na rendgenogramima pluća i srca i kompjuterizovanim tomogramima vizualizovati inflamatorne lezije sa znakom vazdušnog bronhograma; sa kojim smo se i mi sreli tokom rendgenološkog pregleda naših bolesnika.

Kod kritičnih covid bolesnika može se evolucija upale pluća hronološki pratiti uz pomoć rendgenograma pluća i srca i kompjuterizovanih tomograma pluća. U ove grupe bolesnika zapaljenjske promene na plućima evoluiraju do difuznih i masivnih senki koje u krajnjem stadijumu bolesti zahvataju celo pluće. Tada ove rendgenološke promene transparentnost pluća prevode u zapaljenjske lezije koje daju plućima belu boju, koja smo mi nazvali „bela pluća“, dok su ih kineski lekari nazivali „belo plućno krilo“. I mi smo kod naših bolesnika registrovali bela pluća (Slike 4 i 5). Kod nekih bolesnika bela pluća su bila udružena sa komplikacijom. Pneumotoraks je jedna od komplikacija sa kojom smo se sreli, a prikazan je na slici 5.

Sa smirivanjem upale pluća, senke inteziteta mlečnog stakla postepeno blede i u potpunosti nestaju tj. bivaju apsorbovane. Zapaljenjske lezije ostavljaju fibrozne promene na plućima u vidu pojačanih fibroznih traka, a ponekad zapaljenjske promene mogu dovesti i do subpleuralne retikulacije sa solitarnim ili multiplim athezijama. Kod upale pluća COVID-19 moguće su komplikacije, kao što su mediastinalna limfoadenopatija, pleuralni izliv, pneumotoraks i dr (5, 15, 16).

Preporuka kineskih lekara je da bolesnike kod kojih je zahvaćeno više režnjeva, naročito one sa uznapredovalim lezijama treba pratiti zbog pogoršanja bolesti, dok one bolesnike sa tipičnim CT plućnim manifestacijama treba izolovati i podvrgavati kontinuiranim testovima na nukleinsku kiselinsku čak iako je test nukleinske kiseline SAR-CoV-2 negativan (3).

Identično rendgenološkoj slici upale pluća COVID-19 srećemo kod bolesti Bliski Istok respiratori sindrom korona (MERS-CoV) infekcije (engleski: *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection*), teškog akutnog respiratornog sindroma

(engleski: severe acute respiratory syndrome (SARS)), upala pluća kod gripa A H1N1, upala pluća kod ptičjeg gripa i drugih virusnih upala pluća (9, 10, 23, 27).

## Zaključak

Upala pluća COVID-19 predstavlja novu i nepoznatu bolest pluća sa kliničkim znacima teškog akutnog respiratornog sindroma, koju izaziva koronavirus 2 (SARS-CoV-2). Ova teška i opaka bolest klinički evoluira od blage do fatalne kliničke slike. U dijagnostici upale pluća COVID-19 radiološke metode pregleda su suverene, dominantne i bez premca. Od relevantnog značaja je standardna rendgenografija pluća i srca i CT pluća. Radiološka slika se menja sa evoluiranjem bolesti. Na početku bolesti COVID-19 radiološki nalaz na plućima može da bude uredan, da bi se sa napredovanjem bolesti rendgenološki na

plućima vizualizovale promene u vidu multiplih magličastih nejasno delineiranih senki. To su ujedno i prvi znaci upale pluća COVID-19. Promene na plućima nastaju postepeno, diskretno i skromno, da bi u kasnjem stadijumu bolesti promene uzele maha, napredovale galopirajuće i brzo sa tendencijom konfluiranja u veće najpre nepravilne krpičaste formacije, zatim prerasle u senke ludog popločavanja, da bi konfluiranjem evoluirale u difuznu magličastu senku inteziteta mlečnog stakla kada se označava kao bela pluća. Zapaljenske promene na plućima su obično bilateralne, ređe jednostrane lokalizacije. Pretežno se sreću u srednjem ili donjem plućnom polju, na periferiji uz zid grudnog koša i ili suprafrenično.

Od presudnog značaja u radiološkoj dijagnostici i vizualizaciji upale pluća COVID-19 su znanje koje imaju i iskustvo koje su stekli autor i koautori višegodišnjim radom u struci i covid rendgenu.

## Literatura

1. COVID-19 pandemija. [Internet]. 2020. [cited 2020 May 6] Available from: [https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19\\_pandemic](https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemic)
2. COVID-19. [Internet]. 2020. [cited 2020 May 6] Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:\\_Novel\\_Coronavirus\\_SARS-CoV-2.jpg#/media/\\_Danoteka:\\_Novel\\_Coronavirus\\_SARS-CoV-2.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:_Novel_Coronavirus_SARS-CoV-2.jpg#/media/_دانوچکا:_Novel_Coronavirus_SARS-CoV-2.jpg)
3. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020; 7: 4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6
4. Liang T. Priručnik o prevenciji i lečenju COVID-19 infekcije. [Internet]. 2020. [cited 2020 May 6] Available from: [https://medf.kg.ac.rs/oglasna\\_tabla/Handbook\\_of\\_COVID19\\_Prevention\\_and\\_Treatment\\_Srpski.pdf](https://medf.kg.ac.rs/oglasna_tabla/Handbook_of_COVID19_Prevention_and_Treatment_Srpski.pdf)
5. Mostafa El-Feky, Daniel J Bell. COVID-19. [Internet]. 2020. [cited 2020 May 6] Available from: <https://radiopaedia.org/articles/covid-19-3>
6. Babić RR. Filmoteka COVID-19. 2020.
7. Radiological Society of North America. CT provides best diagnosis for COVID-19. ScienceDaily [Internet]. 2020. [cited 2020 May 6] Available from: [www.sciencedaily.com/releases/2020/02/200226151951.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2020/02/200226151951.htm)
8. Ministarstvo zdravljia Republike Srbije: Covid-19 protokol. 2020. [www.covid19.rs](http://www.covid19.rs)
9. Bell DJ, Knipe H. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. [Internet]. 2020. [cited 2020 May 6] Available from: <https://radiopaedia.org/articles/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers-cov-infection?>
10. Weerakkdy Y et al. Severe acute respiratory syndrome. [Internet]. 2020. [cited 2020 May 6] Available from: <https://radiopaedia.org/articles/severe-acute-respiratory-syndrome-1?>
11. Cellina M, Orsi M, Toluan T, Valenti Pittino C, Oliva G. False negative chest X-Rays in patients affected by COVID-19 pneumonia and corresponding chest CT findings. Radiography. [Internet]. 2020. [cited 2020 May 25] Available from: [https://www.radiographyonline.com/article/S1078-8174\(20\)30069-9/pdf](https://www.radiographyonline.com/article/S1078-8174(20)30069-9/pdf)
12. Tianyi X, Jiawei L, Jiao G, Xunhua X. Small Solitary Ground-Glass Nodule on CT as an Initial Manifestation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Korean J Radiol* 2020; 21(5): 545-9.
13. Pereira RP, Bertolini D, Teixeira LO, Silla CS Jr, Costa YM. COVID-19 Identification in Chest X-ray Images on Flat and Hierarchical Classification Scenarios. *Comput Methods Programs Biomed* 2020; 8; 194: 105532. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105532>
14. Guan CS, Wei LG, Xie RM, Ly ZB, Yan S, Zhang ZX, Xhen BD. CT findings of COVID-19 in follow-up: comparison between progression and recovery. *Diagn Interv Radiol* 2020; 26(4): 301-7.
15. Flowe L, Carter JPL, Lopez JR, Henry AM. Tension pneumothorax in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep* 2020; 13(5): e235861.
16. Sun R, Liu H, Wang X. Mediastinal Emphysema, Giant Bulla, and Pneumothorax Developed during the Course of COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol* 2020; 21(5): 541-4.
17. Plesner LL, Dyrberg E, Hansen IV, Abild A, Andersen MB. Diagnostic Imaging Findings in COVID-19. *Ugeskr Laeger* 2020; 182(15): V03200191.
18. Li B, Li X, Wang Y, Han Y, Wang Y, Wang C, et al. Diagnostic value and key features of computed tomography in Coronavirus Disease 2019. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 787-93.
19. Hu L, Wang C. Radiological Role in the Detection, Diagnosis and Monitoring for the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24(8): 4523-8.
20. Şule Akçay, Tevfik Özlü, Aydin Yilmaz: Radiological Approaches to COVID-19 Pneumonia. *Turk J Med Sci* 2020; 50(SI-1): 604-10. doi:10.3906/sag-2004-160.
21. Feng H, Liu Y, Lv M, Zhong J. A Case Report of COVID-19 With False Negative RT-PCR Test: Necessity of Chest CT *Jpn J Radiol* 2020; 38(5): 409-10.
22. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020; 295(3): 715-21.
23. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *Am Coll Radiol* 2020; 17(4): 447-51.
24. Babić RR, Stanković-Babić G, Babić S, Marjanović A, Pavlović D, Babić N. Rendgenska slika upale pluća COVID-19. *Apollinem medicum et Aesculapium* 2020; 18(1): 11-3.
25. Korona virus COVID-19. [Internet]. 2020. [cited 2020 Jul 9] Available from: <https://covid19.rs>
26. Najmlađa zrtva – beba stara 30 sati. [Internet]. 2020. [cited 2020 Jul 9] Available from: <https://www.bbc.com-serbian-lat/svet-51398215>
27. Babić RR, Stanković-Babić G, Babić S, Marjanović A, Pavlović D, Babić N. Diferencijalna dijagnoza rendgenološke slike virusnih upala pluća. *Apollinem medicum et Aesculapium* 2020; 18(2): 11-3.



## Dr Eva Haljecka (1869–1947) prva žena hirurg i ginekolog u Srbiji

Dr. Eva Haljecka (1869–1947)  
first female surgeon and gynecologist in Serbia

Strahinja Babić<sup>1</sup>, Aleksandra Marjanović<sup>2</sup>, Gordana Stanković-Babić<sup>2,4</sup>,  
Nevena Babić<sup>2</sup>, Rade R. Babić<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dom zdravlja Niš, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

<sup>3</sup>Centar za radiologiju, KC Niš, Srbija

<sup>4</sup>Klinika za očne bolesti, KC Niš, Srbija

### Apstrakt

Dr Eva Haljecka rođena je 1869. u Poljskoj, a preminula je 1949. godine u Beogradu (Jugoslavija). Bila je prva žena hirurg i genekolog-akušer u Srbiji i Jugoslaviji. Izvela je 1910. godine prvi carski rez u Nišu. Dužnost upravnika Okružne bolnice u Nišu vršila je u tri navrata – za vreme balkanskih ratova, u Prvom svetskom ratu i posle Prvog svetskog rata. Dr Eva Haljecka je prva žena lekar koja je u to vreme, u ondašnjoj Srbiji, tražila potpunu ravnopravnost ženskih lekara sa muškim, i bila je prva žena lekar Srbije koja je to priznanje dobila. O njoj su pisale nemačke novine *Illustrirte Zeitung*, i o ženama lekarima iz Srbije: Dragi Ljočić, Darinki Maletić-Banković, Mariji Vučetić-Prita i Ljubici Đurić. Dr Eva Haljecka prihvatile je Srbiju kao novu otadžbinu i učinila je za nju sve što je mogla.

**Ključne reči:** dr Eva Haljecka, ginekolog, akušer, hirurg, Srbija

### Abstract

Dr. Eva Haljecka, a Jew of Polish origin, was born on 1869 in Poland, died on 1949 in Yugoslavia, Belgrade, was the first woman surgeon and gynecologist-obstetrician in Serbia and Yugoslavia. Carried out on 1910 the first caesarean section in Niš. She was a duty manager in district hospital in Niš in three occasions – during the Balkan wars, in the World War I and after the World War I. Dr. Eva Haljecka was the first woman doctor of that time in Serbia who seek the full equality between male and female doctors and she was awarded for that. German newspaper *Illustrirte Zeitung* wrote about her and also about other women doctors – Draga Ljočić, Darinka Maletić-Banković, Marija Vučetić-Prita and Ljubica Đurić. Dr. Eva Haljecka accepted Serbia as a new homeland and made it for her all that he could.

**Key words:** Dr. Eva Haljecka, gynecologist-obstetrician, surgeon, Serbia

### Uvod

Dr Eva Haljecka (rođena je 1869. u Poljskoj, a preminula 1949. godine u SFR Jugoslaviji, u Beogradu) je prva žena hirurg i ginekolog akušer u Srbiji i Jugoslaviji, poljskog i jevrejskog porekla (Slika 1) (1–17). Izvela je prvi carski rez u Nišu 1910. god. Bila je cenzrena u struci i javnosti, kao i među pacijentima. Dr Eva Haljecka je bila prva žena lekar koja je u to vreme hrabro i smelo digla glas u javnosti tadašnje Srbije i tražila potpunu rodnu ravnopravnost ženskih lekara sa muškim i bila je prva žena lekar Srbije koja je to priznanje dobila (1).

Rođena je u kući svojih rođaka, u jednom malom poljskom selu, negde u pograničnom prostoru Poljske prema Carskoj Rusiji. Na rođenju teška nesreća, majka joj pri porođaju umire. Rođaci novorođenu devojčicu odnose njenom ocu Marku Haljeckom, građevinskom inženjeru koji je u to doba radio na putogradnji negde na Kavkazu. Zbog očeve prirode posla Eva Haljecka živi i raste uz svog oca u raznim gradovima Evrope: Odesa, Kijev, Baku, Kišenjev, Beč, Cirih, Beograd. Osnovno i srednje obrazovanje stiče u Odesi i Kijevu. Godine 1886. upisuje Medicinski fakultet u Bernu, a diplomirala je na Medicinskom fakultetu u Cirihu 15. jula 1891. godine. Nakon sticanja



Primljeno / Received 14. 10. 2020  
Prihvaćeno / Accepted 16. 11. 2020

© 2020 NAUZRS/NAHWS

Autor za korespondenciju / Corresponding author: **Strahinja Babić**  
Vase Smajevića br. 22, 18000 Niš, Srbija  
E-mail: gordanasb@mts.rs



**Slika 1. Dr Eva Haljecka (1869. g., Poljska – 1949. g., Jugoslavija, Beograd) prva žena hirurg i genekolog-akušer u Srbiji i Jugoslaviji i prvi akušer koji je uradio carski rez u Nišu (1910) i prva žena akušer koja je to učinila na jugoslovenskim prostorima**

akademskog zvanja doktora medicine Eva Haljecka odlazi u Beč u Univerzitetsku ginekološko-akušersku kliniku radi specijalizacije, koju obavlja kod profesora dr F. Šaute-a i dr Verthajm-a.

Stekavši zvanje specijalista iz ginekologije i akusherstva dr Eva Haljecka vraća se ocu (1896) koji je u to vreme živeo i radio u Beogradu na poslovima stručnog rukovodioca izgradnje beogradskog pristaništa i planifikacije obale Dunava. Posle položenog državnog stručnog ispita dr Eva Haljecka se zapošljava i radi uodeljenju za ženske bolesti u Beogradu, a potom u Okružnoj bolnici u Nišu, u kojoj je 14. februara 1924. godine bila razrešena dužnosti (1–4, 6–9, 12–14).

Dr Eva Haljecka bila je udata za poznatog sudiju Kostu Petkoviću iz Beograda, sa kojim je dobila čerku Veru, da bi se kasnije od njega razvela.

## Ilustrovane novine o ženama aktivnim lekarima

Ugledne nemačke novine *Illustrirte Zeitung* bile su novine koje su tokom XIX veka izlazile u Lajpcigu i Berlinu, a koje su između ostalog objavljivale i kolumnе iz nauke. U broju od 24. marta i 14. jula 1898. objavile su tekst dr Ane Runov (Anna Ruhnnow) pod naslovom *Aktivne lekarke sadašnjosti* sa prigodnim fotografijama. Prikazane su slike i biografije sledećih

žena lekara: Emily Blackwell, Elizabeth Blackwell, engleskinje koje su živele i radile u Americi, Franziska Libutius, Emilie Lebmus, Anna Ruhnnow, Elisabeth Winterhalter, Agnes Bluhm, Erica Gräfin doktorke iz Nemačke, Adams-Lehman engleskinja koja je živela i radila u Nemačkoj, Pauline Ploess, Leonore Welt, Anna Deer, Josephine Sürcher, Maria Bögtlin iz Švajcarske, Karoline Widerström iz Švedske, Gabrielle Bossaner, Roja Butiata-Rerschbaumer iz Austrije, Alexandra Archangelskaja iz Rusije, Marie Schulz iz Francuske, Teodora Rajewskaja iz Poljske, Bohuslawa Red iz Češke i pet žena lekara iz Srbije – Draga Ljočić, Eva Haljecka, Darinka Maletić-Banković, Marija Vučetić-Prita i Ljubica Đurić.

Dr Ana Runov u članku o aktivnim ženama lekarima tog doba u *Illustrirte Zeitung* od 24. marta 1898. godine započinje: „Skoro pola veka razvoja ženske lekarske prakse možemo prikazati na osnovu priloženih biografija i fotografija aktivnih lekarki sadašnjice. Svaka je pionirka i skautkinja čiji tihi, stalni radni put znači moralnu borbu za sveta dobra njihovog posla i za čovečanstvo. Sve su bile pobedničke borkinje i mnogo su doprinele postizanju časnog položaja u lekarskoj profesiji. Među mnogima koje su posvećene svom pozivu teško je bilo od velikog broja dostoјnih izvršiti mali izbor. Danas donosimo jedan grupni portret sa namerom da dodamo i druge...”

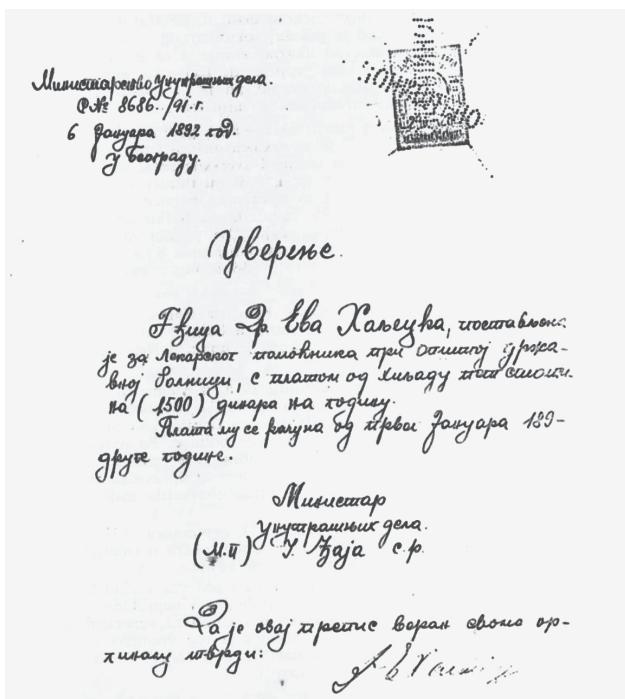
U novinama *Illustrirte Zeitung* od 14. jula 1898. godine izlazi nastavak članka dr Ane Runov o aktivnim ženama lekarima Evrope: „U prethodnom broju smo objavili grupnu sliku aktivnih lekara sadašnjosti kojoj sada dodajemo drugu nadajući se da će nam kasnije biti moguće da naše čitaocu upoznamo sa još više predstavnica ovog zvanja...“ U nastavku teksta dr Ana Runov piše: „...Danas nećemo da propustimo ... da dopunimo podacima o pet saradnica bolnice u Beogradu s tim da smo rad gospodice dr Drage Ljočić predstavile u prethodnom broju... Gospoda dr Eva Haljecka Petković rođena je 1869. godine, promovisana 1891. godine u Švajcarskoj i odonda uspešno praktikuje u Beogradu kao asistentkinja u tamošnjoj bolnici...“

## Naučni i stručni rad dr Eve Haljecke

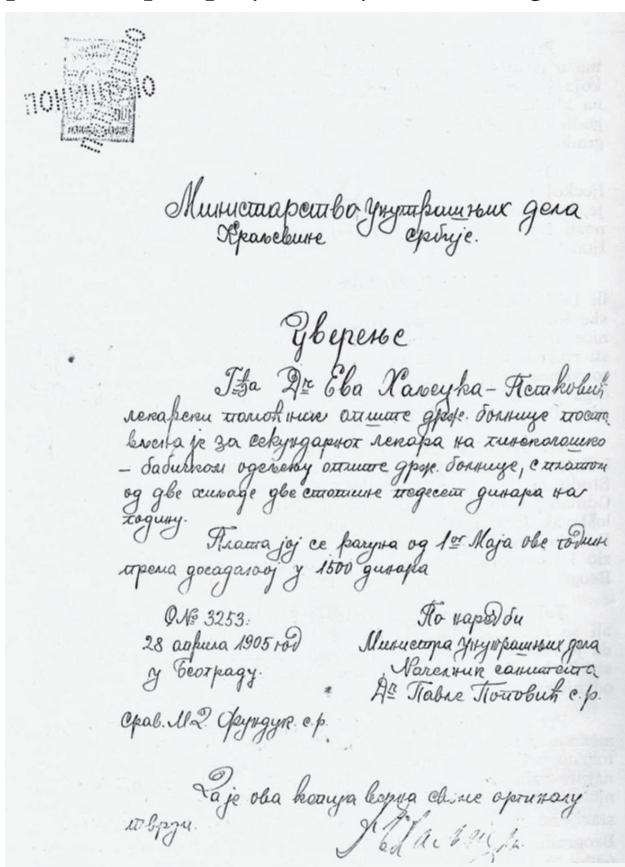
Dr Eva Haljecka prvi posao dobija 6. januara 1892. godine. odlukom Ministra unutrašnjih dela Srbije kao lekarski pomoćnik pri Opštoj državnoj bolnici u Beogradu s platom od „1.500 dinara na godinu“ (Slika 2) (1).

Odlukom istog ministarstva 28. aprila 1905. godine g-đa dr Eva Haljecka Petković, lekarski pomoćnik Opšte državne bolnice biva postavljena za sekundarnog lekara na ginekološko-babičkom odeljenju Opšte državne bolnice u Beogradu, s platom od „dve hiljade dvesta pedeset dinara na godinu“ (Slika 3) (1).

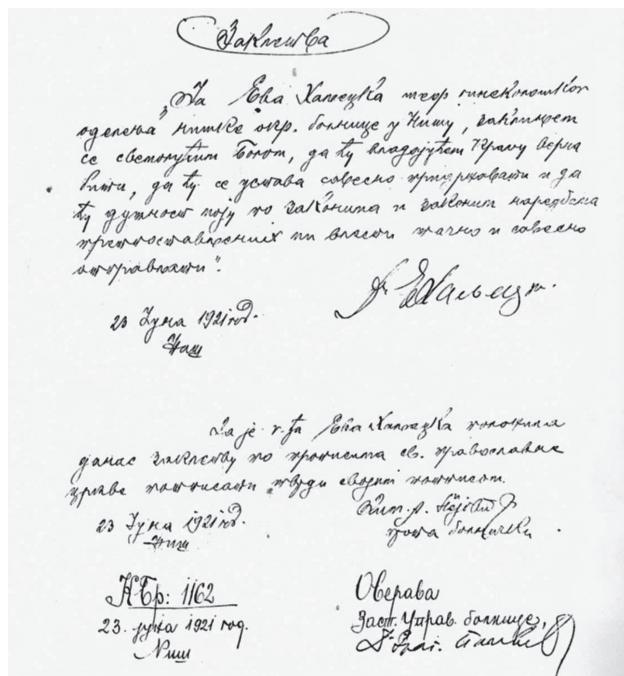
Dr Eva Haljecka je 3. januara 1920. godine postavljena za šefa Ginekološkog odeljenja Okružne



Slika 2. Uverenje Ministarstva unutrašnjih dela Kraljevine Srbije № 8686, od 6. januara 1892, po kojem je gospodica dr Eva Haljecka postavljena za lekarskog pomoćnika pri Opštoj državnoj bolnici u Beogradu



Slika 3. Uverenje Ministarstva unutrašnjih dela Kraljevine Srbije N° 3253, od 28. aprila 1905. godine, po kojem je gospodica dr Eva Haljecka biva postavljena za sekundarnog lekara na ginekološko-babičkom odeljenju Opšte državne bolnice u Beogradu



Slika 4. Zakletva dr Eve Haljecke po postavljenju za šef Ginekološkog odeljenja Okružne bolnice u Nišu data 23. juna 1921. godine

bolnice u Nišu, uz obavezu da položi zakletvu po propisima pravoslavne crkve, što je učinila 23. juna 1921. godine: „Ja, Eva Haljecka šef Ginekološkog odeljenja niške okružne bolnice u Nišu, zaklinjem se svemogućim Bogom, da će vladajućem karlu veriti, da će se ustava savesno pridržavati i da će dužnost moju po zakonima i zakonskim naredbama predstavljenih mi vlasti tačno i savesno otpravljati“ (Slika 4) (1, 4, 5).

Dužnost upravnika Okružne bolnice u Nišu dr Eva Haljecka je vršila u tri navrata – za vreme balkanskih ratova, Prvog svetskog rata i posle Prvog svetskog rata. Pored poslova na mestu upravnika i redovne dužnosti lekara na odeljenju dr Eva Haljecka je od oslobođenja Niša neprekidno radila u Holeričnik barakama, u kojima su bili smešteni veneći, očni i drugi bolesnici, koje Engleska bolnica iz tog vremena u Nišu nije primala. Ove barake su se nalazile kod železničke stanice, koja je u to vreme bila van varoši. Rad dr Eve Haljecke sa kolegama u ambulanti prikazan je na slici 5 (17).



Slika 5. Dr Eva Haljecka sa kolegama u ordinaciji

Dr Eva Haljecka bila je učesnik Prvog srpskog kongresa lekara i prirodnjaka održanog 1904. u Beogradu i Prvog sastanka srpskih hirurga održanog 1907. godine. u Beogradu. Na Prvom jugoslovenskom satsanku za operativnu medicinu održanog 1911. godine u Beogradu, dr Eva Haljecka saopštila je rad *Sectio Cesarea*, i učestvuje u diskusiji *O ileusu*.

### **Dr Eva Haljecki u balkanskim ratovima i Prvom svetskom ratu**

Dr Eva Haljecka je za vreme balkanskih ratova 1912–1913 godine prepiskom ministra naznačena za vršioca dužnosti upravnika Okružne bolnice u Nišu.

Za vreme I svetskog rata dr Eva Haljecka je po naređenju ministra od 16. avgusta 1915. određena za upravnika bolnice, zbog bolesti dr Pavla Jeftića, koji je u Nišu 21. februara 1915. godine umro od pegovaca, da bi zatim po naređenju ministarstva dobila nečastan zadatak da po povlačenju srpske vojske iz Niša, Okružnu bolnicu u Nišu preda nastupajućem neprijatelju (1–7). Za vreme I svetskog rata dr Eva Haljecka je radila u rezervnoj Vojnoj bolnici u Nišu. Od strane bugarskog okupatora dr Eva Haljecka je bila internirana i morala je da radi u bolnici kao zarobljenik, bez prava da koristi svoju kuću u Nišu i bez prava na izlazak u grad. Posle oslobođenja, oktobra 1918., u Nišu su od civilnih lekara radili dr Mladen Grujić, kao okružni fizikus i dr Eva Haljecka, kao lekar Okružne bolnice u Nišu.

Dr Eva Haljecka nosilac je Ordена Svetog Save 5. klase (1913), Krsta milosrda (1914) i Ordena Svetog Save 4. klase (1915) (11).

### **Dr Eva Haljecki o rodnoj ravnopravnosti ženskih i muških lekara u Srbiji**

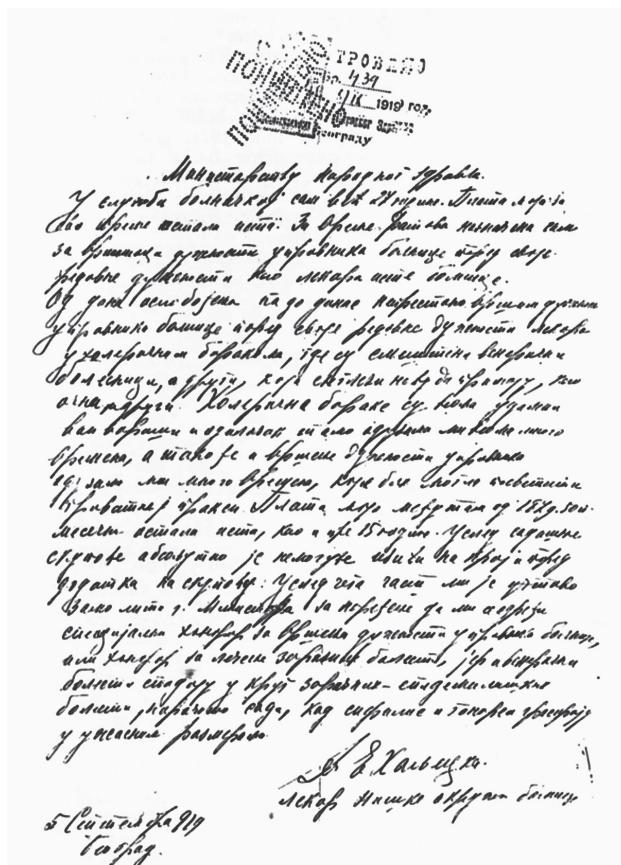
Dositej Obradović je jednom prilikom kazivao „nijedan narod ne može da postane kulturan, ako mu žena ostane u prostoti i varvarstvu”.

U sali „Kolarca”, 15. avgusta 1903. godine, bio je održan do tada jedan od najvećih ženskih mitinga u srpsku tog doba, na kojem je prisustvovalo više hiljada žena. Na tom skupu akademska slikarka Nadežda Petrović obratila se skupu i govorila preko 90 minuta. Tada je osnovano „Kolo srpskih sestara”, humana i patriotska organizacija, a Nadežda Petrović je postala njen sekretar (8). Za vreme Prvog svetskog rata legendarna Nadežda Petrović je bila dobrovoljna bolničarka, kojoj su se pridružile Jelena Dimitrijević, Delfa Ivanić, Ljubica Luković, Savka Subotić, Bosa Ranković, Stanislava Sondermajer, Katarina Malivuk i još mnoge druge članice Kola srpskih sestara (7, 9).

Značajan doprinos u uspostavljanju saniteta i organizacije zdravstvene zaštite stanovništva u Srbiji, kao i osnivanju i daljem radu SLD dali su ženski lekari Srbije (10). Dr Eva Haljecka je u borbi za žen-

ska prava tražila rodnun ravnopravnost ženskih i muških lekara u Srbiji (1–4, 6, 7, 15, 16). Čuveno je njen kazivanje na četvrtom redovnom sastanku Srpskog lekarskog društva održanog 1906. godine u Beogradu. Na ovom sastanku dr Eva Haljecka je svoje kazivanje započela: „Dovoljte gospodo i meni progovoriti koju reč o ovoj sednici, gde se iznenadno progovorilo o našim staleškim interesima. To o čemu hoću da govorim, tiče se nas lekara – ženskinja, koji su kao lekari sa potpuno jednakom spremom i kvalifikacijom veoma zapostavljene spram svojih muških kolega”. U nastavku izlaganja dr Eva Haljecka kaže: „Mogu da napomenem, iako se Srbija nalazi u tom sretnom stanju, da broj ženskih ne prelazi broj muških, kao što to vidimo u Engleskoj, Nemačkoj, Švedskoj, Švajcarskoj itd. Te svaka ženska prema tome može odgovoriti svom prirodnom pozivu: biti majka, žena, domaćica, ili bolje reći, baš usled toga, prinuđena je boriti se za svoj i svoje dece opstanak... Životna borba za opstanak i materijalno osiguranje u svim društvenim redovima biva sve teža i teža, i glava porodice, muž ili otac u većini slučajeva, nije više u stanju da osigura egzistenciju pojedinih članova svoje porodice, naročito kad znamo da većina slobodnih profesija stoji u državnoj službi ... Šta da radi žena, kad joj se muž razboli, kad nema nikoga da izdržava nju, bolesnog muža i decu? Šta da radi žena kad joj muža po paragrafu 76 grad. zak. odpušte iz službe, a njemu nedostaju 3 dana do roka, kada bi imao prava na veoma mizernu penziju? Šta da radi žena, kad ostane udovica sa 2-3 dece sa penzijom od 50–60 dinara, kako će onda da vrši svoju, prirodom određenu zadaću, kao dobra majka???” Zatim, dr Eva Haljecka zbori: »Da pređem na nas ženske lekare. Država traži od nas potpuno jednakе kvalifikacije kao i od naših muških kolega, a međutim, određuje nam veoma uzan delokrug rada. Mi ženski lekari možemo u Srbiji da budemo samo lekari – pomoćnici po bolnicama, sa platom od 125 dinara od početka pa do groba. Međutim, po zakonu od 30. marta 1881. g. lekarski pomoćnici mogu biti nesvršeni, nekvalifikovani lekari, čija je dužnost po bolnicama samo inferiorna, jer ne smeju sami lečiti bolesnike, niti prepisivati lekove, niti pak imati pravo prakse. Država se koristila međutim sa nama, ženskim lekarima, postavljala i postavlja nas još i sada na mesta lekarskih pomoćnika, eksploratori naš rad, i ako se u toku dugih godina uvidelo, da smo potpuno sposobne za samostalan rad. Kolega dr Draga Ljočić, koja je 15 godina provela kao lekarski pomoćnik u Opštoj državnoj bolnici u stvari je sasvim samostalno vodila ondašnje žensko odeljenje u toj bolnici; dr Ljubica Đurić za vreme trogodišnje bolesti šefa unutrašnjeg odeljenja dr Sv. Antanasijevića, potpuno je zamenila svoga šefa, a ženski lekarski pomoćnik na ginekološkom odeljenju samostalno vodi ginekološko i babičko odeljenje.

Ali i pored svega toga, što smo na radu iskazali svoju sposobnost, i spremu i stekli za vreme službe kvalifikacije, da se u činovničkoj jerarhiji podignemo



**Slika 6. Zahtev dr Eve Haljecke podnet Ministru na-  
rodnog zdravlja za povećanje plate**

više, mi smo o danas samo lekarski pomoćnici sa istom zaradom, dok su međutim naše muške kolege postali šefovi odeljenja, sreski lekari, okružni fizikusi itd.

Mi ženski lekari, ne možemo postati sreski lekari ne zbog toga, što ne bi imali podjednake spreme sa našim muškim kolegama, no isključivo zbog toga, što se predpostavlja, da nećemo moći savladati čisto fizičke teškoće, koje su skopčane sa pozivom svakog lekara. Ali je ovo mišljenje merodavnih faktora potpuno bezrazložno, jer u Srbiji nema niko iskustva u tom pitanju, dok međutim stećeno iskustvo u drugim zemljama govori sasvim obratno. Najviše se iskustva u tom pitanju ima u Rusiji. Tamo su 30% sreskih lekara ženske, i one su se u tome teškom i napornom radu, usled specijalno ruskih uslova, života pokazale veoma

## Literatura

1. Milojević V. Dr Eva Haljecka-Petković (1870-1947) – prva žena lekar u Nišu i prva žena ginekolog-akušer na tlu današnje Jugoslavije. Acta medica Mediana 1990; 29 (2): 107-24.
2. Živić R, Živić M. Život i delo Vojislava Milojevića povodom petnaestogodišnjice Muzeja zdravstvene kulture. Acta medica Mediana 2000; 39(4): 71-8.
3. Berić B. Dr Eva Haljecka (1870-1947) prva žena akušer-ginekolog u jugoslovenskim zemljama. Jugosl Ginekol Opstet 1983; 23 (3-4): 95-9.
4. Živić R. Velikani niške medicine. Niš: Prosveta; 1997.

sposobne tako da mnogi srezovi traže za svoje lekare isključivo ženske.

I kad može ženski lekar, savladati posao u ruskom srežu, čiji je početak ravan skoro čitavoj Srbiji, što ne bi mogle mi savladati te napore i fizičke teškoće u blagoj i pitomoj Srbiji?"

Srpski arhiv je pod poglavljem „Lične vesti”, pored ostalog, u septembru 1919. godine objavio: „Postavljeni su prvi profesori našeg medicinskog fakulteta i to dr Milan Jovanović Batut za higijenu i dr Vojislav Subotić stariji za hirurgiju. Neka je srećan početak!

Jedva jednom pošlo se pravilnim putem, da se i ženskim lekarima daju ukazana zvanja, te je time izvršena potpuna ravnopravnost ženskih lekara sa muškim. Ukazom naslednika prestola postavljeni su:

Dr Eva Haljecka i Dr Neda Jovanović, za sekundarne lekare u niškoj okružnoj bolnici, Dr Jelena Popović, Dr Božana Bartoševa i Dr Slavka Mihajlović za sekundarne lekare u Opštoj državnoj bolnici u Beogradu, i Dr Sofija Lješević za sekundarnog lekara u Požarevačkoj okružnoj bolnici.”

Borba dr Eve Haljecke za rodnom ravnopravnosti i izjednakačavanjem ženskih i muških lekara vidi se i u njenom zahtevu podnetom Ministru narodnog zdravlja za povećanje plate (Slika 6).

## Zaključak

Dr Eva Haljecka Poljakinja po rođenju, Jevrejka po narodnosti, Srpskinja po duši prihvatala je Srbiju kao novu otadžbinu i za nju je učinila sve što je mogla. Vođena majčinskom ljubavlju i instiktom rađanja novog vrednog života dr Eva Haljecka imala je hrabrost i smelost da se opredeli za tako tešku specijalizaciju i da se njome uspešno bavi. Dr Eva Haljecka je bila jedna od onovremenih žena lekara svestra koja se borila sa predrasudama, ponižavanjima i nepoštenim odnosom u struci. Upornost i ljubav prema poslu učinili su da dr Eva Haljecka bude prva žena hirurg i genekolog-akušer u Srbiji i Jugoslaviji, prvi ginekolog-akušer koja je u Nišu 1910. godine izvela prvi carski rez, prva žena lekar koja je hrabro i smelo digla glas u javnost tadašnje Srbije da traži potpunu rodnu ravnopravnost ženskih lekara sa muškim i prva žena lekar Srbije koja je to priznanje dobila.

5. Babić RR. Nadežda Petrović – slikarka i bolničarka. Vojnosanit Pregl 2008; 65 (10): 783-6.
6. Pavlović B. Istorija srpske medicine. Beograd: Sventovid; 2002.
7. Gavrilović V. Žene lekari u ratovima 1876–1945 na tlu Jugoslavije. Naučno društvo za istoriju zdravstvene kulture Jugoslavije. Beograd: 1973.
8. Milojević M. Dr Eva M. Haljecka - Petković (1870–1947). Prva žena lekar u Nišu i prva žena ginekolog - akušer na tlu današnje Jugoslavije. Acta medica Mediana 1990; 29 (2): 107-4.
9. Milojević M. Prva žena ginekolog i akušer u Beogradu, Srbiji, na tlu današnje Jugoslavije i na Balkanskom poluostrvu i prva žena

- lekar u Nišu dr Eva M. Haljecka-Petković (1870-1947). Arhiv za istoriju zdravstvene kulture Srbije, 19: 1-2: 59-70
10. Stojaković G. Prilozi za istoriju ženskog pokreta u Vojvodini i Srbiji tokom XIX i XX veka. [www.zenskestudije.org.rs](http://www.zenskestudije.org.rs)
11. Marković Lj. Female doctors awarded in Serbian liberation wars during 1876-1878 and 1912-1918. *Vojnosanit Pregl* 2013; 70(9): 891-892.
12. Živić R. Knjiga o bolnici. Niš: Prosveta; 2002.
13. Popović-Filipović S: Восемьдесят лет спустя после смерти сербского гуманиста и врача д-р Алекса Савич (1878-1928). *Niški vesnik*. 2008; 55-56. <http://www.argfurniture.ru/rastko/delo/13136>
14. Živić M. Sto pedeset godina od rođenja doktora Pavla Jeftića. *Acta Medica Medianae* 2006; 45(4): 65-6.
15. Milovanović M. Poznati srpski lekari. Beograd/Toronto: Vojna štamparija; 2005.
16. Maksimović J. Doprinos lekara iz Vojvodine u uspostavljanju zdravstvene službe u Srbiji i osnivanju i radu Srpskog lekarskog društva. *Med Pregl* 2008; 63 (3-4): 191-203.
17. Stalna postavka u Muzeju zdravstvene kulture u Pasterovom zavodu u Nišu. Niš, 2020.



# Nicotine: from plants to people

## Nikotin: od biljaka do ljudi

Jana Olson, William Aryitey, Roberta Costanzo

Philip Morris International, Switzerland

### Abstract

Nicotine is naturally present in many crops, including but not limited to tobacco, eggplant, and tomatoes. Only in the tobacco plant is nicotine present in high enough quantities (~2% of dry weight) to have pharmacological effects. People have recognized the stimulating effects of the smoke created by burning dried tobacco leaves for thousands of years, and cigarette smoking remains the most common form of nicotine uptake from tobacco. Decades of epidemiologic data show that smoking causes a number of serious diseases (including cardiovascular diseases, lung cancer, and chronic obstructive pulmonary disease [COPD]). Undoubtedly, the best way to avoid the harm from smoking is to never start. For current smokers, quitting smoking altogether is the most effective way to reduce the risk of harm and smoking-related disease.

Along with other aspects such as taste and ritual, nicotine is one of the reasons people smoke. Nicotine, while addictive and not risk-free, is not the primary cause of smoking-related diseases. Indeed, experts agree that smoking-related diseases are caused primarily by chronic exposure to the harmful constituents that are produced when tobacco is burning. Nevertheless, many people still mistakenly believe that nicotine is a major cause of tobacco-related diseases.

While nicotine-containing products should not be used by certain groups of people — such as minors, people with or at risk of heart disease, diabetes, epilepsy, or seizure, pregnant or breast-feeding women or women who think they may be pregnant — delivery of nicotine by less harmful means can support public health goals by encouraging smokers who would otherwise continue smoking to switch to less harmful products. It is, therefore, pivotal to address the biggest misconceptions about nicotine to empower smokers to make informed decisions. In this article, we discuss basic facts about nicotine, its effects on the human body, as well as the risks related to nicotine consumption.

**Key words:** nicotine, tobacco, smoking

### Apstrakt

Nikotin je prirodno prisutan u mnogim usevima, uključujući ali ne ograničavajući se na duvan, patlidžan i paradajz. Nikotin je jedino u biljci duvana prisutan u dovoljno velikim količinama (~ 2% suve mase) da bi postigao farmakološke efekte. Ljudi su prepoznali stimulativne efekte dima nastalog sagorevanjem osušenog lišća duvana pre hiljade godina, i pušenje cigareta ostaje najčešći oblik unosa nikotina iz duvana.

Decenije epidemioloških podataka pokazuju da pušenje uzrokuje brojne ozbiljne bolesti (uključujući kardiovaskularne bolesti, rak pluća i hroničnu opstruktivnu bolest pluća [HOBP]). Nesumnjivo, najbolji način da se izbegne šteta od pušenja je da nikada ne započnete. Za sadašnje pušače potpuno odvikanje od pušenja je najefikasniji način smanjenja rizika od štete i bolesti povezanih sa pušenjem.

Zajedno sa drugim aspektima poput arome i rituala, nikotin je jedan od razloga zašto ljudi puše. Nikotin, iako izaziva zavisnost i nije bez rizika, nije primarni uzrok bolesti povezanih sa pušenjem. Zaista, stručnjaci se slažu da su bolesti povezane sa pušenjem uzrokovane prvenstveno hroničnim izlaganjem štetnim sastojcima koji nastaju kada duvan gori. Ipak, mnogi ljudi i dalje pogrešno veruju da je nikotin glavni uzrok bolesti povezanih sa pušenjem. Iako proizvode koji sadrže nikotin ne bi smeale da koriste određene grupe ljudi – poput maloletnika, ljudi koji boluju ili sa rizikom od srčanih bolesti, dijabetesa, epilepsije ili napada, trudnice ili dojilje ili žene koje misle da bi mogle biti trudne – isporuka nikotina manje štetnim sredstvima može podržati ciljeve javnog zdravlja podsticanjem pušača koji bi inače nastavili da puše da predu na manje štetne proizvode. Stoga je, presudno baviti se najvećim zabludama o nikotinu kako bi se pušači osnažili da donose utemeljene odluke.

U ovom članku, razmatramo osnovne činjenice o nikotinu, njegovim efektima na ljudsko telo, kao i rizicima povezanim sa konzumacijom nikotina.

**Ključne reči:** nikotin, duvan, pušenje

## Introduction

Quitting smoking is the best way to reduce the risk of smoking-related diseases, which includes certain types of cancer, cardiovascular diseases, and emphysema. Cigarette smoke stains teeth, causes bad breath, and ages the skin. **Despite being a well-known component of cigarettes, nicotine is not a primary cause of these harms.** It is many of the other so-called “harmful and potentially harmful constituents” (HPHC) in smoke that are the major cause of smoking-related health risks.

Unsurprisingly, there are many misconceptions about nicotine. How much do you really know about nicotine, and how much of that information is accurate? Read on to discover facts you may not have known about nicotine as well as its role in tobacco harm reduction research.

## It starts with plants

Where does nicotine come from? The simple answer is: plants. More specifically, from plants of the Solanaceae family, commonly known as nightshade plants. This family includes tomatoes (~332 ng of nicotine in each fruit, on average), potatoes (~675 ng), and eggplants/aubergines (~525 ng) (1). To put this into perspective, a single cigarette contains ~12 mg of nicotine (1) — around 18 thousand times more nicotine than a potato, by mass. But only a fraction (<2 mg) of that nicotine is transferred into the smoke of a cigarette, and thus, into the lungs of a smoker.

What does this mean? Nicotine is present in our diet in small doses. Research estimates that people eat about 1,400 ng of nicotine every day in ordinary food (2). But that does not explain why tobacco and other plants contain nicotine in the first place.

Nicotine is created in the plant’s roots when two chemical compounds—pyridine and pyrrolidine—are linked together before being transported to the leaves. The genes behind this combination exist in all plants, but genetic duplications in the nightshade family are believed to have led to nicotine production (3).

Wild tobacco plants of the *Nicotiana* genus with higher concentrations of nicotine survived longer than sibling plants with lower concentrations (4). In other words: evolution. The chemical exists in these plants at greater concentrations because it benefits them. Although the primary purpose of the chemical in plants is not definitively known (4), studies have shown that at least one of its functions is to defend against attacking insects (4).

However, nicotine’s effects in people are different from its function as an insect repellent. Since

prehistorical times, people have recognized the stimulating effects of the smoke created by burning dried tobacco leaves (5). Since then, smoking has been the most common form of nicotine uptake from tobacco.

## Into the brain

Commercially available products, including cigarettes, nicotine replacement therapies (NRT), smoke-free products, and others, contain high enough levels of nicotine to temporarily affect a person’s brain function in a reversible way. But how does nicotine reach the brain in the first place?

Nicotine in various forms can be absorbed through the lungs, mouth, or skin. The route of uptake determines the speed and intensity of nicotine delivery. Once absorbed, nicotine enters the bloodstream and is distributed, at various concentrations, to all tissues and organs, including the brain.

It takes little time after starting product use for nicotine to reach the brain at a sufficient concentration to cause an effect. That time ranges from a few seconds, as with smoking, to up to an hour, as with a nicotine patch. Nicotine is also constantly being cleared from the body. It is metabolized mainly by the liver, at approximately 70% at each pass through the liver, and the metabolites are excreted via the kidneys (6).

Once inside the brain, nicotine binds to nicotinic acetylcholine receptors (nAChR), such as those located on the brain’s nerve cells. These nAChRs are crucial receptors, involved in most communications not only between neurons in the brain, but also outside the nervous system, for example, between neurons and muscle cells. The natural signaling molecule for nAChRs is acetylcholine, which nicotine can imitate as it binds to these receptors. When it does, it causes the release of dopamine, gamma aminobutyric acid (GABA), glutamate, acetylcholine, and noradrenaline. As a result, nicotine may stimulate and ultimately affect short-term brain functions such as emotion, learning, and memory.

The action of nicotine in the brain can also trigger physiological effects outside the brain. For example, the messenger epinephrine is released into the bloodstream, leading to temporary narrowing of blood vessels, higher blood pressure, and increased heart rate.

After repeated nicotine stimulation, the brain adapts to the presence of nicotine, a process that is reversible when a person stops using nicotine-containing products. This process of nicotine stimulation can ultimately lend to the reason why someone chooses not to quit smoking.

## Nicotine and addiction

It has been recognized that the addictive properties of cigarette smoking are due to a complex interaction of factors that enhance the action that would be caused by nicotine alone. Other factors also make smoking addictive: ritual, sensory experience, and social experiences all play a significant role. Exposure to nicotine and the extent of its effects can also be influenced by individual differences in smoking behavior, metabolism, body mass index, and genetic differences.

Once nicotine enters the brain, it modulates the reward systems by binding to specific nAChRs distributed in certain regions of the brain. Chronic exposure to nicotine results in tolerance, a *decreased* response of some kind to the same dose of nicotine. It also results in sensitization, which is an *increased* response of some kind to the same dose of nicotine. These changes in response underlie the development of dependence, and they can lead to temporary withdrawal symptoms, a reason why one chooses not to quit.

Regarding terminology, nicotine dependence is described by the World Health Organization as “a disorder of regulation of nicotine use arising from repeated or continuous use.” (7) “Tobacco use disorder” is the relevant term described by the American Psychiatric Association in their Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (8).

Withdrawal symptoms—including difficulty concentrating, anxiety, and dysphoria (meaning distress or discomfort with life)—are another concern for about half of smokers when they initially quit smoking (9). Quitting smoking is very much possible, and millions of smokers quit every year. NRTs and other cessation products can help address withdrawal symptoms.

One critical factor in nicotine dependence is the dose and rate of nicotine delivery. Because smoking delivers nicotine to the brain very efficiently, products that rapidly deliver peak doses

of nicotine, like sprays and inhalers, are more satisfying to smokers than those that slowly deliver nicotine at much lower doses, like gums and patches (10, 11).

## Levels of nicotine in the blood: not all products are equal

Many people assign most of the addictiveness of cigarettes to the rapid absorption of nicotine through the lungs. When a person smokes a cigarette, their blood nicotine levels peak in about 6 to 10 min, after which the levels drop by about half every 2 h on average, as the body naturally clears the nicotine from its system (12). Most NRTs do not provide this same pharmacokinetic profile (13), which makes them less likely to be addictive, but also less likely to satisfy the smokers’ desire for nicotine.

On the other hand, Philip Morris International’s (PMI) heated tobacco product, the Electrically Heated Tobacco System (EHTS), creates a nicotine profile similar to that of a cigarette (14). In two studies in Japan, the peak concentration of nicotine in the blood occurred about 6 min after starting product use and reached more than 88% of the level reached with cigarettes. This likely comes even closer to 100% as the user becomes more familiar with the product; however, participants in this study had only used the product during a product trial at the start of the study and during the assessment of nicotine uptake. Subjectively, the people who used EHTS instead of a cigarette also found that the product reduced their urge to smoke in a manner similar to cigarettes.

In another study, the pharmacokinetic profile of MESH, PMI’s e-vapor product, was very similar to the profile created upon smoking a cigarette or using the study subjects’ preferred e-cigarette. Further, participants who used MESH instead of their own brand of e-cigarettes had reduced nico-

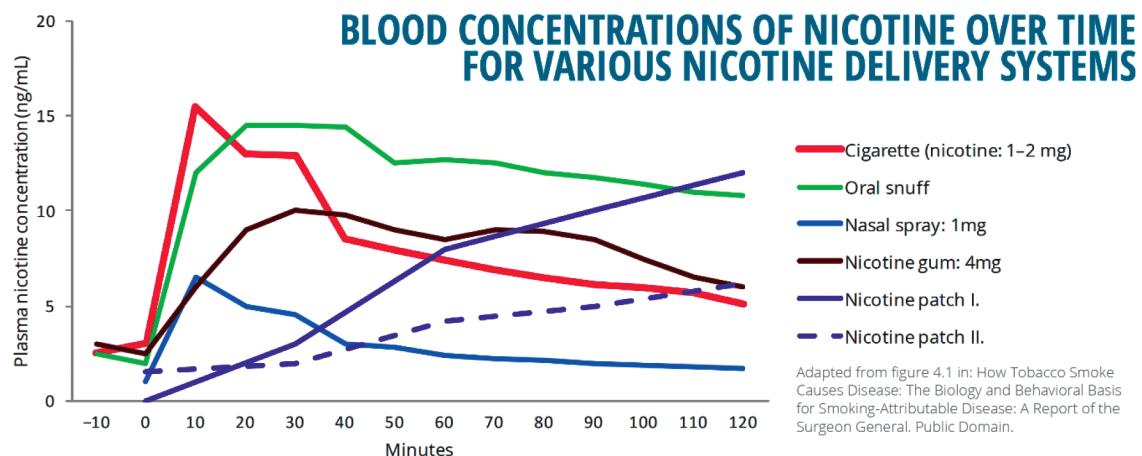


Figure 1. Blood concentration of nicotine over time with various nicotine delivery systems

Adapted from figure 4.1 in: How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Public Domain.

tine craving over the next few hours after product use, comparable to the reduction achieved with the study subjects' preferred e-cigarette (15).

## Comparing products while matching nicotine levels

It is important for us to have a quantitative way for comparing the effects of smoke-free product aerosols and cigarette smoke. For example, we know from our laboratory studies that EHTS aerosol is significantly less toxic than cigarette smoke. This statement means that, **at the same levels of exposure, EHTS aerosol and cigarette smoke cause different levels of toxicity.** But how can we know we are exposing our samples to the same levels of smoke and aerosol in our laboratory studies?

One approach is to focus on a single chemical present in both. Nicotine is an important part of why people use tobacco products. So, it serves as a meaningful point of comparison. This approach also helps us report our results in a way that other researchers can replicate.

Comparisons can also be made on a per-stick or per-cigarette basis. We do use this comparison in some cases where it makes sense, such as when participants in our clinical studies are using the product under consideration. But it is necessary to use equivalent nicotine doses in our cell culture and other toxicity studies, for example (16). A cell culture is exposed to a liquid containing an extract of cigarette smoke or smoke-free product aerosol at multiple matched nicotine levels. In other studies, cell cultures may be exposed to the smoke or aerosol directly, but, again, at matched nicotine levels. Doing so provides a clear way for comparing the effects of different products at the same nicotine exposure level, and it makes the experiment and results easier for other scientists to confirm independently. It also makes it easier to extrapolate the results to what a user of the product might experience.

Because a major part of that experience is the nicotine, smokers may try to compensate for the nicotine level in their blood by using more of the product or by intensifying the frequency and volume of puffs taken for a while after they first switch from cigarettes to EHTS or other smoke-free products. However, over the long-term use of EHTS, the compensation often remains incomplete. In other words, they end up maintaining a lower nicotine level in their blood (17).

In a recent PMI study, switching from mentholated cigarettes to the menthol EHTS resulted in an almost complete compensation (measured as urinary nicotine equivalents) within a period of 90 days (18). On the basis of these observa-

tions, comparing products on the basis of their nicotine content seems like the right approach.

Such comparisons can be made by using automated smoking machines, which collect cigarette smoke by puffing on the product. The smoke volume inhaled in a puff and the interval between puffs are some of the parameters that can be quantified. Under the ISO smoking regimen, we measure 0.672 mg nicotine per reference cigarette (19). The Health Canada Intense smoking regimen, with deeper puffs repeated more often yields 1.86 mg of nicotine per reference cigarette. These or other puffing regimens can be used to compare the levels of constituents in smoke-free product aerosols with those in cigarette smoke in a repeatable manner in a laboratory setting, though they do not accurately mimic real smoking behaviors.

## Exploring the risks of nicotine

Nicotine is not risk-free. However, it is not the primary cause of smoking-related diseases. Researchers are currently exploring the potential benefits of nicotine when it is decoupled from smoking.

Nicotine alone is less harmful than the smoke generated by cigarettes that contain it, as can be seen in many studies on nicotine-containing products that are not cigarettes. For example, the United States (US) Surgeon General concluded that "*there is insufficient data to conclude that nicotine causes or contributes to cancer in humans.*" (20) While the Surgeon General has acknowledged the possibility that nicotine might be a tumor promoter on the basis of animal and mechanistic studies, the current scientific consensus appears to be that nicotine does not initiate cancer and is far less harmful than many of the harmful and potentially harmful chemicals found in cigarette smoke (21, 22).

The Lung Health Study on the natural history and safety of prolonged use of medicinal nicotine gum indicated no evidence of an effect of NRT use on overall cancer (23) or COPD risk (24). Additionally, available evidence to date suggests that nicotine use likely does not increase the risk of cardiovascular events: Five out of six previous epidemiological studies did not detect any increased cardiovascular risk among snus users relative to never tobacco users (25). Nicotine-containing products should not be used by people who have or are at risk of heart disease, are diabetic, are epileptic, or are experiencing seizures. Nicotine-containing products should not be used by minors, by women who think they may be pregnant, during pregnancy or while breast-feeding.

## What do public health representatives say?

*“Nicotine is the very same compound FDA has approved for over 30 years as a safe and effective medication. People are dying from the tobacco-related diseases from the smoke particles, not the nicotine... Can we start to take a different look at this?”* (26) as stated by Mitch Zeller, director of the US Food & Drug Administration’s (FDA) Center for Tobacco Products back in 2014.

The Royal College of Physicians have said: “*Nicotine is not, however, in itself a highly hazardous drug... It is inherently unlikely that nicotine inhalation itself contributes significantly to the mortality or morbidity caused by smoking. The main culprit is smoke and, if nicotine could be delivered effectively and acceptably to smokers without smoke, most if not all of the harm of smoking could probably be avoided.*” (27)

We agree that the burning of tobacco, not the nicotine, is the biggest problem with cigarettes. This is why we develop and offer a portfolio of smoke-free nicotine-containing products that are a better choice for smokers than continuing to smoke cigarettes. Independent studies have shown how important it is to make better alternatives like these available to adult smokers who would otherwise continue to smoke (28–30).

Among the leaders of public change are public health organizations and regulatory bodies, whose opinions and decisions affect everyone involved. Most of these leaders agree that tobacco harm reduction is the right route to take. However, opinions still vary about what role alternative products should play in tobacco harm reduction.

Institutes like Public Health England (PHE) (31) and the FDA (32) see the potential of nicotine-containing products as smoking alternatives. For example, PHE states that “*e-cigarettes could be contributing to at least 20,000 successful new quits per year and possibly many more.*” (33) However, regions like Australia have heavier restrictions on nicotine. Under Australian Commonwealth law, nicotine-containing products are categorized as prescription-only (with nicotine patches, gums, or sprays being exceptions) or dangerous poisons (with the exception of their use in therapeutics or cigarettes).

## References

1. Siegmund B, Leitner E, Pfannhauser W, et al. Determination of the Nicotine Content of Various Edible Nightshades (Solanaceae) and Their Products and Estimation of the Associated Dietary Nicotine Intake. J Agric Food Chem 1999; 46: 3113-20.
2. Alkam T, Nabeshima T. Molecular mechanisms for nicotine intoxication. Neurochemistry International 2019; 125: 117-26.
3. Xu S, Brockmöller T, Navarro-Quezada A, Kuhl H, Gase K, Ling Z, et al. Wild tobacco genomes reveal the evolution of nicotine biosynthesis. Proc Natl Acad Sci U S A 2017; 114(23): 6133-8.
4. Steppuhn A, Steppuhn A, Gase K, Krock B, Halitschke R, Baldwin IT. Nicotine's defensive function in nature. PLoS Biol 2004; 2(8): e217.
5. Castaldelli-Maia JM, Ventriglio A, Bhugra D. Tobacco smoking: From ‘glamour’ to ‘stigma’. A comprehensive review. Psychiatry Clin Neurosci 2016; 70: 24-33.

PHE also weighs in on the public awareness of nicotine saying, “*there is much public misunderstanding about nicotine (less than 10% of adults understand that most of the harms to health from smoking are not caused by nicotine).*”

## What do people think?

People deserve accurate and non-misleading information to let them know they have a choice about what products to use. And, choices like these add up to affect public health outcomes. This is one of the reasons why it is so important to combat public misperceptions about nicotine.

Many people still mistakenly believe that nicotine is a major cause of tobacco-related diseases. A literature review of 54 studies has shown that peoples’ assumptions about nicotine vary and are often wrong (34). According to another review, these incorrect assumptions could alter the outcome or even the validity of smoking cessation trials (35).

Up to 73% of people mistakenly believe nicotine causes cancer, according to a US population study (36). It is, therefore, important to educate the public about nicotine and nicotine-containing products.

## Conclusions

It is important for people to have a balanced perspective on nicotine. On the one hand, products containing nicotine should not be used by certain groups of people. On the other hand, other products than cigarettes containing nicotine can support public health by encouraging smokers who would otherwise not quit cigarettes to switch to smoke-free products, where nicotine is provided without the harmful chemicals produced during combustion.

It is time to decouple the discussions about nicotine from those on the dangers of smoking cigarettes. There is already plenty of information worth sharing about nicotine, and we look forward to seeing what new additions are made to the body of research that already exists on nicotine.

6. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P, 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol* 2009; (192) 29-60.
7. World Health Organization. International Classification of Diseases. Accessed on 01 April 2019.
8. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition; American Psychiatric Association (2013) ("DSM-5"), at 485. Accessed on 01 October 2018.
9. Bruijnzeel AW. Neuropeptide systems and new treatments for nicotine addiction. *Psychopharmacology* 2017; 234(9-10): 1419-37.
10. Office of the Surgeon General. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA, US. Centers for Disease Control and Prevention, 2010.
11. Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. Nicotine without smoke – tobacco harm reduction. Royal College of Physicians, 2016.
12. Benowitz NL, Jacob P 3rd, Jones RT, Rosenberg J. Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221(2): 368-72.
13. Centers for Disease Control and Prevention (US). How tobacco smoke causes disease: The biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: A report of the Surgeon General, 2010.
14. Brossard P, Weitkunat R, Poux V, Lama N, Haziza C, Picavet P, Baker G, Lüdicke F. Nicotine pharmacokinetic profiles of the Tobacco Heating System 2.2, cigarettes and nicotine gum in Japanese smokers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017; 89: 193-9.
15. Fredersdorf S, Dobrynina M, Tarantu BV, Teichert A, Ancerewicz J, Haziza C, Lüdicke F. Nicotine pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of P4M3 compared with subjects' own electronic cigarette. Poster presented at SRNT 2019.
16. Schaller JP, Keller D, Poget L, Pratte P, Kaelin E, McHugh D. Evaluation of the tobacco heating system 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 81(S2): S27-S47.
17. Scherer G, Lee PN. Smoking behavior and compensation: A review of the literature with meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014; 70(3): 615-28.
18. Lüdicke F, Picavet P, Baker G, Haziza C, Poux V, Lama N, Weitkunat R. Effects of Switching to Tobacco Heating System 2.2 Menthol, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking on Biomarkers of Exposure: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study in Sequential Confinement and Ambulatory Settings (Part 1). *Nicotine Tob Res* 2018; 20(2): 161-72.
19. "Platform 1's mainstream aerosol compared to reference cigarette smoke". PMIScience.com.
20. Office of the Surgeon General. The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA, US. 2014. Centers for Disease Control and Prevention.
21. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Smokeless Tobacco and some Tobacco-specific N-Nitrosamines. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 89. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007.
22. National Academies of Sciences Engineering and Medicine. Public Health Consequences of E-Cigarettes. Washington, DC: The National Academies Press; 2018.
23. Murray RP, Connell JE, Zapawa LM. Does nicotine replacement therapy cause cancer? Evidence from the Lung Health Study. *Nicotine Tob Res* 2009; 11: 1076-82.
24. Tønnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22(127): 37-43.
25. Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. Harm reduction for nicotine addiction. London: Royal College of Physicians; 2007.
26. Zeller M. Director of US FDA's Center for Tobacco Products; Presentation at Legacy Foundation, 11 June 2014.
27. Royal College of Physicians, Nicotine without smoke: Tobacco harm reduction, 2016.
28. Abrams DB, Glasser AM, Villanti AC, Pearson JL, Rose S, Niaura RS. Managing nicotine without smoke to save lives now: Evidence for harm minimization. *Prev Med* 2018; 117: 88-97.
29. Nitzkin JL. The case in favor of e-cigarettes for tobacco harm reduction. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11(6): 6459-71.
30. Levy DT, Cummings KM, Villanti AC, Niaura R, Abrams DB, Fong GT, et al. A framework for evaluating the public health impact of e-cigarettes and other vaporized nicotine products. *Addiction* 2016; 112(1): 8-17.
31. Public Health England. PHE publishes independent expert e-cigarettes evidence review. 2018.
32. U.S. FDA. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on actions to advance our comprehensive plan to reduce tobacco-related disease and death, through new efforts to improve the tobacco product application review process, including a newly proposed rule, 2019.
33. Public Health England. PHE publishes independent expert e-cigarettes evidence review, 2018.
34. Czoli CD, Fong GT, Mays D, Hammond D. How do consumers perceive differences in risk across nicotine products? A review of relative risk perceptions across smokeless tobacco, e-cigarettes, nicotine replacement therapy and combustible cigarettes. *Tob Control* 2017; 26: e49-e58.
35. Schlagintweit HE, Perry RN, Darredeau C, Barrett SP. Non-pharmacological considerations in human research of nicotine and tobacco effects: A review. *Nicotine Tob Res* 2019; 22(8): 1260-6.
36. O'Brien EK, Nguyen AB, Persoskie A, Hoffman AC. U.S. adults' addiction and harm beliefs about nicotine and low nicotine cigarettes. *Prev Med* 2017; 96: 94-100.

*The realization of this article was financed  
by Philip Morris International.*



## Uputstvo autorima

Časopis *Medicinska reč* objavljuje priloge koji ranije nisu objavljivani niti upućeni za objavljivanje u druge časopise. Predajom rada Uredništvu časopisa, svi navedeni autori u radu postaju saglasni sa njegovim objavljinjem i potpisuju svoju saglasnost. Prilikom predaje rada autori su obavezni da na posebnoj stranici potpišu *Izjavu o autorstvu i konfliktu interesa* ([http://media.medicinskarec.com/2019/11/izjava\\_medrec-1.pdf](http://media.medicinskarec.com/2019/11/izjava_medrec-1.pdf)).

Radovi se objavljiju na srpskom i/ili engleskom jeziku sa sažetkom na srpskom i engleskom jeziku. Prispele rukopise Uredjivački odbor upućuje recezentima. Ukoliko recezent predloži izmene i dopune prijavljenog rada, recenzija se dostavlja autoru radi potrebnih korekcija, s tim što je autor obavezan da ispravljeni rukopis vrati u roku od 7 dana od dana prijema. Radovi se ne honorišu, a rukopisi i prilozi se ne vraćaju.

Časopis *Medicinska reč* ne naplaćuje prijavljivanje rukopisa, njegovu obradu, niti troškove objavljivanja.

### Opšta pravila

Rukopis pripremiti koristeći Microsoft Office Word (Office 2007, Office 2010, Office 2013), na A4 formatu strane sa marginama 25 mm, proredom 1,5, koristeći font Times New Roman veličine 12pt. U rukopisu označiti mesta za slike, sheme, tabele i grafikone, koji se dostavljaju na posebnim stranicama na kraju teksta. Ukoliko se radi o fotografijama bolesnika mora se obezbediti anonimnost. Fotografije se prilaže u TIFF ili JPG formatu. Minimalna rezolucija grafičkih priloga je 300 dpi. Za pripremu grafikona poželjno je koristiti standardne grafičke programe za Windows iz programskog paketa Microsoft Office (Excel, Word Graph). Rukopisi kategorije *originalnih radova, preglednih radova, aktuelnih tema i organizacijskih tema* ne treba da budu duži od 15 strana, *prikazi slučajeva* od 6 strana, a *pisma uredniku* od 3 strane. Autori su obavezni da naglase kojoj kategoriji pripada dostavljeni članak.

### Delovi rada su:

1. Naslovna strana
  2. Sažetak sa ključnim rečima
  3. Tekst rada
  4. Literatura
1. Na naslovnoj strani rukopisa treba navesti naslov rada, imena i prezimena autora i nazine ustanova autora, kao i podatke za kontakt (adresa, telefon, e-mail) za prvog autora. Ako je realizacija rada omogućena finansijskim sredstvima neke ustanove ili organizacije, ili je deo nekog projekta, treba obavezno navesti u fuznoti.
  2. Sažetak se piše na srpskom i engleskom jeziku u najviše 250 reči. Iznosi se cilj rada, materijal i metode, rezultati rada i zaključak. Ispod sažetka, pod podnaslovom *Ključne reči* navesti 3–5 ključnih reči (ili kratkih izraza) koji se odnose na sadržinu rada.

3. Originalni radovi obavezno treba da sadrže poglavljia: uvod, materijal i metode, rezultati, zaključak i diskusija. Rukopis mora biti jezički ispravan, stilski doteran i bez štamparskih grešaka.

Svaka tabela ili grafikon se nalaze na posebnoj stranici i označava arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Naslov tabele ili grafikona treba da kratko prikazuje njihov sadržaj. Upotrebljene skraćenice treba objasniti u legendi tabele ili grafikona.

4. Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u zagradi, npr. (1). Citiranje literature treba vršiti prema Vankuverskim pravilima, citiranjem autora prema redosledu pojavljivanja u tekstu, i to:
  - za članak iz časopisa: Antić A, Stanojković Z, Vučić M, Lazarević M, Vacić N. Comparison of pharmacodynamic properties of three different aspirin formulations in patients with stable coronary disease. *Vojnosanit Pregl* 2019; 76(6): 628-34.
  - za knjigu: Balint B. *Transfuziologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2004.
  - za poglavje u knjizi: Balint B, Paunović D, Stanojković Z. *Hemoterapija bolesnika sa poremećajima hemostaze*. U: Balint B. (urednik) *Transfuziologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2004: 226-90.
  - za rad iz zbornika rada sa kongresa: Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. In: Gammie RB, Kaye SV, editors. *Indoor air and human health. Proceedings of the 7th Life Sciences Symposium*; 1984 Oct 29-31, Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985, 69-78.
  - za monografiju: Jovanović Srzentić A, Antić A, Radonjić Z. *Imunohematoška aloimunizacija u trudnoći*. Beograd: Udruženje transfuziologa Srbije, 2016 (Zemun: Caligraf soft).
  - za članak iz časopisa u elektronskom obliku: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar “cited 1996 Jun 5”; 1(1)(24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>
  - za monografiju u elektronskom obliku: CDI, clinical dermatology illustrated (monograph on CD-ROM). Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995
  - za neobjavljeni materijal (u štampi): Vacić N, Antić A, Stanojković Z, Vučić M, Lazarević M. Biochemical and functional quality assessment of platelet concentrates. *Vojnosanit Pregl* 2018 OnLine-First (00): 59-59; <https://doi.org/10.2298/VSP180226059V> (in press).

Za svaku referencu navedenu u literaturi mora se obezbediti DOI broj ili link do reference.

Sve potrebne informacije dostupne su na web adresi: [www.medicinskarec.com](http://www.medicinskarec.com)

Radove slati na adresu: [prijava@medicinskarec.com](mailto:prijava@medicinskarec.com)

Kontakt uredništva: [info@medicinskarec.com](mailto:info@medicinskarec.com)



## Instructions to authors

The journal **Medical word** publishes the papers that haven't been previously published in other journals. Submitting the paper to the Editorial Board, the authors agree with its publication and sign their consent. When submitting the paper, they are required to sign a Statement of Authorship and *Conflict of Interests on a separate page*. (You can download it [http://media.medicinskarec.com/2019/11/izjava\\_medrec\\_1.pdf](http://media.medicinskarec.com/2019/11/izjava_medrec_1.pdf))

The papers are published in the Serbian and/or English language and the abstract is written in the Serbian and English language. All the received papers are forwarded to the reviewers. If the reviewers suggest amendments of the paper, the review is provided to the author who is required to make corrections and provide the paper within 7 days. The papers are not awarded, and the manuscripts and enclosures are not returned. The paper submission, processing and publication are free of charge.

### General rules:

The manuscript should be prepared in *Microsoft Office Word* (*Office 2007, Office 2010, Office 2013*) onto A4 paper size, with margins set to 25 mm and with 1.5 line spacing, using font *Times New Roman*, size 12pt. Mark the places for pictures, diagrams, tables, and charts, which are submitted on separate pages at the end of the text. In case of adding the photos of patients, their anonymity has to be maintained. Photos are attached in TIFF or JPEG format, with a minimum resolution of 300 dpi. Graphs should be made using standard graphical programs for Windows preferably from *Microsoft Office (Excel, Word Graph)*.

The manuscripts of the category *original articles, review articles, current topics, and organizational topics* should not exceed 15 pages *case reports* should not be longer than 6 pages, and *letters to the editor* should not exceed 3 pages. The authors are obliged to emphasize which category the submitted article belongs to.

### Parts of the paper are:

1. Title page
2. The abstract with keywords
3. Text of the paper
4. References

1. Title page of the manuscript should include the title of the paper, the names of the authors and the names of the authors' institutions, as well as contact information (address, telephone, e-mail) for the first author. If the realization of the paper is enabled by the financial means of an institution or organization or is part of a project, it should be indicated in a footnote.

2. The abstract is written in Serbian and English in a maximum of 250 words. The purpose of the paper, the material, and methods, the results of the work and the conclusion have to be presented. Below the abstract, under the subtitle *Keywords*, 3-5 keywords (or short expressions) that relate to the content of the paper have to be listed.

3. Original papers should include the following chapters: introduction, materials and methods, results, conclusion, and discussion. The script must be linguistically correct and there should not be any typographical errors.

Each table or chart is put on a separate page and indicated by Arabic numerals in the order in which they are indicated in the text. The title of a table or chart should give a brief overview of their contents. Abbreviations used should be explained in the legend of a table or chart.

4. References are indicated by Arabic numerals in brackets, for e.g. (1). It should be cited using the Vancouver reference style, citing authors in the order in which they appear in the text:

- for an article: Antić A, Stanojković Z, Vučić M, Lazarević M, Vacić N. Comparison of farmacodynamic properties of three different aspirin formualtions in patients with stable coronary disease. *Vojnosanit Pregl* 2019; 76(6): 628-34.
- for a book: Balint B. *Transfuziologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2004.
- for a book chapter: Balint B, Paunović D, Stanojković Z. Hemoterapija bolesnika sa poremećajima hemostaze. U: Balint B. (urednik) *Transfuziologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2004: 226-90.
- for a paper from the Congress proceedings: Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, editors. Indoor air and human health. Proceedings of the 7<sup>th</sup>Life Sciences Symposium; 1984 Oct 29-31, Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985, 69-78.
- for a monograph: Jovanović Srzentić A, Antić A, Radonjić Z. Imunohematološka aloimunizacija u trudnoći. Beograd: Udruženje transfuziologa Srbije, 2016 (Zemun: Caligraf soft).
- for an e-journal article: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1) (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>
- for an electronic monograph: CDI, clinical dermatology illustrated (monograph on CD-ROM). Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995
- for an unpublished material: Vacić N, Antić A, Stanojković Z, Vučić M, Lazarević M. Biochemical and functional quality assessment of platelet concentrates. *Vojnosanit Pregl* 2018 OnLine-First (00): 59-59; <https://doi.org/10.2298/VSP180226059V> (in press).

A DOI number or link must be provided for each reference cited in the literature.

All the information is available on the website:  
[www.medicinskarec.com](http://www.medicinskarec.com)

Manuscripts are submitted to the following address:  
[prijava@medicinskarec.com](mailto:prijava@medicinskarec.com)

You can contact the editors here: [info@medicinskarec.com](mailto:info@medicinskarec.com)

