

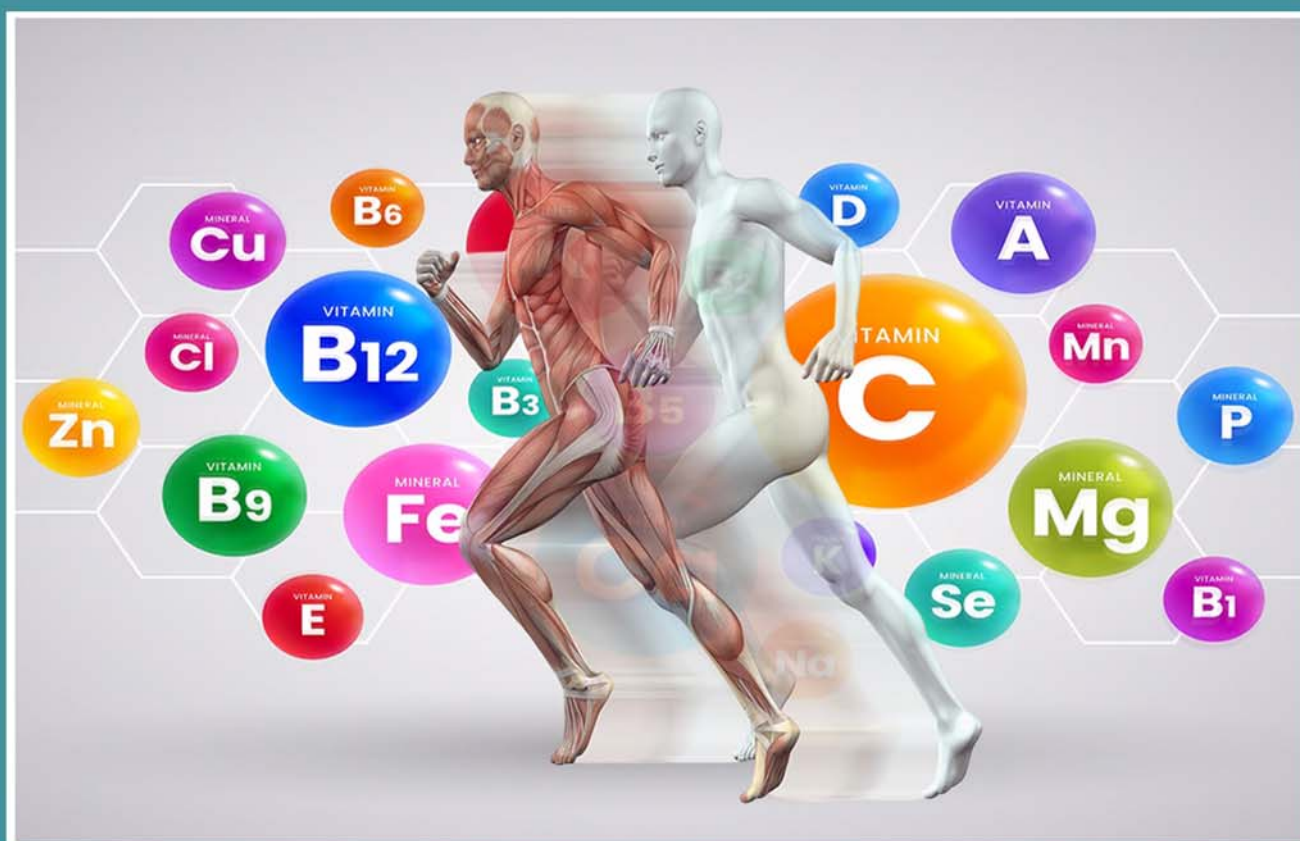
A POLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM



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

Vol 23, sveska 4, oktobar-decembar 2025.

ISSN 0352 - 4825



APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

Glavni i odgovorni urednik:

Prim. dr Ninoslav Zlatanović

Predsednik Uređivačkog odbora:

Prim. dr sc. Saša Grgov

Uređivački odbor:

Dr sc. Zoran Anđelković,
Dr Nebojša Dimitrijević,
Prim. dr Zoran Todorović,
Prim. dr Tomislav Tasić,
Prim. dr Goran Tojaga,
Prim. dr Radomir Mitić,
Dr Nenad Zdravković,
Mr sc. dr Dragana Mitić Kocić,
Prim. dr Zoran Cakić,
Prim. mr sc. dr Suzana Milutinović,
Prim. dr Miomir Prokopović,
Prim. dr Irena Ignjatović,
Dr Slobodan Gavrilović,
Prim. dr Vanja Ilić,
Dr Suzana B. Mitić,
Dr Vesna Milosavljević,
Dr Aleksandar Ivanović.

Redakcijski odbor:

Akademik Jovan Hadži-Đokić (Beograd),
Akademik Goran Stanković, (Beograd),
Prof. dr Gordana Kocić, dopisni član SANU (Niš),
Prof. dr Desimir Mladenović (Niš),
Prof. dr Aleksandar Nagorni (Niš),
Prof. dr Dragan Krasić (Niš),
Prof. dr Ivan Micić (Niš),
Prof. dr Dragan Stojanov (Niš),
Prof. dr Biljana Radovanović Dinić (Niš),
Prof. dr Saša Milenković (Niš),
Prof. dr Milan T. Stojičić (Beograd),
Prof. dr Ivica Lalić (Novi Sad)
Dr sc. Goran Cvetanović (Leskovac),
Prof. dr Gordana Stanković Babić (Niš),
Dr sc. Rade R. Babić (Niš),
Prof. dr Ivan Ilić (Niš),
Prof. dr Sonja Šalinger Martinović (Niš),
Prof. dr Andrej Veljković (Niš)
Prof. dr Maja Simonović (Niš),
Prof. dr Miodrag Krstić (Beograd),
Prof. dr Nevena Kalezić (Beograd),
Prim. dr sc. Miodrag Damjanović (Niš),
Doc. dr Dejan Veličković (Beograd),
Prof. dr Eržika Antić (Travnik, FBiH)
Ass. dr sc. Marko Jevrić (Beograd),
Prim. dr sc. Mirjana Miljković (Leskovac),
Prim. mr sc. dr Stevan Glogovac (Niš),
Mr sc. dr Dejan Janjić (Niš).

Lektor:

Ninoslav Zlatanović

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Kategorizacija časopisa: M53

Prvi broj časopisa pod nazivom APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM štampan je 4. februara 1984. godine. Godišnji volumen sadrži četiri sveske koje izlaze tromesečno.

Izdavač časopisa:

Okružna podružnica SLD Leskovac

Za izdavača:

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

Štampa:

SVEN - Niš

Tiraž:

300 komada

Adresa uredništva:

16000 Leskovac, Rade Končara 9, telefon: 016/ 3415 411

www.sld-leskovac.com

E-mail: podruznica.sldle@gmail.com

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

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



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

AMA

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

Naslovna strana: **Uticaĳ ishrane na mišiće i vezivno tkivo**

<https://www.atlasterapi.com/en/the-effect-of-nutrition-on-muscles-and-connective-tissues/>

SADRŽAJ

CONTENTS

PREGLEDNI RADOVI

REVIEW ARTICLES

145. Uloga suplemenata u sportskoj medicini i fizioterapiji

The role of supplements in sports medicine and physiotherapy

Ivica Lalić, O. Dulić, M. Milinkov, A. Božović, S. Jovanović, M. Mladenović, D. Lukač

157. Hemodinamski nestabilni prelomi karlice – tretman i aktuelnosti

Hemodynamic unstable pelvic fractures - treatment and current news

Marko Mladenović, I. Lalić, R. Babić, D. Mladenović, M. Simić, A. Krstić

166. Makroskopske i histopatološke diferencijalno-dijagnostičke smernice u interpretaciji ulceroznog kolitisa

Macroscopic and histopathological differential diagnostic guidelines in the interpretation of ulcerative colitis

Ivan Ilić, J. Cvetković, B. Radovanović Dinić, I. Golubović, Lj. Cvetković, R. Ilić

175. Savremeni koncept steatozne bolesti jetre u svetlu promene nomenklature

The modern concept of steatotic liver disease in the light of changing nomenclature

Saša Grgov, B. Radovanović Dinić, D. Benedeto Stojanov, I. Grgov, M. Grgov, T. Tasić

184. MOHS mikrografska hirurgija tehnika

MOHS micrographic surgery technique

Ivana Ugarković, M. Vlačić, B. Dragosavac, N. Milosavljević, J. Bulajić

192. Infekcije šake - savremeni dijagnostički i terapijski pristupi

Infections of the hand - modern diagnostic and therapeutic approaches

Ivana Smiljanić, M. Jovanović, M. Vlačić, M. Vuković, J. Jovičić Bata

EDUKACIONI RADOVI

EDUCATION WORK

201. Tomosinteza dojke

Breast tomosynthesis

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

204. Savremeni pristupi u razumevanju i lečenju hronične bubrežne bolesti - poseban osvrt na gojaznost i ishranu

Contemporary approaches to understanding and managing chronic kidney disease - a special focus on obesity and nutrition

Stevica Nikolić, I. Stanišić, K. Arizanović, B. Ilić Dimitrijević

209. Akutni respiratorni distress sindrom - uvidi u patofiziologiju, dijagnostiku i terapiju

Acute respiratory distress syndrome - insights into pathophysiology, diagnosis, and treatment

Ivana Stanišić, S. Nikolić, K. Arizanović

Uputstvo autorima

Instructions to authors

PREGLEDNI RADOVİ

Primljeno: 20. XI 2025.

Prihvaćeno: 28. XI 2025.

ULOGA SUPLEMENATA U SPORTSKOJ MEDICINI
I FIZIOTERAPIJIIvica Lalić¹, Oliver Dulić^{2,3}, Milan Milinkov^{2,3}, Aleksandar Božović^{4,5}, Saša Jovanović^{4,5}, Marko Mladenović^{6,7}, Damir Lukač^{2,8}¹ Univerzitetska poslovna akademija, Farmaceutski fakultet, Novi Sad, Vojvodina, Srbija² Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija³ Klinički centar Vojvodine, Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Novi Sad, Srbija⁴ Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini u Kosovskoj Mitrovici, Srbija.⁵ Kliničko-bolnički centar Kosovska Mitrovica, Odeljenje za ortopedsku hirurgiju i Traumatologija, Kosovska Mitrovica, Srbija⁶ Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija⁷ Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Niš, Srbija⁸ Katedra za medicinu sporta

SAŽETAK

U savremenom društvu u kome je zdravlje pojedinca i očuvanje kvaliteta života jedna od najviših vrednosti, sve više pažnje posvećuje se metodama i postupcima koji mogu doprineti boljem funkcionisanju organizma, bržem oporavku nakon različitih bolesti i povreda i efikasnijem ublažavanju hroničnih tegoba koje značajno narušavaju fizičku i psihičku dobrobit pacijenata, a upravo u tom kontekstu javlja se sve veće interesovanje za integraciju suplementacije u fizioterapijsku praksu kao sredstva koje može značajno unaprediti postojeće rehabilitacione protokole i omogućiti optimalne ishode lečenja. U poslednjim decenijama došlo je do značajnog razvoja kako u oblasti medicine tako i u oblasti farmacije, nutricionizma i sportske medicine, što je dovelo do toga da se sve veći broj studija i istraživanja usmerava ka analizi potencijalnih koristi koje upotreba različitih suplemenata može imati u procesima regeneracije mišićnokoštanog sistema, ublažavanja zapaljenjskih procesa i unapređenja ukupnih fizičkih sposobnosti pacijenata koji prolaze kroz različite oblike fizioterapijskih procedura.

Uvođenje suplemenata u okvir terapijskih protokola postavlja i brojna pitanja koja se odnose na njihovu efikasnost, bezbednost, optimalne doze i individualne razlike u odgovoru na primenu, što zahteva da se ovaj fenomen sagleda sa više aspekata, počev od kliničkog i fiziološkog pa sve do etičkog i pravnog. Time se omogućava stvaranje sveobuhvatne slike koja nije usmerena samo na kratkoročne efekte već i na dugoročne ishode i moguće rizike. Takođe, ne sme se zanemariti činjenica da savremeno društvo sve više teži brzim rešenjima i lako dostupnim sredstvima koja obećavaju bolje zdravlje i veću fizičku snagu, zbog čega je neophodno kritički pristupiti svim tvrdnjama koje se odnose na delotvornost suplemenata, te ih analizirati u svetlu postojećih naučnih dokaza i iskustava iz kliničke prakse.

Ključne reči: suplementi, rehabilitacija, fizikalna terapija, medikamentozna terapija, sportska medicina

SUMMARY

In modern society, where the health of the individual and the preservation of quality of life are among the highest values, increasing attention is paid to methods and procedures that can improve the functioning of the organism, enable faster recovery after various diseases and injuries, and provide more effective relief of chronic ailments that significantly impair patients' physical and psychological well-being. In this context, there is growing interest in integrating supplementation into physiotherapy practice as a means to significantly enhance existing rehabilitation protocols and achieve optimal treatment outcomes. Over the past decades, significant advances have been made in medicine, pharmacy, nutrition, and sports medicine, leading to an increase in studies exploring the potential benefits of using various supplements in the regeneration of the musculoskeletal system, reduction of inflammatory processes, and improvement of overall physical abilities in patients undergoing physiotherapy.

The inclusion of supplements in therapeutic protocols raises many questions about their effectiveness, safety, optimal dosing, and individual responses, requiring a comprehensive approach that considers clinical, physiological, ethical, and legal perspectives. This approach helps build a complete picture that focuses not only on short-term effects but also on long-term outcomes and potential risks. Additionally, modern society's pursuit of quick solutions and readily available means promising better health and greater physical strength necessitates a critical assessment of all claims regarding supplement effectiveness, evaluating them in light of existing scientific evidence and clinical experience.

Key words: supplements, rehabilitation, physical therapy, drug therapy, sports medicine

Introduction

Supplements are understood in the broadest sense as concentrated sources of nutrients and biologically active substances that are applied to supplement the usual diet, support the physiological functions of the body, and achieve specific therapeutic or preventive effects, whereby the intention is not to replace prescribed pharmacotherapy, but to improve tissue regeneration and shorten recovery time within the framework of an integrated approach to rehabilitation. This term encompasses substances of diverse chemical natures that can act at the level of metabolic pathways, cell membranes, receptors, or inflammatory mediators, and that, in practice, appear as tablets, capsules, powders, solutions, or functional drinks [1]. When it comes to classification, it is common for supplements to be classified according to their biochemical affiliation and dominant physiological effect, thus distinguishing between macronutrient supplements that provide amino acids and proteins necessary for the synthesis of contractile and stromal components of muscle and connective tissue, then micronutrients such as vitamins and minerals that participate in enzyme coactivation and redox balance, as well as essential fatty acids that modulate membrane fluidity and signal transduction [2]. In addition to them, antioxidants that help control oxidative stress induced by loading during rehabilitation sessions, as well as botanical extracts tested for their potential anti-inflammatory and analgesic profiles, are often used. At the same time, probiotics represent a special group whose importance is reflected along the gut-immune system-metabolism axis and can indirectly affect recovery. In recent years, more precise categorization of collagen and its peptides, as well as ergogenic aids intended to improve tolerance to physical load, has been observed, which, in the clinical environment, only makes sense after assessing functional status and risk [2]. In addition to biochemical division, classification according to purpose and therapeutic goal is also used in practice, so supplements aimed at tissue regeneration and remodeling of connective structures, inflammation and pain control, optimization of

energy metabolism and recovery after exercise, as well as support for neuromuscular control and cognitive components that influence adherence to therapy are distinguished. In some systems, classification is extended to include criteria for quality, purity, and formulation form, because bioavailability and pharmacokinetics can vary significantly depending on the salt, isomer, or encapsulation technology, which consequently affects the expected effect in therapeutic protocols [2].

Methodology

This review is based on a search of the scientific literature, focusing on original research articles and meta-analyses available in databases such as PubMed, SCOPUS, MEDLINE, and SCI Index, published within the last 15 years. The search targeted supplementation and its role in sports medicine and physiotherapy. It was conducted using the keywords: supplements, rehabilitation, physical therapy, medicinal therapy, and sports medicine.

Historical development and usage trends

The development of supplementation as an accompanying health practice can be traced back to the early attempts to isolate and identify vitamins and minerals, when it became clear that specific deficits lead to characteristic clinical pictures and that prevention and correction of deficiency can be achieved with targeted intake, which in the first half of the twentieth century primarily had a public health character and related to population measures [3]. As biochemistry developed and as new analytical methods enabled more precise monitoring of nutritional status, there was a shift towards an individualized approach. Hence, the field of supplementation gradually left the domain of exclusive deficit prevention and entered the domain of functional improvement, with sports medicine and rehabilitation among the early fields of application due to the clear impact of load on tissue adaptations and microtraumas. Contemporary trends in the use of supplements in rehabilitation can be recognized through increased interest in personalized protocols based on objective indicators such

as markers of inflammation, markers of muscle damage, and micronutrient status, as well as an emphasized need for transparency regarding composition, dosage, and independent purity testing. There is increased use of collagen peptides in tendon and ligament protocols, specific forms of magnesium and vitamin D for muscle function and recovery, and interest in probiotics to support the immune response and load tolerance. At the same time, digital tools for monitoring symptoms and supplement intake enable a more accurate evaluation of effects in real-world conditions [3].

Scientific and Clinical Justification for Supplementation

The scientific justification of supplementation in the physiotherapy framework is based on the biological probability that specific nutrients and bioactive substances can modulate key recovery processes such as protein synthesis, remodeling of the extracellular matrix, controlling the inflammatory cascade and redox homeostasis, but also on empirical findings from experimental and clinical studies that measure functional outcomes, pain, range of motion and time to return to activity. When the results are analyzed, it is observed that the effect depends on the quality of the evidence and on the precise patient profiling, and that the heterogeneity of the protocol, different doses, and the duration of the interventions can affect the size of the effect and the reproducibility of the findings. Therefore, in practice, there is an increasing emphasis on integrating fundamental mechanistic insights with clinical indicators to evaluate the justification for application not only statistically but also clinically, with a focus on the importance to the patient [4]. Clinical justification is best viewed through the prism of benefit-versus-risk assessment, so potential adverse reactions, drug interactions, variability in bioavailability, and individual differences in metabolism are taken into account in the decision-making process, which requires adjusting intake to general nutritional needs and specific phases of rehabilitation. Monitoring biochemical parameters, functional

tests, and subjective scales enables prompt assessment of whether the expected benefit is achieved or whether a dose adjustment and/or supplement selection are needed. In the absence of an effect or in the event of adverse events, the principle of caution is applied, with a return to basic physical therapy and a re-evaluation of the indications. In this way, clinical justification becomes a dynamic category that is evaluated throughout the therapeutic process, rather than a one-time decision made at the beginning of treatment [4]. It is necessary to note that the justification of supplementation is not only a question of individual substances, but also a question of the entire strategy that includes the quality of the basic diet, sleep and recovery regime, degree of adherence to exercises and psychological factors that influence motivation, because only in such a comprehensive framework can the specific contribution of the supplement be distinguished from the general progress caused by a well-designed rehabilitation program.

Categories of Supplements and Their Uses

Amino Acids and Protein Supplements

In clinical and rehabilitation settings, amino acids and protein supplements are seen as building blocks for synthesizing contractile and structural proteins. They also serve as modulators of signaling pathways that initiate tissue repair and remodeling processes, so their use is not only about increasing nitrogen intake but also about a qualitative intervention. When timing and dosage align with physiotherapy loads, they can help speed up the return to functional activities [5]. Essential amino acids hold a special significance in this area, with particular emphasis on leucine as a nutritional trigger for activating muscle protein synthesis. On a broader scale, it's shown that the overall availability of all essential amino acids is necessary for a stable anabolic response, leading to the conclusion that it's more beneficial to supply a complete spectrum of amino acids rather than relying on isolated supplementation of one or two. In practice, protein sources that digest quickly and slowly are often combined to provide both

immediate and sustained amino acid availability, supporting continuous synthesis during peak recovery periods [6]. The choice of protein sources and their bioavailability is crucial, as technological processing, peptide fragment size, and accompanying ingredients influence absorption speed and utilization. Consequently, concentrates and isolates with varying degrees of hydrolysis, as well as plant proteins with amino acid profiles that can be enhanced by targeted addition of essential amino acids to mimic animal sources, are increasingly utilized. Besides supporting muscle tissues, which are central in rehabilitation, the health of tendons, ligaments, and fascial structures is also vital. Hydrolyzed collagen peptides and specialized blends of glycine, proline, and hydroxyproline are gaining attention, especially when timed appropriately with mechanical stimulation. This is because favorable signaling in the extracellular matrix and improved remodeling processes can occur in the intermediate space between input and load. In such cases, maintaining adequate total daily dietary protein intake remains crucial, ensuring supplements act as supportive additions rather than replacements. Safety monitoring includes assessing clinical parameters and kidney and liver function, particularly in sensitive groups [6]. The timing and cycle of amino acid and protein intake are key considerations since tissue response to mechanical stimuli varies throughout the recovery process and depends on injury type. It's important to distribute intake to support early repair phases, providing substrates for initial synthesis, as well as later stages, focusing on remodeling and structural adaptation. Consistency and adherence are more vital than large single doses, and beneficial effects are most apparent when supplementation is integrated with adequate energy intake, sufficient sleep, and appropriately dosed activity. Only then can amino acids and proteins fully support the rehabilitation process [7].

Vitamins and minerals

Vitamins and minerals are viewed in the rehabilitation context as essential cofactors and re-

gulators of various enzyme systems, whose coordination is vital for a smooth recovery after injuries and surgery, as well as for adapting to the therapeutic stresses of physiotherapy sessions. Among vitamins, fat-soluble ones are often highlighted, with vitamin D playing a crucial role in maintaining bone mineralization and neuromuscular function. Vitamin A is involved in tissue growth and differentiation, while vitamin E and vitamin C help control the redox balance. It is important to note that their intake should be tailored to individual needs because consuming too many antioxidants may disrupt signaling pathways necessary for natural adaptation. B vitamins are key in energy metabolism and neurotransmitter production, influencing endurance and neuromuscular coordination; therefore, assessing their levels and correcting deficiencies are recommended rather than indiscriminately increasing intake [8]. Concerning minerals, magnesium is particularly important for nerve conduction and muscle relaxation, and calcium and phosphorus are essential for bone integrity and regulating muscle contraction precisely. Additionally, zinc and copper are involved in collagen synthesis and antioxidant enzyme systems [6]. Iron plays a critical role in oxygen transport and energy metabolism, so in populations at risk of deficiency due to poor dietary intake of heme iron or chronic losses it is advised to monitor iron status before interventions, as the balance between deficiency and overload is especially delicate. The interactions among minerals are also carefully considered, as certain forms can affect absorption; maintaining appropriate timing of consumption and avoiding combinations that impair bioavailability is recommended [8]. The core principle in applying vitamins and minerals to rehabilitation is to rely on data rather than assumptions: first, determine whether a deficiency or increased need exists, then administer the appropriate dose aligned with specific recovery stages. This approach helps minimize side effects and drug interactions, ensuring nutritional support is delivered where it can be most effective resulting in better tolerance to therapy, quicker functional recovery, and more stable long-term outcomes [9].

Omega-3 fatty acids

Omega-3 fatty acids, especially eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), are seen as biologically active components in cell membranes that influence their fluidity and play a role in forming inflammatory mediators. Because of this, they are considered in rehabilitation for their potential to reduce excessive inflammatory responses and create favorable conditions for tissue repair. At the molecular level, these acids serve as substrates for the synthesis of resolvins and protectins, which help complete the inflammatory process and restore homeostasis. This is particularly important after acute injuries and in chronic conditions with repeated microtraumas, where maintaining a balance between necessary inflammation and prolonged inflammation is crucial. Clinically, their impact is often monitored through effects on subjective pain, swelling, range of motion, and load tolerance during physiotherapy exercises. These effects are most evident in well-designed programs that combine omega-3 intake with other nutritional and therapeutic strategies [10]. The source and quality of omega-3 fatty acids are central to assessing their usefulness, as purity, stability, and the absence of contaminants directly influence safety and effectiveness. Therefore, products with clearly marked EPA and DHA content, along with controlled storage conditions to prevent oxidation, are recommended [11]. For individuals who do not consume fish, algae are increasingly important as a source because they provide DHA that is not of animal origin. In practice, a diet rich in natural sources is often combined with supplementation to meet daily targets. Safety considerations are especially important for those on anticoagulant therapy or with gastrointestinal issues, requiring individual risk assessment and careful monitoring of response. Although omega-3 fatty acids are generally regarded as beneficial, their use in rehabilitation should be justified by clear therapeutic goals—whether it is modulating inflammation during the acute phase, supporting joint structures in chronic degenerative conditions, or providing general cardiometabolic benefits that improve effort tolerance. This means that their

intake should be tailored to individual needs and integrated with other elements of the rehabilitation plan. Such an approach allows omega-3 fatty acids to serve as a precise tool for adjustment rather than a broad, unfocused recommendation [12].

Antioxidants

Antioxidants are used in physiotherapy to manage oxidative stress that naturally occurs due to mechanical stress, hypoxic microenvironments, and inflammatory processes. At the same time, it is recognized that reactive oxygen species also play a signaling role necessary for tissue adaptation. Hence, the goal of the intervention is more targeted than complete removal of these molecules. On a theoretical level, this means striving to achieve a balance in which antioxidant intake alleviates excessive damage to lipids, proteins, and nucleic acids, while retaining enough signaling events to activate pathways that lead to strengthening of structure and function, which requires that the dosage, duration, and choice of antioxidants be carefully coordinated with the goals of therapy. In this context, vitamins C and E, carotenoids, and polyphenolic compounds are often considered based on their solubility and cellular sites of action, and special attention is paid to their interactions with training and nutrition. From a clinical perspective, it is emphasized that antioxidant supplementation is most useful when oxidative load exceeds adaptive capacity, either during the intensive rehabilitation phase after an injury or due to comorbidities that disrupt redox homeostasis. Still, it is also warned that excessive intake at the wrong time may reduce the desired training-induced adaptations, such as increasing mitochondrial biogenesis and improving antioxidant enzyme systems from the inside. Therefore, an approach that integrates foods naturally rich in antioxidants and moderate supplementation during critical periods is increasingly emphasized, rather than continuous high intake without clear indications, with monitoring of symptoms, markers of inflammation, and

functional test results serving as a guide for corrections [13]. The practical application of antioxidants in rehabilitation involves assessing individual factors such as age, sex, nutritional status, and pre-injury level of physical activity, because these factors alter the basal redox state and determine the amount of intervention needed to achieve an effect without disrupting physiological adaptations. In this way, antioxidants cease to be a generalized category and become a precise instrument that is applied at the right time and in the right measure, with a clear purpose and measurable outcomes [13].

Other substances of interest

In addition to the basic categories, the whole spectrum of substances that can have a specific role in rehabilitation is often considered. Among them, creatine stands out as a compound that supports the resynthesis of energy phosphates and thus enables a higher quality of exercise performance in phases when it is necessary to ensure high intensity of short strains, as well as beta alanine, which, through increasing carnosine in the muscles, can improve buffering capacity and tolerance to metabolic load. In the context of joint structures and connective tissues, glucosamine and chondroitin are often considered, with outcomes varying depending on the condition stage and individual characteristics. In contrast, in the domain of peripheral circulation and endothelial function, plant nitrates are being investigated as potential modulators of perfusion during recovery. In some cases, the use of substances that can affect neuromuscular coordination and the perception of effort is considered, but this is approached cautiously, with a precise monitoring of the individual response and respect for regulatory frameworks that distinguish permitted means from substances whose use is not desirable in the clinical environment. Likewise, for adaptogenic and botanical extracts, evidence needs to be critically evaluated, as despite encouraging *in vitro* and animal results, clinical relevance may be limited or

dependent on extraction quality and standardization [14].

Use of physiotherapy in treating injuries and chronic conditions

Accompanying parameters such as load tolerance, quality of movement, and postural control serve as a compass to increase demands, so that the risk of reinjury is minimized and functional gains are stabilized over time. In chronic conditions that involve long-term pain, degenerative changes, and changes in movement behavior, the application of physical therapy is aimed at restructuring motor patterns, improving muscle endurance, and optimizing the economy of movement, because the outcome is not only measured by short-term pain reduction, but also by the ability to maintain functional progress with less sensitivity to fluctuating symptoms. Of particular importance are interventions that build stability in dynamics, such as multi-level movement-control exercises and work in closed kinetic chains, while simultaneously improving cardio-respiratory fitness, which has been shown to affect fatigue thresholds and pain perception. A prerequisite for success is a structured program that includes a gradual increase in complexity, precisely defined goals, and regular revision in accordance with objective and subjective indicators, because in chronic conditions progress is most often manifested as a sum of small but stable gains [15,16].

The application of physical therapy in the treatment of acute injuries is based on the principle of controlled progress from protection and modification of activities to the gradual reintroduction of load, whereby initially the aim is to calm pain, reduce swelling and preserve basic mobility, and then introduce targeted work on range of motion, strengthening stabilizers and normalization of motor patterns that are impaired by pain and immobilization. In this phase, eccentric and isometric work is carefully dosed to control the load on the tendons and muscles. At the same time, for joint structures, techniques are applied that restore capsular elasticity and proprioceptive response, because it is conside-

red that precisely the coordinated work of the afferent and efferent components of the neuromuscular system is the basis for a safe return to more complex movement requirements [17].

When physical therapy is applied during postoperative recovery, the approach respects the biological time frames of healing and surgical limitations. At the same time, preventing secondary complications such as stiffness, atrophy, and motor control disorders, one gradually moves from passive and assisted movements to active exercises, strengthening, and functional training specific to the tasks the patient must perform after returning to everyday life. In this progression, the emphasis is on the quality of movement because it is considered a better strategy to establish a proper pattern with a lower load than to rush to a higher load based on compromised mechanics, which in the long term reduces the risk of compensatory overloads and subsequent disorders [18].

The importance of a multidisciplinary approach

A multidisciplinary approach in rehabilitation is seen as a necessary condition for achieving optimal outcomes, because the complexity of interactions between biological, psychological and social factors exceeds the domain of a single profession, and therefore insists on the coordinated cooperation of physiotherapists, doctors of various specialties, nutritionists, psychologists, pharmacists and other experts who contribute to turn the treatment plan into a coherent whole aimed at goals that are clearly defined, measurable and understandable to the patient. In such a framework, physiotherapy plays a central role in integrating movement-guided interventions. At the same time, nutritional support and rationally planned supplementation can provide a biochemical basis for tissue regeneration and load tolerance. Pharmacological measures and psychological strategies maintain a tolerable level of symptoms and improve adherence, which in sum leads to greater and more stable functional progress [19]. The practical implementation of a multidisciplinary

approach involves coordinated assessments, joint prioritization, and regular plan revisions, in which any change in symptoms or function is quickly translated into corrective interventions to avoid stagnation or overburdening in one segment that could negate gains in another. At the same time, a communication system is being developed to ensure the patient receives consistent messages and clear instructions, as inconsistent recommendations are known to increase uncertainty, reduce compliance, and ultimately undermine the effectiveness of otherwise well-designed therapeutic measures [20].

The Impact of Supplements on Musculoskeletal System Regeneration

The regeneration of the musculoskeletal system after injury, surgery or a prolonged period of physical inactivity takes place as a series of coordinated biological processes in which mechanical stimulation through dosed movement and therapeutic exercises acts as a key signal for cell activation and tissue remodeling, while nutritional support and rationally chosen supplementation provide the necessary substrate and cofactors for the synthesis of new structures and the repair of damaged ones. In the muscle tissue, in the early stages of recovery, satellite cells are activated, which, with an adequate intake of essential amino acids and sufficient energy support, enter the cycle of proliferation and differentiation towards new muscle fibers, where it is particularly emphasized that a consistent daily protein intake distributed throughout the day, and timed closer to the sessions of therapeutic load, stimulates protein synthesis and enables mechanically induced signaling to move into a more permanent structural gain [21]. At the level of connective structures that make up tendons and ligaments, the role of specific peptides and micronutrients that stabilize the collagen network is emphasized, as it is the quality of the extracellular matrix that determines the ability to transmit forces and withstand future loads. The entire process becomes most effective when supplementation is coordinated with the phase of biological healing and the gradual increase in

mechanical requirements. Bone, as a dynamic tissue in which osteoblasts and osteoclasts constantly exchange roles between formation and resorption, shows marked sensitivity to hormonal status, mechanical forces, and nutritional profile. In rehabilitation, special care is taken to ensure conditions for mineralization and the maintenance of the microstructure that guarantees strength and elasticity. When adequate intake of key micronutrients and an energy balance that does not disrupt the endocrine axis are ensured, faster achievement of clinical markers of stabilization, better tolerance to weight-bearing exercises, and a reduced risk of delayed healing are observed, which, in practice, means a shorter path from initial immobilization to functional recovery. Successful regeneration of the musculoskeletal system, therefore, does not depend on one isolated factor, but on a coordinated synergy of dosed mechanical stimulation, properly selected nutrients, and patient progression that respects biological limitations, because it is precisely in such a synergy of biochemical and mechanical influences that permanent tissue resistance and functional stability are built [22].

Reducing Inflammatory Processes with Supplements

Inflammatory reactions accompanying acute injuries and chronic overloads act as a double-edged sword in clinical practice because they are necessary for initial tissue repair and the removal of necrotic materials. However, when they persist and escape control mechanisms, they delay regeneration, increase pain, and worsen functional outcomes, necessitating precise modulation rather than simple suppression of inflammatory processes [23]. In this regard, carefully designed supplementation aimed at influencing inflammatory mediators, redox balance, and resolution-related metabolic pathways can help create internal conditions where the inflammatory cascade naturally terminates once its role is complete, without impairing the adaptive signals needed for later repair stages. Reducing inflammation during rehabilitation is not about universally lowering all markers but

about achieving a balance in which the body can respond physiologically to load without entering a chronic cycle of pain and tissue hypersensitivity. This underscores the importance of assessing individual characteristics, injury history, physical activity type, and tolerance threshold [24].

Examples from practice and case studies

In the clinical routine of recovery after overload and chronic tendon diseases, it is an increasingly common practice to supplement the classic physiotherapy protocol of strong eccentric loading and gradual return to activities with targeted supplementation that follows the training over time, so in outpatient practice for athletes with achylo-dynia, a model is used in which specific collagen peptides are introduced before the exercise session, whereby not only the subjective pain reduction but also the objective changes in the function and structure of the tendon are monitored over several months, and it is precisely the pilot randomized controlled cross-over design studies showed that in groups that received 2.5 g of collagen peptides twice a day thirty minutes before exercise, there was a faster improvement in scores on a validated scale for the Achilles tendon and a greater proportion of patients who returned to running compared to placebo, which is essential in clinical decision-making because it supports the timing of supplementation and mechanical stimulation for synergy, although it is emphasized that the samples are small and that the findings need to be confirmed in larger studies, so these data in practices are used as guidelines for careful, individualized the inclusion of collagen peptides with a dosed mechanical stimulation program [25].

The translational bridge between the laboratory and the exercise room is further strengthened by research showing that the intake of gelatin as a source of amino acids rich in glycine and proline, along with vitamin C, about one hour before a short exercise leads to a two-fold increase in the circulating marker of collagen synthesis compared to a placebo. At the same time, in the same study it was also shown that

serum after supplementation enhances the formation and mechanical properties of collagen in an engineered ligament model, which in practice indicates that the time dosing of the nutritional supplement before therapeutic sessions can be necessary for the tissue response, especially when it comes to tendons and ligaments where the goal is to accelerate remodeling and better support progressive mechanical loading [25]. When targeting inflammation and pain as limitations to active work in therapy, an example from degenerative joint diseases shows that omega-3 polyunsaturated fatty acids can bring clinically relevant pain reduction and improvement in function, which facilitates participation in strength and endurance programs, and a meta-analysis of randomized trials in osteoarthritis shows a moderate decrease in pain and better function compared to placebo without an increase in adverse events. In contrast, reviews that dealt with the addition of omega-3 to programmed exercises in the elderly found limited but in some outcomes additional present benefits, which in practice means that these fats can serve as an adjuvant to improve load tolerance and exercise uptake, noting that doses and duration are different and that the most significant benefit is likely in individuals with insufficient baseline intake [25].

Ethical and Safety Considerations of Supplement Use

When using supplements as part of rehabilitation protocols, it is important to recognize that any intake of biologically active substances can carry the risk of adverse reactions. Although these reactions are usually mild and temporary, in certain circumstances, they may become clinically significant and interfere with physical therapy. Attention should be given to gastrointestinal complaints, skin and mucosal hypersensitivity, sleep or mood disturbances, and functional issues that arise from overloading the metabolic pathways of the liver and kidneys. These organs are responsible for the biotransformation and elimination of many substances and can be affected by cumulative doses when supplements

are combined with medications or a diet rich in active compounds [26]. In practice, healthcare providers should systematically collect information on all preparations used by the patient, including over-the-counter items, herbal extracts, and functional drinks. It is also important to consider doses and timing concerning therapy sessions and medication intake to minimize the risk of reducing or enhancing the effects. This is especially crucial in populations on anticoagulant, antihypertensive, antidiabetic, or antiparkinsonian therapy, where fluctuations in pharmacodynamic response are clinically significant [27]. Simultaneously, monitoring laboratory parameters and objective clinical indicators during the initial weeks of supplementation allows for the timely detection and correction of interactions, ensuring that supplementation supports rather than hinders the rehabilitation process [27].

Individual factors

The effect of supplementation in rehabilitation mostly depends on individual factors that influence how the body absorbs, distributes, and uses ingested substances. Therefore, clinical decision-making relies on a thorough assessment of age, gender, body composition, nutritional status, and the presence of comorbidities such as metabolic, cardiovascular, nephrological, and hepatological diseases, because each of these factors alters the starting point and the safe and effective range. Besides these obvious parameters, the response is also affected by genetic variants of enzymes and transport proteins, the state of the microbiome, and the level of physical activity before injury, which together shape the range of bioavailability and dose sensitivity. The conclusion is that universal guidelines should give way to algorithms that tailor doses and substance choices to the individual's profile [28]. Additionally, special populations like pregnant and lactating women, adolescents in growth phases, elderly individuals with sarcopenia, and patients with chronic pain conditions need extra attention, because the boundaries between benefits and risks shift more quickly for

them. This requires interventions to be conducted within narrower ranges and with more frequent monitoring [29].

Legal Framework and Regulations

The legal framework governing dietary supplements is based on the principle that these products are clearly distinguished from drugs by purpose, effectiveness documentation, and how they are marketed. In practice, this means supplements must primarily be safe under intended conditions, have reliable labeling of ingredients and dosages, and avoid making claims that could be seen as promising treatment. Conversely, health claims must be supported by solid evidence and presented truthfully to prevent misleading consumers [29]. In the rehabilitation clinical setting, this regulation requires using products with transparent, verifiable documentation, providing patients with clear explanations of how the supplement relates to medication, and accurately recording the recommended substance, dose, duration, and reason for use in medical records. This ensures continuity of care and allows for outcome evaluation. For athletes in competitive sports, additional requirements include checking compliance with anti-doping rules and avoiding products that may contain undeclared substances, as rule violations even unintentional pose serious personal and professional risks [30]. The ethical aspect of the legal framework emphasizes respecting informed consent, presenting realistic expectations about effects, and avoiding exaggerated or suggestive claims. Rehabilitation aims for a partnership wherein the patient, supported by the team, makes informed decisions based on evidence and personal goals. When regulation, clinical standards, and ethical principles guide practice, supplementation becomes an organized and predictable part of multimodal treatment—maximizing benefits, controlling risks, and clearly assigning responsibility among manufacturers, healthcare professionals, and patients [29,30].

Conclusion

Regarding the role of supplementation in physiotherapy, the most notable benefit occurs when supplementation is integrated into a structured plan where each increase in load is supported by proper nutrition, and progress is measured through validated functional outcomes. It is also important to recognize the limitations of current research, which advise caution in applying broad recommendations. Safety should be prioritized, as potential adverse reactions and interactions with medications are possible, making the selection of proven formulations, clear documentation of dose and duration, and regular clinical monitoring crucial to maximizing benefits and minimizing risks. Furthermore, introducing supplements is sensible only when a solid foundation is established, including adequate energy and protein intake from diet, quality sleep, gradually increasing exercises, and clear goals. Supplements are not a substitute for movement and healthy habits but a complement that enhances a well-structured rehabilitation program. When such practices are consistently applied, they create a framework that supports rational decision-making, makes outcomes more predictable, and provides patients with a clear, realistic recovery plan ultimately leading to not just faster, but more sustainable improvements in function and quality of life.

References

1. Strasser B, Grote V, Bily W, Nies H, Riedl P, Jira I, Fischer MJ. Short-Term Effects of Dietary Protein Supplementation on Physical Recovery in Older Patients at Risk of Malnutrition during Inpatient Rehabilitation: A Pilot, Randomized, Controlled Trial. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(16):2317.
2. Cintineo HP, Arent MA, Antonio J, Arent SM. Effects of Protein Supplementation on Performance and Recovery in Resistance and Endurance Training. *Front Nutr*. 2018;5:83.
3. George A, Holderread BM, Lambert BS, Harris JD, McCulloch PC. Post-operative protein supplementation following orthopaedic surgery: A systematic review. *Sports Med Health Sci*. 2023;6(1):16-24.
4. Papadopoulou SK. Rehabilitation Nutrition for Injury Recovery of Athletes: The Role of Macronutrient Intake. *Nutrients*. 2020;12(8):2449
5. Liao CD, Huang SW, Chen HC, Huang YY, Liou TH, Lin CL. Effects of Protein Supplementation Combined with Resistance Exercise Training on Walking Speed

- Recovery in Older Adults with Knee Osteoarthritis and Sarcopenia. *Nutrients*. 2023;15(7):1552.
6. Howatson G, Hoad M, Goodall S, Tallent J, Bell PG, French DN. Exercise-induced muscle damage is reduced in resistance-trained males by branched chain amino acids: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012;9:20.
 7. Dreyer HC, Owen EC, Strycker LA, Smolkowski K, Muyskens JB, Kirkpatrick TK, Christie AD, Kuehl KS, Lantz BA, Shah SN, Mohler CG, Jewett BA. Essential Amino Acid Supplementation Mitigates Muscle Atrophy After Total Knee Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *JB JS Open Access*. 2018;3(2):e0006.
 8. Salem A, Ben Maaoui K, Jahrami H, AlMarzooqi MA, Boukhris O, Messai B, Clark CCT, Glenn JM, Ghazzaoui HA, Bragazzi NL, Ammar A, Trabelsi K, Chtourou H. Attenuating Muscle Damage Biomarkers and Muscle Soreness After an Exercise-Induced Muscle Damage with Branched-Chain Amino Acid (BCAA) Supplementation: A Systematic Review and Meta-analysis with Meta-regression. *Sports Med Open*. 2024;10(1):42.
 9. Khani Y, Salmani A, Elahi M, Elahi Vahed I, Sadooghi Rad E, Bahrami Samani A, Karami S, Nouroozi M, Mehrvar A. Peri-operative protein or amino acid supplementation for total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2025;20(1):439.
 10. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(5):1105-15.
 11. Jouris KB, McDaniel JL, Weiss EP. The Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on the Inflammatory Response to eccentric strength exercise. *J Sports Sci Med*. 2011;10(3):432-8.
 12. Jakeman JR, Lambrick DM, Wooley B, Babraj JA, Faulkner JA. Effect of an acute dose of omega-3 fish oil following exercise-induced muscle damage. *Eur J Appl Physiol*. 2017;117(3):575-82.
 13. Lv ZT, Zhang JM, Zhu WT. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation for Reducing Muscle Soreness after Eccentric Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2020;2020:8062017.
 14. Atashak S, Sharafi H, Azarbayjani MA, Stannard SR, Goli MA, Haghghi MM. Effect of omega-3 supplementation on the blood levels of oxidative stress, muscle damage and inflammation markers after acute resistance exercise in young athletes. *Kinesiology [Internet]*. 2013
 15. DiLorenzo FM, Drager CJ, Rankin JW. Docosahexaenoic acid affects markers of inflammation and muscle damage after eccentric exercise. *J Strength Cond Res*. 2014;28(10):2768-74.
 16. Gray P, Chappell A, Jenkinson AM, Thies F, Gray SR. Fish oil supplementation reduces markers of oxidative stress but not muscle soreness after eccentric exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2014;24(2):206-14.
 17. Tsuchiya Y, Yanagimoto K, Nakazato K, Hayamizu K, Ochi E. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids-rich fish oil supplementation attenuates strength loss and limited joint range of motion after eccentric con-
 - tractions: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Eur J Appl Physiol*. 2016;116(6):1179-88.
 18. Wang JJ, Quak GS, Lee HB, Foo LX, Tay P, Mah SM, Tong C, Koh FH. The Role of Vitamin D Supplementation in Enhancing Muscle Strength Post-Surgery: A Systemic Review. *Nutrients*. 2025;17(9):1512.
 19. Barker T, Schneider ED, Dixon BM, Henriksen VT, Weaver LK. Supplemental vitamin D enhances the recovery in peak isometric force shortly after intense exercise. *Nutr Metab (Lond)*. 2013;10(1):69.
 20. Han Q, Xiang M, An N, Tan Q, Shao J, Wang Q. Effects of vitamin D3 supplementation on strength of lower and upper extremities in athletes: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr*. 2024;11:1381301.
 21. Zhang L, Quan M, Cao ZB. Effect of vitamin D supplementation on upper and lower limb muscle strength and muscle power in athletes: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215826.
 22. Han Q, Li X, Tan Q, Shao J, Yi M. Effects of vitamin D3 supplementation on serum 25(OH)D concentration and strength in athletes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019;16(1):55.
 23. Howatson G, McHugh MP, Hill JA, Brouner J, Jewell AP, van Someren KA, Shave RE, Howatson SA. Influence of tart cherry juice on indices of recovery following marathon running. *Scand J Med Sci Sports*. 2010;20(6):843-52.
 24. Bowtell JL, Sumners DP, Dyer A, Fox P, Mileva KN. Montmorency cherry juice reduces muscle damage caused by intensive strength exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1544-51.
 25. McFarlin BK, Venable AS, Henning AL, Sampson JN, Pennel K, Vingren JL, Hill DW. Reduced inflammatory and muscle damage biomarkers following oral supplementation with bioavailable curcumin. *BBA Clin*. 2016;5:72-8.
 26. Liu X, Lin L, Hu G. Meta-analysis of the effect of curcumin supplementation on skeletal muscle damage status. *PLoS One*. 2024;19(7):e0299135.
 27. Ives SJ, Bloom S, Matias A, Morrow N, Martins N, Roh Y, Ebenstein D, O'Brien G, Escudero D, Brito K, Glickman L, Connelly S, Arciero PJ. Effects of a combined protein and antioxidant supplement on recovery of muscle function and soreness following eccentric exercise. *J Int Soc Sports Nutr*. 2017;14:21.
 28. Pasiakos SM, Lieberman HR, McLellan TM. Effects of protein supplements on muscle damage, soreness and recovery of muscle function and physical performance: a systematic review. *Sports Med*. 2014;44(5):655-70.
 29. Burgess LC, Phillips SM, Wainwright TW. What Is the Role of Nutritional Supplements in Support of Total Hip Replacement and Total Knee Replacement Surgeries? A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(7):820.
 30. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, Petermans J, Reginster JY, Bruyère O. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review

and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):4336-45.

Citation:

Lalić I, Dulić O, Milinkov M, Božović A, Jovanović S, Mladenović M, Lukač D. The Role of Supplements in Sports Medicine and Physiotherapy. Apoll med et Aesc. 2025 oktobar-decembar vol 23 (4):

Primljeno: 17. XII 2025.

Prihvaćeno: 18. XII 2025.

HEMODINAMSKI NESTABILNI PRELOMI KARLICE – TRETMAN I AKTUELNOSTI

Marko Mladenović^{1,2}, Ivica Lalić³, Rade Babić^{4,5},
Desimir Mladenović², Marko Simić^{6,7}, Andrija Krstić⁸

¹ Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za ortopediju, Niš, Srbija

² Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

³ Univerzitet Privredna akademija, Farmaceutski fakultet, Novi Sad, Srbija

⁴ Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija

⁵ Fakultet zdravstvenih nauka, Niš, Srbija

⁶ Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za ortopediju, Beograd, Srbija

⁷ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

⁸ Opšta bolnica, Leskovac, Odeljenje za ortopediju i traumatologiju, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Složene povrede karličnog prstena su među najtežim povredama i često se sreću u sklopu politraume. Odlikuju se velikim mortalitetom zbog udruženih povreda, brze eksangvinacije i razvoja smrtonosne trijade sa velikim krvarenjem koje se, iz karlične duplje, preliva u retroperitonealni prostor. Na ovaj način, nestabilnost preloma karlice i prateće povrede krvnih sudova izazivaju hemodinamsku nestabilnost. Volumen karlice se značajno povećava zbog preloma i/ili prekida ligamenata i nestaje sposobnost samotamponade. Za ove povrede potreban je tretman na mestu povređivanja – pelvični pojas i reanimacija, brzi transport do centra za traumu i trijaža. Trijaža ima cilj da izdvoji pacijente za preperitonealno pakovanje i hitnu stabilizaciju karlice metodom spoljne fiksacije ili za arterijsku embolizaciju.

Lečenje preloma karličnog prstena ima cilj da obezbedi stabilnost karlice i zaustavi akutno krvarenje, a time se obezbeđuju uslovi za saniranje hemodinamske nestabilnosti i uspostavljanje normalnih fizioloških funkcija.

Ključne reči: nestabilni prelomi karlice, tretman preloma karlice, reanimacija

SUMMARY

Complex injuries of the pelvic ring are among the most serious injuries and are often encountered as part of polytrauma. They are characterized by high mortality due to associated injuries, rapid exsanguination and the development of the deadly triad. They are characterized by a large amount of bleeding that flows from the pelvic cavity into the retroperitoneal space. In this way, pelvic fracture instability and accompanying vascular injuries cause hemodynamic instability. The volume of the pelvis increases significantly due to fractures and / or ruptures of ligaments and the ability to self - tamponade disappears. These injuries require treatment at the point of injury - pelvic girdle and resuscitation, rapid transport to a trauma center and triage. Triage aims to select patients for preperitoneal packing and urgent stabilization of the pelvis by the method of external fixation or for arterial embolization.

Treatment of pelvic ring fracture aims to ensure stability of the pelvis and stop acute bleeding, thereby providing the conditions for remediation of hemodynamic instability and establishment of normal physiological functions.

Key words: unstable pelvic fractures, pelvic fracture treatment, resuscitation

Uvod

Trauma je šesti vodeći uzrok smrti, a prelomi karlice se javljaju samo u 2-8% svih povreda skeleta. Povrede karlice se javljaju kod 25% politraumatizovanih, i uglavnom su to mladi pacijenti [1]. Stope mortaliteta su i dalje visoke, kod izolovanih preloma karlice do 8%, a kod poli-

traume do 50% [2]. Smrtnost je velika zbog brze eksangvinacije, teškoće u postizanju hemostaze i udruženih povreda [3, 4].

Osnovni mehanizmi povreda koji dovode do preloma karličnog prstena su posledica dejstva traume visoke energije kao što su: saobraćaj (motorno vozilo, traktor, motocikl, bicikla, pešak), pad sa visine, sport. Ovakva trauma izaziva politraumatizam, tj. nastaju udružene povrede: glava (17%), grudni koš (21%), jetra ili

Adresa autora: Ass. dr sc. **Marko Mladenović**, ortoped, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Univerzitetski klinički centar, Klinika za ortopediju Niš, Niš.

Email: mladenovicmarko@gmail.com

slezina (8%), dve ili više fraktura dugih kostiju (8%), urogenitalne povrede (4%) [5]. Karlica sadrži: urogenitalne organe, rektum, krvne sudove i nerve. Ona ima formu elipsoida i potrebna je veoma visoka energetska trauma da nastane prelom – disrupcija karličnog prstena. Sila traume i blizina mekih struktura karlice izazivaju visceralna oštećenja sa obimnim krvarenjem i nastaje hemodinamska nestabilnost.

Povrede karlice imaju jedinstven potencijal da izazovu okultno, skriveno, brzo krvarenje, jer izvori krvarenja mogu biti višestruki i obično nastaju zbog preloma, oštećenja vena i arterija, oštećenja mekih tkiva i povreda abdominalnih organa. Krvarenje najčešće nastaje iz vena (80% - plexus presacralis, plexus prevesicularis) i iz arterija (10-20% - grane a. iliaca interna) [6]. Iz ovih razloga nastaje hemodinamska nestabilnost (HN), a to je stanje u kojem pacijent ima sledeći status: vazokonstrikcija kože (hladna, lepljiva, smanjeno punjenje kapilara), krvni pritisak < 90 mmHg, otkucaji srca > 120 u minuti, promenjen nivo svesti, i/ili otežano disanje.

Nestabilnost karličnog prstena povećava HN, postoji upravo proporcionalan odnos – sa povećanjem nestabilnosti karlice, povećava se i hemodinamska nestabilnost. Ukoliko je HN veća, smrtnost je veća, a ona je posledica hemoragijskog šoka i ispada funkcija drugih organa [7].

Povrede karličnog prstena sa pratećom hemodinamskom nestabilnošću jedna su od najsmrtonosnijih i najizazovnijih visokoenergetskih trauma. Zbog politraume, lečenje zahteva multidisciplinarni pristup. Lečenje preloma karličnog prstena zahteva procenu povrede sa anatomskog i fiziološkog aspekta kao i uvid u trenutni status povređenog. Lečenje hemodinamski nestabilnog preloma karlice podrazumeva: temeljnu reanimaciju, mehaničku stabilizaciju i preperitonealno pakovanje, a po potrebi i angiembolizaciju [8, 9].

Danas postoji standard reanimacionog protokola (Advanced Trauma Life Support-ATLS) i smernice su: procena i lečenje disajnih puteva kao i procena i lečenje hemodinamske nestabilnosti [10]. Stope preživljavanja su bolje ako se tretman započne na mestu traume. Poštujući

ovaj standard i smernice, mogu se postići glavni ciljevi lečenja, a oni su: kontrola krvarenja i stabilizacija hemodinamskog statusa, obnavljanje poremećaja koagulacije, ostvarivanje stabilnosti karličnog prstena i sprečavanje komplikacija (septičke, vaskularne, crevne, urogenitalne, seksualne, hodanje).

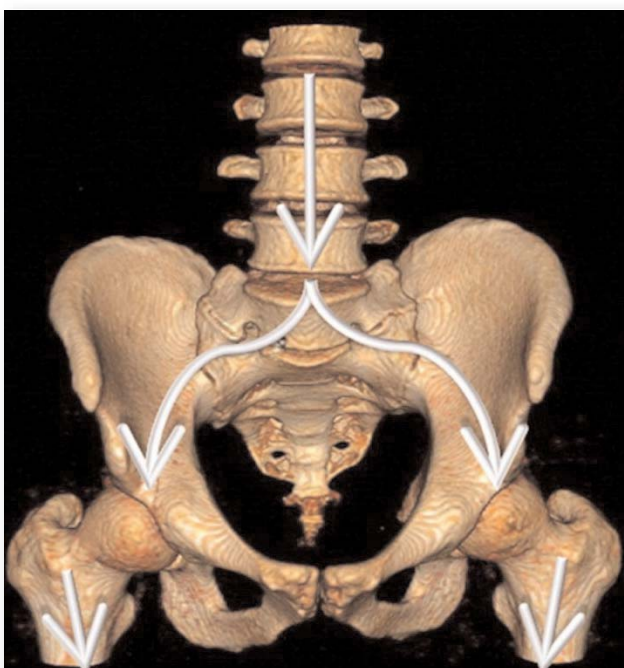
Anatomija i biomehanika karlice

Karlica ima prstenastu formu i središnji je deo koštanozglobnog lanca kojim se prenosi opterećenje, iznad nje je kičmeni stub, a preko zglobova kuka spaja se sa donjim ekstremitetima. Karlicu grade sakrum i dve neimenovane kosti. Svaku neimenovanu kost grade ilium, ishijum i pubis. Prednji deo karlice grade ishijum i gornje i donje grane stidne kosti i stidna simfiza. Pubična simfiza je nesinovijalni zglob, sastavljen je od fibrohrskavičnog diska između dve stidne kosti [11]. Pubična simfiza omogućava vrlo malo pokreta, a ima biomehaničku funkciju stabilizacije prednjeg dela karlice i sprečava kolaps karlice u stojećem položaju. Njena uloga u stabilnosti karličnog prstena je 15-20%. Pubična kost ima biomehaničku ulogu u prenosu opterećenja jer tu prolazi tzv. pomoćni luk opterećenja.

Zadnji deo karličnog prstena sastoji se od sakruma, ilijačnih krila i sakroilijačnog zgloba. Ovaj deo služi za prenos opterećenja sa kičme na donje udove i on pruža do 80% stabilnosti [12] (slika 1). Stabilnost karlice zavisi uglavnom od karličnih ligamenata zadnjeg dela karlice. Stabilnost rotacije, a zbog horizontalnog pružanja, obezbeđuju: iliolumbalni, prednji sakroilijakalni i sakrotuberozni ligament. Zadnji sakroilijakalni i sakrotuberozni ligament obezbeđuju vertikalnu i anteroposteriornu stabilnost zbog svog vertikalnog toka [13, 14].

Intimni saodnos krvnih sudova i organa smeštenih u karličnoj šupljini koji direktno naležu na koštane strukture, omogućava njihove povrede pri prelomu karlice. Mehanizam nastajanja preloma karličnog prstena je jasan, najpre nastaje prelom pubičnih grana i simfize, a potom prelom kroz sakroilijakalne zglobove ili lateralno od njih, niz ilijačnu kost. Linije preloma karlice

i stepen dislokacija fragmenata upućuje na tip i lokaciju povreda mekih struktura karlične duplje. Krvarenje u karličnoj šupljini nastaje iz povređenih vena, arterija i preloma kosti. Karlične kosti imaju specifičnu vaskularizaciju. Venska stabla periosta su neposredno povezana sa sinusima spongioze. Vene karličnih kostiju imaju široke anastomoze sa venama mišića i visceralnih organa koji naležu na kost. Arterije karličnih kostiju formiraju „lakune“ odakle vene vode poreklo [15].



Slika 1. Prenos opterećenja sa kičme na donje udove

Za razumevanje tretmana povređenih koji imaju prelom karlice i hemodinamsku nestabilnost, potrebno je poznavanje i anatomije prednjeg trbušnog zida. Zid trbušnokarlične šupljine sastoji se od sedam slojeva: koža, potkožno masno tkivo, spoljašnja mišićna fascija, mišićni sloj, unutrašnja mišićna fascija, ekstraperitonealno masno tkivo i peritoneum. Pelvičnoabdominalni organi uključujući bešiku, bubrege, uretre i velike krvne sudove, nalaze se u ekstraperitonealnom masnom tkivu. U ovom sloju se skuplja krv kod ekspanzivnog krvarenja tokom preloma karlice. U slučaju hemodinamske nestabilnosti, često je potrebno uraditi preperitonealnu tamponadu kao metodu zaustavljanja krvarenja, i to je sloj gde se postavlja tamponada.

Patomehanizam i patofiziologija preloma karlice

Patomehanizam nastanka preloma karlice je posledica dejstva sile na karlični prsten iz različitih pravaca:

1. Prednje-zadnja kompresija mehaničke sile izaziva spoljašnju rotaciju krila, nastaje otvaranje karličnog prstena i ruptura prednjih ligamenata (symphysis pubis i prednji sacroilijakalni ligament). Ako je sila jačeg intenziteta i duže deluje, može doći i do preloma grana pubičnih kostiju. Kod ove disrupcije postoji rotatorna nestabilnost i vertikalna stabilnost (slika 2).



Slika 2. Prednje-zadnja kompresiona fraktura

2. Stranična kompresija na karlično krilo je najčešći način povređivanja, prelom tipa „otvorena knjiga“ Ovakva sila vrši kompresiju ili impakciju spongiozne kosti sakruma ili ileuma. I ovi prelomi su rotatorno nestabilni, a vertikalno stabilni (slika 3).



Slika 3. Stranična kompresija na karlično krilo, prelom tipa „otvorena knjiga“

3. Vertikalno dejstvo sile na karlični prsten vrši pomeranje karličnog krila u vertikalnom smeru sa kidanjem svih ligamenata i rascepom karličnog poda. Ovi prelomi su i rotatorno i vertikalno nestabilni (slika 4).



Slika 4. Prelom vertikalnog smicanja

Osnovna fiziološka uloga karlice je zaštita organa distalnog digestivnog trakta, genitourinarnog trakta, krvnih sudova i nerava. Bočna zaštita je u vidu koštanog pelvičnog prstena, a odozdo je pod karlice koga čine: coccyx, kokci-gealna i levatorna muskulatura anusa, uretre, rektuma i vagine kao i mnogi ligamenti i fascije. Pored zaštitne, karlica ima i mnogo važnu ulogu u prenosu opterećenja i držanja kičmenog stuba u uspravnom i sedećem položaju.

Karlica je koštani prsten u formi elipsoida. Ima svoju centralnu težišnu tačku i tri prečnika koji prolaze kroz nju: visina karlice - R1, mediolateralna dužina - R2 i anteroposteriorna širina - R3. Na osnovu ovih veličina, može se izračunati fiziološki karlični volumen, $V = 4/3\pi R1R2R3$ [16]. Zapremina karlične duplje može da zadrži skoro 30% ukupne zapremine krvi kada je anatomski intaktna, a kod preloma kosti i oštećenja parapelvičnih fascija i mišića, može da primi i više od 50% krvnog volumena, kada i nastaje hemodinamska nestabilnost. Volumen krvi kod teških povreda karlice može dostići i do 3000 ml krvi sa intenzitetom krvarenja 1000 ml na sat [17]. Šapovalov i dr. [18] navode da kod preloma krila ilijačne kosti i grana pubičnih kostiju, bez dislokacije, krvarenje može biti 200-

500 ml. Ako postoji dislokacija fragmenata i ruptura pubične simfize, zapremina se povećava 700-1000 ml. Kod preloma zadnjeg poluprstena karlice sa vertikalnom dislokacijom, krvarenje može iznositi i 2000-3500 ml krvi, a kod obostranih preloma sa dislokacijom, zapremina krvarenja je i do 4700 ml. Evidentno je da stepen krvarenja zavisi od stepena oštećenja spongioznog, sunderastog, dela karličnog prstena. Prelomi formiraju tzv. „koštanu ranu“, koja obimno krvari zbog specifičnosti vaskularizacije. Intenzitet krvarenja zavisi od stepena oštećenja spongioznog dela karličnog prstena (acetabulum, prednji poluprsten, zadnji delovi ilijačne kosti i sakrum). Njihovi prelomi formiraju koštanu ranu, i što je više preloma i što je veća njena površina, to je krvarenje intenzivnije. Krvarenje iz povređenih kostiju je krvarenje iz vaskularnih lakuna, one imaju mešoviti arteriovenski karakter, pa endopelvično krvarenje ima nekontrolisani tok, bez adekvatnog lečenja je smrtonosno. Iz tih razloga, akutno krvarenje i hemoragijski šok su razlozi smrti u 80% slučajeva jer za svaka 3 min hemostatske nestabilnosti mortalitet raste za 1% [19]. Lezije na nivou karličnog prstena mogu stvoriti nestabilnost prstena i posledično povećanje unutrašnjeg volumena. Ako se karlični prsten otvori za 5 cm, zapremina se povećava za 20%, ovo se najčešće sreće kod preloma karlice tipa otvorena knjiga. Povećanje zapremine olakšava sve veće krvarenje, krv se izliva u karličnoj duplji, a preko oštećenja parapelvičnih fascija i mišića (m. iliopsoas, m. gluteus), prodire i u retroperitonealni prostor. Karlično krvarenje se može pojaviti u udaljenom regionu, to je opisano kao „efekat dimnjaka“. Povremeno se može pojaviti na prednjem delu butine kao „hematom leptir“, što ukazuje na povredu perianalne membrane i osnovnu povredu uretre. U ovakvim situacijama, krv se ne zadržava u karličnoj duplji i na mestu povređenog krvnog suda, i tako izostaje fenomen tamponade [20]. Retroperitonealni hematoma blokira protok krvi kroz donju šuplju venu i predstavlja „venski turnike-podvezak“ koji otežava venski protok krvi i nastaje povećanje intraabdominalnog pritiska. Tako se stvaraju uslovi za abdominalni impingemnt čija je stopa smrtnosti značajno visoka [21].

Inicijalni tretman preloma karlice i reanimacija

Za razorne povrede karlice u sklopu politraume, najvažniji je tretman u prehospitalnoj fazi i hitan transport do centra za traumu. Nega i tretman u „platinastih 10 minuta“, u zlatnom satu traume daju najbolje rezultate [22]. Zato treba poštovati princip „zahvati i beži“, tj. brz pristup pacijentu i brz transport do centra za traumu na konačnu negu. Obavezno se poštuju smernice reanimacionog protokola – ATLS [10] i njegova primena otkriva da li postoji prelom ekstremiteta, krvarenje u truhu, grudnom košu ili glavi. Početni pregled karlice obuhvata uretralni i perinealni pregled, kao i opštu procenu stabilnosti karlice [23]. Mehanička stabilnost se procenjuje ručnom kompresijom velikih trohantera i/ili ilijačnih krila. Drugi znaci koji ukazuju na prelom karlice su: nejednakost ekstremiteta i rotacioni deformitet – ako ne postoji prelom, skrotalni hematoma ili krv na uretralnom meatusu. Nežna palpacija može dati korisna saznanja, ali primena velike distrakcije karličnih krila može izazvati pomeranje ugrušaka, a prvi ugrušak je najbolji tampon na mestu krvarenja i njegovo pomeranje izaziva povećanje i pogoršanje krvarenja.

Povećanje unutrašnjeg volumena karlice olakšava sve veće krvarenje u retroperitonealnom prostoru smanjujući efekat tamponade, te nastaje hemostatska nestabilnost. Da bi smanjili volumen karlice i zaustavili krvarenje, potrebna je rana primena neinvazivnih eksternih uređaja. Koristi se Military Antishock Trousers (MAST) i mnogi pelvični pojasevi [24]. Da bi se smanjio volumen karlice i vensko krvarenje, potrebno je postaviti pelvični pojas na mestu povrede u svim sumnjivim slučajevima povrede karličnog prstena. Omotava se oko velikih trohantera i pubične simfize, pazi se na pokrivanje donjeg dela trbuha koji je potreban za rane hirurške procedure – palpacija, ultrazvučni pregled, punkcija. Ovo je primarna strategija u primeni kompresije i zatvaranja karličnog prstena u ranoj fazi lečenja hemostatske nestabilnosti. Noge se postavljaju u adukciju i unutrašnju rotaciju, uz uslov da nema preloma kostiju [25]. Prednosti pelvičnog poja-

sa su: neinvazivno sredstvo, postavlja se lako i brzo, imobilizuje karlicu i smanjuje joj zapreminu. Kreig i dr. [26] u svojoj studiji navodi da karlični pojas smanji zapreminu karlice do 10%, što je jednako redukciji zapremine koja se postiže spoljnim fiksatorom. Upotreba karličnog pojasa smanjuje i zahtev za masovnom transfuzijom i stopu smrtnosti [27]. Drugi autori navode smanjenje transfuzionih jedinica krvi sa 17,1 na 4,9 u prvih 24 sata, odnosno sa 18,6 na 6 posle 48 sata kod pacijenata lečenih pelvičnim pojasom i eksternom fiksacijom [28, 29].

Osnovni tretman hemodinamski nestabilnog pacijenta je reanimacija. Nakon akutne traume razvija se „smrtonosna trijada“ koja predstavlja kombinaciju hipotermije, acidoze i koagulopatije. Nastaje iznenadna aktivacija i deaktivacija nekoliko prokoagulantnih i antikoagulantnih faktora što doprinosi smrtnom ishodu [24, 30]. Kamen temeljac u lečenju hemostatske nestabilnosti je rana masivna transfuzija, ona prekida začarani krug smrtonosne trijade, a njena adekvatna primena može da smanji potrebu za hirurškom intervencijom [9, 31, 32]. Obnavljanje zapremine krvi postiže se agresivnom reanimacijom, ona predstavlja volumetrijsku restauraciju izgubljene krvi. Treba dati transfuziju mešavine crvenih krvnih zrnaca, trombocita, sveže smrznute plazme i krioprecipitata u odnosu 1:1:1:1 [33]. Zapremina izgubljene krvi kod hemodinamski nestabilnog pacijenta je nepoznata, a od toga zavisi količina date krvi u vidu transfuzije. Zbog kontinuiranog gubitka krvi u retroperitonealni prostor, zamena, nadoknada krvi mora biti kontinuirana i treba dati 140% inicijalno utvrđenog volumena krvarenja. Metodologija izračunavanja zapremine izgubljene krvi je najtemeljnije razvijena na Medicinskom fakultetu u Hanoveru [34]. Po prijemu povrednog, određuje se nivo hemoglobina u krvi (Hb /na prijemu). Ova vrednost se oduzima od prosečne vrednosti (Hb /norm). Dobijena vrednost se množi sa prosečnom količinom krvi kod čoveka (5000 ml), a taj rezultat se podeli sa normalnim nivoom hemoglobina. Volumen izgubljene krvi = $(Hb /norm/ - Hb /na prijemu/) \times Volumen\ krvi /norm/ : Hb /norm/$. $V = (150 - 90) \times 5000 : 150 = 2000\text{ ml}$ izgubljene krvi.

U procesu reanimacije kritično povređenih, opisan je model „dva pogotka“ [35]. Prvi udarac i atak na fiziološke funkcije organizma je trauma. Ona se dogodila, ne može se izbeći, a izaziva imuno zapaljenjske promene praćene patofiziološkim urušavanjem skoro svih funkcija. U tom periodu glavni ciljevi pravilnog lečenja traume karlice su: kontrola krvarenja, regulacija hemodinamskog statusa putem transfuzije krvi, obnavljanje poremećaja koagulacije, korekcija acidoze i stabilnost karličnog prstena. Drugi udarac su hirurške intervencije u ranom periodu traume. Tada nastaje sistemska disfunkcija organa koja je uzrok kasnijeg morbiditeta i mortaliteta. Ovo se izbegava i sada postoji tzv. sistem kontrole štete (Damage Control). Primarni cilj je izvođenje intervencija koje spasavaju život, uz minimum hirurškog rada, kako bi se obnovila fiziologija i smanjio teret drugog udara.

Hirurške metode hemostaze kod hemodinamski nestabilne prelome karličnog prstena

U slučaju traume karlice gde je inicijalno primenjen pelvični pojas, a mehanička i hemodinamska nestabilnost se održavaju i stvaraju uslove za razvoj traumatskog šoka, neophodno je preduzeti hitne hirurške mere za zaustavljanje krvarenja.

A. Uloga preperitonealnog pakovanja (PPP)

Zbog činjenice da je u 80-90% slučajeva krvarenje kod preloma karličnog prstena rezultat povreda vena i spongiozne kosti, to se kao prva i spasonosna metoda zaustavljanja intrapelvičnog krvarenja, preporučuje preperitonealno pakovanje (PPP) [36]. Samo 10-20% svih krvarenja u karlici su arterijske etiologije, ali verovatnoća za istovremeno i vensko krvarenje je skoro 100% [37]. Arterijsko krvarenje je uporno, ne smanjuje se, hemodinamska nestabilnost se održava i posle mehaničke stabilizacije [38]. Cothren i dr. [39] objavio je tehniku preperitonealnog pakovanja. Napravi se rez od 6-8cm od pubične simfize prema gore. Hematom preloma često secira preperitonealni prostor, a disekcija se nastavlja u paravezikularni prostor sve do presakralne regije. Postavljaju se, obostrano, laparatomski suđeri koji svojim mehaničkim pri-

tiskom zaustave krvarenje ili duge sterilne gaze.

Direktno preperitonealno pakovanje je efikasna mera za ranu kontrolu krvarenja i sprečavanja hemodinamske nestabilnosti. Novije studije su potvrdile da je PPP bezbedna i spasonosna procedura, smanjuje mortalitet kod hemodinamski nestabilne pacijente u poređenju sa pacijentima koji su lečeni konzervativno, bez pakovanja karlice [40, 41]. Ron i dr. [42] u svom radu navodi 100% uspeh u tretmanu hemodinamske nestabilnosti kod preloma karlice nakon upotrebe PPP kao samostalni hirurški tretman.

B. Spoljašnja fiksacija

Hemodinamska nestabilnost je direktno zavisna i uslovljena dinamičkom nestabilnošću, i zato je spoljna fiksacija neophodna mera u stabilizaciji karlice kako bi se sprečilo dalje krvarenje i uspostavila kontrola hemoragije. Kod pacijenata koji imaju hemodinamsku nestabilnost, neophodno je postići mehaničku stabilnost koštanih struktura karlice metodom spoljne fiksacije, smanjiti njenu zapreminu i krvarenje. Ovako se smanjuje broj transfuzija, morbiditet i mortalitet [27, 31, 43]. Uloga i značaj spoljne fiksacije: smanjuje se karlični prostor i njegov volumen, postiže se repozicija koštanih fragmenata i smanjuje se površina koštane rane koja je izvor krvarenja, obezbeđuje se kontra pritisak na preperitonealne suđere ili gazu u krilu karlice koji se koriste za PPP – tako nastaje suženje volumena i prostora karlice pa tamponada ima odličan efekat [44, 45]. Shapovalov i dr. [18] i Lazarev i dr. [46] navode da krvarenje iz spongioze kosti karlice prestaje redukcijom fragmenata, uz adekvatnu kompresiju koja dostiže vrednost od 340-350 N. Repoziciju fragmenata i ovaliku kompresiju može da obezbedi metoda spoljne fiksacije. Zbog ovih prednosti koje spoljna fiksacija pruža, ona je postala sastavni deo mera principa kontrole štete.

Zbog životne ugroženosti i brzog razvoja hemodinamske nestabilnosti i traumatskog šoka kod preloma karličnog prstena, preporučuje se brza primena spoljne fiksacije, tzv. antišok spoljni fiksator, u periodu od 30 do 60 min nakon prijema u bolnicu [47]. Postavljanje spoljnog fi-

ksatora mora da se uradi veoma brzo i da ga izvede iskusna ekipa. Povrede anteroposteriorne kompresije i bočne kompresije, idealno se leče metodom spoljne fiksacije kada su ligamenti zadnjeg poluprstena intaktni i imaju rotacionu stabilnost. Klinovi spoljnog fiksatora plasiraju se u crista illiaca ili supraacetabularno – ovakva forma postavljanja fiksatora pruža veći pritisak na krila, pa je zatvaranje karličnog prstena veće [48]. Nedostaci spoljne fiksacije su: loša podnošljivost, infekcija oko klinova, aseptično razlabavljenje klinova, prolaps klinova fiksatora u karličnu šupljinu kroz liniju preloma [49, 50]. Povrede karličnog prstena vertikalnog smicanja uz rotatornu nestabilnost, ne mogu se stabilisati anteriornim postavljanjem spoljašnjeg fiksatora. Snažno pritezanje prednjeg poluprstena, izaziva otvaranje zadnjeg dela karlica te nastaje povećanje volumena karlice i dodatno krvarenje. U ovim slučajevima, potrebno je primeniti C stezaljku ili alternativnu stezaljku preko velikih trohantera, ovo je prolazni tretman, a kada se steknu uslovi za internu fiksaciju, ona se uradi [44, 51, 52].

C. Definitivna interna fiksacija

Prelomi karličnog prstena koji su rotaciono i/ili vertikalno nestabilni, ne mogu se fiksirati spoljnim fiksatorom, to su prelomi anteroposteriorne i bočne kompresije II i III stepena, prelomi vertikalnog smicanja i kombinovani prelomi. Ovi tipovi preloma zahtevaju definitivnu internu fiksaciju radi postizanja mehaničke stabilnosti. U ranoj fazi lečenja, treba uraditi urgentnu spoljnu fiksaciju i PPP, tada se pruža mogućnost fiksacije pubične simfize – ako je dislokacija veća od 2,5 cm [53]. Može se postaviti unutrašnji fiksator za prednji poluprsten karlice [54] (slika 5), kao i rana i brza perkutana fiksacija sakroili-jakalnih zglobova [55] – ove intervencije pružaju veliku stabilnost karlice i popravljaju hemodinamski status povređenog i zahtevaju iskusnu ekipu i kratko operativno vreme.

Mnogi autori navode da pacijenti sa teškim traumatsko-hemoragijskim šokom nisu kandidati za definitivnu internu fiksaciju. Operativni zahvat u tom stanju povređenog, izaziva pojačano

krvarenje i povećanje nivoa interleukina (IL – 6 i IL – 8) što izaziva pojačani inflamatorni odgovor, intenzivira se efekat „nesrećne trijade“, povećava se incidenca multiorganskog oštećenja (MOF), povećavaju se komplikacije i mortalitet [56-62]. Većina autora se slaže sa konceptom kontrole štete i odložene definitivne unutrašnje fiksacije, nakon četvrtog dana od povrede. U tom periodu treba primeniti mere reanimacije da bi se postigao dobar prag fizioloških parametara (laktat < 4,0 mmol / lit, pH > 7,25).



Slika 5. Nestabilnost karličnog prstena lečena unutrašnjim fiksatorom.

Slika iz rada: Scheyerer JM, Zimmermann MS, Osterhoff G, Tiziani S, Simmen HP, Guido A W and Clément MLW. Anterior subcutaneous internal fixation for treatment of unstable pelvic fractures. BMC Res Notes. 2014; 7: 133.

Zaključak

Prelomi karlice su poznati po brzoj smrti i visokoj stopi mortaliteta. Karlični pojas treba postaviti na mestu povrede čim se posumnja na prelom, odmah započeti proces reanimacije i brz transport do centra za traumu.

Greška je i životna opasnost odlagati stabilizaciju karlice pre stabilizacije pacijenta. Preperitonealno pakovanje i rana, manje invazivna, mehanička stabilizacija karličnog prstena (spoljašnja fiksacija, perkutani iliosakralni šrafovi, sinteza pubične simfize, prednji subkutani interni fiksator) obezbeđuju uslove za hemodinamsku stabilnost. Samo stabilna karlica može garantovati stabilizaciju hemodinamike u akutnom stadijumu teške traume.

Definitivnu internu fiksaciju karličnog prstena treba odložiti do uspešne reanimacije i opo-

ravka fizioloških parametara, a to se postiže za 3 do 4 dana od povred

Literatura

- Pizanis A., Pohlemann T., Burkhardt M., Aghayev E., Holstein J.H. Emergency stabilization of the pelvic ring: clinical comparison between three different techniques. *Injury*. 2013;44(12):1760–1764.
- Ghosh S., Aggarwal S., Kumar V., Patel S., Kumar P. Epidemiology of pelvic fractures in adults: our experience at a tertiary hospital. *Chin J Traumatol Zhonghua Chuang Shang Za Zhi*. 2019;22(3):138–141.
- Arvieux C, Thony F, Broux C, et al. Current management of severe pelvic and perineal trauma. *J Visc Surg*. 2012;149:e227–38.
- Cullinane DC, Schiller HJ, Zielinski MD, et al. Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guidelines for hemorrhage in pelvic fracture-update and systematic review. *J Trauma*. 2011; 71:1850–68.
- Giannoudis P.V., Grotz M.R.W., Tzioupis C. Prevalence of pelvic fractures, associated injuries, and mortality: the United Kingdom perspective. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2007;63(4):875–887.
- Lee HJ, No HK, Choi NJ, Sun HW, Lee JS, Jung YJ. The size of pelvic hematoma can be a predictive factor for angioembolization in hemodynamically unstable pelvic trauma. *Ann Surg Treat Res*. 2020;98:146–152.]
- Palmcrantz J., Hardcastle T.C., Naidoo S.R., Muckart D.J.J., Ahlm K., Eriksson A. Pelvic fractures at a new level 1 trauma centre: who dies from pelvic trauma? The inkosi albert luthuli central hospital experience. *Orthop Surg*. 2012;4(4):216–221.
- Stein DM, O'Toole R, Scalea TM. Multidisciplinary approach for patients with pelvic fractures and hemodynamic instability. *Scan J Surg*. (2007) 96:272–80.
- Gaski IA, Barckman J, Naess PA, Skaga N, Madsen JE, Klow NE, et al.. Reduced need for extraperitoneal pelvic packing for severe pelvic fractures is associated with improved resuscitation strategies. *J Acute Care Surg*. (2015) 81:644–51.
- American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support. 10th ed Chicago, IL: American College of Surgeons; (2018).
- Gamble J.G., Simmons S.C., Freedman M. The symphysis pubis. Anatomic and pathologic considerations. *Clin. Orthop. Relat. Res*. 1986;203:261–272.
- Vleeming A., Schuenke M.D., Masi A.T., Carreiro J.E., Danneels L., Willard F.H. The sacroiliac joint: An overview of its anatomy, function and potential clinical implications. *J. Anat*. 2012;221:537–567.
- Stambaugh L.E., III, Blackmore C.C. Pelvic ring disruptions in emergency radiology. *Eur. J. Radiol*. 2003;48:71–87.
- Khurana B., Sheehan S.E., Sodickson A.D., Weaver M.J. Pelvic ring fractures: What the orthopedic surgeon wants to know. *Radiographics*. 2014;34:1317–1333.
- Shkolnikov L. G., Selivanov V. P., Codyks V. M. Damages of Pelvis and Pelvic Organs. M.: Medicine; 1966.
- Perumal R, Chand Raja SD, Sivakumar SP, Jayaramaraju D, SenKR, Trikha V. Management of pelvic injuries in hemodynamically unstable polytrauma and current updates patients – Challenges current updates. *J Clin Orthop Trauma*. 2021 Jan; 12(1): 101–112.
- Lazarev A, Golokhvast K, Borozda I. Review of the Problems of Diagnosis of Endopelvic Haemorrhage, Its Intensity, Volume, and Duration, and Treatment Methods of Circulatory Injuries and Surgical Hemostasis after Pelvic Fractures. *Emerg Med Int*. 2019; 2019: 2514146.
- Shapovalov V. M., Gumanenko E. K., Dulaev A. K., Dydykin A. V. Surgical Pelvic Stabilization in Wounded and Victims. St. Petersburg, Russia: MOR-SAR AV; 2000.
- Martyshev A. A. Morphological characteristics and forensics tests for deadly pelvic traumas. *Dis. Dr. of Med. Sci. L*. 1975.
- Smith W. R., Ziran B. H., Morgan S. J. Fractures of the Pelvis and Acetabulum. Informa Healthcare; 2007.
- Smolyar A. N. Diagnostics and treatment of traumatic retroperitoneal haemorrhages. Research dissertation Dr. of Med. Sci. M. 2012.
- Adhikari D.D., Florence B., David S.S. Prehospital trauma care in South India: a glance through the last 15 years. *J Fam Med Prim Care*. 2016;5(1):195–196.
- Khurana B, Sheehan SE, Sodickson AD, Weaver MJ. Pelvic ring fractures: what the orthopedic surgeon wants to know. *Radiographics*. (2014) 34:1317–33.
- Blackmore CC, Cummings P, Jurkovich GJ, Linnau KF, Hoffer EK, Rivara FP. Predicting major hemorrhage in patients with pelvic fracture. *J Trauma*. 2006;61:346–52.
- Routt MLC, Falicov A, Woodhouse E, Schildhauer TA. Circumferential pelvic antishock sheeting: a temporary resuscitation aid. *J Orthop Trauma*. (2006) 20(Suppl. 1):S3–6.
- Krieg JC, Mohr M, Ellis TJ, Simpson TS, Madey SM, Bottlang M. Emergent stabilization of pelvic ring injuries by controlled circumferential compression: a clinical trial. *J Trauma Inj Inf Critic Care*. (2005) 59:659–64.
- Hsu S.-D., Chen C.-J., Chou Y.-C., Wang S.-H., Chan D.-C. Effect of early pelvic binder use in the emergency management of suspected pelvic trauma: a retrospective cohort study. *Int J Environ Res Publ Health*. 2017 Oct.
- Cullinane DC, Schiller HJ, Zielinski MD, et al. Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guidelines for hemorrhage in pelvic fracture-update and systematic review. *J Trauma*. 2011;71:1850–68.
- Croce MA, Magnotti LJ, Savage SA, Wood GW, 2nd, Fabian TC. Emergent pelvic fixation in patients with exsanguinating pelvic fractures. *J Am Coll Surg*. 2007;204:935–9.
- Goslings JC, Ponsen KJ, van Delden OM. ACS Surgery: Principles and Practice: Decker Intellectual Properties. 2013. Injuries to the pelvis and extremities.
- Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, et al. Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial

- Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. *Ann Surg.* 2016;263:1051–9.
32. Stahel PF, Moore EE, Schreier SL, Flierl MA, Kashuk JL. Transfusion strategies in postinjury coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:289–98.
 33. Cannon JW, Khan MA, Raja AS, Cohen MJ, Como JJ, Cotton BA. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017;82:605–617.
 34. Pohlemann T., Bosch U., Gänsslen A., Tscherne H. The Hannover experience in management of pelvic fractures. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 1994;305(1):69–80.
 35. Giannoudi M, Harwood P. Damage control resuscitation: lessons learned. *Eur J Trauma Emerg Surg.* (2016) 42:273–82.
 36. Gansslen A, Hildebrand F, Pohlemann T. Management of hemodynamic unstable patients “in extremis” with pelvic ring fractures. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2012;79:193–202. [PubMed] [Google Scholar]
 37. Suzuki T, Smith WR, Moore EE. Pelvic packing or angiography: competitive or complementary? *Injury.* 2009;40:343–53.
 38. Lustenberger T, Wutzler S, Stormann P, Laurer H, Marzi I. The role of angio-embolization in the acute treatment concept of severe pelvic ring injuries. *Injury.* 2015;46(Suppl 4):S33–8.
 39. Cothren CC, Osborn PM, Moore EE, Morgan SJ, Johnson JL, Smith WR. Preperitoneal pelvic packing for hemodynamically unstable pelvic fractures: a paradigm shift. *J Trauma.* (2007) 62:834–9; discussion 839–42.
 40. Chiara O, di Fratta E, Mariani A, et al. Efficacy of extra-peritoneal pelvic packing in hemodynamically unstable pelvic fractures, a Propensity Score Analysis. *World J Emerg Surg.* 2016;11:22.
 41. Jang JY, Shim H, Jung PY, Kim S, Bae KS. Preperitoneal pelvic packing in patients with hemodynamic instability due to severe pelvic fracture: early experience in a Korean trauma center. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24:3.
 42. Ron G., Epstein D., Ben-Galim P., Klein Y., Kaban A., Sagiv S. Extra-peritoneal pressure packing without external pelvic fixation: a life-saving stand-alone surgical treatment. *J Emergencies, Trauma, Shock.* 2015; 8(4):181.
 43. Tiemann AH, Schmidt C, Gonschorek O, Josten C. Use of the “c-clamp” in the emergency treatment of unstable pelvic fractures. *Zentralbl Chir.* 2004; 129:245–51.
 44. Croce MA, Magnotti LJ, Savage SA, Wood GW, Fabian TC. Emergent pelvic fixation in patients with exsanguinating pelvic fractures. *J Am Coll Surg.* (2007) 204:935–42.
 45. Burlew CC. Preperitoneal pelvic packing for exsanguinating pelvic fractures. *Int Orthop SICOT.* (2017) 41:1825–9.
 46. Lazarev A. F. Operative treatment of pelvis. *Diss. Dr. Of Med. Sci. M.]* 1992.
 47. Pohlemann T., Culemann U., Gansslen A., Tscherne H. Severe pelvic injury with pelvic mass hemorrhage: determining severity of hemorrhage and clinical experience with emergency stabilization. *Unfallchirurg.* 1996;99(10):734–743.
 48. Lee C, Sciadini M. The use of external fixation for the management of the unstable anterior pelvic ring. *J Orthop Trauma.* (2018) 32(Suppl. 6):S14–7.
 49. Mason WTM, Khan SN, James CL, Chesser TJS, Ward AJ. Complications of temporary and definitive external fixation of pelvic ring injuries. *Injury.* (2005) 36:599–604.
 50. Gilfanov S. I., Danilyak V. V., Vedeneev U. M., Emelin M. A., Vrzhesinskiy V. V. Fixation of back semi-ring in unstable pelvic injuries. *Traumatology and Orthopedic Medicine of Russia.* 2009;2(52):53–58.
 51. Pohlemann T, Braune C, Gansslen A, Hufner T, Partenheimer A. Pelvic emergency clamps: anatomic landmarks for a safe primary application. *J Orthop Trauma.* (2004) 18:102–5.
 52. Archdeacon MT, Hiratzka J. The trochanteric C-clamp for provisional pelvic stability. *J Orthop Trauma.* (2006) 20:47–51.
 53. Enninghorst N., Toth L., King K.L., McDougall D., Mackenzie S., Balogh Z.J. Acute definitive internal fixation of pelvic ring fractures in polytrauma patients: a feasible option. *J Trauma.* 2010;68(4):935–941.
 54. Scheyerer JM, Zimmermann MS, Osterhoff G, Tiziani S, Simmen HP, Guido A W and Clément MLW. Anterior subcutaneous internal fixation for treatment of unstable pelvic fractures. *BMC Res Notes.* 2014; 7: 133.
 55. Gardner M.J., Chip Routt M.L. The antishock iliosacral screw. *J Orthop Trauma.* 2010;24(10):e86–e89.
 56. Pape HC, Giannoudis PV, Krettek C, Trentz O. Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making. *J Orthop Trauma.* 2005;19:551–62.
 57. Probst C, Probst T, Gaensslen A, Krettek C, Pape HC. Timing and duration of the initial pelvic stabilization after multiple trauma in patients from the German trauma registry: is there an influence on outcome? *J Trauma.* 2007;62:370–7.
 58. Vallier H.A., Dolenc A.J., Moore T.A. Early appropriate care: a protocol to standardize resuscitation assessment and to expedite fracture care reduces hospital stay and enhances revenue. *J Orthop Trauma.* 2016;30(6):306–311.
 59. Marzi I, Lustenberger T. Management of Bleeding Pelvic Fractures. *Scand J Surg.* 2014;103:104–11.
 60. Moore TA, Simske NM, Vallier HA. Fracture fixation in the polytrauma patient: markers that matter. *Injury.* (2020) 51(Suppl. 2):S10–4.
 61. Mladenović M, Stojiljković P, Lalić I, Harhaji V, Krstić A. Otvoreni prelomi karlice – rezultat multi - institucionalne studije. *Vojnosanit Pregl* 2022; 79 (9): 904- 911.
 62. Mladenović M. Prelomi karlice. *Tradepromet, Niš,* 2022.
- Citiranje:**
Mladenović M, Lalić I, Babić R, Mladenović D, Simić M, Krstić A. Hemodinamski nestabilni prelomi karlice-tretman i aktuelnosti. *Apoll med et Aesc.* 2025 oktobar-decembar vol 23 (4):

Primljeno: 7. XII 2025.

Prihvaćeno: 10. XII 2025.

MAKROSKOPSKE I HISTOPATOLOŠKE DIFERENCIJALNO-DIJAGNOSTIČKE SMERNICE U INTERPRETACIJI ULCEROZNOG KOLITISA

Ivan Ilić¹, Jana Cvetković², Biljana Radovanović Dinić³,
Ilija Golubović⁴, Ljubiša Cvetković², Ratko Ilić¹

¹ Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za patologiju i patološku anatomiju, Niš, Srbija

² Opšta bolnica Leskovac, Služba za patološko-anatomsku dijagnostiku, Leskovac, Srbija

³ Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Niš, Srbija

⁴ Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za digestivnu hirurgiju, Niš, Srbija

SAŽETAK

Ulcerozni kolitis je hronično inflamatorno oboljenje mukoze debelog creva sa akutnim egzacerbacijama i remisijama, a počinje u rektumu kao hemoragijski proktitis. Distalni deo creva je uvek zahvaćen, sa različitim procentom kontinualnog zahvatanja proksimalnih segmenata creva. Perianalna bolest je obično ograničena na hemoroide, analne ekzorijacije i fisure, dok se perianalni apscesi i fistule retko razvijaju. Endoskopski se u početnoj fazi uočava granularni izgled mukoze, koja je hiperemična i edematozna, kao i vulnerabilnost i krvarenje na kontakt. Zapaljenjski infiltrat se sastoji od neutrofila, limfocita, plazmocita, eozinofila. Mogu se videti umnoženi limfni folikuli, trombi u krvnim sudovima, hipertrofija mišićnog lista sluzokože. U remisiji su žlezde nepravilnog oblika i granaju se, postoje rascepi između baze kripta i mišićnog lista sluzokože, hiperplazija endokrinih ćelija, više neutrofila nego normalno, grupe adipocita u lamini propriji. U kasnom stadijumu ostaci edematozne i inflamirane mukoze prominiraju iznad egzulcerisanih površina (pseudopolipi), ili je epitel hiperplastičan. Izolovana ostrvca regenerisane mukoze štrče iznad nivoa ulceracija stvarajući pseudopolipe. Pseudopolipi su od granulacionog tkiva. U kasnijem stadijumu su prisutni ulkusi, crevo je fibrozno, suženo i skraćeno prezetujući se kao karcinom. Takođe je prisutna atrofija zida i umnoženo perikolično masno tkivo. U regresiji nema ulkusa, mukoza je atrofična i umnoženo je masno tkivo submukoze. Različite terapije koje se koriste u tretmanu inflamatornih bolesti creva mogu da suprimiraju neke ili više klasičnih makroskopskih ili histoloških karakteristika udruženih sa dijagnozom ulceroznog kolitisa.

Ključne reči: ulcerozni kolitis, Kronova bolest, inflamatorna bolest creva, kriptitis, kriptni apsces, pseudopolip.

SUMMARY

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease of the colon mucosa with acute exacerbations and remissions, and begins in the rectum as hemorrhagic proctitis. The distal part of the bowel is always involved, with varying percentages of continuous involvement of the proximal bowel segments. Perianal disease is usually limited to hemorrhoids, anal excoriations, and fissures, while perianal abscesses and fistulas rarely develop. Endoscopically, in the initial phase, a granular appearance of the mucosa is observed, which is hyperemic and edematous, as well as vulnerability and bleeding on contact. The inflammatory infiltrate consists of neutrophils, lymphocytes, plasma cells, and eosinophils. Numerous lymph follicles, thrombi in blood vessels, and hypertrophy of the muscular layer of the mucous membrane can be seen. In remission, the glands are irregularly shaped and branch, there are clefts between the base of the crypt and the muscularis mucosa, hyperplasia of endocrine cells, more neutrophils than norma, groups of adipocytes in the lamina propria. In the late stage, the remains of edematous and inflamed mucosa protrude above the ulcerated surfaces (pseudopolyps), or the epithelium is hyperplastic. Isolated islands of regenerated mucosa protrude above the level of ulceration, creating pseudopolyps. Pseudopolyps are made of granulation tissue. In the later stage, ulcers are present, the intestine is fibrous, narrowed and shortened, presenting as cancer. Wall atrophy and increased pericolic adipose tissue are also present. In regression, there are no ulcers, the mucosa is atrophic and the fatty tissue of the submucosa has increased. Different therapies used in the treatment of inflammatory bowel diseases can suppress some or more of the classic macroscopic or histological features associated with the diagnosis of ulcerative colitis.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, cryptitis, crypt abscess, pseudopolyp.

Uvod

Ulcerozni kolitis je hronično inflamatorno oboljenje mukoze debelog creva sa akutnim eg-

zacerbacijama i remisijama [1], a može da zahvatiti i apendiks, kao i terminalni ileum u formi tzv. bachwash ileitisa [2]. Etiološki se ne može govoriti o jednom uzročniku, ali većina objašnjenja uključuje autoimunu reakciju sa ošteće-

Adresa autora: Prof. dr sc. Ivan Ilić, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za patologiju i patološku anatomiju, Niš, Srbija

njima mukoze koja progrediraju nadovezivanjem invazije bakterija [3, 4]. Kod dece je, u odnosu na odrasle, uočena značajnija mogućnost ekstenzije sa proksimalnog na descendentni deo kolona [5-9].

Komplikacije ulceroznog kolitisa u predelu anusa su akutne i superficijalne, za razliku od onih koje se vide kod Kronove bolesti. Akutni toksični megakolon je potencijalno letalna komplikacija koja se javlja kod 1,6-6% svih pacijenata sa ulceroznim kolitisom. Terminalni ileum je zahvaćen samo prilikom kontinualnog širenja pankolitisa u 10-20% slučajeva, dok inflamacija koja se dešava u slučajevima kolektomije sa izvedenom ileostomom ne predstavlja ulcerozni kolitis sam za sebe, već sekundarnu inflamaciju ileostome.

Ulcerozni apendicitis je pandan ulceroznog kolitisa u apendiksu, a prisutan je kod 50-87% slučajeva kolektomija pacijenata sa ulceroznim pankolitisom. On predstavlja deo kontinualnog inflamatornog procesa koji karakteriše ulcerozni kolitis. Takođe, prisutan je kod 15-86% pacijenata sa nespecifičnim kolitisom. U tom slučaju lezija u apendiksu predstavlja leziju na preskok [10].

Pacijenti sa ulceroznim kolitisom imaju značajno veću incidenciju infekcija u odnosu na kontrolne pacijente. Oni mogu da razviju relaps ili superponirani ishemijski kolitis. Najčešće infekcije uključuju uzročnike tipa CMV, Salmonele i Clostridium difficile [11, 4, 12, 3].

Histološki izgled varira u odnosu na kliničku fazu bolesti, omogućavajući da se ulcerozni kolitis klasifikuje unutar tri stadijuma: aktivni kolitis, ulcerozni kolitis koji ulazi u remisiju (resolving colitis) i kolitis u remisiji [10].

Endoskopska i makroskopska prezentacija ulceroznog kolitisa

Tačan intenzitet proširenosti ulceroznog kolitisa ne može se uvek proceniti na operativnom materijalu, zato što se mikroskopski pokazatelji bolesti mogu naći i u makroskopski normalnim delovima mukoze.

Kod aktivnog ulceroznog kolitisa mukoza zadobija difuzni uniformno granulirani i eritema-

tozni, hemoragični izgled. Kada su prisutne ulceracije intaktna mukoza između njih izgleda granulirano i hemoragično. Ulceracije izdižu okolnu intaktnu mukozu formirajući polipoidne mukozne formacije ili inflamatorne pseudopolipe. Prisustvo širokih polja superficijalnih ulceracija prekrivenih mukopurulentnim eksudatom dovodi do parcijalnog ili kompletnog gubitka mukoze. Ulceracije pokazuju linearnu distribuciju, posebno u odnosu na poziciju taenia coli. Dno ulceracije leži na tunici muscularis i penetrira je samo kod fulminantnog ulceroznog kolitisa (toksični megakolon). Toksični megakolon je komplikacija ulceroznog kolitisa koja nastaje kod pankolitisa (slika 1) sa difuznom ulceracijom mukoze. Predstavlja segmentnu dilataciju ili dilataciju celog kolona zbog gubitka kontraktilnosti miškulature. Atonija je izazvana oštećenjem mijenteričnog plexusa zapaljenjem [1], a debelo crevo postaje gangrenozno [13]. Ekstenzivne longitudinalne ulceracije, posebno ukoliko su povezane sa transverzalnim ulceracijama, nisu karakteristične za ulcerozni kolitis, za razliku od Kronove bolesti. Pacijenti sa ulceroznim kolitisom i divertikulozom kolona mogu da imaju ekstenziju mukoznih promena unutar divertikuluma, a u slučaju obliteracije prolabiranih delova mukoze stvara se slika primarne fistule koja je karakteristika Kronove bolesti.



Slika 1. Ulcerozni pankolitis sa brojnim pseudopolipima duž čitavog preparata, između kojih su difuzna polja mukoznih hemoragija i ulceracija

Kod hroničnog ulceroznog kolitisa koji traje određeno vreme mukoza izgleda granulirano, sa ili bez inflamatornih polipa, a hemoragična

komponenta je slabo izražena ili odsutna. Kada ulcerozni kolitis uđe u remisiju moguće je da mukoza vrati normalni makroskopski izgled, međutim obično mikroskopski znaci prethodno aktivne bolesti ostaju u mukozi koja postaje glatka i atrofična ili pokazuje određeni stepen granuliranosti.

Ponekad je najupečatljiviji makroskopski izgled skraćenje creva sa gubitkom haustri, što daje izgled kontrahovanog, krutog i zadebljanog creva. Skraćenje je posledica muskularnih abnormalnosti i najočiglednije je u distalnom kolonu i rektumu. Fibroza može da dovede do toga da mukoza izgubi pokretljivost iznad tunicae muscularis.

Pseudopolipi predstavljaju diskretna polja mukozne inflamacije i regeneracije. Oni predstavljaju komplikaciju različitih formi kolitisa, ali su najčešći kod ulceroznog kolitisa [14]. Ovi pseudopolipi ne korelišu sa težinom bolesti i nisu prekancerozne lezije. Njihova distribucija zavisi od proširenosti primarne bolesti. Komplikacije ulceroznog kolitisa su i lokalizovana i difuzna forma polipoze. Veliki broj pseudopolipa se sreće u manjem broju slučajeva i obično kod pacijenata sa teškim hroničnim oblikom bolesti (slika 2). Pseudopolipi su tipično kratki, visine do 1,5 cm. Oni su posledica ulceracija koje zahvataju čitavu debljinu mukoze i skoro uvek predstavljaju ili ostrvca očuvane mukoze između polja ulceracija ili nagomilano granulaciono tkivo koje je prekriveno epitelom.



Slika 2. Brojni pseudopolipi između kojih je prisutna izražena atrofića mukoze kod hroničnog ulceroznog kolitisa

Pseudopolipi su prominentniji u kolonu nego u rektumu, do te mere da mogu da budu i potpuno odsutni u distalnim partijama kolona. Fuzija polipa je posledica približavanja dva susedna polipa koji postaju superficijalno ulcerisani. Fibroblasti urastaju u granulaciono tkivo između površina susednih polipa, a tako fuzionisani polipi formiraju izgled lavirinta i mukoznih mostova. Polipi karakteristično leže u pravcu toka fekalnog sadržaja [15].

Takođe postoje neuobičajeni polipi koji su velikih dimenzija ili imaju bizarni izgled. Pseudopolipi, posebno većih dimenzija, mogu uzrokovati akutnu opstrukciju, intususcepciju ili mogu imitirati karcinome [16].

Filiformna polipoza, koja predstavlja naglašenu formu pseudopolipa, obično koegzistira sa hroničnom inflamatornom bolešću creva. Karakteriše se brojnim crvolikim, gusto zbijenim, rešičastim polipima kolona, koji su udruženi sa umerenim stepenom inflamacije i edemom. Makroskopski mogu da liče na vilusne adenome, a njihovo grananje je upadljiva karakteristika. Mogu da se nađu u bilo kom delu kolona, a svaki od filiformnih polipa dostiže visinu od 2-3cm. Filiformna polipoza često ne zahvata rektum [17], a lezije su nazvane i „fuzionisani inflamatorni polipi“ [16].

Karakteristike toksičnog megakolona su značajna dilatacija lumena creva i istanjenje zida creva. Izražene ekstenzivne mukozne ulceracije dovode do skoro kompletne denudacije mukoze. Dublje ulceracije koje penetrišu mukožu, čije je dno na samom mišićnom sloju, kasnije mogu da budu pokriveno vrlo tankim slojem granulacionog tkiva.

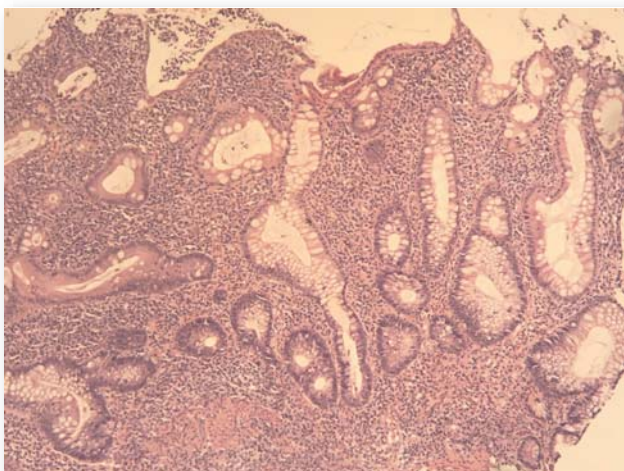
Zahvaćeni segment terminalnog ileuma od ileocekalne valvule proksimalno je između 10 i 25cm. Ovakva ilealna inflamacija, poznata kao „backwash ileitis“, posledica je inkompetente dilatirane zjapeće ileocekalne valvule i refluksa intestinalnog sadržaja kroz nju [15]. Makroskopski ilealna mukoza izgleda difuzno abnormalna, za razliku od terminalnog ileitisa Kronske bolesti koja pokazuje aftozne ulceracije i diskontinualne i serpinginozne ulceracije. Zahvaćeni ileum pokazuje inflamaciju, erozije, ulcera-

cije i ponekad strikture. Ileitis se obično rešava kolektomijom.

Nazvana je peristomalnim ileitisom, a mogu se javiti i razbacani ulkusi duž ileuma i jejunuma sa edematoznom ili normalnom mukozom između njih. Ovi ulkusi mogu biti fatalni jer imaju mogućnost perforacije, nastanka peritonitisa ili formiranja fistula.

Histološka obeležja ulceroznog kolitisa

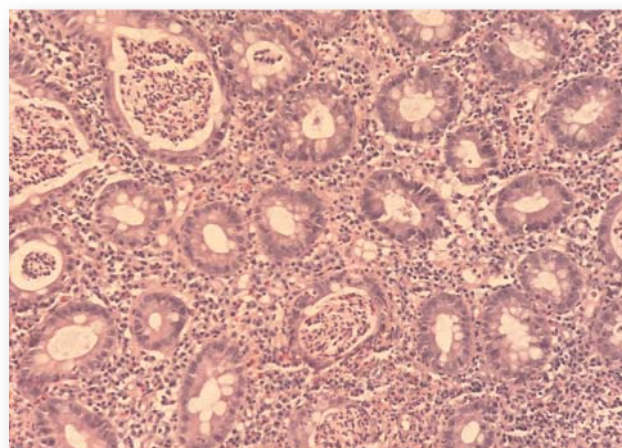
Ulcerozni kolitis je karakteristično mukozna i submukozna bolest. Mukoza u aktivnom ulceroznom kolitisu se karakteriše intenzivnim inflamatornim ćelijskim infiltratom, kriptnim apscesima, deplecijom mucina i površnim ulceracijama (slika 3). Ključno obeležje akutne aktivnosti kod ulceroznog kolitisa je prisustvo neutrofila sa nivoom aktivnosti koji manje ili više koreliše sa brojem inflamatornih ćelija u lamini propriji. Termin „hronični aktivni kolitis“ služi da ukaže na prisustvo akutne aktivnosti koja se nadovezuje na pozadinsko pojačanje hronične inflamacije i ožiljavanje. Akutna aktivnost se dalje može okarakterisati subjektivnom procenom stepena inflamacije kao blaga, umerena i teška.



Slika 3. Hronični aktivni ulcerozni kolitis sa izmenama mukozne površine, izraženom distorzijom kripti i jakim limfoplazmocitnim infiltratom u lamini propriji (HE x 40)

Rano obeležje aktivnog kolitisa je formiranje kriptitisa koji se dalje razvija u kriptne apscese (slika 4) i kriptne ulceracije. Kao kod Kronove bolesti kriptitis predstavlja migraciju neutrofila u epitel kripti (slika 4). Kolekcija neutrofila u

lumenu kripti je dovoljna za dijagnozu kriptnog apscesa. Kriptni apscesi mogu biti relativno izolovani i prisutni u pozadini gustog mononuklearnog ćelijskog infiltrata ili mogu biti deo difuznijeg procesa. Kada kriptna rupturiše (kriptna hernijacija) luminalni sadržaj i mukus izlaze u okolnu laminu propriju, ponekad gomilajući histiocite oko polja rupture. Takve nakupine histiocita mogu simulirati ili sugerisati dijagnozu Kronove bolesti. Međutim takve nakupine histiocita su bez tipičnih obeležja kompaktnih granuloma, koji su karakteristika Kronove bolesti. Prisustvo akutne inflamacije koja je primarno lokalizovana u epitelu pre nego u lamini propriji služi za razlikovanje ulceroznog kolitisa od akutnog samoograničavajućeg kolitisa.



Slika 4. Propagacija neutrofila u epitel kripti (kriptitis) sa formiranjem kriptnih apscesa kod hroničnog aktivnog ulceroznog kolitisa (HE x 100)

Kriptni apscesi igraju ulogu u formiranju ulceracija. Oni se šire lateralno i ispod mukoze, a zatim se odvajaju formirajući ulceraciju. Ulceracije se takođe mogu širiti u submukozu i da potkopavaju okolnu relativno intaktnu mukozu. Osim kod teških kolitisa, ove ulceracije su uglavnom makroskopski male i generalno plitke. Kod težih formi ulceroznog kolitisa ulceracije se šire u tunicu muscularis, ali dublja penetracija mišićnog sloja ili seroze se javlja samo u slučajevima toksičnog megakolona. Kriptni apscesi takođe sadrže mukusni debri i bakterije [15].

Mikroskopski nalaz takođe uključuje depleciju mucina od strane peharastih ćelija, nekrozu epitelnih ćelija i regeneraciju, redukovan broj peharastih ćelija, Paneth cell metaplaziju i gustu

infiltraciju lamine proprije neutrofilima, limfocitima i drugim akutnim i hroničnim inflamatornim ćelijama. Na vrhuncu teškog napada peharaste ćelije kompletno nestaju. Zbog gubitka mukoze epitel aktivno regeneriše, a proliferativna zona kripta se povećava da bi kompenzovala ćelijski gubitak. Tako se kod pacijenata sa aktivnom bolešću može uočiti ekspanzija proliferativne zone kripta bojenjem na Ki-67 proliferativni marker [18].

Bazalna akumulacija limfocita i plazmocita (poznata i kao bazalna plazmocitoza), zajedno sa hiperplazijom limfoidnog tkiva, verovatno predstavlja ranu imunološku manifestaciju koja leži u osnovi bolesti. Ćelije hroničnog zapaljenja mogu takođe infiltrirati superficijalne delove mukoze. Dendritične ćelije se pružaju u vidu trakastih infiltrata ispod površine mukoze i u blizini limfoidnih folikula, ukoliko su prisutni. Hiperplastični limfoidni folikuli mukoze mogu biti značajno prominentni, posebno u rektumu. Inflamacija ostaje superficijalna i primarno mukozna. Povremeno se ova inflamacija širi u superficijalne delove submukoze. Lamina proprija sadrži gust infiltrat limfocita i plazmocita. Raste broj mastocita i eozinofila, a nivo histamina u tkivu raste. Broj eozinofila varira u zavisnosti od nekoliko faktora koji uključuju brzinu radiološkog pregleda, geografski lokalitet i godišnje doba. U poljima aktivne inflamacije dolazi do degranulacije i mastocita i eozinofila. Mastociti takođe oslobađaju heparin i proteolitičke enzime i time pojačavaju i olakšavaju širenje inflamacije i nekroze [19]. Kako se intenzitet inflamacije povećava mukoza postaje ekstenzivno superficijalno ulcerisana. Kontura mukoze postaje iregularna, prekrivena gnojem, krvlju i denudiranim ćelijama. Ove promene ostaju ograničene na mukozu ukoliko se ne dođe do ulceracije.

Mukozna kapilarna kongestija i vaskularna ektazija sa intramukoznim hemoragijama su česte, posebno kod teških formi bolesti. Čitava intestinalna vaskulatura pokazuje znake kongestije, ali je ovo obeležje najizraženije u mukozu. Vaskularne promene su udružene sa različitim stepenima nekroze epitela i regeneracije.

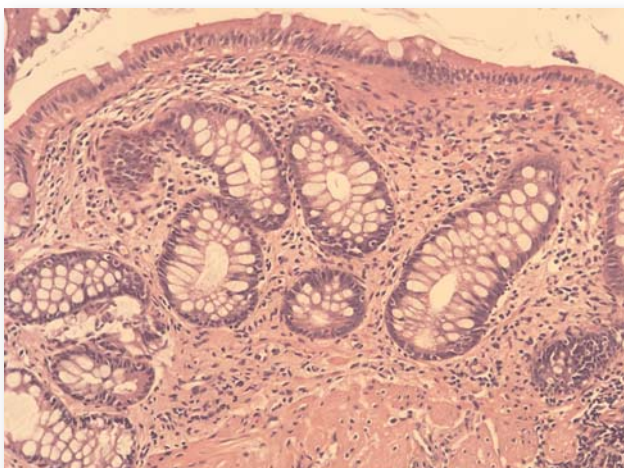
Nervi mogu pokazati blagu hiperplaziju, ali nikad u meri u kojoj se to viđa kod Kronove bolesti.

Hisološka obeležja fulminantnog kolitisa

Pacijenti sa fulminantnim kolitisom obično imaju pankolitis. Mikroskopska analiza pokazuje denudaciju mukoze, vaskularizovano granulaciono tkivo, jaku infiltraciju histiocitima, plazmocitima, limfocitima i polimorfonuklearima, kao i izraženi edem submukoze. Inflamacija se širi na cirkularni i longitudinalni sloj tunicae muscularis, sa različitim stepenima mišićne degeneracije i nekroze. Često pojedinačna mišićna vlakna izgledaju skraćeno, okruglo, sa kondenzovanom eozinofilnom citoplazmom unutar miofibrila. Mijenterični pleksusi mogu da budu sa distorzijom i edematozni, posebno na mestima blizu ekstenzivnih mukoznih ulceracija. Zid creva je bez fibroze i bez prominentnih limfocitnih agregata, koji se mogu videti kod Kronove bolesti. Prominentni limfoidni folikuli mogu da se vide u submukozi kod ulceroznog kolitisa u ovim slučajevima, ali nisu prisutni na mestima koja su udaljena od ulceracije.

Histološka obeležja kolitisa u remisiji (Resolving colitis)

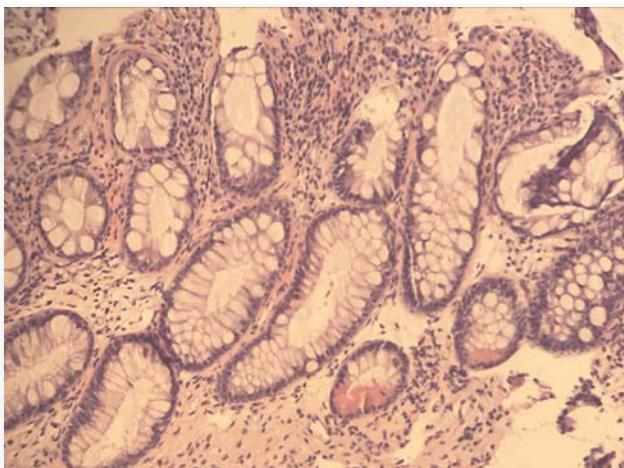
Aktivna bolest ulazi u remisiju spontano ili u odgovoru na terapiju. Inicijalno može da se vidi smanjenje vaskularne dilatacije i gubitak akutne inflamacije i kriptnih apscesa. Tokom procesa zaceljenja epitel aktivno regeneriše, epitel ponovo uspostavlja kontinuitet, inflamatorni infiltrat i apscesi počinju da se povlače, a sadržaj mucina u epitelu se ponovo vidi (slika 5) [20, 21]. Epitelna regeneracija se širi iz baza kripta i sa ivica ulceracija. Kada ćelije regenerišu počinju da ispoljavaju obeležja nalik sincicijumu sa obilnom citoplazmom. One mogu u početku da izgledaju pljosnato, a onda generalno povećavaju visinu zadobijajući kuboidalni, a zatim cilindrični oblik. Tokom ovih faza epitel je lišen mucinske sekrecije. Kako epitel sazreva, a inflamacija opada, cilindrični epitel ponovo počinje produkciju mucina. Kripte počinju da imaju razgranat izgled.



Slika 5. Hronični ulcerozni kolitis u remisiji (bez aktivnosti) sa još uvek prisutnom distorzijom kripti kao znak prethodnog oštećenja (HE x 200)

Broj limfocita i plazmocita se smanjuje i kako inflamacija opada infiltrati imaju težnju da budu više fokalnog karaktera (slika 5). Različit broj ćelija akutnog i hroničnog zapaljenja, Panethove ćelije i endokrine ćelije su takođe prisutni u ovoj fazi (slika 6). Kod nekih pacijenata postoji hiperplazija endokrinih ćelija [20-22]. Inflamacija u mukozi je ograničena na povećanje broja limfocita i plazmocita u lamini proprijji i povremene kriptne apscese u intaktnoj mukozi. Broj limfoidnih folikula mukoze se povećava, posebno u distalnim partijama.

Potrebne su nedelje i meseci da aktivna bolest uđe u fazu mirovanja. Ukoliko je rezolucija kompletna i ukoliko je inicijalno oštećenje bilo minimalno dolazi do kompletne obnove arhitekture mukoze (slika 6).



Slika 6. Regenerisana mukoza sa metaplazijom Panethovih ćelija u dnu dve kripe kolona (dole desno) kod zalečenog ulceroznog kolitisa (HE x 100)

Histološka obeležja inaktivnog (mirnog) i hroničnog zalečenog kolitisa

Promene koje su karakteristika aktivnog kolitisa, uključujući superficijalnu ulceraciju, difuznu akutnu i hroničnu inflamaciju mukoze i superficijalne submukoze, depleciju peharastih ćelija i telangiektaziju, nestaju tokom faze remisije ili faze mirovanja bolesti. U mirnoj fazi bolesti mukoza postaje difuzno atrofična sa arhitekturnim promenama koje su posledica oštećenja koje se desilo tokom aktivne faze bolesti. Atrofija mukoze se prezentuje u obliku gubitka paralelnog toka kripti sa grananjem ili značajnom redukcijom broja kripti po jedinici površine. Kripte su karakteristično skraćene, a prostor između baze kripti i luminalne površine mišićnog lista sluzokože je proširen. Atrofija može da bude toliko izražena da se mukoza sastoji od malo više od jednog sloja površnog cilindričnog epitela sa samo nekoliko vrlo kratkih kripti. Zbog ponavljanih epizoda ulceracija, koje su praćene periodima zaceljenja, žlezde postaju zarobljene u submukozi. Ova epitelna hernijacija u submukozi može predstavljati posledicu stalnih kontrakcija mišićnog lista sluzokože. Ova promena pogađa čak 40% pacijenata. Mišićni list sluzokože je zadebljan i raslojen zbog prethodne ulceracije i regeneracije mišića. Metaplazija Panethovih ćelija (slika 6) distalno od hepatične fleksure, pilorična metaplazija i hiperplazija endokrinih ćelija često ukazuju na dugotrajnu istoriju kolitisa [15].

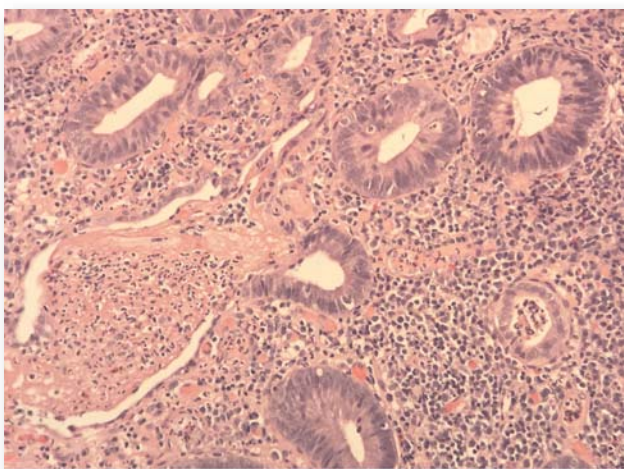
Atrofična mukoza pokazuje različito povećanje inflamatornog infiltrata, ponekad udruženo sa fokalnom akumulacijom limfocita i plazmocita. Kod nekih slučajeva mukoza ne pokazuje povećanje broja zapaljenjskih ćelija. Bizarne višejedarne stromalne džinovske ćelije porekla fibroblasta se ponekad pojavljuju unutar mukoze kolona kod ulceroznog kolitisa u dugotrajnoj fazi mirovanja [23].

Diferencijalno dijagnostičke smernice i problemi u patohistološkoj interpretaciji biopsija

Mada kriptni apscesi nisu specifični za ulcerozni kolitis, kada su značajno prominentni i

zahvataju skoro sve kripte najverovatnije predstavljaju ulcerozni kolitis pre nego Kronovu bolest. S druge strane, prisustvo izolovanih kriptnih apscesa sa hroničnom inflamacijom i potpuno nezahvaćenim kriptama, posebno sa neutrofilima u lamini proprijii je mnogo češće kod Kronove bolesti [24].

Kod ulceroznog kolitisa značajno grananje kripti, viliformna transformacija površine [25] i deplecija mucina sa promenama u izgledu jedara mogu da se pogrešno tumače kao displazija. Regenerativne karakteristike u ranoj fazi mogu lako da se razlikuju od displazije kada broj epitelnih ćelija nije povećan, količina citoplazme smanjena, jedarni hromatin izgleda relativno rastresit i ravnomerno raspoređen, a nukleocitoplazmatski odnos je u korist citoplazme. Korišćenje proliferativnih markera može da bude od koristi u razlikovanju ovih lezija. Druge reparativne lezije je mnogo teže razlikovati od displazije (slika 7).



Slika 7. Hronični aktivni kolitis sa nekoliko žlezda koje pokazuju "low grade" displaziju (HE x 200)

Za toksični megakolon najupečatljivija histološka karakteristika je relativno odsustvo akutne inflamacije u mukozi i vrlo izražen edem submukoze. Duboke ulceracije mogu da budu prisutne u drugim delovima zida creva, a takođe mogu da se jave i perforacije [10].

Inflamatorni pseudopolipi su tipično pokriveni normalnim ili nedisplastičnim kolonskim epitelom. Histološke karakteristike pseudopolipa variraju u zavisnosti od toga da li oni predstavljaju ili ne rezidualna ostrvca mukoze razdvoje-

na širokobaznim ulceracijama. U toj situaciji svi delovi zida creva izgledaju normalno. U drugim slučajevima mogu se videti lokalne ekspanzije mukoze sa izraženim infiltratima mononuklearnih ćelija koji proširuju lamina proprijii, formirajući polipoidnu elevaciju mukoze. U ostalim slučajevima mukoza može pokazati vrlo izražene regenerativne procese koji dovode do formiranja jednog egzofitičnog, jako razgranatog, filiformnog polipa koji se sastoji od regenerisanih žlezdi. Konačno, polipi mogu predstavljati samo polipoidne nakupine granulacionog tkiva koji prominiraju unutar lumena gastrointestinalnog trakta [10].

Ne treba se ustručavati da se postavi nedvosmislena dijagnoza ulceroznog kolitisa kada se susretnemo sa ulceroznim apendicitisom kao lezijom na preskok, ili mnogo težom lezijom na kolektomijskom uzorku što je inače karakteristično za ulcerozni kolitis.

Backwash ileitis pokazuje akutnu i hroničnu inflamaciju nalik onoj u cekumu. Kriptni apscesi mogu da budu prisutni. Histološki plitka ulceracija, koja se vidi kod backwash ileitisa, retko perforiše [26]. Karakteristično je da su lezije na preskok odsutne, a okolni nezahvaćeni segmenti su bez inflamacije.

Postoje neslaganja o učestalosti benignih striktura kod hroničnog ulceroznog kolitisa. Striktura se razvijaju kao rezultat mišićne hipertrofije i zadebljanja mišićnog lista sluzokože i tunicae muscularis, pre nego fibroze [27]. Hipertrofični mišić ostaje spastičan ili u kontrahovanom stanju, što rezultira crevni hipomotilitet. Povrh svega, postoje sekundarne promene koje se javljaju u mišiću koje dovode do abnormalnosti motiliteta, skraćenja i kontrakcije debelog creva i gubitka haustri.

Kada se razvije fibroza kod ulceroznog kolitisa nikad se ne razvija u istom obimu koji se vidi kod Kronove bolesti, čak i kada postoji duboka ulceracija sa oštećenjem tunicae muscularis. Drugačije striktura se formiraju od ulceroznog kolitisa i one imaju ishemijsko poreklo. Ishemijske striktura pokazuju ekstrenzivnu fibrozu, a mukoza i submukoza se zamenjuju gustim ožiljnim granulacionim tkivom. Ishemija se

često komplikuje istovremenom virusnom infekcijom.

U fazi rezolucije češće su prisutne stalne arhitekturne abnormalnosti koje predstavljaju koristan znak prethodne aktivne bolesti. Histološki oporavak je međutim češće inkompletan, a mikroskopski dokaz inflamacije je čest, čak i kod pacijenata sa klinički i endoskopski mirnim kolitisom. Ponekad inflamatorne promene rektalnog ulceroznog kolitisa uđu u spontanu remisiju, dok su proksimalni delovi kolona i dalje pod aktivnom inflamacijom. To daje makroskopski utisak desnostrane bolesti sa pošteđenim rektumom. Međutim, ponovno histološko ispitivanje otkriva prisustvo abnormalne rektalne mukoze sa regeneracijom u poljima prethodno zalečenog oštećenja.

Ukoliko pacijent neočekivano doživi relaps bolesti, komplikovana infekcija se može otkriti koprokulturom i dokazivanjem bakterijskim toksina. Pseudomembranozne karakteristike infekcije *C. difficile*, svojstvene za pacijente bez prethodnog kolitisa, se ne viđaju kod ulceroznog kolitisa. CMV infekcije su udružene sa toksičnom dilatacijom [28]. Istovremene CMV infekcije takođe izazivaju endoteliolitis, formacije malih intravaskularnih tromba, kao i ishemijsku nekrozu. To je posebno problematično kada se biopsija gleda prvi put u hitnim slučajevima zbog naglog pogoršanja bolesti, bez uvida u prethodne biopsije. U tom slučaju mora se odlučiti da li je klinička dijagnoza ulceroznog kolitisa korektna, ili su se druge promene nadovezale na prethodnu bolest, ili pacijent ima Kronovu bolest ili drugi poremećaj. Ova razlika nema samo akademski značaj, jer se lekar često suočava sa kritičnom odlukom o lečenju, odnosno da li da povećá imunosupresivnu terapiju kako bi kontrolisao ulcerozni kolitis. Neprepoznata CMV infekcija može eventualno dovesti do generalizovanog ishemijskog oštećenja i čak perforacije. Dijagnoza CMV infekcije se može postaviti detektovanjem prisustva virusnih inkluzija unutar endotela, makrofaga ili epitela. Najtipičnije su virusne inkluzije u stromalnim ćelijama, pa zatim u endotelnim ćelijama. Fibrinski trombi i endoteliolitis su često prisutni. Kada se formira-

ju trombi obeležja ishemijske se nadovezuju na ulcerozni kolitis. Biopsije uzete od pacijenata sa superponiranim CMV kolitisom, koji se komplikovao ishemijskom nekrozom, pokazuju dublje inflamacije u odnosu na one koje obično karakterišu ulcerozni kolitis (zbog ishemijske), a i hronične promene, kada su teške, mogu prikriti osnovni ulcerozni kolitis. Terapija takođe može da predisponira razvoj sekundarnih komplikacija u crevu, kao što su CMV infekcija, sa ili bez sekundarnog endoteliolitisa, kao i ishemijska. S druge strane terapija obično dovede do smanjenja inflamacije u rektumu i lažnog utiska pošteđenosti rektuma [10].

Samo oko 5-20% pacijenata sa IBD pokazuje preklapajuće karakteristike, koje se svrstavaju u kategoriju „nedeterminisanog“ ili „mešovitog“ kolitisa [29, 30]. Na osnovu materijala viđenih tokom konsultacija, dijagnoza neodređenog kolitisa se prekomerno koristi i generalno odražava neadekvatne kliničke informacije o obimu i distribuciji bolesti, neadekvatne informacije iz radiografskih ili endoskopskih studija, ili odražava nepoznavanje nekih nijansi obe bolesti ili efekata interkurentnih infekcija ili terapije. Ulcerozni kolitis i Kronova bolest mogu da budu istovremeno prisutni. Pacijenti sa Kronovom bolešću koji imaju serumsku ekspresiju P-ANCA pokazuju fenotip nalik ulceroznom kolitisu, što može da se objasni prisustvom oba histološka obeležja kod istog pacijenta.

Zaključak

Tačna proširenost bolesti kod ulceroznog kolitisa se može samo histološki sa sigurnošću proceniti. Jednom formirani pseudopolipi perzistiraju i mogu služiti kao indikator prethodnih epizoda kolitisa. Dijagnoza ulceroznog kolitisa bazirana na prisustvu kriptnih apscesa je riskantna, zbog toga što se kriptni apscesi javljaju kao deo akutne inflamacije udružene sa mnogim poremećajima uključujući Kronovu bolest ili akutni samoograničavajući kolitis. Povlačenje hronične inflamacije može dati sliku mrljastih infiltrata što može da liči na Kronovu bolest na biopsijskim uzorcima.

Literatura

1. Atanacković M, Bacetić D, Basta-Jovanović G, et al. Patologija. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Katedra za patološku anatomiju, 2003.
2. Goldblum RJ, Lamps WL, McKenney KJ, Meyers LJ (eds). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Eleventh Edition. Philadelphia: Elsevier, 2018.
3. Younis N, Zarif R, Mahifouz R. Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota. *Mol Biol Rep.* 2020; 47(4):3053-3063.
4. Benjamin JL, Sumpter R, Levine B, Hooper LV. Intestinal epithelial autophagy is essential for host defense against invasive bacteria. *Cell Host Microbe.* 2013; 13:723-34.
5. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(11):1053-60.
6. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017; 389:1756-1770.
7. Gros B, Kaplan GG, MPH. Ulcerative Colitis in Adults: A Review. *JAMA.* 2023; 330(10):951-965.
8. Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020; 49(4):643-654.
9. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative Colitis: Making the Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020; 49(4):655-669.
10. Noffsinger EA ed. Fenoglio-Preiser's Gastrointestinal Pathology, 4th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.
11. Lindemann RJ, Weinstein L, Levitan R, Patterson JF. Ulcerative colitis and intestinal salmonellosis. *Am J Med Sci* 1967; 254:855.
12. Trnka YM, LaMont JT. Association of Clostridium difficile toxin with symptomatic relapse of chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1981; 80:393.
13. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. Elsevier, 2020; 10th edition.
14. deDombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Local complications of ulcerative colitis: stricture pseudopolyposis and carcinoma of colon and rectum. *Br Med J* 1966; 2:1442.
15. Morson BC. Pathology of ulcerative colitis. In: Kirsner JB, Shorter RG (eds). *Inflammatory Bowel Disease*, 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1980, p281.
16. Goldenberg B, Mori K, Friedman IH, et al. Fused inflammatory polyps simulating carcinoma in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1980; 73:441.
17. Appelman HD, Threatt BA, Ernest C, et al. Filiform polyposis of the colon: an unusual sequel of ulcerative colitis. *Am J Clin Pathol* 1974; 62:145.
18. Noffsinger AE, Miller MA, Cusi MV, Fenoglio-Preiser CM. The pattern of cell proliferation in neoplastic and nonneoplastic lesions of ulcerative colitis. *Cancer* 1996; 78:2307.
19. Sommers SC, Bercovitz ZT. Inflammatory responses in ulcerative colitis. *NY J Med* 1966; 66:3040.
20. Glotzer DJ, Gardner RC, Goldman H, et al. Comparative features and course of ulcerative colitis and granulomatous colitis. *N Engl J Med* 1970; 282:582.
21. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, et al. Results from the 2nd Sicentitfic Workshop of the ECCO. I: impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis.* 2011; 5:477-483.
22. Gledhill A, Enticott ME, Howe S. Variation in the argyrophil cell population of the rectum in ulcerative colitis and adenocarcinoma. *J Pathol* 1986; 149:287.
23. Pitt MA, Knox WF, Haboubi NY. Multinucleated stromal giant cells of the colonic lamina propria in ulcerative colitis. *J Clin Pathol* 1993; 46:874.
24. Riddell RH. Pathology of idiopathic inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, Shorter RG (eds). *Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1988.
25. Lee RG. Villous regeneration in ulcerative colitis. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111:276.
26. Truelove SC, Richard WCD. Biopsy studies in ulcerative colitis. *Br Med J* 1956; i:1315.
27. Goulston SJM, McGovern VJ. The nature of benign strictures in ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1969; 281:290.
28. Cooper HS, Raffensperger EC, Jonas L, Fitts WT. Cytomegalovirus inclusions in patients with ulcerative colitis and toxic dilatation requiring colonic resection. *Gastroenterology* 1977; 72:1253.
29. Eyer S, Spadaccini C, Walker P, et al. Simultaneous ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1980; 73:345.
30. Langer C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V, et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch.* 2014; 464:511-527.

Citiranje:

Ilić I, Cvetković J, Radovanović Dinić B, Cvetković Lj, Ilić R. Makroskopske i histopatološke diferencijalno-dijagnostičke smernice u interpretaciji ulceroznog kolitisa. *Apoll med et Aesc.* 2025 oktobar-decembar vol 23 (4):

Primljeno: 5. XI 2025.

Prihvaćeno: 28. XI 2025.

SAVREMENI KONCEPT STEATOZNE BOLESTI JETRE U SVETLU PROMENE NOMENKLATURE

Saša Grgov¹, Biljana Radovanović Dinić², Daniela Benedeto Stojanov²,
Ivan Grgov³, Milica Grgov⁴, Tomislav Tasić⁵

¹ VIP Medical, Leskovac, Srbija

² Klinički centar Niš, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Niš, Srbija

³ Opšta bolnica Leskovac, Služba opšte hirurgije i traumatologije, Odsjek endoskopske hirurgije

⁴ Klinički centar Niš, Klinika za pulmologiju, Niš, Srbija

⁵ Opšta bolnica Leskovac, Služba interne medicine sa dermatovenerologijom, Odeljenje gastroenterologije i hepatologije, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Američko udruženje za bolesti jetre (AASLD) predložilo je promenu nomenklature steatozne bolesti jetre (SLD), u okviru koje je promena termina nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD) u sa metaboličkom disfunkcijom povezanom steatoznom bolešću jetre (MASLD). Nealkoholni steatohepatitis (NASH) se menja u steatohepatitis povezan sa metaboličkom disfunkcijom (MASH). Termin MetAid uključuje metabolički faktor i povećani unos alkohola. Novom nomenklaturom se postiže bolje definisanje naziva u vezi sa etiologijom i usklađivanje terminologije. MASLD je postao najčešći uzrok hronične bolesti jetre, pogađajući >38% odrasle populacije sveta. Prevalencija MASLD je veća kod pacijenata sa predijabetesom i dijabetesom tipa 2. Ispitivanje pacijenata sa MASLD podrazumeva primenu neinvazivnih testova fibroze, kao što je fibrosis 4 indeks (FIB-4), praćenje aminotransferaza i broja trombocita, kao i vibration-controlled elastography (VCTE) ili Enhanced Liver Fibrosis (ELF) i magnetno rezonantna elastografija (MRE). Kod osoba sa MASLD, iako je prisustvo fibroze jetre najznačajniji prediktor smrtnosti, dobro je poznato da je težina metaboličkih abnormalnosti, posebno dijabetesa tipa 2, glavni uzročnik smrtnosti pacijenata. Lečenje MASLD zahteva interdisciplinarn pristup a cilj je modifikacija stila života, regulacija telesne težine i farmakološki tretman usmeren na prevenciju kardiovaskularnih bolesti i MASH ciroze. U određenim indikacijama metabolička hirurgija ima svoje mesto u lečenju MASLD.

Ključne reči: steatozna bolest jetre, promena nomenklature

SUMMARY

The American Association for Liver Diseases (AASLD) has proposed a change in the nomenclature of steatotic liver disease (SLD), changing the term nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is being changed to metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). The term MetAid includes metabolic factor and increased alcohol intake. The new nomenclature provides better definition of the term in terms of etiology and harmonization of terminology. MASLD has become the most common cause of chronic liver disease, affecting >38% of the adult population worldwide. The prevalence of MASLD is higher in patients with prediabetes and type 2 diabetes. Screening of patients with MASLD involves the use of noninvasive fibrosis tests, such as fibrosis 4 index (FIB-4), aminotransferase and platelet count monitoring, as well as vibration-controlled elastography (VCTE) and Enhanced Liver Fibrosis (ELF) and magnetic resonance imaging (MRE). In individuals with MASLD, although the presence of liver fibrosis is the most significant predictor of mortality, it is well known that the severity of metabolic abnormalities, particularly type 2 diabetes, is a major cause of patient mortality. Treatment of MASLD requires an interdisciplinary approach and the goal is lifestyle modification, weight regulation, and pharmacological treatment aimed at preventing cardiovascular disease and MASH cirrhosis. In certain indications, metabolic surgery has a place in the treatment of MASLD.

Key words: steatotic liver disease, nomenclature change

Uvod

Globalni Delfi konsenzusni proces, koji su zajedno vodili Američko udruženje za proučavanje bolesti jetre (AASLD) i Evropsko udruženje za proučavanje jetre (EASL), u saradnji sa Latinoameričkim udruženjem za proučavanje

jetre (ALEH), preporučio je novu nomenklaturu koja uključuje ažuriranje definicija za stanja koja su ranije obuhvatana terminom nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD).

Stoga, NAFLD se menja u steatoznu bolest jetre povezanu sa metaboličkom disfunkcijom

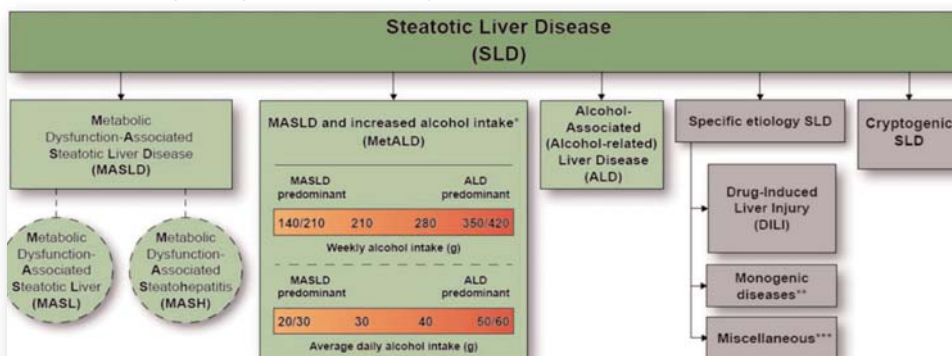
(MASLD). MASLD postala je najčešća hronična bolest jetre i njena prevalencija će verovatno nastaviti da raste. Prisustvo MASLD je usko povezano sa dijabetesom tipa 2, gojaznošću i drugim kardiometaboličkim faktorima rizika (CMRF). MASLD je povezana sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja, hronične bolesti bubrega, hepatičnih maligniteta kao što je hepatocelularni karcinom (HCC) i ekstrahepatičnih maligniteta. MASLD se definiše kao deponovanje viška triglicerida u jetri u prisustvu najmanje jednog CMRF [1].

Cilj ovog preglednog rada je ukazati na sve veći značaj steatozne bolesti jetre sa aspekta prognoze kao i prikazati novu nomenklaturu svih potkategorija ove bolesti.

Promena nomenklature

Termin MASLD obuhvata različita stanja, uključujući izolovanu steatozu jetre (metaboličko-disfunkcijska steatoza jetre, MASL), steatohepatitis povezan sa metaboličkom disfunkcijom (MASH), kao i fibrozu i cirozu. MASH karakterišu histološki karakteristike hepatocelularnog baloniranja i lobularne inflamacije. MASLD zamenjuje stari termin nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) i uključen je u novu konsenzusnu definiciju steatozne bolesti jetre (SLD). Pored MASLD, SLD takođe uključuje MASLD sa umerenim (povećanim) unosom alkohola (MetALD), bolest jetre povezanu sa alkoholom (ALD), specifične etiologije SLD (npr. bolesti izazvane lekovima) i kriptogenu SLD (slika 1) [2].

Slika 1. Supkategorije steatozne bolesti jetre (*nedeljni unos alkohola 140-350 gr za žene, 210-420 gr za muškarce; prosečan dnevni unos 20-50 gr za žene i 30-60 gr za muškarce; **na primer Wilsonova bolest, hipobetalioproteinemija, toksična oštećenja jetre; ***na primer HCV, malnutricija, celijačna bolest, HIV) [2].



Kardiometabolički faktori rizika (CMRF)

Prema novoj definiciji i Delphi konsenzusu pacijenti sa hepatičnom steatozom, jednim ili više CMRF, bez drugog uzroka steatoze, bili bi klasifikovani kao pacijenti sa MASLD. CMRF se zasnivaju na dobro utvrđenim i validiranim kriterijumima u kontekstu kardiovaskularnih bolesti i prilagođeni su etničkoj pripadnosti (slika 2) [2].

Adult Criteria

At least 1 out of 5:

- BMI ≥ 25 kg/m² [23 Asia] **OR** WC > 94 cm (M) 80 cm (F) **OR** ethnicity adjusted equivalent
- Fasting serum glucose ≥ 5.6 mmol/L [100 mg/dL] **OR** 2-hour post-load glucose levels ≥ 7.8 mmol/L [≥140 mg/dL] **OR** HbA1c ≥ 5.7% [39 mmol/L] **OR** type 2 diabetes **OR** treatment for type 2 diabetes
- Blood pressure ≥ 130/85 mmHg **OR** specific antihypertensive drug treatment
- Plasma triglycerides ≥ 1.70 mmol/L [150 mg/dL] **OR** lipid lowering treatment
- Plasma HDL-cholesterol ≤ 1.0 mmol/L [40 mg/dL] (M) and ≤ 1.3 mmol/L [50 mg/dL] (F) **OR** lipid lowering treatment

Slika 2. Kriterijumi za kardiometaboličke faktore rizika (CMRF) (BMI, body mass index; WC, waist circumference) [2].

Ključni podaci promene nomenklature masne bolesti jetre

Od strane AASLD 2023. godine dati su ključni podaci promene nomenklature:

- NAFLD se menja u MASLD
- NAFL (masna bolest jetre koja nije povezana sa alkoholom) se menja u MASL (sa metaboličnom disfunkcijom povezana masna bolest jetre)

- NASH (nealkoholni steatohepatitis) se menja u MASH (steatohepatitis u vezi sa metaboličnom disfunkcijom)
- Nova nomenklatura uključuje MetALD kategoriju, koja identifikuje pacijente sa hepatičnom steatozom, CMRF i povećanim konzumiranjem alkohola (20/30 gr dnevno do 50/60 gr dnevno, za žene i muškarce, respektivno)
- ALD (alkoholna bolest jetre), koja se odnosi na konzumiranje alkohola preko 50/60 gr dnevno za žene i muškarce, respektivno
- Specifična etiologija steatozne bolesti jetre (SLD), kao što je lekovima uzrokovano oštećenje jetre (DILI) i drugo
- Kriptotogena SLD, nepoznatog uzroka.

Nova nomenklatura omogućava koegzistenciju drugih oblika bolesti jetre sa MASLD, na primer MASLD i autoimuni hepatitis ili MASLD i virusni hepatitis. Ovi pacijenti imaju dvostruku patologiju i treba ih proučavati odvojeno u smislu njihovog prirodnog toka, dijagnostičkih markera i lečenja [2, 3].

Razlozi promene nomenklature

- Preciznija dijagnoza i uzrok: Stari termin NAFLD ili nealkoholna masna bolest jetre, bio je pomalo dvosmislen. U suštini, on je definisao bolest negativno – "nije uzrokovana alkoholom". To nije govorilo ništa o tome šta je stvarni uzrok. Novi termin MASLD direktno ukazuje na metaboličke faktore kao ključni uzrok.
- Smanjenje stigme: Reč "alkohol" u starom terminu, čak i sa prefiksom "nealkoholni", mogla je da nosi određenu stigmiju i konotaciju vezanu za alkoholizam, što je otežavalo komunikaciju sa pacijentima. Novi naziv u potpunosti izbegava tu konotaciju i fokusira se na suštinu problema, pomažući pacijentima da se osećaju rasterećenije i da lakše prihvate dijagnozu.
- Usklađivanje terminologije: Ova promena omogućava globalno usklađivanje naziva bolesti, što olakšava istraživanje, kliničku praksu i komunikaciju među lekarima.

- Identifikacija specifičnih podtipova: Promena nomenklature takođe je omogućila uvođenje novih podtipova. Na primer, sada postoji termin MetALD za pacijente koji imaju metaboličku disfunkciju, ali konzumiraju i značajne količine alkohola, što omogućava preciznije definisanje njihovog stanja.

Epidemiologija MASLD

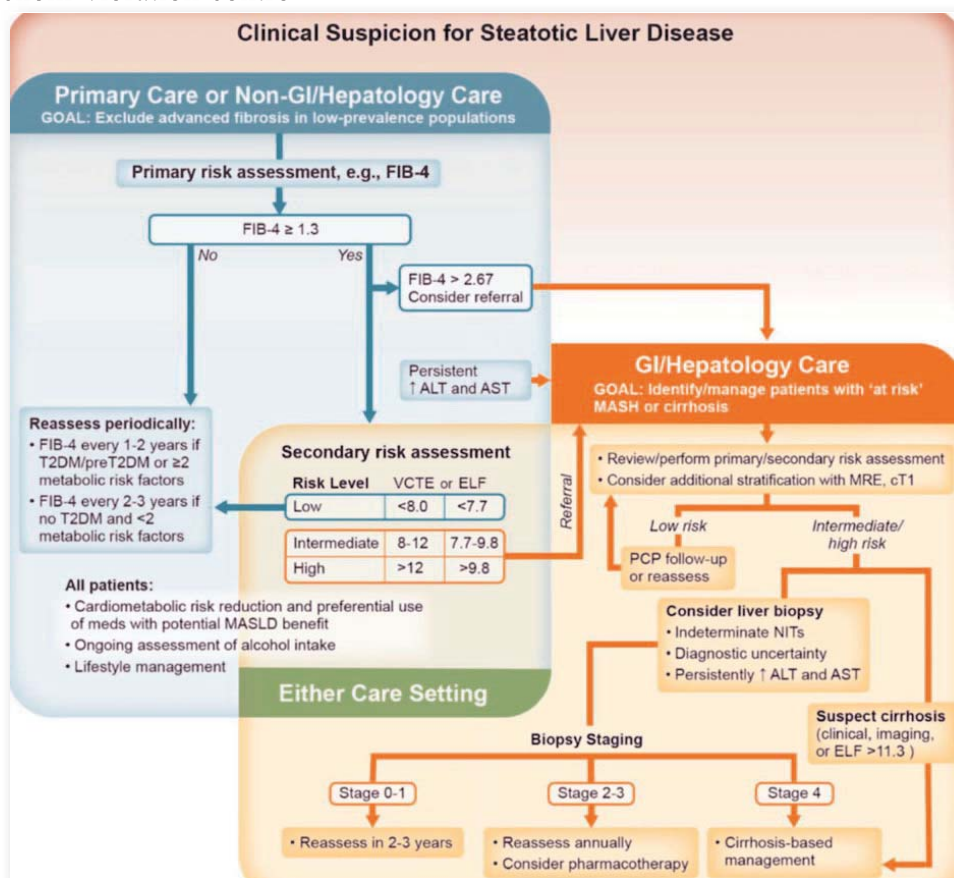
MASLD je postao najčešći uzrok hronične bolesti jetre, pogađajući >38% odrasle populacije sveta i 7–14% dece i adolescenata. Prevalencija MASH među opštom populacijom se procenjuje na 5–7%, dok je prevalencija ciroze povezane sa MASLD 1,8%. Ove stope su mnogo veće kod ljudi sa dijabetesom tipa 2, sa procenjenom prevalencijom od 70% za MASLD, 35% za MASH i 7% za cirozu povezanu sa MASLD. Nedavni podaci takođe ukazuju na to da je prevalencija MASLD među osobama sa predijabetesom između 37% i 50%. U stvari, ljudi sa predijabetesom imaju 2,5 puta veću verovatnoću od onih bez predijabetesa da imaju MASLD, 8,5 puta veću verovatnoću da imaju značajnu fibrozu i skoro 6 puta veću verovatnoću da imaju uznapredovalu fibrozu [4, 5, 6].

Ispitivanje pacijenata pod sumnjom na MASLD

Pacijenti sa steatozom uočenom uglavnom ultrazvučnim ispitivanjem ili kod kojih postoji klinička sumnja na MASLD, kao što su oni sa metaboličkim faktorima rizika ili neobjašnjivim povišenjem biohemijskih analiza jetre, treba da se podvrgnu daljoj evaluaciji. U uslovima niske prevalencije, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, naglasak je na isključivanju uznapredovale fibroze korišćenjem testa sa visokom negativnom prediktivnom vrednošću, kao što je fibrosis 4 indeks (FIB-4). FIB-4 skor se izračunava na bazi podataka o godinama starosti, vrednosti AST i ALT, kao i broja trombocita. Kada je FIB-4 <1,3, pacijenti se mogu pratiti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i periodično ponovo procenjivati. Pacijenti bez predijabetesa/T2DM i <2 metabolička faktora rizika mogu se ponovo pro-

cenjivati svake 2-3 godine. Pacijenti sa predijabetesom/T2DM ili 2 ili više metaboličkih faktora rizika imaju veći rizik od progresije bolesti i treba razmotriti češće praćenje sa FIB-4 (npr. svake 1-2 godine). Kod pacijenata starijih od 65 godina, treba koristiti graničnu vrednost FIB-4 od $>2,0$. FIB-4 ima nisku tačnost kod osoba mlađih od 35 godina. Stoga, sekundarnu procenu treba razmotriti kod osoba mlađih od 35 godina sa povećanim metaboličkim rizikom ili povišenim biohemijskim parametrima jetre. FIB-4 ne treba koristiti kod akutno obolelih pacijenata. Kod pacijenata sa $FIB-4 \geq 1,3$, treba uraditi sekundarnu procenu, primenom vibration-controlled elastography (VCTE) ili Enhanced Liver Fibrosis (ELF). Direktno upućivanje na gastroenterologiju/hepatologiju treba razmotriti kod onih sa aminotransferazama koje su perzistentno (>6 meseci) iznad normale kako bi se isključili drugi uzroci bolesti jetre ili kada je $FIB-4 > 2,67$ zbog povećanog rizika od klinički značajne fibroze. U okruženjima sa većom prevalencijom, kao što su gastroenterološke/hepatološke klinike, dodatna procena rizika pomoću magnetno rezonantne elastografije (MRE) može biti prikladna kada su neinvazivni testovi neodređeni ili postoji klinička sumnja na uznapredovalu bolest. Identifikacija ciroze treba da podstakne skrining na HCC i varikse jednjaka. Pored toga, MRE ili korigovani T1 (cT1) mogu pomoći u identifikaciji pacijenata sa „rizičnim“ MASH (MASH sa skorom aktivnosti ≥ 4 i stadijumom fibroze ≥ 2) koji mogu imati koristi od terapijske intervencije. Ako se sumnja na cirozu na osnovu neinvazivnih testova, kliničkih pod-

taka ili nalaza imaging metoda, onda se lečenje ciroze može započeti bez biopsije jetre. Biopsiju jetre treba razmotriti kada neinvazivni testovi ukazuju na značajnu fibrozu ($\geq F2$), posebno ako dodatna evaluacija ukazuje na prisustvo „rizičnog“ MASH, procena neinvazivnih testova je neodređena, aminotransferaze su perzistentno povišene (>6 meseci) ili se sumnja na dodatne/alternativne dijagnoze. Treba napomenuti da je kod pacijenata sa potvrđenom ili sumnjivom uznapredovalom fibrozom, $ELF \geq 11,3$ prediktor je budućih nepovoljnih događaja što se tiče funkcije jetre (slika 3) [7].



Slika 3. Algoritam evaluacije pacijenata sa rizikom od SLD ili sa već ustanovljenom dijagnozom SLD (ALT, alanin aminotransferaza; AST, aspartat aminotransferaza; ELF, Enhanced liver fibrosis; FIB-4, indeks fibroze-4; MASH, steatohepatitis povezan sa metaboličkom disfunkcijom; MASLD, steatozna bolest jetre povezana sa metaboličkom disfunkcijom; MRE, magnetna rezonantna elastografija; NIT, neinvazivni test; PCP, izabrani lekar; SLD, steatozna bolest jetre; T2D, dijabetes melitus tipa 2; VCTE, vibration-controlled elastography) [7].

Klinički ishod pacijenata sa MASLD

Kod osoba sa MASLD iako je prisustvo fibroze jetre najznačajniji prediktor smrtnosti, dobro je poznato da je težina metaboličkih abnormalnosti, posebno u slučaju dijabetesa tipa 2, glavni uzročnik smrtnosti pacijenata. Prisustvo sve većeg broja metaboličkih abnormalnosti doводи do povećanja rizika od smrtnosti kod MASLD, sa najvećim rizikom od smrtnosti među osobama sa dijabetesom tipa 2 (4 x povećanje rizika) zatim slede one sa predijabetesom (3,4 x povećanje rizika). Pored ciroze, HCC je važna posledica MASLD. Iako prisustvo ciroze kod MASLD značajno povećava rizik od HCC, osobe sa MASLD bez ciroze takođe mogu razviti HCC [8, 9]. Kako dijabetes tipa 2 predisponira razvoj MASLD, izgleda da je dijabetes faktor rizika za razvoj HCC. Disregulacija glikemije, hiperinsulinemija i akumulacija lipida u jetri mogu aktivirati puteve koji podstiču razvoj tumora jetre kod osoba sa MASLD i dijabetesom tipa 2. HCC povezan sa MASH je sada stroga indikacija za transplantaciju jetre među onima navedenim za HCC. Prisustvo dijabetesa pre transplantacije jetre od donora sa dijabetesom ili razvoj dijabetesa nakon transplantacije povezani su sa većim rizikom od smrtnosti i gubitka transplantata. Pored kliničkih ishoda, MASLD je takođe povezan sa smanjenim kvalitetom života. Sposobnost fizičke aktivnosti je značajno smanjena sa prisutnim umorom. Konačno, MASLD ima značajne ekonomske posledice za društvo zbog povećanog korišćenja zdravstvene zaštite i smanjenog kvaliteta života, posebno među onima sa više metaboličkih komorbiditeta [10, 11, 12].

Tretman

Lečenje MASLD zahteva interdisciplinarni pristup, a cilj je modifikacija stila života, regulacija telesne težine i farmakološki tretman usmeren na prevenciju kardiovaskularnih bolesti i MASH ciroze.

Promena načina života

Kod osoba sa prekomernom telesnom težinom i gojaznošću, veličina gubitka težine korelira sa poboljšanjem kontrole glikemije, insulinskom osetljivošću i histološkim poboljšanjem kod MASH, uključujući fibrozu. Kod osoba sa MASH, gubitak težine od 5% smanjuje steatozu. Mnoge studije sugerišu da je potrebno još veće smanjenje težine (10%) da bi se poboljšala fibroza i da odgovor može biti veoma varijabilan. Poboljšanje histologije jetre može se videti sa manjim stepenom gubitka težine i obrnuto, samo skromno poboljšanje sa značajnim gubitkom težine. Lečenje i preporuke za modifikaciju ponašanja, trebalo bi da sprovede registrovani dijetetski stručnjak [4, 7, 13].

Fizička aktivnost smanjuje insulinsku rezistenciju, aminotransferaze i steatozu kod osoba sa MASLD. Različite vrste i intenziteti vežbanja mogu proizvesti različite ishode, pri čemu aerobna aktivnost potencijalno nudi veće koristi za jetru od drugih vrsta a aktivnost visokog intenziteta poboljšava MASH i fibrozu. Sadašnje smernice preporučuju najmanje 150 minuta umerene ili 75 minuta aktivnosti visokog intenziteta nedeljno i izvođenje vežbi otpora dva do tri puta nedeljno za osobe sa dijabetesom ili MASLD ili MASH, mada je potrebna personalizacija planova aktivnosti. Treba podsticati minimiziranje vremena provedenog u sedećem položaju i bavljenje kratkim sesijama (10 min) jednostavnih aktivnosti, kao što je hodanje. Trening otpora može sprečiti sarkopeniju i funkcionalni pad [14, 15].

Farmakološki tretman MASLD

GLP-1RA (glukagonu sličan peptid-1 receptor agonisti) smanjuju kardiovaskularne bolesti, glavni uzrok smrti kod MASLD i imaju renoprotektivni efekat kod osoba sa dijabetesom tipa 2. Određeni GLP-1RA takođe smanjuju kardiovaskularne bolesti kod osoba bez dijabetesa sa prekomernom težinom ili gojaznošću [4]. Trenutno, nijedna farmakoterapija gojaznosti nema odobrenu indikaciju za MASLD, ali su GLP-1RA pokazali pozitivne rezultate u fazi 2 RCT i fazi 3 RCT. Nedavno je sprovedeno ispi-

tivanje faze 3 pod nazivom „Efekat semaglutida kod ispitanika sa necirotičnim bezalkoholnim steatohepatitisom“ (ESSENCE), kod 800 ispitanika sa MASH pokazao je da je za 36,8% osoba lečenih 72 nedelje semaglutidom 2,4 mg s.c. jednom nedeljno poboljšanje fibroze jetre postignuto bez pogoršanja steatohepatitisa, u poređenju sa 22,4% na placebo ($P < 0,001$), dok je u 62,9% postignuta rezolucija steatohepatitisa bez pogoršanja fibroze jetre, u poređenju sa 34,3% na placebo ($P < 0,001$ [16]).

Tirzepatide, dvojni agonist receptora, GIP (glukoza zavisni insulinotropni polipeptid) i GLP-1RA, takođe je ispitivan u tretmanu MASH. U fazi 2 ispitivanja SYNERGY-NASH, kod 190 odraslih osoba sa prekomernom težinom ili gojaznošću i MASH (50–60% sa dijabetesom) tokom 52 nedelje tirzepatidom u dozama od 5, 10 i 15 mg/dan rezultiralo je rezolucijom steatohepatitisa bez pogoršanja fibroze kod 44%, 56% i 62% učesnika, respektivno, u poređenju sa 10% kod primene placeba ($P < 0,001$ za sva tri poređenja) [17].

Obećavajući su rezultati i primene survodutide, dvostrukog glukagon i GLP-1RA agonistu kod gojaznih pacijenata sa MASH, na rezoluciju MASH bez pogoršanja fibroze. Veće doze su dovele i do signifikantnog poboljšanja fibroze jetre kod pacijenata sa MASH.

Takođe su u toku ispitivanja retatrutida, trostrukog agonistu GIP receptora, GLP-1RA i agonistu glukagonskog receptora, koji je pokazao smanjenje masnoće u jetri kod 90% ispitanika, dok je pri višim dozama došlo i do poboljšanja biomarkera steatohepatitisa nakon 48 nedelja lečenja [4].

U nekoliko randomizovanih kontrolisanih studija faze 2, SGLT2 inhibitori (natrijum-glukoze ko-transporter 2 inhibitori) su testirani kod osoba sa dijabetesom tipa 2 i MASLD (dapagliflozin, empagliflozin i kanagliflozin). Postignuta su skromna smanjenja hepatične steatoze, prosečno 20% relativno smanjenje intrahepatičnih triglicerida u odnosu na placebo [18]. SGLT2 inhibitori nisu dovoljno testirani u pogledu histološkog ishoda kod MASH, ali njihovo

ve kardiometaboličke koristi ih čine atraktivnom opcijom za osobe sa MASLD.

SGLT2 inhibitori i GLP-1RA – efekat na telesnu masu i sarkopeniju

SGLT2 inhibitori smanjuju telesnu masu ali gubitak nije isključivo iz masti, deo gubitka čini i mišićna masa (sarkopenija). Ovi efekti nastaju zbog pojačanog izlučivanja glikoze, koja vodi do gubitka kalorija, nastaje katabolično stanje ako unos proteina nije dovoljan. Stoga, SGLT2 inhibitori mogu doprineti sarkopeniji ako je pacijent sa većim rizikom: stariji, niska telesna masa, neaktivnost, nedovoljan unos proteina. GLP-1RA izazivaju izraženiji gubitak težine nego SGLT2 inhibitori, deo gubitka težine odnosi se i na mišićnu masu, ali ne dolazi do prave sarkopenije. Kombinacija SGLT2 inhibitora i GLP-1A daje snažan metabolički efekat (glikemija, kardiovaskularna i renalna protekcija). Rizik od sarkopenije postoji kod starijih pacijenata posebno ako gube preko 10% telesne mase bez fizičke aktivnosti. Prevencija je adekvatan unos proteina (1,0-1,2 gr/kg/dan, trening snage, suplementacija vitaminom D i praćenje telesne kompozicije (DEXA, BIA). GIP (glucosae-dependent insulinotropic polypeptide) je takođe važan agens u terapiji dijabetesa i gojaznosti, naročito u kombinaciji sa GLP-1RA, tzv dupli agonisti, kao što je tirzepatid. GIP prirodno luči crevo postprandijalno, stimuliše insulinsku sekreciju zavisno od glikoze, dodatno deluje na masno i mišićno tkivo ali u masnom tkivu povećava osetljivost na insulin i oksidaciju masti. U mišićima može poboljšati glukozni i aminokiselinski metabolizam, što potencijalno štiti od katabolizma. To znači da samo GIP ili GIP/GLP-1RA ne izazivaju sarkopeniju već mogu imati zaštitni efekat na mišiće ako postoji dovoljan unos proteina i fizička aktivnost.

Za druge lekove za kontrolu telesne težine koje je odobrila Američka agencija za hranu i lekove, npr. orlistat (oralni inhibitor lipaze), centralno delujuće oralne kombinacije kao što su fentermin/topiramet ER ili naltrekson/bupropion ER, ili liraglutid 3 mg s.c., nedostaju precizni histološki dokazi o koristi kod MASH, iako

mogu smanjiti aminotransferaze ili steatozu u slučaju značajnog gubitka težine. Bilo je izveštaja iz nekoliko kliničkih ispitivanja da liraglutid u dozama koje se koriste za lečenje dijabetesa (do 1,8 mg) ili gojaznosti (3,0 mg) ublažava steatozu [18], kao i izveštaj iz 48-nedeljne pilot studije o histološkom poboljšanju [19].

Resmetirom je selektivni agonist β receptora tiroidnog hormona (THR- β), odobren od FDA početkom 2024. godine za lečenje MASH sa stadijumom fibroze F2 i F3. Selektivnost njegove THR- β izoforme (izoforma receptora sa ekspresijom pretežno u jetri, bubrezima, hipofizi i moždanom tkivu) minimizira potencijalne neželjene efekte povezane sa THR- α (ekspresija pretežno u srcu i koštanom tkivu). Resmetirom smanjuje steatozu nedovoljno jasnim mehanizmom, moguće putem poboljšanja mitohondrijalne funkcije i poboljšanja hepatične konverzije tiroksina (T4) u trijodotironin.

Selekcija pacijenata za primenu resmetiroma zasniva se na neinvazivnim testovima procene fibroze jetre ili na istoriji biopsije jetre i histologije sa nalazom MASH i sa prisustvom fibroze F2 i F3 i odustvom aktivne autoimune bolesti jetre. Resmetirom se primenjuje u dozi od 80 mg ili 100 mg dnevno [4].

Primena tokom 52 nedelje kod 966 odraslih osoba, randomizovanih u odnosu 1:1:1 na oralni resmetirom u dozi od 80 mg ili 100 mg ili placebo, dovela je do rezolucije MASH kod čak 29,9% učesnika koji su primali resmetirom u poređenju sa 9,7% na placebo ($P < 0,001$) (20). Fibroza se poboljšala kod čak 25,9% i 14,2%, respektivno ($P < 0,001$) [20].

Resmetirom može dovesti do smanjenja T4 i smanjenja bioraspodivnosti testosterona. Neki ispitanici su tokom faze 3 ispitivanja imali nivo slobodnog T4 ispod normale (najčešće prolazno). Tokom terapije resmetiroma neophodno je praćenje nivoa testosterona. Takođe, neki pacijenti su zbog smanjenja T4 zahtevali prilagođavanje doze resmetiroma ili terapiju levotiroksinom.

Resmetirom se ne preporučuje osobama sa kompenzovanom ili dekompenzovanom cirozom, istovremenim nekontrolisanim aktivnim

bolestima jetre kao što su autoimuni hepatitis i primarni bilijarni holangitis ili kontinuiranom konzumacijom alkohola većom od 20 g/dan za žene ili većom od 30 g/dan za muškarce. Procena funkcije štitne žlezde se preporučuje pre započinjanja lečenja resmetiromom. Za osobe sa nelečenim hipertireozom ili hipotireozom, započinjanje resmetiroma se ne preporučuje dok se funkcija štitaste žlezde ne optimizuje. Otpočinjanje lečenja resmetiromom se ne preporučuje za pacijente sa simptomatskom holelitijazom kao što je akutni holecistitis.

Ograničene su informacije o kombinaciji resmetiroma sa drugim lekovima koji se koriste kod komorbiditeta u MASLD (pioglitazone, GLP-1RA, dual GIP/GLP-1RA). Pacijenti sa tipom 2 dijabetesa i obezitasom koji koriste ove lekove mogu imati potencijalni benefit kod steatohepatitisa. Dodatak resmetiroma sa ciljem dodatnog benefita se može razmotriti kod pacijenata sa MASH. Resmetirom se može koristiti istovremeno sa statinima, uz pridržavanje maksimalnih preporučenih dnevnih doza statina, za atorvastatin 40 mg/dan, pravastatin 40 mg/dan, rozuvastatin 20 mg/dan i simvastatin 20 mg/dan.

Odluka o nastavku lečenja resmetiromom duže od 12 meseci treba da se zasniva na proceni da li pacijent ima dokaze o poboljšanju, pogoršanju ili neuspehu lečenja, ili stabilizaciji bolesti. Procena se zasniva na neinvazivnim parametrima procene fibroze jetre i praćenju aminotransferaza. Nastavak lečenja resmetiromom kod osoba sa značajnim poboljšanjem fibroze se preporučuje. Među osobama sa dokazima o pogoršanju bolesti jetre nakon 12 meseci lečenja, treba razmotriti prekid lečenja resmetiromom. Ove osobe mogu se identifikovati kliničkim podacima koji ukazuju na pogoršanje bolesti jetre, uključujući konstantno povećanje ALT ili progresiju fibroze procenjeno neinvazivnim parametrima. Među osobama bez jasnih dokaza o poboljšanju ili pogoršanju bolesti jetre, odluka o nastavku terapije (u očekivanju dugoročnih podataka i tekućih studija) treba da se zasniva na holističkoj proceni [21].

Metabolička hirurgija u lečenju MASLD

Metabolička ili barijatrijska hirurgija kod osoba sa dijabetesom poboljšava kontrolu glikemije i utiče na bolju regulaciju dijabetesa i sprečava kardiovaskularne bolesti [22]. Metabolička hirurgija poboljšava steatozu kod 70%–80% osoba, sa rešavanjem inflamacije i baloniranja hepatocita (nekroze) kod 50%–75% i fibroze kod 30%–40% [4]. U randomizovanoj kontrolisanoj studiji Aminian i saradnika [23] kod 288 odraslih sa MASH potvrđenim biopsijom, modifikacija načina života je upoređena sa gastričnim bajpasom po Roux-en-Y ili sleeve gastrektomijom. Primarni ishod rezolucije MASH bez pogoršanja fibroze nakon jedne godine praćenja postignut je kod 56% i 57% grupa sa Roux-en-Y gastrektomijom i sleeve gastrektomijom, respektivno, u poređenju sa 16% kod grupe sa promenom načina života ($P < 0,0001$). Metabolička hirurgija može značajno smanjiti rizik od ciroze i kardiovaskularnih bolesti, iako je nedostatak značajnog gubitka težine povezan sa neuspehom u rezoluciji steatohepatitisa ili fibroze. Endoskopske metaboličke hirurgije su manje invazivne opcije, ali su potrebni snažniji dokazi za njihovu preporuku u lečenju gojaznosti kod odraslih sa MASLD. Metabolička hirurgija se ne preporučuje kod dekompenzovane ciroze, s obzirom na ograničene podatke o ishodima i većim rizikom od postoperativnih komplikacija [4].

Zaključak

S obzirom na to da je SLD jedna od najšestih hroničnih bolesti jetre, sa tendencijom daljeg porasta u budućnosti, važno je dobro sagledavanje ove bolesti sa aspekta svih njenih prezentacija, zbog rizika od komplikacija i mortaliteta. Nova nomenklatura SLD olakšava istraživanje ove bolesti iz više uglova. Ova nomenklatura je znatno pogodnija jer termin MASLD tačno definiše etiološki metabolički uzrok steatoze, za razliku od starog termina NAFLD koja negacijom kao nealkoholna ne određuje precizno uzrok. Potkategorije nove klasifikacije sa novim terminima poput MetAld podrazumevaju prisustvo metaboličkih faktora ali i konzumiranje alkohola u definisanim količinama. Ispitivanje pacije-

nata sa MASLD, pre svega neinvazivnom procenom parametara fibroze i praćenjem aminotransferaza, kao i biopsijom jetre u određenim slučajevima, važno je zbog prognoze odnosno sagledavanja rizika od razvoja ciroze i HCC. Taj rizik se može smanjiti pravovremenom terapijom steatoze i fibroze jetre, kao i lečenjem metaboličkih faktora. Pored promene stila života, farmakološke terapije, u odabranim slučajevima u lečenju ima mesto i metabolička hirurgija.

Literatura

1. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive Summary. *Diabetologia* 2024; 67(11):2375-2392.
2. Kanwal F, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Rinella ME. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2024;79(5):1212-1219.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-1645.
4. Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, Balapattabi K, Bannuru RR, Barb D, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2025;48(7):1057-1082.
5. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023;77(4):1335-1347.
6. En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, Fu CE, Lim LKE, Heng ZEQ, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut* 2023;72(11):2138-2148.
7. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD

- Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023;77:1797–1835.
8. Golabi P, Paik JM, Kumar A, Al Shabeeb R, Eberly KE, Cusi K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated mortality in individuals with type 2 diabetes, pre-diabetes, metabolically unhealthy, and metabolically healthy individuals in the United States. *Metabolism* 2023;146:155642.
 9. Orzi LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, Sapena V, Colucci N, Torres F, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(2):283-292.
 10. Huang DQ, Wilson LA, Behling C, Kleiner DE, Kowdley KV, Dasarathy S, et al. NASH Clinical Research Network; Loomba R. Fibrosis Progression Rate in Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among People With Diabetes Versus People Without Diabetes: A Multicenter Study. *Gastroenterology* 2023;165(2):463-472.
 11. Castera L, Laouenan C, Vallet-Pichard A, Vidal-Trécan T, Manchon P, Paradis V, et al. QUID-NASH investigators. High Prevalence of NASH and Advanced Fibrosis in Type 2 Diabetes: A Prospective Study of 330 Outpatients Undergoing Liver Biopsies for Elevated ALT, Using a Low Threshold. *Diabetes Care* 2023;46(7):1354-1362.
 12. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(3):580-589.
 13. Zelber-Sagi S, Moore JB. Practical Lifestyle Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease for Busy Clinicians. *Diabetes Spectr* 2024;37(1):39-47.
 14. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48(1 Suppl 1):86-127.
 15. Nam H, Yoo JJ, Cho Y, Kang SH, Ahn SB, Lee HW, et al. Effect of exercise-based interventions in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review with meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2023; 55(9):1178-1186.
 16. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Østergaard LH, Long MT, Kjær MS, et al. ESSENCE Study Group. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2025;392(21):2089-2099.
 17. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al. SYNERGY-NASH Investigators. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024;391(4):299-310.
 18. Genua I, Cusi K. Pharmacological Approaches to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current and Future Therapies. *Diabetes Spectr* 2024;37(1):48-58.
 19. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387(10019):679-690.
 20. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. MAESTRO-NASH Investigators. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024;390(6):497-509.
 21. Chen VL, Morgan TR, Rotman Y, Patton HM, Cusi K, Kanwal F, et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. *Hepatology* 2025; 81(1):312-320.
 22. Obeso-Fernández J, Millan-Alanis JM, Rodríguez-Bautista M, Medrano-Juarez S, Oyervides-Fuentes S, Gonzalez-Cruz D, et al. Benefits of bariatric surgery on microvascular outcomes in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2023;19(8):916-927.
 23. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, Bena J, Fayazzadeh H, Singh T, et al. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis *JAMA* 2021;326(20): 2031-2042.
- Citiranje: Grgov S, Radovanović Dinić B, Benedetto Stojanov D, Grgov I, Grgov M, Tasić T. Savremeni koncept steatozne bolesti jetre u svetlu promene nomenklature. *Apoll med et Aesc.* 2025 oktobar-decembar vol 23 (4):

Primljeno: 30. V 2025.
Revizija: 2. VII 2025.
Prihvaćeno: 28. XI 2025.

MOHS MIKROGRAFSKA HIRURGIJA TEHNIKA

Ivana Ugarković¹, Marko Vlačić², Boris Dragosavac, Nataša Milosavljević¹, Jelena Bulajić³

¹ Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Urgentni centar, Novi Sad, Republika Srbija

² Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Klinika za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, Novi Sad, Republika Srbija

³ Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Klinika za dermatologiju, Novi Sad, Republika Srbija

SAŽETAK

Mohs mikrografska hirurgija (MMS) predstavlja preciznu i štedljivu metodu za uklanjanje visokorizičnih, lokalno invazivnih tumora kože, pre svega bazocelularnog (BCC) i planocelularnog karcinoma (SCC). Njena ključna prednost je mogućnost detaljnog i trenutnog histopatološkog pregleda i ivica i dubine tumora tokom samog zahvata, čime se obezbeđuje potpuno uklanjanje tumorskog tkiva uz maksimalno očuvanje zdravog tkiva, kao i boljih estetskih i funkcionalnih rezultata.

Za razliku od klasičnih metoda ekscizije, koje obično analiziraju samo deo ivica tumora, MMS koristi slojevito uklanjanje tkiva sa horizontalnim presecanjem i analizom zamrznutih isečaka, čime se značajno smanjuje rizik od nepotpunog uklanjanja i recidiva tumora. Ova metoda pokazuje izuzetno visoke stope izlečenja, naročito kod tumora na anatomskim regijama od velikog značaja, poput glave i vrata, kao i kod ponovljenih ili histološki agresivnih tumora.

I pored dokazane efikasnosti i sve veće upotrebe, MMS je i dalje nedovoljno zastupljen u kliničkoj praksi – značajan broj kožnih maligniteta se i dalje leči manje preciznim metodama. Ovaj pregledni rad prikazuje razvoj, kliničke indikacije i širenje MMS metode, s posebnim osvrtom na njenu rastuću primenu u Sjedinjenim Američkim Državama. Takođe, razmatra višestruke prepreke koje usporavaju širu primenu ove metode-uključujući ekonomske, edukativne i logističke izazove i predlaže strategije za njihovo prevazilaženje i efikasnije uključivanje MMS-a u dermatološku onkologiju.

Ključne reči: Mohs mikrografska hirurgija, invazivni tumori kože, dermatološka onkologija

SUMMARY

Mohs micrographic surgery (MMS) represents a definitive, tissue-sparing technique for the excision of high-risk, locally invasive cutaneous neoplasms, notably basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC). Its distinguishing feature is the integration of real-time, precise histopathological examination of both peripheral and deep margins, which ensures comprehensive oncologic clearance while concurrently optimizing cosmetic and functional outcomes. This layered approach, employing horizontal tissue sectioning and frozen-section analysis, contrasts sharply with conventional excisional techniques that typically assess only a subset of the tumor's margins, leading to a higher incidence of incomplete excision and recurrence. MMS has demonstrated unparalleled cure rates, particularly for tumors in anatomically critical regions such as the head and neck, as well as for recurrent or histologically aggressive tumors. Despite its proven efficacy and growing utilization, MMS remains underrepresented in clinical practice, with a substantial proportion of cutaneous malignancies still treated by less precise modalities. This review delineates the evolution, clinical indications, and expanding adoption of MMS, focusing on its increasing implementation within the United States. Additionally, it critically explores the multifactorial barriers hindering its broader adoption, including the economic, educational, and logistical challenges associated with the procedure, and proposes strategic solutions to mitigate these limitations and enhance the widespread integration of MMS into dermatologic oncology.

Key words: Mohs micrographic surgery, invasive skin tumors, dermatological oncology

INTRODUCTION

Mohs micrographic surgery (MMS) is an advanced, highly refined surgical modality developed to address the unique challenges posed by locally invasive, high-risk cutaneous malignancies. The original technique was developed by Frederic Mohs in 1930s, and previously called

chemosurgery [1-3]. Particularly effective for basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC), MMS utilizes a rigorous, layered excision technique that incorporates real-time histologic assessment of both peripheral and deep tumor margins. This method facilitates the systematic and complete removal of neopla-

stic tissue while preserving maximal healthy dermal and epidermal structures, thereby reducing morbidity and improving aesthetic outcomes, particularly in cosmetically and functionally sensitive areas. The procedural paradigm of MMS stands in stark contrast to traditional excisional techniques, wherein the evaluation of surgical margins is typically limited to a small, often insufficient portion of the excised specimen, thereby increasing the risk of incomplete tumor resection and local recurrence. [4].

The MMS protocol involves the sequential excision of thin layers of tissue, each of which is immediately processed and examined through frozen-section histology to evaluate the extent of malignancy. This iterative process ensures that all tumor cells, including those at the peripheral and deep margins, are eradicated before the wound is closed, a dynamic that allows for a precision-driven resolution of even the most challenging lesions. Notably, MMS has become the gold standard for the management of skin cancers located in anatomically complex regions, such as the face, ears, and neck, where the preservation of both tissue and function is paramount. Additionally, it has proven invaluable for treating rare and aggressive neoplasms such as dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), microcystic adnexal carcinoma, and lentigo maligna, where conventional excisional methods are often suboptimal in ensuring margin clearance [5].

Despite its superior cure rates, the adoption of MMS remains disproportionately low, with a significant portion of cutaneous malignancies still treated using traditional surgical methods, despite compelling evidence supporting MMS's superior efficacy. Factors contributing to this underutilization include the need for specialized training in both the technical and histopathologic aspects of the procedure, the relatively high costs associated with equipment and personnel, and logistical constraints related to access to adequately equipped surgical centers. Moreover, there exists a considerable gap in the awareness and dissemination of the advantages of MMS, which is compounded by regional disparities in healthcare infrastructure. This review aims to

explore the historical development, expanding indications, and current trends in the utilization of MMS, while also critically examining the barriers to its broader application. Furthermore, the review proposes potential strategies to overcome these impediments, including the implementation of focused educational initiatives, the standardization of practice protocols, and advocacy for healthcare policy reforms to facilitate more widespread access to this gold-standard approach in dermatologic surgery.

INDICATIONS FOR MOHS MICROGRAPHIC SURGERY (MMS)

Mohs micrographic surgery (MMS) is a highly effective, tissue-sparing technique primarily used for the excision of skin tumors, particularly those that are locally aggressive, have a high risk of recurrence, or involve functionally or aesthetically significant areas. It is most commonly applied to treat basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC), but MMS is also utilized for various other malignancies, including dermatofibrosarcoma protuberans, microcystic adnexal carcinoma, and extramammary Paget disease. This method is particularly valuable in cases where tumors have unclear borders, high recurrence risks, or are located in sensitive regions where tissue preservation is crucial [6,7].

GENERAL INDICATIONS

MMS is indicated for tumors with characteristics that make them high-risk for recurrence or inadequate outcomes from traditional excisional methods. The decision to use MMS is based on multiple factors, including the tumor's location, size, histological characteristics, prior treatments, the patient's immune system health, and the presence of genetic syndromes [6]. One of the key benefits of MMS is its ability to excise tumors with uncertain or poorly defined borders, allowing for more precise removal with minimal damage to surrounding healthy tissue. This is particularly critical in areas where the functional and aesthetic outcome is important, such as the eyelids, lips, genitalia, and nail regions.

HIGH-RISK TUMOR LOCATIONS

Certain anatomical locations are associated with a higher likelihood of tumor recurrence due to their unique anatomy and function. Tumors in these areas, particularly those with deeper and more irregular growth patterns, are often treated with MMS (Figure 1). These high-risk areas include:

- Embryonic fusion planes, such as the medial canthus, paranasal areas, alar crease, and philtral ridge, where tumors can spread more easily due to the complexity of tissue planes.
- Skin overlying cartilage, such as the pinna of the ear or nasal tip, where the structure and thickness of the skin make complete excision more challenging.

Tumors in these high-risk locations, including those in the central face, ears, nose, lips, eyelids, and periorbital skin, are more prone to local recurrence if not adequately removed. Therefore, MMS is preferred for tumors in these areas because it offers a higher cure rate compared to traditional excision methods [8].

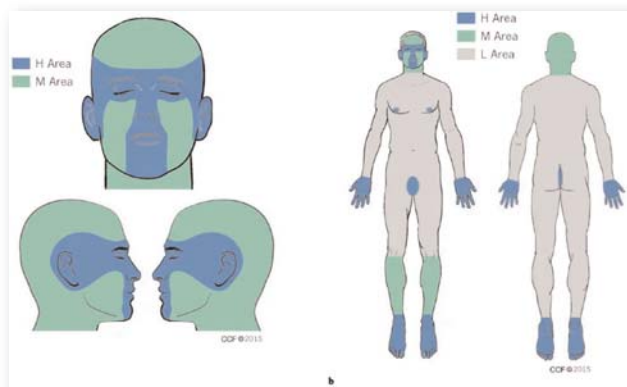


Figure 1 - High risk areas treated with MMS

SPECIFIC TUMOR TYPES TREATED WITH MMS

1. Basal Cell Carcinoma (BCC): BCC is the most common tumor treated with MMS. High-risk primary BCCs and recurrent BCCs, particularly those located in high-risk areas like the face, ears, and eyelids, are frequently treated with MMS. The size and location of BCCs also determine their suitability for MMS. BCCs greater than 6 mm in high-risk areas and those with aggressive pathological features, such as perineural in-

vasion, are typical candidates for MMS. MMS provides superior cure rates for these tumors compared to traditional excision, especially in regions such as the eyelids, where tissue preservation is vital [9,10,11].

2. Squamous Cell Carcinoma (SCC): SCC is the second most common skin cancer treated with MMS. SCCs located in high-risk areas such as the lips, ears, and nose, or those showing aggressive behavior (e.g., perineural invasion, poor differentiation) are effectively managed with MMS. Tumors that are 20 mm or larger, as well as those with poorly differentiated histology, benefit from the precise tumor excision offered by MMS. MMS helps achieve higher cure rates for SCCs, particularly those with high recurrence potential [11,12].
3. Dermatofibrosarcoma Protuberans (DFSP): DFSP is a rare, locally aggressive soft-tissue tumor that commonly occurs on the trunk and extremities. Because of its unpredictable microscopic extension, DFSP often requires extensive tissue removal and multiple tissue sections to achieve negative margins. MMS is particularly beneficial for DFSP due to its ability to provide precise, incremental excision with clear margins, although the reconstruction of large defects may be delayed while awaiting final margin results. Some surgeons use modified "slow" MMS, incorporating paraffin-embedded permanent sections for more accurate margin evaluation [13].
4. Microcystic Adnexal Carcinoma (MAC): MAC is a rare, deeply infiltrative tumor of the sweat glands, most commonly found in the head and neck region. This tumor often recurs after wide local excision, making MMS an attractive option for patients. MMS offers high cure rates, with recurrence rates ranging from 0 to 12 percent, even in recurrent cases [14].
5. Extramammary Paget Disease (EMPD): EMPD is a rare form of apocrine carcinoma that occurs primarily on the genitalia, with a high recurrence rate following wide local ex-

cision (WLE). Studies have shown that MMS can help reduce recurrence rates and improve clinical outcomes by ensuring complete tumor excision with clear margins [15].

6. Melanoma: The use of MMS for melanoma is still a topic of debate. While MMS is not typically recommended for more invasive melanoma due to its complexity, studies have shown positive results for lentigo maligna (a form of melanoma in situ), which is characterized by poorly defined clinical borders and subclinical extension. In a retrospective study comparing MMS and WLE for lentigo maligna melanoma, MMS was associated with better disease-specific survival rates and lower recurrence [16].
7. Lentigo Maligna: MMS is often used for lentigo maligna due to its poorly defined borders and tendency for subclinical extension [17]. The frozen section analysis used in MMS helps in achieving clear margins, but the difficulty in interpreting frozen sections for melanoma may lead to some surgeons using paraffin-embedded permanent sections for more reliable results, especially in cases of lentigo maligna.

OTHER TUMORS TREATED WITH MMS

In addition to the commonly treated BCC and SCC, MMS has also been successfully used for a wide range of other skin tumors, including sebaceous carcinoma, Merkel cell carcinoma, atypical fibroxanthoma, keratoacanthoma, angiosarcoma, and leiomyosarcoma. These tumors, though less common, are often effectively managed with MMS due to its precise mapping and removal capabilities [18]. MMS also allows for better functional and cosmetic outcomes in delicate areas such as the genital and nail regions, where recurrence rates for tumors like SCC are higher and tissue preservation is crucial.

GUIDELINES AND CONSIDERATIONS FOR MMS USE

The American College of Mohs Surgery has established detailed guidelines for the use of

MMS, classifying over 270 clinical scenarios based on their suitability for this treatment [18]. These guidelines help determine whether MMS is appropriate for a given tumor type based on factors like tumor size, location, and the potential for recurrence. However, the guidelines do not directly compare MMS to other treatment modalities or address the cost-effectiveness of the technique. The decision to use MMS remains a clinical judgment call, influenced by patient-specific factors and the physician's experience.

While MMS is highly effective for many skin cancers, particularly those in high-risk locations or with aggressive features, a multidisciplinary approach is often necessary for larger, more invasive tumors. The overall treatment plan should always be tailored to the individual patient's needs, with costs considered secondary to potential clinical benefits.

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES

Advantages:

Mohs micrographic surgery (MMS) offers several key benefits over conventional excision and pathology processing:

- Improved management of skin cancer: One clinician performs the excision, tissue processing oversight, and interpretation of frozen sections.
- Complete margin control: Horizontal sectioning allows evaluation of the entire surgical margin, unlike vertical sectioning in standard excision.
- Tissue preservation: Optimal preservation of normal tissue in sensitive areas (eyes, nose, lips, ears).
- Immediate reconstruction: Defects can often be reconstructed immediately.
- Lower recurrence rates: MMS results in lower recurrence for high-risk tumors compared to standard excision [19-22].

Disadvantages:

MMS is labor-intensive and requires highly trained clinicians, histotechnicians, and labora-

tory staff. The procedure is time-consuming, typically taking 2-4 hours, with more complex cases taking longer. Patients with significant medical conditions or unwillingness for surgery may require alternative treatments, such as radiation.

LIMITATIONS

MMS may not achieve complete tumor eradication in cases where cancer invades vital structures, requiring referral to a specialized oncologist. Skin cancers with perineural invasion or recurrent tumors may have false-negative margins, and tumors like BCC can have skip areas.

Frozen section slides are harder to interpret than permanent sections, potentially leading to misdiagnosis. In some cases, permanent sections and immunohistochemical staining are necessary for an accurate diagnosis, which delays repair. Consulting a dermatopathologist or using permanent sections may be required for difficult cases [23].

SURGICAL TECHNIQUE OF MOHS MICROGRAPHIC SURGERY (MMS)

Mohs Micrographic Surgery (MMS) is a highly precise and effective surgical technique used primarily to treat skin cancers such as basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC). This method is considered particularly beneficial for tumors located in high-risk areas, such as the face, eyelids, lips, and genitalia, where preserving healthy tissue and achieving excellent cosmetic results are crucial. The procedure is typically performed under local anesthesia in an outpatient setting, using sterile conditions, and is carried out by a trained dermatologic surgeon with access to a specialized laboratory for tissue processing [24, 25].

The first step of MMS involves identifying the tumor site, which can sometimes be challenging, particularly if the lesion has been previously biopsied and scarred. Techniques to locate the biopsy site include photographs taken by patients, fluorescent tattoos that are visible under ultraviolet light, or even re-biopsy in some cases. Once the tumor site is identified, the pa-

tient is positioned supine on the operating table, and the edges of the tumor are carefully marked. These measurements are recorded, and photographs of the tumor are taken before anesthesia is administered to avoid distortion of the lesion's boundaries. After the area is cleaned, a local anesthetic solution is infiltrated into the skin to numb the tumor region and the surrounding tissue.

To better delineate the tumor from healthy tissue, a curette may be used to gently scrape away the surrounding skin. This technique, although it may initially enlarge the lesion, helps to identify tumor borders that may not be clinically visible, particularly in cancers like BCC and SCC, which can be more fragile than surrounding tissue. Several studies have shown that curettage can help reduce the need for additional excisions during the MMS procedure, leading to more efficient treatment [26-28]. A protective margin of healthy tissue, typically between 1 and 5 mm, is then drawn around the tumor, and an incision is made around the lesion at a 45-degree angle. This approach ensures that tissue is excised in a way that facilitates easier processing of the specimen (Figure 2). Hemostasis is achieved with electrocautery, and the patient is dressed while the excised tissue is sent to the laboratory for analysis.

In the laboratory, the excised tissue is frozen and thinly sliced using a microtome to prepare it for microscopic examination. The slices are then stained and examined under a microscope to determine whether any tumor cells remain at the margins of the excised tissue. This is a critical step in MMS, as it enables complete visualization of both the peripheral and deep margins of the tumor, unlike traditional vertical excision techniques, where only a limited portion of the tumor edges is visible [29]. If any cancerous cells are identified at the edges, further tissue is excised from the corresponding location. This process is repeated until all margins are negative, indicating that the tumor has been entirely removed while minimizing the loss of healthy tissue.

After complete tumor excision, the resulting defect is closed using a variety of techniques,

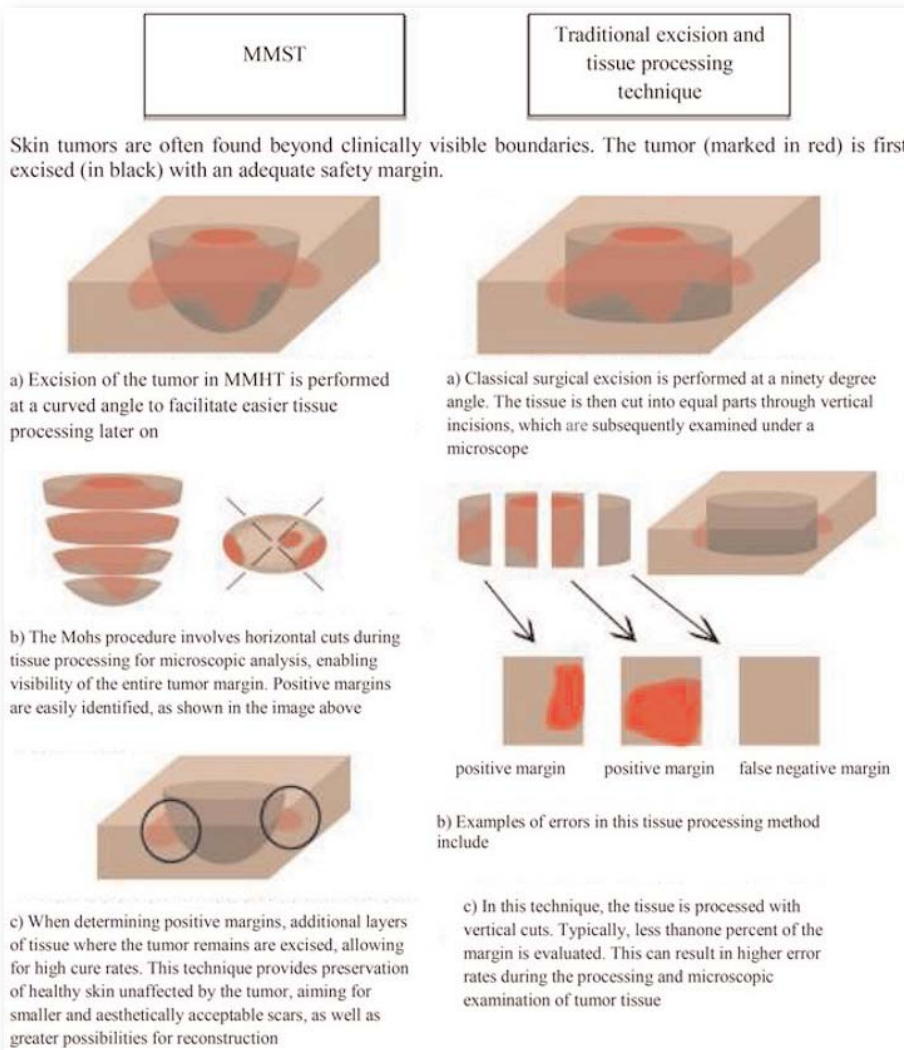


Figure 2 – Comparison between MMST and traditional skin excision

lips, and genital areas, where tissue conservation and cosmetic outcomes are especially important [9,10].

Additionally, MMS is effective for treating various other skin tumors, including sebaceous carcinoma, Merkel cell carcinoma, atypical fibroxanthoma, and dermatofibrosarcoma protuberans, among others. The success of MMS in removing cancerous tissue with minimal cosmetic damage has made it a preferred choice in treating high-risk and recurrent skin tumors [31].

Overall, MMS has proven to be one of the most effective treatments for skin cancer, offering high cure rates, particularly for high-risk tumors, and minimi-

depending on the size and location of the excision. Closure methods include direct closure of the wound, local skin flaps, skin grafts, or allowing the wound to heal through secondary intention, depending on the nature of the defect and the surrounding tissue available for reconstruction. The goal is to achieve the best possible cosmetic and functional outcome with minimal scarring and the lowest chance of recurrence (Figure 3).

MMS is generally associated with low complication rates, though, like any surgery, it carries risks, including bleeding, hematoma, infection, flap or graft necrosis, and wound dehiscence. These complications are rare and can be minimized with careful surgical technique and proper postoperative care [30]. The procedure is also particularly advantageous for tumors located in areas that are challenging to treat with other surgical techniques, such as the eyelids,

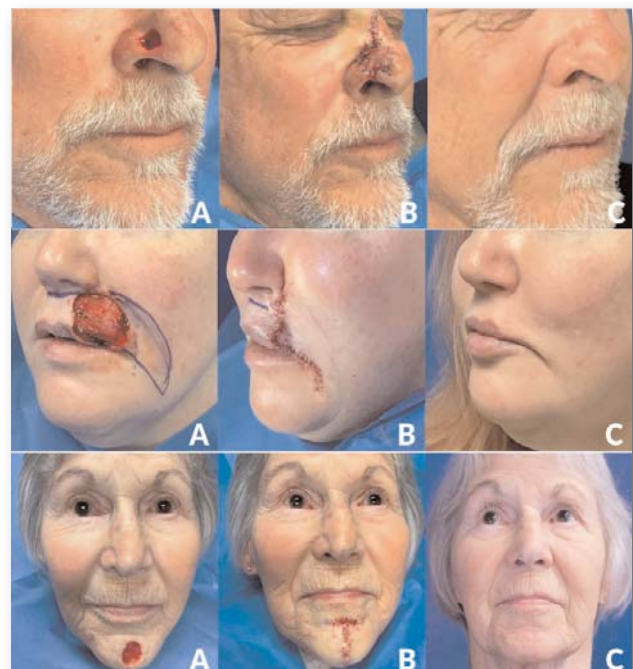


Figure 3 – Defects after MMST and reconstruction

zing the cosmetic impact on delicate areas of the body. Its use, however, requires specialized training and access to both operating facilities and laboratories equipped for frozen section processing, making it a procedure performed by dermatologic surgeons with advanced expertise in this field.

COMPLICATIONS

Mohs micrographic surgery (MMS) is generally safe, with a low risk of complications such as bleeding, hematoma, infection, flap or graft necrosis, and wound dehiscence. These issues are rare and can be minimized with careful technique and proper post-surgical care [32].

CONCLUSION

The clinical application of Mohs Micrographic Surgery Technique (MMST) has consistently demonstrated its efficacy in achieving high cure rates, particularly in cases where tumor margins are poorly defined or where the preservation of surrounding healthy tissue is critical. Its adaptability to a wide range of cutaneous neoplasms, coupled with its rigorous, systematic approach to microscopic tissue control, positions MMST as a preferred surgical modality. Ongoing empirical research and the continuous accumulation of clinical data are expected to further optimize the technique, facilitating its broader integration and eventual standardization as the definitive procedure for skin tumor excision.

REFERENCES

1. Hanke CW. Frederic Mohs Tribute. History of Mohs micrographic surgery. *J Drugs Dermatol* 2002; 1:169.
2. Brodland DG, Amonette R, Hanke CW, Robins P. The history and evolution of Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2000; 26:303.
3. Mohs FE. Chemosurgery, a microscopically controlled method of cancer excision. *Arch Surg* 1941; 42:279.
4. Tromovitch TA, Stegeman SJ. Microscopically controlled excision of skin tumors. *Arch Dermatol* 1974; 110:231.
5. Lee DA, Ratner D. Economic impact of preoperative curettage before Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2006; 32:916.
6. Connolly, S.M., Baker, D.R., Coldiron, B.M., Fazio, M.J., Storrs, P.A., Vidimos, A.T., et al. (2012)

- AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 Appropriate Use Criteria for Mohs Micrographic Surgery: A Report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *Dermatologic Surgery*, 38, 1582-1603. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02574.x>
7. Voutsalath, M.A., Bichakjian, C.K., Pelosi, F., et al. (2011) Electrosurgery and Implantable Electronic Devices: Review and Implications for Office-Based Procedures. *Dermatologic Surgery*, 37, 889-899. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2011.02006.x>
8. Asgari, M.M., Olson, J.M. and Alam, M. (2012) Needs Assessment for Mohs Micrographic Surgery. *Dermatologic Clinics*, 30, 167-175. <https://doi.org/10.1016/j.det.2011.08.010>
9. Gross KG, Steinman HK. Lab pearls: Making great slides. In: *Mohs Surgery and Histopathology: Beyond the Fundamentals*, Cambridge University Press, 2009. p.37.
10. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:321.
11. Diamantis SA, Marks VJ. Mohs micrographic surgery in the treatment of microcystic adnexal carcinoma. *Dermatol Clin* 2011; 29:185.
12. Rogers EM, Connolly KL, Nehal KS, et al. Comorbidity scores associated with limited life expectancy in the very elderly with nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:1119.
13. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et. al. Surgical excision versus Mohs micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years follow-up. *Lancet Oncol* 2008; 9:1149.
14. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Microcystic adnexal carcinoma: treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:295.
15. Shriner DL, McCoy DK, Goldberg DJ, Wagner RF Jr. Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:79.
16. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:303.
17. Nehal KS, Bichakjian CK. Update on Keratinocyte Carcinomas. *N Engl J Med* 2018; 379:363.
18. Butler, S.T., Youker, S.R., Mandrell, J., et al. (2009) The Importance of Reviewing Pathology Specimens before Mohs Surgery. *Dermatologic Surgery*, 35, 407-412. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.01056.x>
19. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:249.
20. O'Connor WJ, Lim KK, Zalla MJ, et al. Comparison of mohs micrographic surgery and wide excision for extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg* 2003; 29:723.
21. Bricca GM, Brodland DG, Ren D, Zitelli JA. Cutaneous head and neck melanoma treated with

- Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:92.
22. Bene NI, Healy C, Coldiron BM. Mohs micrographic surgery is accurate 95.1% of the time for melanoma in situ: a prospective study of 167 cases. *Dermatol Surg* 2008; 34:660.
 23. *Laboratory Manual for Mohs Micrographic Surgery: Frozen Tissue Processing*, McKay C, Nehal KS (Eds), Springer, 2024.
 24. El Tal AK, Abrou AE, Stiff MA, Mehregan DA. Immunostaining in Mohs micrographic surgery: a review. *Dermatol Surg* 2010; 36:275.
 25. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:253.
 26. Huang, C.C., Boyce, S., Northington, M., et al. (2004) Randomized, Controlled Surgical Trial of Preoperative Tumor Curettage of Basal Cell Carcinoma in Mohs Micrographic Surgery. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 51, 585-591. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.04.009>
 27. Chung, V.Q., Bernardo, L. and Jiang, S.B. (2005) Presurgical Curettage Appropriately Reduces the Number of Mohs Stages by Better Delineating the Subclinical Extensions of Tumor Margins. *Dermatologic Surgery*, 31, 1094-1100. <https://doi.org/10.1097/00042728-200509000-00002>
 28. Ratner, D. and Bagiella, E. (2003) The Efficacy of Curettage in Delineating Margins of Basal Cell Carcinoma before Mohs Micrographic Surgery. *Dermatologic Surgery*, 29, 899-903. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2003.29272.x>
 29. Stranahan DR, Cherpelis BS, Fenske NA, Glass LF. Advances in immunostains used in Mohs surgery. *J Drugs Dermatol* 2010; 9:760.
 30. Huang, C.C., Boyce, S., Northington, M., et al. (2004) Randomized, Controlled Surgical Trial of Preoperative Tumor Curettage of Basal Cell Carcinoma in Mohs Micrographic Surgery. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 51, 585-591. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.04.009>
 31. Rapini, R.P. (1990) Comparison of Methods for Checking Surgical Margins. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 23, 288-294. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(90\)70212-Z](https://doi.org/10.1016/0190-9622(90)70212-Z)
 32. Nehal KS, Bichakjian CK. Update on Keratinocyte Carcinomas. *N Engl J Med* 2018; 379:363.

Citation:

Ugarković I, Vlačić M, Dragosavac B, Milosavljević N, Bulajić J. Mohs micrographic surgery technique. *Apoll med et Aesc.* 2025 oktobar-decembar vol 23 (4):

Primljeno: 14. VIII 2025.

Prihvaćeno: 28. XI 2025.

INFEKCIJE ŠAKE - SAVREMENI DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUPI

Ivana Smiljanić¹, Mladen Jovanović², Marko Vlačić¹, Milana Vuković², Jelena Jovičić Bata²¹ Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Klinika za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, Novi Sad, Srbija² Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za farmakologiju, Novi Sad, Srbija

SAŽETAK

Infekcije šake predstavljaju značajan klinički izazov zbog brzog napredovanja i potencijalnog funkcionalnog oštećenja. Ovaj pregledni rad ima za cilj da sumira aktuelna saznanja o klasifikaciji, dijagnostici i terapiji infekcija šake, kao i prevenciji nastanka njihovih komplikacija. Neke od najznačajnijih infekcija su posebno opisane poput celulitisa, apscesa, piogenog tenosinovitisa, infekcija dubokih prostora šake, nekrotizirajućeg fascitisa. Pretražena je literatura objavljena u periodu 2010-2025. godine u bazama PubMed i Google Scholar. Ključni nalazi ukazuju da postavljanje rane dijagnoze a samim tim i pravovremeno lečenje, konzervativno ili hirurško, značajno smanjuju rizik od nastanka komplikacija. Uprkos postojećim protokolima lečenja, potreban je veći broj randomizovanih studija kako bi se standardizovali pristupi lečenju i poboljšao ishod kod pacijenata sa infekcijama šake.

Ključne reči: infekcije šake, tenosinovitis, apsces šake, hirurško lečenje, antibiotici, komplikacije

SUMMARY

Hand infections represent a significant clinical challenge due to their rapid progression and potential for functional impairment. This review summarizes current knowledge on the classification, diagnosis, and treatment of hand infections, as well as strategies for preventing their complications. The most notable infections discussed include cellulitis, abscesses, pyogenic tenosynovitis, and infection of the deep space of the hand, as well as necrotizing fasciitis. A literature search was conducted in PubMed and Google Scholar databases for studies published between 2010 and 2025. Key findings indicate that early diagnosis, followed by timely and appropriate conservative or surgical intervention, markedly reduces the risk of complications. Despite the availability of treatment protocols, further standardization is needed to optimize therapeutic approaches and improve outcomes in patients with hand infection.

Key words: hand infection, tenosynovitis, hand abscess, surgical treatment, antibiotics, complications

Uvod

Šaka predstavlja najfunkcionalniji segment gornjeg ekstremiteta čija je osnovna uloga izvođenje preciznih i grubih pokreta neophodnih za svakodnevne aktivnosti. Zbog specifične anatomije, bogate vaskularizacije i složenih fascijalnih prostora, infekcije šake se brzo šire i mogu dovesti do teških funkcionalnih oštećenja ukoliko se ne prepoznaju i ne leče pravovremeno. Najčešći uzroci infekcija su penetrantne povrede, ubodne rane, ugrizi životinja ili ljudi, kao i širenje infekcija iz anatomske bliskih struktura. Uprkos razvoju antibiotske terapije i napretku u hirurškim tehnikama zbrinjavanja infekcija šake, one i dalje predstavljaju značajan klinički problem, naročito zbog rizika od nastanka trajnog invaliditeta i smanjenja radne sposobnosti.

Cilj ovog rada je da prikaže najčešće oblike infekcija šake, njihove kliničke karakteristike, dijagnostičke metode i savremene pristupe lečenju, uz osvrt na moguće komplikacije i preporuke za njihovu prevenciju.

Metode analize

Literatura je pretražena u bazama PubMed i Google Scholar za period 2010-2025. godine, kao i u udžbeniku Green's Hand Operative Surgery – 6. izdanje.

Diskusija

Još u doba Hipokrata, infekcije ruku su se lečile tako što su rane održavane čistim čestim menjanjem zavoja natopljenim vinom [1, 2].

Zavoji nisu bili zategnuti već labavi, kako bi omogućili gnoju da spontano otiče. Ti principi se i danas koriste u lečenju infekcija šake. Kasnije je dr Alan Kanavel, opšti hirurg iz Čikaga, dao smernice za hirurške metode lečenja infekcija koje ostaju kamen temeljac modernog lečenja infekcija šake [3].

Komplikacije do kojih može doći u ovim infekcijama su od velikog značaja, pa samim tim i njihova prevencija, jer mogu dovesti do ozbiljnih kontraktura, pa čak i amputacije. Ove komplikacije su značajno smanjene uvođenjem antibiotika u lečenje zajedno sa hirurškim metodama. Međutim, upotreba antibiotika nije efikasna ako nije izvedena pravovremena hirurška drenaža. Nekoliko faktora utiče na ishod infekcije: lokalizacija infekcije, organizam koji izaziva infekciju, vreme lečenja, adekvatnost hirurške drenaže, efikasnost antibiotika, zdravstveno stanje i imunokompetentnost domaćina. Kako je istakao dr Čarls V. Čepin: „kao što je potrebno dvoje da se stvori svađa, tako je potrebno dvoje da se stvori bolest, domaćin i mikrob.“

Faktori domaćina koji utiču na tok infekcije podrazumevaju njegovo zdravstveno stanje, odnosno imunokompetentnost. Neuhranjenost, alkoholizam, autoimune bolesti, hronična upotreba kortikosteroida, infekcija virusom HIV su neki od komorbiditeta koje treba uzeti u obzir. Jedan od najčešćih komorbiditeta koji doprinosi težini infekcije i njenom daljem kliničkom toku, naročito u vojvođanskoj populaciji je dijabetes melitus.

Ukoliko se pacijent javi dok je infekcija u ranom stadijumu razvoja i lokalizovana površno, nije potrebno hirurško lečenje. U daljem toku može nastati otok koji povećava pritisak u kompartmanima izazivajući ishemiju i nekrozu tkiva, i sledstveno kompartment sindrom, što zahteva urgentno operativno lečenje.

Tipovi infekcije

Celulitis je infekcija potkožnog tkiva koja se često širi i često je udružena sa pojavom limfangitisa. Najčešći uzročnici su *Staphylococcus aureus* i beta hemolitički streptokok. Limfogeno širenje je karakteristika infekcije beta hemoliti-

čkim streptokokom. Širi se od distalno ka proksimalno. Ukoliko nije došlo do razvoja gnoja leči se konzervativno. Važno je pratiti odgovor infekcije na antibiotsku terapiju u prvih 48h i ukoliko nije došlo do poboljšanja stanja ili se stvorio absces, lečiti hirurški.

Stafilokokni sindrom opečene kože (SSSS) je ozbiljna vrsta infekcije uzrokovana toksinima koje proizvodi *S. aureus*. Prvobitno se javlja kod dece, ali ukoliko se javi kod odraslih povezana je sa visokom stopom smrtnosti, najčešće zbog udruženih bolesti kao što su bubrežna insuficijencija ili imunosupresija. Od velike važnosti za ishod bolesti je pravovremena dijagnoza [detekcija eksfolijativnog toksina imunološkim metodama] i adekvatno lečenje – antibiotska terapija i lokalni tretman rane [5].

Nekrotizirajući fasciitis je ozbiljna, životno ugrožavajuća infekcija koja u svom ranom toku može podsećati na celulitis. Iako gnoj nije prisutan, javlja se vodenast iscedak na površini fascije koji se često opisuje kao tečnost slična „vodi za pranje suđa“.

Dve bakterijske vrste koje su najčešći uzročnici infekcija ruku su streptokoke i stafilokoke. U više od 80% slučajeva je uzročnik stafilokok [6, 7, 8]. U infekcijama visoko kontaminiranih rana kao što su ugrizne rane ili rane koje se javljaju kod pacijenata koji boluju od dijabetesa, uzročnici su više vrsta mikroba. Kod životinjskih ugriza najčešći uzročnik je *Pasteurella multocida*, a kod ljudskih streptokoke i *Eikenella corrodens*. Anaerobi su česti uzročnici infekcija kod pacijenata sa dijabetesom i kod intravenskih korisnika droge. Empirijska antibiotska terapija treba da bude prilagođena najverovatnijem uzročnom patogenu. U nekim slučajevima je neophodno odmah započeti antibiotsku terapiju širokog spektra. Ponekad je od koristi konsultovati specijalistu infektivnih bolesti s obzirom na to da su oni upoznati sa bolnički specifičnim oblicima rezistencije na antibiotike.

Evaluacija pacijenta

Klinički pregled je pored anamneze osnova postavljanja dijagnoze. Pregledom saznajemo da li je prisutan bol (dolor), povišena temperatu-

ra (calor), crvenilo kože ili eritem (rubor) i osetljivost. Bitno je obratiti pažnju da li je prisutan limfangitis ili limfadenopatija. U laboratorijskim analizama pokazatelji infekcije su nivo leukocita u krvi, C-reaktivni protein (CRP) i sedimentacija eritrocita (SE). U jednoj studiji, nivo leukocita i CRP su bili u referentnom opsegu kod 75% pacijenata sa infekcijom gornjeg ekstremiteta, dok je brzina SE bila povišena kod oko 50% pacijenata [7].

U evaluaciji pacijenta veoma je bitna detaljna anamneza pri prvom pregledu, odnosno saznati kako je bolest počela, kada, da li je nešto doprinelo nastanku infekcije, koji su osnovni simptomi [da li postoji povišena temperatura, da li je i u kolikoj meri smanjena funkcionalnost šake]. U anamnezi saznajemo i riziko faktore koji doprinose lošem kliničkom toku bolesti, odnosno imunokompromitovana stanja ili udružene bolesti kao što je dijabetes. U uzimanju anamneze bitno je evaluirati status imunizacije protiv tetanusa.

Područje celulitisa se često obeleži kako bi se pratio dalji razvoj infekcije. Ukoliko su pacijenti febrilni, može se uzorkovati krv za hemokulturu. Ako je došlo do razvoja apscesa i fenomen fluktuacije, pri inciziji se uzorkuje bris za mikrobiološke analize kako bi se kasnije mogla uvesti ciljana antibiotska terapija spram nalaza antibiograma. Osim mikrobiološke analize, može se ordinirati i citološka analiza aspirata tečnosti. Ukoliko postoji sumnja na prisustvo stranog tela, gasa u mekim tkivima, frakture kosti ili osteomijelitisa neophodno je uraditi RTG dijagnostiku.

Terapijski principi

Postoje dve metode lečenja infekcija ruku, hirurški i konzervativni metod. Koji metod će se koristiti zavisi od kliničke slike, pridruženih bolesti pacijenta, laboratorijske i radiološke dijagnostike, a neretko i od zajedničkog uticaja svih ovih faktora.

Kod hirurškog tretmana infekcija šake, kontrindikovano je koristiti metodu eksangvinacije krvi elastičnim zavojem s obzirom na to da tako bakterije mogu diseminovati krvotokom. Pranje

i izolacija operativnog polja se vrše najčešće betadinskim preparatima. Potrebno je da incizija bude dovoljno velika i planirana tako da se u bilo kom trenutku može proširiti ukoliko dođe do širenja infekcije. Poželjno je izbegavati incizije koje su postavljene pod pravim uglom u odnosu na fleksione brazde jer će kasnije dovesti do razvoja kontraktura. S obzirom na to da se radi o kontaminiranim ranama, ostavljaju se otvorene, zato je poželjno svesti ekspoziciju krvnih sudova, nerava i tetiva na minimum.

Imperativ u lečenju infekcija je debridman, odnosno ekscizija nekrotičnog tkiva. Uzorkovati mikrobiološke i citološke analize ako postoji indikacija. Svakodnevno previjanje uz temeljnu toaletu, nekada i više puta dnevno je metod lečenja ovih infekcija. Ponekad je neophodno raditi sukcesivne debridmane. Rane se ostavljaju da zarastaju per secundam, ili se postavljaju sekundarni šavovi onda kada se infekcija sanira. Amputacija može biti konačno rešenje ukoliko je došlo do razvoja teških kontraktura i jakih bolova pacijenta, odnosno lošeg funkcionalnog nalaza. Postoperativna imobilizacija u trajanju od nekoliko dana smanjuje bol pacijentu i doprinosi oporavku. Takođe je bitna rana rehabilitacija kako bi se postigao što bolji rezultat u funkcionalnom nalazu.

Prilikom svake operacije primenjuju se mere antiseptice, odnosno postupci kojima se odstranjuju mikroorganizmi ili se smanjuje njihova virulencija. Ono podrazumeva primenu različitih antiseptika, poput povidon joda, vodonik peroksida, borne kiseline, hlorheksidina itd. J. Tanner i kolege objavili su 2016. godine nekoliko studija kojima su ispitali metode antiseptice i u kojoj meri one utiču na smanjenje stope infekcije rana (SSI) [9]. Jedna velika studija (3317 učesnika) upoređivala je sapun i vodu s alkoholnim gelom s dodatkom vodonik peroksida i nije pokazala značajnu razliku u riziku od SSI (RR 0.97). Još jedna studija (500 učesnika) upoređivala je alkoholni gel s običnom vodom, takođe bez jasnih razlika. Treća studija (4387 učesnika) upoređivala je alkoholne gelove s dodatnim aktivnim sastojcima i vodene antiseptike, bez jasnih razlika. Četvrta studija [100 učesnika] upo-

Tabela 1. Opšte preporuke za primenu antibiotika kod uobičajenih infekcija (preuzeto sa Green's operative hand surgery)

Tip infekcije	Najčešći mikroorganizam	Druge napomene	Početna antibiotska terapija
Celulitis	Streptococcus	Sinergija antibiotika za streptokokne infekcije sa klindamicinom	IV ili oralno: Cefalosporin prve generacije ili penicilin [samo za streptokoke]
Apscesi [npr. Panaricijum, felon, duboke infekcije]	Staphylococcus aureus	MRSA čest uzročnik; započeti terapiju empirijski, promeniti po osetljivosti	IV: Vankomicin ili klindamicin; Oralno: Bactrim, klindamicin ili doksiciklin
Infekcija fleksornih tetiva	Staphylococcus aureus, anaerobi	Polimikrobne infekcije, važna je multimodalna terapija, posebno kod imunokompromitovanih	IV: Ampicilin/sulbaktam + cefoksitin; Oralno: Amoksicilin/klavulanska kis ili Ciprofloksacin + klindamicin
Pijartritis	Staphylococcus	Zahteva parenteralnu terapiju, pokriti MRSA i N. Gonorrhoeae dok se ne dobije kultura	IV: Vankomicin + ceftriakson
Ujed čoveka	Staph, Strep, Eikenella, anaerobi	—	IV: Ampicilin/sulbaktam + cefoksitin; Oralno: Amoksicilin/klavulanska kis; Alternativa: Cefalosporini 3. Gen + Metronidazol ili klindamicin
Ujed životinje	Pasteurella, Staph, Strep	—	IV: Ampicilin/sulbaktam + cefoksitin; Oralno: Amoksicilin/klavulanska kis; Alternativa: Cefalosporini 3. Gen + Metronidazol ili klindamicin
Sumnja na CA-MRSA	—	Na osnovu kliničkog izgleda i učestalosti	IV: Vankomicin ili klindamicin; Oralno: Bactrim, klindamicin
Sumnja na HA-MRSA	—	—	IV: Vankomicin ili linezolid ili daptomicin
Nekrotizirajući fasciitis	Strep ili polimikrobni	Lečiti oba dok se ne dobije kultura	IV: Piperacilin/tazobaktam ili imipenem + vankomicin + klindamicin
Gas u mekim tkivima	Clostridium, polimikrobne infekcije	Često kod IV korisnika droga i dijabetičara	Penicilin + klindamicin; ili: Piperacilin/tazobaktam + vankomicin + klindamicin

*MRSA: Meticilin rezistentni Staphylococcus aureus; MRSA-CA: Community-acquired MRSA; MRSA-HA: hospital-acquired MRSA

ređivala je alkoholni gel s dodatkom i vodene antiseptike s četkom, takođe bez značajne razlike. Neke studije su upoređivale efikasnost različitih antiseptika u smanjenju broja koloni-formirajućih jedinica (CFU) na rukama. Hlorheksidin glukonat je često bio učinkovitiji od povidon joda u smanjenju CFU, ali je kvalitet dokaza nizak. Poređenje alkoholnih gelova s dodatnim aktivnim sastojcima i vodenih antiseptika pokazalo se da uzrokuje povremeno manje CFU kod alkoholnih gelova, no kvalitet dokaza je uglavnom nizak ili vrlo nizak. Duže trajanje antiseptika (npr. 3 minuta vs. 2 minuta) može smanjiti CFU, ali je kvalitet dokaza vrlo nizak [9].

U početku lečenja infekcija uvodi se empirijska antibiotska terapija koja se koristi do pristi-

zanja nalaza antibiograma. Pri odabiru antibiotika treba uzeti u obzir kliničku sliku, mehanizam povređivanja, laboratorijske nalaze, pridružene bolesti i alergije pacijenta. Dužina trajanja terapije zavisi od kliničkog odgovora pacijenta, lokalizacije i dubine infekcije, kao i imunološkog statusa pacijenta.

Primena lekova iz grupe NSAIL doprinosi lečenju infekcija ne samo analgetskim dejstvom već i antiinflamatornim.

Studija Turker T. I kolega objavljena 2014. godine govori o retrospektivnoj analizi infekcija ruke, isključujući postoperativne infekcije, lečenih incizijom i debridmanom u periodu od jedne godine [10]. Pregledani su demografski podaci pacijenata; prethodna medicinska istorija; mesto

infekcije i uzročnost; intervali između pojave infekcije, prijema u bolnicu, hirurške intervencije i dana hospitalizacije; bojenje po Gramu i kulture; izbor antibiotika; komplikacije; i ishodi.

Većina infekcija je bila uzrokovana oguljotinom, a najčešće mesto infekcije bio je dlan ili dorzum šake. Prosečno trajanje hospitalizacije bilo je 6 dana. Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*, beta-hemolitički streptokok i meticilin-osetljivi *Staphylococcus aureus* bili su najčešće kultivisani mikroorganizmi. Cefalosporini, klindamicin, amoksicilin/klavulanska kiselina, penicilin, vankomicin i trimetoprim/sulfametoksazol bili su glavni izbori antibiotika. Amputacije i kontraktura bile su primarne komplikacije.

Akutna paronihija

Paronihija je najčešća infekcija šake [11, 12]. Ona zahvata meko tkivo oko nokta. Nastaje inokulacijom tkiva paronihije bakterijama komadom nokta, instrumentom za manikir ili grickanjem noktiju, jer je otešćena barijera između nokatne ploče i nabora.

Uglavnom se radi o mešovitoj infekciji, ali je najčešći izolovani mikroorganizam *Staphylococcus aureus* [11,12].

Javlja se eritem, otok i osetljivost u predelu oko nokta, a ako infekcija napreduje stvara se apsces.

Laboratorijska dijagnostika najčešće nije potrebna, a u slučaju da postoji sumnja na strano telo ili osteomijelitis potrebno je uraditi RTG.

Terapija podrazumeva primenu obloga (beta-dinske kupke) i antibiotika [uključuju se prvo cefalosporini I generacije], mirovanje i elevaciju ruke. U slučaju da je došlo do formiranja apscesne kolekcije potrebno je uraditi inciziju. Incizija se radi na mestu gde je apsces najpovršniji koži, u pravcu suprotnom od matriksa i ležišta nokta, u uslovima lokalne anestezije – digitalni blok. Pri planiranju incizije može se odići eponihijum kako bi se proverila ekstenzivnost infekcije. Ukoliko se apsces nalazi ispod nokatne ploče potrebno je i njen deo ukloniti. Gnoj može da vrši pritisak na matriks i da uzrokuje njegovu ishemiju, što će dovesti do privremenog ili trajnog prestanka rasta nokta [13].

Diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir herpes simplex infekciju kod koje je incizija kontraindikovana jer dovodi do sistemskog širenja bolesti. Kod herpesa se javljaju beličasti ili prozirni plakovi.

Felon

Nastao od lat. reči „fel“ što znači žuč ili otrov. Predstavlja supkutani apsces distalne pulpe prsta. Pulpa distalne falange predstavlja zatvoren sistem vezivnog tkiva kroz koji vertikalno prolaze trabekulumi deleći je na septalne kompartmane. Septalni prostori su ispunjeni masnim globulima i ekrinim znojnim žlezdama koje imaju izvodne kanale u epidermisu i time omogućavaju ulazak bakterija sa površine u pulpu.

Ukoliko je infekcija površno lokalizovana na najdistalnijem delu pulpe to je apikalna infekcija i ona ne zahvata palmarni jastučić. Kod felona apsces prodire u multiple septalne kompartmane i uzrokuje kompartment sindrom distalne falangealne pulpe.

Najčešći uzročnik je *S. aureus*, ali mogu biti i G- mikroorganizmi. Uglavnom se javlja kod imunosuprimiranih pacijenata i kod obolelih od dijabetes melitusa. Često je razvoju felona prethodila penetrantna povreda [ubod na drvo, staklo, manja posekotina]. Kod pacijenata se javlja jak, pulsirajući bol i otok cele distalne falangealne pulpe. Otok ne prelazi fleksionu liniju DIP zgloba, u suprotnom je zahvaćena kost ili tetivna ovojnica.

Prilikom lečenja felona teži se očuvanju funkcije distalne falange – fini taktilni pokreti, podloga stabilna za hvat prstiju štipaljke. U ranoj fazi se leči primenom antibiotika, obloga, mirovanjem i elevacijom ruke. Ako proces traje preko 48h uglavnom dolazi do fluktuacije kada je potrebno uraditi inciziju i drenažu. Prilikom planiranja incizije bitno je izbeći povredu krvnih sudova i nerava, ne uzrokovati jatrogeni tenosinovitis, ne izazvati estetski i funkcionalno neprihvatljiv ožiljak, a obezbediti adekvatnu drenažu.

Postoji nekoliko metoda incizije: „fish-mouth“, incizija hokejskog štapa, „through-and-through“ incizija, volarna incizija – transversal-

na i longitudinalna, unilateralna longitudinalna incizija [14, 15].

Ukoliko se ovo stanje ne leči adekvatno, može doći do sekvestracije dijafize distalne falange, piogenog artritisa DIP zgloba i fleksornog tenosinovitisa.

Piogeni fleksorni tenosinovitis

Podrazumeva gnojnu infekciju koja se odvija unutar tetivne ovojnice fleksora.

Purulentni proces u zatvorenom sistemu ovojnica dovodi do njihovog oštećenja, stvaranja adhezija, što ometa proces klizanja tetive unutar ovojnice i ograničava pokrete prstiju. Proliferacija bakterija povećava volumen i pritisak unutar ovojnice što ugrožava krvotok te može dovesti do nekroze tetive i posledično rupture.

Najčešći uzročnici su *S. aureus* i beta hemolitički streptokok.

Ovaj proces započinje najčešće penetrantnom traumom u predelu volarnog aspekta prsta. Kliničku sliku čine četiri Kanavelova znaka [3]:

1. Prsti su u semifleksiji
2. Fuziformni otok prsta u celini
3. Prekomerna osetljivost duž ovojnice tetive
4. Bol pri pasivnoj ekstenziji prsta.

U predelu prvog i petog prsta tetivne ovojnice imaju komunikaciju sa radijalnom i ulnarnom burzom i ovim putem infekcija može da se širi i da nastane takozvani „horseshoe“ apsces.

Što se tiče dijagnostike potrebno je uraditi laboratorijske analize [KKS, CRP], RTG [evaluirati postojanje stranog tela, pijartroze, osteomijelitis, neprepoznatu frakturu].

Ukoliko se pacijent javio u prva 24h i ima parcijalnu ekspresiju jednog ili dva Kanavelova znaka može se započeti sa konzervativnom terapijom, parenteralnom primenom antibiotika i monitoring u narednih 12h. Ukoliko u narednih 12h nema poboljšanja stanja, potrebno je uraditi inciziju.

U slučaju sumnje na ovaj proces, a neubedljivosti kliničke slike moguće je uraditi aspiraciju iglom od 20G ili 22G u volarnom aspektu prsta

na dužini od A1 puleja do DIP zgloba. Bitno je da se aspiracija ne radi u području celulitisa jer može doći do jatrogene inokulacije bakterija u sistem ovojnice.

Operativni tretman podrazumeva inciziju i otvaranje sistema ovojnica kako bi se oslobodile gnoja i pritiska. Postoji nekoliko opcija kada govorimo o incizijama: srednje lateralna incizija, Nevazier (limitirana srednje lateralna), „trough and trough“ intermitentna antibiotska irigacija [16]. Pri planiranju incizija bitno je izbeći oštećenje neurovaskularne peteljke i planirati inciziju tako da ožiljak kasnije ne remeti funkciju hvata štipaljke.

U zatvorenom sistemu ispiranja prave se dve incizije, postavi se kateter proksimalno koji se fiksira za kožu, a na distalnom kraju je dren, i tako se vrši ispiranje na 2h narednih 48h i prati dalji tok infekcije. Distalni kraj prsta sa drenom se ne obuhvati zavojem kako bi bio vidljiv. Ukoliko postoji nekroza kože ili tetive potrebno je uraditi debridman. U slučaju ekstirpacije nekrotične tetive u periodu nakon sanacije infekcije planira se postavljanje tetivnog grafta.

Postoperativni tok podrazumeva ostavljanje rane otvorenom sa vlažnom gazom i obilan prevoj, elevaciju ruke i mirovanje, parenteralnu primenu antibiotske terapije u trajanju od 7 dana a potom per os naredne 4 nedelje, primena beta-dinskih kupki i uključivanje u proces rane rehabilitacije.

Postoji nekoliko rizikofaktora koji utiču na loš ishod: starost >43 godine, komorbiditeti (DM; periferna vaskularna bolest, bubrežna slabost), supkutana purulencija, digitalna ishemija, polimikrobna infekcija.

Jedna od najvažnijih komplikacija je stvaranje adhezija i smanjenje funkcije prsta, zbog toga je važan period rane rehabilitacije kao i pravovremeno lečenje. U najtežim slučajevima konačno rešenje je amputacija prsta.

Životinjski i ljudski ujedi

Od rana nastalih ujedima životinja 90% čine ujedi pasa, 5% ujed mačaka, i 5% druge životinje [17, 18, 19].

Ove rane karakteriše polimikrobna kultura od najčešće oko 5 uzročnika u rani. Najzastupljeniji su *S. aureus*, *Streptococcus viridans*, *Bacteroides species*, *Pasteurella multocida*.

Zubi mačke su tanki i oštri i zadiru duboko u meka tkiva gde se bakterije razmnožavaju u medijumu pogodnom za razvoj infekcije, dok su zubi psa tupi ali imaju jake masetere, te stvaraju razderne rane sa kidanjem mekih tkiva.

Rekonstrukciju ovakvih rana treba razmatrati ukoliko nema znakova nekroze ili sepse u narednih 48-72h.

Terapijski tretman podrazumeva uzimanje brisa, obilnu toaletu i debridman rane, antibiotsku terapiju i mirovanje.

Kod ljudskih ujeda specifičan mehanizam povrede je „clenched-fist“ injury ili povreda stisnutom pesnicom koja nastaje kada osoba stisnutom pesnicom udari drugu osobu u predeo usta. Zub se zabije u predeo glave metakarpalne kosti gde su koža i ekstenzori u bliskom kontaktu sa kosti, a neretko je povređena i zglobna kapsula. U terapijskom tretmanu najvažnije je uraditi ekstenzivan debridman jer ove rane često deluju bezazleno u samom početku, a kasnije mogu da se komplikuju sa razvojem osteomijelitisa kosti zbog čestog otešćenja zglobne kapsule. Nakon debridmana slede redovni prevoji i betadinske kupke, daju se antibiotici širokog spektra.

Najčešći uzročnik kod ovih infekcija je *Eikenella corodens*.

Mogu se razviti komplikacije poput septičnog fleksornog tenosinovitisa, septičnog artritisa, osteomijelitisa, kontraktura zgloba.

Infekcije dubokih prostora šake

Postoje tri duboka prostora šake i jedan podlaktice:

1. Tenarni
2. Srednje palmarni
3. Hipotenarni
4. Parona prostor.

Ovi prostori su ograničeni odgovarajućim fascijama, dok je sa dorzalne strane šake prisutna

labavija struktura veziva, zato se omogućava oticanje u dorzalni prostor.

Infekcije ovih prostora najčešće nastaju penetrantnim traumama, širenjem sa fleksornog tenosinovitisa, radijalne i ulnarne burze, ili sa supkutanog apscesa.

Klinički postoji otok, izrazita bolnost, prsti su u abdukciji jer se tako smanjuje pritisak.

Prilikom pregleda potrebno je uzeti detaljnu anamnezu [nastanak bolesti, simptomi, prisutni komorbiditeti], pregledati pacijenta (ustanoviti funkcionalne deficite), uraditi laboratorijske analize [KKS, CRP], RTG (isključiti strano telo, osteomijelitis, frakturu).

Kao primarni metod zbrinjavanja smatra se urgentno hirurško lečenje odnosno otvaranje ovih prostora i oslobađanje prisutnog sekreta.

Za svaki od prostora postoji nekoliko vrsta incizija [20]:

- * tenarni-volarni pristup, dorzalni longitudinalni, dorzalni transverzalni, kombinovani volarni i dorzalni pristup
- * srednje palmarni-transverzalna incizija, kombinovana transverzalna i longitudinalna, zaobljen longitudinalni pristup, distalni pristup kroz lumbrikalni kanal
- * hipotenarni-longitudinalni pristup
- * Paronov prostor-pristup radijalnoj burzi.

U daljem postoperativnom toku primenjuje se parenteralna antibiotska terapija, betadinske kupke, mirovanje ruke, imobilizacija, analgetska terapija. Ako je uzrok infekcije penetrantna trauma potrebno je evaluirati status imunizacije protiv tetanusa.

Najčešće komplikacije su razvoj kontraktura, nekroza tetiva, bolni ožiljci, povreda neurovaskularne peteljke.

Nekrotizirajući fasciitis

Jedna od najtežih infekcija ekstremiteta je nekrotizirajući fasciitis koji nosi sa sobom visok morbiditet i mortalitet. Nekrotizirajući fasciitis zahvata kožu, potkožno tkivo i fasciju, dok mišić pošteduje. U vezi sa uzročnikom postoje dva tipa:

* tip 1-mešane aerobne i anaerobne kulture (fakultativni anaerobi i non-A grupa streptokoka)

* tip 2-grupa A streptokoka izolovana ili udružena sa stafilokokama.

Neretko se ne zna šta je pokretač ove infekcije, ali uzrok može biti manja trauma ili kontaminacija iglom kod intravenskih narkomana.

Javlja se bol, crvenilo i otok, zato u početku može da se zameni sa celulitisom. Kod nekrotizirajućeg fascitiisa edem je širi od područja eritema, za razliku od celulitisa. Koža menja boju od crveno-ljubičaste do plavo-sive, dobija izgled kore pomorandže, javljaju se bule koje mogu biti bistre ili hemoragične. Zone nekroze na koži se pojavljuju četvrtog ili petog dana. Postoji ispad senzibiliteta u vidu hipoestezije ili anestezije.

Kod ovih pacijenata u početku uglavnom nisu prisutni povišena temperatura i leukocitoza, kasnije dolazi do razvoja sepse i dehidracije, elektrolitskog disbalansa, hipotenzije i diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK).

Ovo stanje zahteva hitno operativno lečenje prilikom koga se vrši ekstenzivan debridman. Nakon uklanjanja svih devitalizovanih struktura neophodno je proveriti vitalnost mišića koji mogu da podlegnu nekrozi usled dugotrajnog pritiska i ishemije. Ponekada se uzima biopsija dela fascije koja se šalje na patohistološku analizu radi dobijanja definitivne dijagnoze. U PH nalazu najčešće se opisuje obliterantna tromboza perforatora i masivna infiltracija tkiva polimorfonuklearima.

Ordiniraju se antibiotici širokog spektra. Rane se ostavljaju otvorene i prilikom svakog sledećeg previjanja proverava da li je došlo do razvoja dodatnih nekroza. Ovi pacijenti se prate u jedinicama intenzivne nege gde je neophodan njihov kontinuirani monitoring i resuscitacija tečnostima. Ponekad je jedina terapijska opcija amputacija.

Loši prognostički faktori su starosna dob preko 50 godina, dijabetes melitus, širenje infekcije na grudni koš, kasno javljanje pacijenta i kasno započeta terapija.

Nakon saniranja infekcije preostaje defekt tkiva koji je potrebno pokriti trasplantatima parcijalne debljine kože ili lokalnim ili udaljem režnjem kože.

Zaključak

Ovaj rad je posvećen infekcijama šake i gornjeg ekstremiteta i značaju njihovog prepoznavanja i pravovremenog lečenja kako bi se izbegle komplikacije.

S obzirom na to da je šaka jedan od najfunkcionalnijih delova tela koji nam omogućava obavljanje svakodnevnih aktivnosti i izvođenje preciznih pokreta, veoma je bitno očuvati njenu funkciju. Infekcije mogu ostaviti kao posledicu ožiljne kontrakture koje smanjuju pokretljivost šake i njen senzibilitet, redukujući radnu sposobnost pacijenta. Stoga je bitno precizno planirati incizije prilikom operativnog lečenja infekcija, koje kasnije pri ožiljavanju neće dovesti do kontraktura. Još jedan terapijski tretman koji utiče na prevenciju ovih komplikacija je rani rehabilitacioni tretman na koji se stavlja akcenat unazad godinama kada je u pitanju lečenje infekcija šake. Potreban je multidisciplinarni tim stručnjaka koji zajedno učestvuju u lečenju pacijenata.

Pravovremeno postavljanje dijagnoze i odabir metode lečenja, kao i prepoznavanje pacijenata sa riziko faktorima za lošiji prognostički ishod su jedni od najbitnijih faktora u uspešnom lečenju ovih infekcija. Saradnja sa pacijentom i volja pacijenta za napredak tokom lečenja i rehabilitacionog tretmana su neizostavan korak u lečenju i povratku funkcionalnosti šake.

Uprkos postojećim protokolima lečenja, potreban je veći broj randomizovanih studija kako bi se standardizovali pristupi lečenju i poboljšao ishod kod pacijenata sa infekcijama šake.

Literatura

1. Gahhos F, Ariyan S. Hippocrates, the true father of hand surger., Surg Gynecol Obstet. 1985; 160:178-184.
2. Kono M, Stern P. The history of hand infections. Hand Clin. 1998; 14:511- 518.
3. Kanavel A. Infections of the Hand, 7th ed. Philadelphia, Lea & Febiger. 1939.

4. Rerucha CM, Ewing JT, Oppenlander KE, Cowan WC. Acute hand infections. *Am Fam Physician*. 2019 Feb 15; 99[4]:228-236.
5. Ladhani S, Cameron J, Chapple D, et al. A novel method for rapid production and purification of exfoliative toxin A of *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett*. 2002; 212:35-39.
6. Flynn J. Modern considerations of major hand infections. *N Engl J Med*. 1955; 252:605-612.
7. Houshian S, Wedderkopp N. Epidemiology of bacterial hand infections. *Int J Infect Dis*. 2006; 10:315-319.
8. Levy C. Treating infections of the hand: identifying the organism and choosing the antibiotic. *Instr Course Lect*. 1990; 39:533-537.
9. Tanner J, Dumville JC, Norman G, Fortnam M. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan; 22:2016[1]:CD004288.
10. Turker T, Capdarest-Arest N, Bertoch ST, Bakken EC, Hoover SE, Zou J. Hand infections: A retrospective analysis. *PeerJ*. 2014; 2:e513.
11. Brook I. Paronychia: a mixed infection. *J Hand Surg Br*. 1993; 18:358-359.
12. Macneal P, Milroy C. Paronychia drainage. *StatPearls Publishing*. 2025 Jan; PMID: 32644572.
13. Zook E. Infection of the nail apparatus: paronychia. In Krull E, Zook E, Baran R, Haneke E. *Nail Surgery: A Text and Atlas*, Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2001; p.195-200.
14. Jebsen P. Infections of the fingertip: paronychias and felons. *Hand Clin*. 1998; 5:547-555.
15. Kilgore E, Brown L, Newmeyer W. et al. Treatment of felons. *Am J Surg*. 1975; 130:194-198.
16. Carter SJ, Burman SO, Mersheimer WL. Treatment of digital tenosynovitis by irrigation with peroxide and oxytetracycline. Review of nine cases, *Ann Surg*. 1966; 163:645-650.
17. Garcia V. Animal bites and *Pasteurella* infections. *Pediatr Rev*. 1997; 18:127- 130.
18. Goldstein E. Management of human and animal bite wounds. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 21:1275-1279.
19. Goldstein E. Current concepts on animal bites. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1999; 19:99-111.
20. Burkhalter W. Deep space infections. *Hand Clin*. 1989; 5:553-559.

Citiranje:

Smiljanić I, Jovanović M, Vlačić M, Vuković M, Jovičić J. Infekcije šake: Savremeni dijagnostički i terapijski pristupi. *Apoll med et Aesc*. 2025 oktobar-decembar vol 23 (4):

EDUKACIONI RADOVİ

Primljeno: 19. IV 2025.

Prihvaćeno: 28. XI 2025.

TOMOSINTEZA DOJKE

Rade R. Babić¹, Strahinja Babić², Aleksandar Jevremović¹, Katarina Babić³, Nevena Babić¹,
Gordana Stanković Babić⁴

¹ Univerziteti klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija

² Ergosana, Beograd, Srbija

³ Foot Clinic M&S, Beograd, Srbija

⁴ Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

SAŽETAK

Tomosinteza predstavlja novi modalitet digitalne mamografije. Ogleda u tehnici rendgenografiranja dojke kojom se prevazilaze neki limiti standardne (nativne) mamografije, a to se postiže redukcijom sumacionih efekata. Odlično pokazala u mamografskoj dijagnostici dojke sa gustim žlezdanim tkivom. Na radiologu je izbor da li će sprovesti samo standardnu (nativnu) mamografiju, da li će joj pridodati tomosintezu, da li će joj pridodati ultrazvuk, da li će tomosintezi pridodati ultrazvuk, ili će spovesti samo tomosintezu bez standardne (nativne) mamografije i izraditi sintetske mamograme. Ovu odluku radiolog donosi na osnovu karakteristike dojki, dostupnosti prethodnih pregleda i dr.

Ključne reči: tomosinteza, mamografija, tumor dojke

SUMMARY

Tomosynthesis represents a new modality of digital mammography. An experiment in the technique of breast roentgenography, which overcomes some limits of standard (native) mammography, and this is achieved by reducing summation effects. Excellent performance in mammographic diagnosis of breast with dense glandular tissue. It is up to the radiologist to choose whether to perform only standard (native) mammography, whether to add tomosynthesis to it, whether to add ultrasound to it, whether to add ultrasound to tomosynthesis, or whether to perform only tomosynthesis without standard (native) mammography and create synthetic mammograms. The radiologist makes this decision based on the characteristics of the breasts, the availability of previous examinations, etc.

Key words: tomosynthesis, mammography, breast tumor

Uvod

Pored anamneze, inspekcije i palpacije, koje predstavljaju bazične metode kliničkog pregleda dojki, svoje mesto u dijagnostici bolesti dojki našle su radiološke imidžing metode pregleda. Primarna i bazična metoda pregleda dojki je standardna (nativna) mamografija, dok su sve ostale imidžing metode pregleda dojki (tomosinteza, kontrastna mamografija, skrining mamografija, magnetna rezonanca dojki) dopunske metode pregleda [1-16].

Cilj nativne mamografije je rana dijagnostika karcinoma dojke, pre razvijanja simptoma (skrining mamografija), zatim, dijagnostika karcinoma dojke kod bolesnica sa kliničkim simptomima,

ma, kao što je palpabilna rezistencija (dijagnostička mamografija, klinička mamografija), dijagnostika karcinoma u dojke sa gustim žlezdanim tkivom (tomosinteza) ili u kontrastnoj vizuelizaciji i potvrdi karcinoma dojke (kontrastna mamografija).

U dijagnostici tumora dojke nametnula se tomosinteza dojke [1-13]. Centar za radiologiju Univerzitetskog kliničkog centra u Nišu više od decenije primenjuje tomosintezu tokom mamografije.

Tomosinteza predstavlja novi modalitet digitalne mamografije, skoro uveden u kliničku praksu i kao takva pozitivno ocenjena. Ogleda se u tehnici rendgenografiranja dojke kojom se pre-

vazilaze neki limiti standardne (nativne) mamografije; a to se postiže redukcijom sumacionih efekata tj. tomosintezom [13].

Kod tomosinteze izvor x-zraka je mobilan i kreće se lučno preko dojke, eksponirajući je. Na taj način dobija se serija mamograma po dojci u svakoj projekciji. Dobijeni tomosintezom mamogrami se pomoću komputera slažu u jedan presek po dojci. Pravi se trodimenzionalna slika dojke i to u segmentima od 1 mm. Dobijaju se tzv. sintetski mamogrami, koje je moguće listati kao stranice u knjizi. Na ovaj način radiolog jasnije i preciznije nego ikada do sada vidi svaki segment tkiva dojke. Dobijeni sintetski mamogrami mogu zaobići potrebu za akvizicijom nativnih mamograma [1-3].

Tomosinteza se odlično pokazala u mamografskoj dijagnostici dojke sa gustim žlezdanim tkivom. U ovakve dojke, tumor može biti maskiran gustim žlezdanim tkivom, i na nativnoj mamografiji zbog nedostatka kontrastnosti susjednog tkiva ne vizuelizovati se. Zato se ovaj nedostatak koriguje tomosintezom.

Rezultati kliničkih istraživanja mamografije sa tomosintezom su pokazali da je tomosinteza u stanju da poveća detekciju karcinoma u dojci za 30-40% [2].

Tomosinteza pruža porast stope detekcije 0d 0,5 do 2,7 na 1.000 žena u mamografiji [9].

Tomosinteza se smatra dopunskom metodom pregleda standardne (nativne) mamografije.

Tomosinteza se može smatrati kao dodatni imidžing standardnoj (nativnoj) mamografiji ili kao samostalna metoda pregleda.

Tomosinteza se izvodi na istom onom digitalnom mamogramu na kojem se sprovodi standardna mamografija.

Stav bolesnice je stojeći.

Pozicioniranje je kao u nativnoj mamografiji.

Projekcija: mediolateralna (MLO) i kranio-kaudalna (CC).

Čini se tomosinteza jedne, a zatim druge dojke.

Kada je reč o zračenju bolesnice tokom tomosinteze može se reći da je izloženost zračenju

jednako ili nešto malo veća u odnosu na nativnu mamografiju, ali je i dalje u granicama normale koji je propisan međunarodnim vodičem za radijacionu sigurnost.

Na radiologu je izbor da li će sprovesti samo standardnu (nativnu) mamografiju, da li će joj pridodati tomosintezu, da li će joj pridodati ultrazvuk, da li će tomosintezi pridodati ultrazvuk, ili će spovesti samo tomosintezu bez standardne (nativne) mamografije i izraditi sintetske mamograme. Ovu odluku radiolog donosi na osnovu karakteristike dojki, dostupnosti prethodnih pregleda i dr.

Zaključak

Nepostoji savršena mamografija.

Tomosinteza predstavlja novi modalitet digitalne mamografije, skoro uveden u kliničku praksu i kao takva pozitivno ocenjena.

Tomosinteza se ogleda u tehnici rendgenografiranja dojke kojom se prevazilaze neki limiti standardne (nativne) mamografije; a to se postiže redukcijom sumacionih efekata.

Tomosinteza se odlično pokazala u mamografskoj dijagnostici dojke sa gustim žlezdanim tkivom.

Literatura:

1. Diekmann F, Bick U: Breast tomosynthesis. *Semin Ultrasound CT MR* 2011;32:281–287.
2. Kopans DB: Digital breast tomosynthesis from concept to clinical care. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:299–308.
3. Skaane P, Bandos AI, Eben EB et al: Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. *Radiology* 2014;271:655–663.
4. Svahn TM, Houssami N, Sechopoulos I, Mattsson S: Review of radiation dose estimates in digital breast tomosynthesis relative to those in two-view full field digital mammography. *Breast* 2015;24:93–99.
5. Skaane P, Bandos AI, Gullien R et al: Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program *Radiology* 2013;267:47–56.
6. Skaane P, Bandos AI, Gullien R et al: Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. *Eur Radiol* 2013;23:2061–2071.

7. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D et al: Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breastcancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013;14:583–589.
 8. Lång K, Andersson I, Rosso A, Tingberg A, Timberg P, Zackrisson S: Performance of one-view breast tomosynthesis as a standalone breast cancer screening modality: results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study. *Eur Radiol* 2016;26:184–190.
 9. Houssami N: Digital breast tomosynthesis (3Dmammography) screening: data and implications for population screening. *Expert Rev Med Devices* 2015;12:377–379.
 10. McDonald ES, Oustimov A, Weinstein SP, Synnestvedt MB, Schnall M, Conant E: Effectiveness of digital breast tomosynthesis compared with digital mammography: outcomes analysis from 3 years of breast cancer screening. *JAMA Oncol* 2016;2:737–743.
 11. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F et al: Contrastenhanced spectral mammography: does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? *Breast Cancer Res Treat* 2014;146:371–381.
 12. <https://www.europadonna.org.rs>. (poslednje otvaranje maj 2025).
 13. Babić R: Tumačenje mamografija po BI-RADSU. *Apollenum Medicum et Aesculapium* 2023: 21(1);40-51.
 14. Babić R, Babić S, Stankov S, Mitrović K, Babić N, Jevremović A: Mamografski kardinalni znaci. *Apollenum Medicum et Aesculapium* 2023:21(2);79-83.
 15. Babić R: Dopunske dijagnostičke mamografske procedure. *Apollenum Medicum et Aesculapium* 2023:21(2);84-86.
 16. Milošević Z: Mamografija i drugi pregledi u otkrivanju i praćenju bolesti dojke. *BIROGRAF COMP*. Beograd. 2015.
- Citiranje:**
Babić R R, Babić S, Jevremović A, Babić K, Stanković Babić G. Tomosinteza dojke. *Apoll med et Aesc*. 2025 oktobar-decembar vol 23 (4):

Primljeno: 2. IX 2025.

Prihvaćeno: 28. XI 2025.

SAVREMENI PRISTUPI U RAZUMEVANJU I LEČENJU HRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI - POSEBAN OSVRT NA GOJAZNOST I ISHRANU

Stevica Nikolić¹, Ivana Stanišić¹, Kristina Arizanović², Biljana Ilić Dimitrijević³

¹ Dom zdravlja Vlasotince, Vlasotince, Srbija

² Dom zdravlja Leskovac, Leskovac, Srbija

³ Dom zdravlja Bojnik, Bojnik, Srbija

SAŽETAK

Hronična bubrežna bolest (HBB) predstavlja globalni zdravstveni problem sa značajnim kliničkim, ekonomskim i društvenim posledicama. U radu se prikazuju savremeni principi dijagnoze, klasifikacije i patofiziologije HBB, sa posebnim naglaskom na povezanost sa gojaznošću i značajem nutritivne terapije. Gojaznost se sve češće prepoznaje kao nezavisan faktor rizika za nastanak i progresiju HBB, a njeni štetni efekti se ogledaju kako u direktnom oštećenju bubrežnog tkiva, tako i kroz posredovanje metaboličkih i kardiovaskularnih poremećaja. U radu se takođe analiziraju najnovije terapijske smernice, uključujući upotrebu SGLT2 inhibitora i dijetetske strategije, posebno mediteranske ishrane, koje doprinose usporavanju progresije bolesti i poboljšanju kvaliteta života pacijenata. Ističe se značaj individualizovanog pristupa i multidisciplinarnе saradnje u lečenju HBB.

Ključne reči: hronična bubrežna bolest, gojaznost, ishrana, mediteranska dijeta

SUMMARY

Chronic kidney disease (CKD) is a major global health challenge with profound clinical, economic, and societal implications. This paper presents contemporary principles in the diagnosis, classification, and pathophysiology of CKD, with a special emphasis on the impact of obesity and the role of nutritional therapy. Obesity is increasingly recognized as an independent risk factor for the development and progression of CKD, contributing to kidney damage both directly and through metabolic and cardiovascular complications. The paper also reviews the latest therapeutic guidelines, including the use of SGLT2 inhibitors and dietary strategies-particularly the Mediterranean diet-which help slow disease progression and improve patient quality of life. The importance of individualized treatment and multidisciplinary collaboration in CKD management is strongly emphasized.

Key words: chronic kidney disease, obesity, nutrition, mediterranean diet

Uvod

Hronična bubrežna bolest (HBB) se definiše kao dugotrajna abnormalnost u strukturi ili funkciji bubrega koja ima kliničke posledice po zdravlje. Progresivan pad ekskretorne funkcije bubrega dovodi do poremećaja homeostaze organizma, a bolest je čvrsto povezana sa ubrzanim razvojem kardiovaskularnih bolesti, povećanim rizikom od infekcija i prerane smrti. Bez pristupa terapiji zamene bubrežne funkcije, završni stadijum HBB je letalno stanje, što je realnost u mnogim delovima sveta. Iako HBB može biti rezultat jednog uzroka, kod odraslih se često razvija usled niza uzastopnih oštećenja koja se akumuliraju tokom života, u prisustvu faktora

rizika [1]. Bubrezi obavljaju niz vitalnih funkcija koje uključuju regulaciju tečnosti i elektrolita, održavanje acidobazne ravnoteže, regulaciju krvnog pritiska, eliminaciju toksina i otpadnih materija, metabolizam vitamina D i sintezu hormona. Imaju i egzokrinu i endokrinu funkciju, egzokrine funkcije obuhvataju izlučivanje otpada, regulaciju elektrolita i pH, dok se endokrine funkcije odnose na sintezu eritropoetina, kao i aktivaciju vitamina D neophodnog za metabolizam kalcijuma. Zabrinjavajuće je da čak 9 od 10 osoba ne zna da ima HBB, a gotovo polovina osoba sa značajno smanjenom funkcijom bubrega koje nisu na dijalizi nisu svesne dijagnoze. U ranijim stadijumima, bolest često protiče asimp-

tomatski, što doprinosi kasnom otkrivanju: čak 94% osoba sa blagim do umerenim padom bubrežne funkcije ostaje nedijagnostikovano, dok se isti slučaj dešava kod 48% osoba sa teškim oštećenjem funkcije bubrega [2].

Definicija i klasifikacija

HBB se definiše kao strukturne ili funkcionalne abnormalnosti bubrega koje traju najmanje tri meseca i imaju potencijalne posledice po zdravlje. Ova definicija obuhvata širok spektar markera oštećenja bubrega, a ne zavisi isključivo od smanjenja glomerulske filtracije (GFR) ili povišenog odnosa albumin/kreatinin u urinu (ACR). Savremeni pristup klasifikaciji HBB koristi CGA sistem, koji uključuje tri ključne komponente:

- C (Cause) – uzrok bolesti,
- G (GFR category) – kategorija glomerulske filtracije (od G1 do G5),
- A (Albuminuria category) – stepen albuminurije (od A1 do A3).

Ova klasifikacija omogućava precizniju procenu težine bolesti i predviđanje rizika od neželjenih ishoda. Iako dijagnoza HBB uključuje više različitih markera bubrežnog oštećenja, klasifikacija se u praksi uglavnom zasniva na GFR i stepenu albuminurije. GFR se najčešće procenjuje pomoću formula koje koriste vrednost serumskog kreatinina (SCr), jer je ovaj parametar široko dostupan u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ovakav pristup je znatno korisniji i razumljiviji za pacijente i lekare u poređenju sa samostalnim tumačenjem vrednosti kreatinina. Prema KDIGO 2024 preporukama, evaluacija HBB treba da uključuje celovit pristup proceni uzroka, GFR, stepena albuminurije, ali i analizu urina, ultrazvuk bubrega i procenu komorbiditeta. Važan je i skrining osoba sa faktorima rizika kao što su hipertenzija, dijabetes, kardiovaskularna bolest ili pozitivna porodična anamneza [3].

Patogeneza i patofiziologija

Hronična bubrežna bolest razvija se kao rezultat dva osnovna mehanizma: inicijalnog ošte-

ćenja i procesa koji održava i pogoršava oštećenje. Inicijalni faktor može biti urođena abnormalnost bubrega, stečeno oštećenje tokom života, toksični uticaji ili imunološke i inflamatorne reakcije. Nakon početnog oštećenja, preostali nefroni odgovaraju procesima hiperfiltracije i hipertrofije, čime se pokušava nadoknaditi izgubljena funkcija. Međutim, ovi kompenzatorni mehanizmi zapravo doprinose progresivnom oštećenju. U ovaj proces su uključeni različiti hormoni (npr. renin–angiotenzin–aldosteronski sistem), citokini i faktori rasta. Zbog povećanog pritiska u glomerulima dolazi do promena u njihovoj strukturi, naročito u podocitima, što dalje narušava filtracionu barijeru. Dugoročno, ove promene vode ka sklerozi nefrona i sve izraženijem gubitku bubrežne funkcije. Dijabetes melitus uzrokuje HBB kroz tri glavna mehanizma. Povišeni nivoi glukoze direktno podstiču stvaranje faktora rasta, angiotenzina II, endotelina i produkata napredne glikacije, koji svi doprinose hiperfiltraciji. Povećan kapilarni pritisak uzrokuje zadebljanje bazalne membrane, proširenje mezangijuma i nakupljanje vanćelijskog matriksa, što vodi ka fibrozi. Ove promene prate albuminurija i povećan rizik za kardiovaskularna oboljenja. Hipertenzija dovodi do oštećenja bubrega gubitkom normalne autoregulacije dotoka krvi kroz aferentne arteriole. Kao odgovor, dolazi do vaskularnih promena koje dalje pogoršavaju hiperfiltraciju i povišen krvni pritisak, kako sistemski, tako i unutar bubrega. Time se stvara začarani krug koji završava glomerulosklerozom, atrofijom i nekrozom. Glomerulonefritisi najčešće započinju taloženjem imunskih kompleksa u bazalnoj membrani, što izaziva zapaljenjski odgovor kroz aktivaciju neutrofila, T-limfocita i makrofaga. Ove ćelije oslobađaju dodatne citokine, enzime i oksidanse koji dalje oštećuju glomerularnu strukturu. S vremenom dolazi do razvoja intersticijalnog nefritisa, gubitka sposobnosti filtracije i koncentracije urina, proteinurije i dodatne aktivacije renin–angiotenzin sistema. Proces se završava fibrozom i ožiljcima. Policistična bolest bubrega predstavlja naslednu razvojnu anomaliju. Formiranjem i rastom cista dolazi do deformacije bubrežne arhitekture i kompresije zdravog tkiva, što uzrokuje

opstrukciju i smrt funkcionalnih nefrona. Ovaj proces dodatno aktivira zapaljenske puteve kroz oslobađanje citokina i faktora rasta, čime se pogoršava oštećenje i ubrzava razvoj fibroze [4].

Gojaznost i HBB

Prevalenca gojaznosti je tokom poslednjih decenija drastično porasla, postajući jedan od vodećih globalnih zdravstvenih problema. Od 1975. godine broj osoba sa gojaznošću se gotovo utrostručio, a procenjuje se da će u nekim zemljama do 2030. godine više od 50% odraslih imati prekomernu telesnu težinu ili gojaznost. Ova pandemija gojaznosti ima brojne posledice, uključujući porast incidencije dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti i sve češće prepoznatog oboljenja bubrega [5, 6]. U poslednje dve decenije, brojni radovi su potvrdili povezanost između gojaznosti i rizika za razvoj i progresiju HBB. Gojaznost se danas prepoznaje kao nezavisan faktor rizika za nastanak HBB, nezavisno od prisustva drugih komorbiditeta kao što su dijabetes melitus i hipertenzija. Metaanalize i opservacione studije dodatno potvrđuju da povećani indeks telesne mase (BMI), obim struka i odnos visine i struka predstavljaju nezavisne faktore rizika za pad eGFR-a, čak i kod osoba sa inicijalno normalnom funkcijom bubrega. Uticaj gojaznosti na funkciju bubrega može biti direktan i indirektan. Direktni efekti uključuju glomerularnu hiperfiltraciju, inflamaciju, oksidativni stres, hormonske promene i akumulaciju perirenalne i sinusalne masti. Indirektni efekti manifestuju se kroz razvoj metaboličkog sindroma, arterijske hipertenzije i šećerne bolesti. Gojaznost je dinamičan parametar, a ne statična kategorija. Studije su pokazale da čak i umereno povećanje telesne mase tokom vremena (>10% u odnosu na početni BMI) značajno povećava rizik za nastanak HBB, u poređenju sa osobama koje su održale stabilnu telesnu masu [7, 8, 9].

Medikamentna terapija

Terapijski pristup HBB zasniva se na usporavanju progresije oštećenja bubrega i smanjenju kardiovaskularnog rizika. Prema najnovijim KDIGO 2024 smernicama, lečenje se individua-

lizuje prema stadijumu bolesti, prisutnim komorbiditetima i metaboličkoj stabilnosti pacijenta. Osnovu terapije čine inhibitori renin–angiotenzin–aldosteronskog sistema (RAAS), kao što su ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora, koji se koriste u cilju smanjenja proteinurije i očuvanja funkcije preostalih nefrona. U poslednjim godinama sve veći značaj pridaje se i SGLT2 inhibitorima, koji pored efekta na glikoregulaciju, pokazuju renoprotektivna i kardioprotektivna svojstva, nezavisno od prisustva dijabetesa. Dislipidemija je česta kod pacijenata sa HBB, pa je u terapiji indikovana upotreba statina, posebno kod osoba sa eGFR ispod 60 ml/min/1,73 m² koje nisu na dijalizi. Preporučuje se primena umerenih doza statina, kao što su atorvastatin ili rosuvastatin, dok se kod pacijenata na dijalizi započinjanje statinske terapije ne savetuje, iako se već započeta terapija može nastaviti. U slučajevima kada ciljne vrednosti lipida nisu postignute, moguće je dodati ezetimib. Pored navedenog, važno je prepoznati i lečiti komplikacije bolesti kao što su anemija, acidoza, poremećaji metabolizma kalcijuma i fosfora, te sekundarni hiperparatireoidizam. Korekcija ovih poremećaja značajno doprinosi poboljšanju kvaliteta života i smanjenju rizika od kardiovaskularnih incidenata. Pristup terapiji mora biti sveobuhvatan i usmeren na ranu intervenciju, kontinuirano praćenje i multidisciplinarnu saradnju sa ciljem optimizacije funkcionalnog statusa pacijenta [3].

Nutritivna terapija

Ishrana ima ključnu ulogu u usporavanju napredovanja HBB i održavanju opšteg zdravlja pacijenata. Prilikom određivanja energetske i proteinske unosa, vrlo je važno prilagoditi preporuke individualnim potrebama pacijenta, uzimajući u obzir njegovu težinu, stadijum bolesti, prisustvo edema, kao i druge zdravstvene ciljeve. Za pacijente sa HBB koji nisu na dijalizi, preporučuje se umereno smanjen unos proteina, između 0,5 i 0,6 grama proteina po kilogramu telesne težine dnevno, a u nekim slučajevima i vrlo niska proteinska dijeta sa dodatkom ketokiselina ili esencijalnih aminokiselina. Ova re-

strikcija proteina može smanjiti opterećenje bubrega, ublažiti uremiju i potencijalno usporiti progresiju bolesti. Energetski unos treba da iznosi oko 25-35 kcal po kilogramu telesne težine dnevno, kako bi se izbegla razgradnja mišića i protein-energetski deficit. Kod pacijenata na održavajućoj dijalizi, energetske potrebe su veće zbog gubitka proteina tokom dijalize i zapaljenjskih procesa, pa se preporučuje unos proteina od najmanje 1,0 g/kg/dan. Takođe, energetski unos može biti povećan, do 30-40 kcal/kg/dan, u zavisnosti od tipa dijalize i individualnih potreba. Pored količine, važno je i kakav protein pacijent unosi. Iako nema jednoglasne preporuke, stručnjaci savetuju da najmanje pola unosa proteina bude životinjskog porekla, zbog veće biološke vrednosti, dok istovremeno povećan unos biljnih proteina može biti koristan za smanjenje rizika od dalje progresije bolesti. Kontrola unosa minerala poput kalijuma i natrijuma je od velikog značaja. Kalijum se mora pažljivo pratiti jer njegovo povećanje u krvi (hiperkalemija) može ugroziti srčanu funkciju, a unos kalijumom bogate hrane treba prilagoditi stanju bubrega. Natrijum se ograničava da bi se sprečili problemi sa hipertenzijom i zadržavanjem tečnosti. Ceo plan ishrane treba biti individualizovan i redovno praćen, uz procenu nutritivnog statusa korišćenjem specijalizovanih alata, kako bi se na vreme otkrile nutritivne deficijencije i sprečio razvoj protein-energetskog gubitka. Uprkos restrikciji proteina, unos energije mora ostati dovoljan kako bi se sprečila razgradnja mišića i pogoršanje nutritivnog statusa. Povrh svega, u HBB se preporučuju dijetete bogate vlaknima i zdravim mastima, poput mediteranske ili celovite biljne ishrane, koje pomažu u smanjenju inflamacije i kardiovaskularnih rizika. Saradnja sa renalnim dijetetičarima ili akreditovanim nutricionistima ključna je za prilagođavanje dijetete individualnim potrebama pacijenta i stepenom bolesti [2, 3, 10, 11, 12].

Mediteranska ishrana (MD) predstavlja tradicionalni način ishrane karakterističan za mediteranske zemlje, bogat biljnim namirnicama kao što su žitarice, mahunarke, orašasti plodovi, voće, povrće i začinsko bilje, dok je unos crvenog mesa nizak. Uključuje umerene količine

ribe, morskih plodova, jaja, belog mesa i mlečnih proizvoda, kao i umerenu konzumaciju alkohola, pretežno vina uz obroke. Glavni izvor dodate masti je ekstra devičansko maslinovo ulje, koje je bogato antioksidansima i ima antiinflamatorna svojstva. Brojne studije ukazuju na brojne zdravstvene prednosti MD, uključujući smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa 2, inflamacije i metaboličkih poremećaja. U kontekstu hronične bubrežne bolesti, mediteranska ishrana ima dodatne benefite: smanjuje sistemsku inflamaciju, poboljšava lipidni profil, reguliše krvni pritisak, doprinosi boljoj kontroli glukoze i poboljšava sastav crevne mikrobiote zahvaljujući visokom unosu dijetetskih vlakana. Značajno je napomenuti da su tradicionalne preporuke za HBB često bile ograničene na smanjen unos povrća i celih žitarica zbog brige o unosu kalijuma i fosfora. Međutim, novija istraživanja pokazuju da je bio-iskorišćenost kalijuma i fosfora u biljnim namirnicama manja od 50%, dok je u aditivima ultra-prerađene hrane gotovo 100%, stoga se sada preporučuje povećanje unosa biljne hrane, sa odgovarajućim kulinarskim tehnikama za smanjenje nivoa kalijuma, što doprinosi smanjenju kiselinskog opterećenja bubrega i poboljšanju crevne funkcije [13, 14].

Zaključak

Hronična bubrežna bolest je kompleksno i progresivno stanje koje zahteva sveobuhvatan i individualizovan pristup u dijagnostici i lečenju. Savremene smernice ukazuju na važnost pravovremene dijagnoze i praćenja uzroka, nivoa glomerulske filtracije i stepena albuminurije, kao i aktivno lečenje komorbiditeta. Gojaznost, kao značajan i rastući javnozdravstveni problem, ima direktne i indirektne posledice na bubrežnu funkciju, te zahteva integraciju u procenu i upravljanje HBB. Ishrana se sve više prepoznaje kao ključna terapijska intervencija, a dijetetski obrasci kao što je mediteranska ishrana pokazuju značajne benefite. Budućnost lečenja HBB leži u ranom otkrivanju, multidisciplinarnom pristupu i osnaživanju pacijenata kroz edukaciju i individualizovanu podršku.

Literatura

1. Romagnani P, Agarwal R. Chronic kidney disease. 2025;11(1):8.
2. Naber T, Purohit S. Chronic Kidney Disease: Role of Diet for a Reduction in the Severity of the Disease. 2021;13(9).
3. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*. 2024;105(4s):S117-s314.
4. Charles C, Ferris AH. Chronic Kidney Disease. Primary care. 2020;47(4):585-95.
5. Jiang Z, Wang Y, Zhao X, Cui H. Obesity and chronic kidney disease. 2023;324(1):E24-e41.
6. García-Carro C, Vergara A, Bermejo S, Azancot MA, Sellarés J, Soler MJ. A Nephrologist Perspective on Obesity: From Kidney Injury to Clinical Management. *Frontiers in medicine*. 2021;8:655871.
7. Hojs R, Ekart R, Bevc S, Vodošek Hojs N. Chronic Kidney Disease and Obesity. *Nephron*. 2023;147(11):660-4.
8. Kanbay M, Copur S, Siriopol D, Yildiz AB. The risk for chronic kidney disease in metabolically healthy obese patients: A systematic review and meta-analysis. 2023;53(1):e13878.
9. Li X, Wang L, Zhou H, Xu H. Association between weight-adjusted-waist index and chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC nephrology*. 2023;24(1):266.
10. Chan W. Chronic Kidney Disease and Nutrition Support. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2021;36(2):312-30.
11. MacLaughlin HL, Friedman AN, Ikizler TA. Nutrition in Kidney Disease: Core Curriculum 2022. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2022;79(3):437-49.
12. Apetrii M, Timofte D. Nutrition in Chronic Kidney Disease-The Role of Proteins and Specific Diets. 2021;13(3).
13. Pérez-Torres A, Caverni-Muñoz A, González García E. Mediterranean Diet and Chronic Kidney Disease (CKD): A Practical Approach. 2022;15(1).
14. Chauveau P, Aparicio M, Bellizzi V, Campbell K, Hong X, Johansson L, et al. Mediterranean diet as the diet of choice for patients with chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2018;33(5):725-35.

Citiranje:

Nikolić S, Stanišić I, Arizanović K, Ilić Dimitrijević B. Savremeni pristupi razumevanju lečenju hronične bubrežne bolesti: poseban osvrt na gojaznost i ishranu. *Apoll med et Aesc*. 2025 oktobar-decembar vol 23 (4):

Primljeno: 3. VII 2025.

Prihvaćeno: 28. XI 2025.

AKUTNI RESPIRATORNI DISTRES SINDROM - UVIDI U PATOFIZIOLOGIJU, DIJAGNOSTIKU I TERAPIJU

Ivana Stanišić¹, Stevica Nikolić¹, Kristina Arizanović²¹ Dom zdravlja Vlasotince, Vlasotince, Srbija² Dom zdravlja Leskovac, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) predstavlja tešku formu akutnog oštećenja pluća, sa kompleksnom etiologijom i visokim mortalitetom. Karakteriše ga naglo nastala hipoksemija, smanjena plućna komplijansa i bilateralni infiltrati. U radu su prikazani savremeni uvidi u istorijat, epidemiologiju, etiopatogenezu i dijagnostičke kriterijume ARDS-a, uz poseban osvrt na Berlinsku definiciju i sve češću upotrebu ultrazvuka pluća u kliničkoj praksi. Terapijski pristupi zasnivaju se na zaštitnim ventilacionim strategijama, ležanja na stomaku (prone) pozicioniranju i selektivnoj primeni kortikosteroida. Iako do danas ne postoji specifična farmakološka terapija sa univerzalnim učinkom, rano prepoznavanje sindroma i multidisciplinarni pristup značajno utiču na ishod pacijenata. Rad ima za cilj da pruži pregled ključnih aspekata ARDS-a i ukaže na aktuelne izazove u njegovom zbrinjavanju.

Ključne reči: akutni respiratorni distres sindrom, ultrazvuk pluća, mehanička ventilacija, kortikosteroidi

SUMMARY

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a severe form of acute lung injury characterized by complex etiology and high mortality. It is marked by sudden onset hypoxemia, decreased lung compliance, and bilateral infiltrates. This paper presents current insights into the history, epidemiology, etiopathogenesis, and diagnostic criteria of ARDS, with special emphasis on the Berlin definition and the increasing use of lung ultrasound in clinical practice. Therapeutic approaches are based on protective ventilation strategies, prone positioning, and selective use of corticosteroids. Although no specific pharmacological therapy with universal efficacy exists to date, early recognition of the syndrome and a multidisciplinary approach significantly impact patient outcomes. The aim of this work is to provide an overview of the key aspects of ARDS and highlight current challenges in its management.

Key words: acute respiratory distress syndrome, lung ultrasound, mechanical ventilation, corticosteroids

Uvod

ARDS predstavlja difuznu povredu pluća izazvanu intrapulmonalnim i/ili ekstrapulmonalnim faktorima, sa brzim razvojem kliničke slike. Histološki je karakterisan difuznim alveolarnim oštećenjem koje uključuje plućni edem, hijalinske membrane, alveolarna krvarenja i zapaljenske promene [1]. Ne postoji jedinstveni dijagnostički test koji može sa sigurnošću potvrditi ili isključiti prisustvo ovog sindroma. Heterogenost ARDS-a, koja se ogleda u raznovrsnosti uzroka, kliničkih manifestacija i odgovora na terapiju, predstavlja značajan izazov za kliničare i istraživače u pružanju optimalne suportivne nege i razvoju novih terapijskih pristupa [2]. Pandemija COVID-19 dovela je do povećanja incidencije ARDS-a, ali potpuni uticaj nove bolesti na epidemiologiju i ishod ovog sin-

droma zahteva dodatna istraživanja. Pored napretka u razumevanju mehanizama bolesti, ARDS ostaje jedno od najfatalnijih akutnih stanja u intenzivnoj medicini, često sa dugoročnim posledicama po preživjele pacijente [3].

Istorijat

ARDS je prvi put opisan 1967. godine kao stanje karakterisano tahipnejom, hipoksemijom, smanjenom plućnom komplijansom i obostranim infiltratima na radiografiji, nakon određenog precipitirajućeg faktora. Autopsije su pokazale prisustvo alveolarnog edema, hijalinskih membrana i inflamacije. Berlinska definicija iz 2012. klasifikuje ARDS po težini na blagi, umereni i teški. Najnovija globalna definicija iz 2023. uključuje i pacijente na visokoprotočnom

nazalnom kiseoniku (HFNO), omogućava dija-gnozu putem pulsne oksimetrije i ultrazvuka pluća, i uključuje resursno prilagođene kriterijume (npr. Kigali modifikacija). Iako još nije široko validirana, pokazuje potencijal za širu primenu u različitim kliničkim uslovima [3, 4].

Epidemiologija

Savremena istraživanja ukazuju da je ARDS značajno učestaliji nego što se ranije smatralo. Podaci iz međunarodne multicentrične studije pokazali su da približno 10% pacijenata u jedinicama intenzivne nege ispunjava kriterijume za ovaj sindrom, a među mehanički ventilisanim pacijentima ta učestalost je još veća. Iako su neki slučajevi reverzibilni i brzo se povlače, ukupna bolnička smrtnost i dalje prelazi 30%, pri čemu se kod težih oblika beleži i do 43% letalnih ishoda u roku od tri meseca. Rizik za razvoj ARDS-a varira među populacijama. Na primer, muškarci imaju nešto višu učestalost, dok žene, naročito one niže telesne visine, češće primaju neadekvatno podešene ventilacione parametre. Neki sociodemografski faktori, poput rase i etničke pripadnosti, takođe su povezani s razlikama u incidenci i ishodima, ali mehanizmi tih razlika nisu u potpunosti razjašnjeni. Nakon preživljenog ARDS-a, većina pacijenata vremenom obnavlja plućnu funkciju, ali funkcionalna i kognitivna ograničenja nisu retkost. Mišićna slabost, psihološke posledice i dugotrajne kognitivne smetnje zabeležene su kod značajnog broja bolesnika čak dve godine nakon preležane bolesti [2].

Etiologija

ARDS je sindrom koji može nastati kao komplikacija različitih stanja, od kojih su najčešći pneumonija i sistemska sepsa. Aspiracija želudčanog sadržaja, pankreatitis, trauma i određene hirurške intervencije takođe predstavljaju značajne uzroke. Savremeni trendovi pokazuju smanjenje ARDS-a povezanog sa transfuzijama i traumom, ali su se pojavili novi uzroci poput oštećenja pluća izazvanog inhalacijom aerosola iz elektronskih cigareta (tzv. EVALI sindrom). Uloga virusnih infekcija, naročito tokom pande-

mijskih talasa kao što su COVID-19, SARS i MERS, dodatno je istaknuta u poslednjoj deceniji. U tim slučajevima, plućno oštećenje često odgovara kliničkoj slici ARDS-a, iako se dijagnostički pristupi mogu razlikovati. Postoje i dokazi o genetičkoj predispoziciji, ali pojedinačni genetički faktori do sada nisu identifikovani kao dominantni uzročnici u nastanku sindroma [3, 5].

Patofizologija

Patogeneza ARDS-a započinje aktivacijom alveolarnih makrofaga, usled prisustva mikroorganizama ili oštećenih ćelijskih produkata. U zavisnosti od izvora, razlikuje se primarni (pulmonalni) i sekundarni (ekstrapulmonalni) ARDS. Aktivirani makrofagi oslobađaju citokine i hemokine koji regrutuju neutrofile, čije delovanje, iako važno u borbi protiv patogena, dodatno narušava integritet alveolokapilarne barijere. U eksudativnoj fazi bolesti dolazi do nakupljanja inflamatornog eksudata bogatog proteinima i ćelijama, što dovodi do kolapsa alveola i značajnog oštećenja gasne razmene. Tip II pneumociti, odgovorni za produkciju surfaktanta i reapsorpciju tečnosti, gube funkciju, što dodatno pogoršava kliničku sliku. Proliferativna faza obuhvata smanjenje inflamacije, uklanjanje neutrofila, reepitelizaciju i obnovu ekstracelularne matrice. Ključni događaji uključuju diferencijaciju tip II u tip I pneumocite i obnovu kapilarne barijere. Međutim, ukoliko dođe do zastoja u ovoj fazi, produžena inflamacija i proliferacija fibroblasta mogu rezultirati fibrozom i ireverzibilnim oštećenjem pluća (fibrozna faza), što se histološki ogleda stvaranjem hijalinskih membrana [6]. Najčešći histološki nalaz u ARDS-u je difuzno alveolarno oštećenje, koje se javlja kod približno 45% pacijenata sa klinički dijagnostikovanim ARDS-om. Ovo stanje podrazumeva prisustvo hijalinskih membrana, neutrofilne alveolitise i tešku povredu alveolokapilarne barijere. Ipak, autopsijski nalazi variraju i često uključuju bilateralne pneumonije ili druga stanja poput alveolarne hemoragije. Barijera između alveola i kapilara sastoji se od epitelnih i endotelnih ćelija odvojenih bazalnom membranom.

U ARDS-u dolazi do oštećenja obe komponente. Obe komponente gube svoj glikokaliks, zaštitni sloj koji ima antikoagulantna i barijerna svojstva, što dalje pogoršava permeabilnost i inflamciju. Posledice povrede alveolokapilarne barijere uključuju: alveolarno poplavljanje bogatim proteinskim edemom, ventilaciono-perfuzioni disbalans (VA/Q) i šant, uz hipoksemiju rezistentnu na kiseonik, mikroatelektaze i smanjenu podložnost pluća, povećan rad disanja i potrebu za višim inspiratornim pritiscima, mikrovaskularne tromboze, koje povećavaju mrtav prostor i doprinose hiperkapniji i plućnoj hipertenziji i desnokomornu disfunkciju, koja dodatno komplikuje klinički tok i povećava mortalitet [5].

Dijagnoza

ARDS se trenutno dijagnostikuje prema Berlinskoj definiciji, koja zahteva:

- Akutan početak simptoma (unutar prve nedelje od poznatog uzroka ili pogoršanja respiratornih simptoma),
- Obostrane opacitete na radiološkom snimku, koje se ne mogu u potpunosti objasniti prisustvom izliva u pleuralnom prostoru, kolapsom plućnog reznja ili nodusima,
- Respiratornu insuficijenciju koja nije u potpunosti objašnjena srčanom insuficijencijom ili preopterećenjem tečnošću (potrebna je objektivna procena),
- Hipoksemija uprkos primeni pozitivnog pritiska disanja od najmanje 5 cm H₂O, bilo kao kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima (CPAP) ili kao pozitivni pritisak na kraju izdisaja (PEEP), primenjenih putem neinvazivne ventilacije (NIV) ili invazivne mehaničke ventilacije (IMV).

Napomena: Predloženo je da se definicija proširi na pacijente na visokoprotočnom nazalnom kiseoniku (HFNC), ali Berlinska definicija ostaje standard u kliničkoj praksi.

Standardna radiografija grudnog koša je najčešće dovoljna za identifikaciju bilateralnih opaciteta. CT grudnog koša nije neophodan za postavljanje dijagnoze, ali može pomoći u boljoj

karakterizaciji plućnog parenhima i identifikaciji uzroka (npr. embolije). Ultrazvuk pluća može pomoći u dijagnozi ARDS-a prepoznavanjem intersticijalnog obrasca, koji uključuje:

- B-linije sa nehomogenom i gravitacijski nezavisnom raspodelom
- „Spared“ areale (pošteđene regije sa očuvanim normalnim plućnim parenhimom)
- Zadebljanja pleuralne linije i smanjeno klizanje pluća
- Subpleuralne konsolidacije.

Ultrazvuk pluća ima dobru dijagnostičku preciznost u poređenju sa CT-om [7, 8].

Terapija

Sepsa je vodeći uzrok ARDS-a, učestvujući u oko 40% slučajeva. Rana primena ciljane hemodinamske resuscitacije i pravovremena primena antibiotika značajno smanjuju rizik od razvoja ARDS-a. Kašnjenje u terapiji povećava verovatnoću razvoja ARDS-a za 2,4 do 3,6 puta [9]. Osnova u lečenju ARDS-a su sveobuhvatne intervencije intenzivne nege, koje su, za razliku od farmakoloških terapija, dosledno povezane sa smanjenjem smrtnosti i skraćanjem trajanja mehaničke ventilacije. Zato je važno da lekari rano prepoznaju ARDS i pravilno primene mere koje smanjuju smrtnost, poput zaštitne ventilacije pluća i ležanja na stomaku (prone position). Zaštitna ventilacija sa niskim inspiratornim volumenom (6 mL/kg predviđene telesne težine) i pritiskom u disajnim putevima ispod 30 cm H₂O smanjuje smrtnost i treba je primenjivati kod svih pacijenata sa potvrđenim ili sumnjom na ARDS. Preporučuje se primena višeg PEEP-a bez produženih regrutacionih manevara (LRMs) kod pacijenata sa umerenim do teškim ARDS-om. Ne preporučuje se upotreba produženih LRMs (PEEP \geq 35 cm H₂O >60 sekundi) u ovoj populaciji. Do sada nijedan lek nije dosledno pokazao značajnu korist kod svih pacijenata sa ARDS-om. Prvo treba identifikovati i lečiti reverzibilne uzroke, naročito infekcije, za koje je moguće primeniti ciljanu antimikrobnu terapiju. Razvoj novih metoda, poput brze metagenomike u intenzivnoj nezi, omogućava precizni-

je identifikovanje patogena odgovornih za ARDS. Među lekovima koji su ispitivani, statini (inhibitori HMG-CoA reduktaze) su bili interesantni zbog njihove dostupnosti i dejstva na brojne patogene puteve u ARDS-u. Međutim, dve velike randomizovane studije nisu pokazale kliničku korist statina kod ARDS pacijenata. Ipak, sekundarne analize ukazuju na mogućnost različitih efekata kod određenih podtipova ARDS, što može biti korisno za buduća istraživanja. Kortikosteroidi su predmet intenzivnih istraživanja. Rezultati do sada nisu jednoznačni, ali postoje dokazi da su korisni u ranoj fazi ARDS-a, posebno kod težih oblika. Najnovije smernice preporučuju uslovnu upotrebu sistemskih kortikosteroida kod svih pacijenata sa ARDS-om, a oni su takođe preporučeni u lečenju teškog COVID-19 [3, 10, 15].

Zaključak

ARDS predstavlja kompleksan klinički entitet koji zahteva pažljivu dijagnostiku, diferencijaciju uzroka i primenu individualizovanih terapijskih mera. Uprkos napretku u razumevanju njegove patofiziologije, ARDS i dalje nosi visoku smrtnost i rizik od dugotrajnih posledica. Osnova uspešnog lečenja leži u ranoj identifikaciji, zaštitnim strategijama mehaničke ventilacije i pravovremenom tretiranju osnovnog uzroka. Razlike u ishodima ukazuju na potrebu za daljim istraživanjima, bolju standardizaciju neinvazivnih dijagnostičkih metoda i razvoj terapija zasnovanih na preciznoj medicini. ARDS ostaje veliki izazov savremene intenzivne medicine, ali i prilika za napredak u individualizovanom pristupu kritično obolelim pacijentima.

Literatura

1. Xu H, Sheng S, Luo W, Xu X, Zhang Z. Acute respiratory distress syndrome heterogeneity and the septic ARDS subgroup. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1277161.

2. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet (London, England)*. 2021;398(10300):622-37.
3. Wick KD, Ware LB, Matthay MA. Acute respiratory distress syndrome. *BMJ (Clinical research ed)*. 2024;387:e076612.
4. Matthay MA, Arabi Y. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. 2024;209(1):37-47.
5. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet (London, England)*. 2022;400(10358):1145-56.
6. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Critical care clinics*. 2021;37(4):749-76.
7. Gragossian A, Siuba MT. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Emergency medicine clinics of North America*. 2022;40(3):459-72.
8. Gorman EA, O'Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *Lancet (London, England)*. 2022;400(10358):1157-70.
9. Kaku S, Nguyen CD, Htet NN. Acute Respiratory Distress Syndrome: Etiology, Pathogenesis, and Summary on Management. 2020;35(8):723-37.
10. McAuley DF, Laffey JG, O'Kane CM, Perkins GD, Mullan B, Trinder TJ, et al. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2014;371(18):1695-703.
11. Truwit JD, Bernard GR, Steingrub J, Matthay MA, Liu KD, Albertson TE, et al. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2014;370(23):2191-200.
12. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, Sharif S, Lewis K, Mammen MJ, et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*. 2021;47(5):521-37.
13. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;7(7):Cd004477.
14. Qadir N. An Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. 2024;209(1):24-36.
15. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. 2021;384(8):693-704.

Citiranje:

Stanišić I, Nikolić S, Arizanović K. Akutni respiratorni distres sindrom: Uvidi u patofiziologiju, dijagnostiku i terapiju. *Apoll med et Aesc*. 2025 oktobar-decembar vol 23 (4):

UPUTSTVO AUTORIMA

Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Okružne podružnice SLD u Leskovcu. Objavljuje originalne radove iz svih grana medicine, pregledne radove po pozivu, prethodna saopštenja, aktuelne teme, stručne radove, prikaze slučajeva, edukacione radove, radove iz istorije medicine i zdravstva, bioetike i sa kongresa i sastanaka održanih u zemlji i inostranstvu, preglede stručne literature, pisma glavnom uredniku i sve informacije od značaja za razvoj medicine i zdravstva. Radovi i apstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao suplementum.

Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu. Predsednik i Uređivački odbor određuju recenzente iz Redakcijskog odbora za relevantnu oblast.

Radovi od 2023. godine štampaće se na srpskom i engleskom jeziku. Engleska verzija mora da bude lektorisana. Nekoristiti za prevod Google translate.

O izboru radova za štampanje odlučuje glavni urednik, na osnovu predloga Uređivačkog odbora.

Radovi se razmatraju pod uslovom da se podnose samo ovom časopisu, da do tada nisu bili štampani, ili u isto vreme podneti za štampanje drugom časopisu. Može se štampati kompletan rad koji sledi ranije objavljene rezultate u vidu apstrakta u drugom časopisu.

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

Tekst rada ukucati u Microsoft Wordu latinicom, sa dvostrukim proredom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka. Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama - npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Stranice numerisati redom u okviru donje margine, počev od naslovne strane.

Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u obliku zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. ^{99}Tc , IL-6, O₂, B₁₂, CD₈).

Ukoliko je rad deo magistarske teze, doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba posebno naznačiti u napomeni na kraju teksta. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja.

Rukopis rada dostaviti u elektronskoj formi na imejl Okružne podružnice SLD-a Leskovac: podrucnica.sldle@gmail.com

Stranice se obeležavaju brojevima, počev od naslovne strane. Grafikoni, tabele i fotografije se daju na posebnom listu sa naslovom i fusnotom, kao i legende za ilustracije.

Svaka rukopisna komponenta rada mora početi sa novom stranicom sledećim redosledom: naslovna strana, sažetak i ključne reči, tekst, zahvalnice, reference, tabele i legende za ilustracije.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu. U složenim organizacijama navodi se ukupna hijerarhija (npr. Univerziteti klinički centar Niš, Klinika za ortopediju, Niš, Srbija; Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odeljenje za kardiovaskularne bolesti, Leskovac, Srbija); na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona i imejl adresu autora zaduženog za korespondenciju.

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

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

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

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

na imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (Summary) sa ključnim rečima (Keywords).

Struktura rada. Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama.

Uvod. Sadrži cilj rada, jasno definisan problem koji se istražuje. Citirati reference iz relevantne oblasti, bez šireg prikaza radova i podataka sa zaključcima koji su objavljeni.

Metode: Opisati selekciju opservacionog ili eksperimentalnog materijala (bolesnici ili laboratorijske životinje, obuhvatajući kontrolne grupe). Dati metode rada, aparate (tip, proizvođač i adresa) i postupak dobijanja rezultata, što dozvoljava drugim autorima da ih ponove. Navesti reference za korišćene metode istraživanja, kao i statističke metode analize. Precizno navesti sve lekove i hemijske agense koji su upotrebljavani, generički naziv(i), doza(e) i načini davanja. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale, niti broj u bolničkim protokolima.

Statistika: Opisati statističke metode obrade podataka za ocenu rezultata rada i njihovu verifikaciju, upotrebljena dizajn metoda. Ne duplirati podatke u grafikonima i tabelama, izbegavati neadekvatnu upotrebu statističkih termina.

Rezultati: Prikazati rezultate u logičnom rasporedu u tekstu, tabelama i ilustracijama. Ne ponavljati podatke iz tabela i ilustracija, rezimirati samo značajne rezultate. Rezultate merenja iskazati u SI jedinicama.

Diskusija: Naglasiti nove i značajne aspekte istraživanja, kao i zaključke što slede iz njih. Ne ponavljati i podrobno opisivati podatke, ili drugi materijal, što su dati u uvodu ili u rezultatima rada. Uključiti značaj uočenih rezultata, njihova ograničenja i odnos prema zapažanjima i istraživanjima drugih relevantnih autora. Izbegavati navođenje rezultata rada koji su u toku i nisu kompletirani. Nove hipoteze treba navesti samo kada proističu iz rezultata istraživanja. Preporuke su dozvoljene samo ako imaju osnova iz rezultata rada.

Zahvalnica. Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada, a ne ispunjavaju merila za autorstvo,

kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste U.S. National Library of Medicine i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet stranici http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Primeri citiranja:

Standardni članak iz časopisa:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25; 347 (4): 284-7.

Organizacija kao autor:

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, Insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002; 40 (5): 679-86.

Nijedan autor nije dat:

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ.* 2002; 325 (7357): 184.

Volumen sa suplementom:

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology.* 2002; 58 (12 Suppl 7): S6-12.

Knjiga:

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology* 4th ed. St Louis: Mosby; 2002.

Poglavlje u knjizi:

Meltzer PS, Kalloniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York : McGraw-Hill; 2002. p. 93-113

Disertacija:

Borkowsky NM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation].*

Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Početna stranica/web site:

Eatright.org [Internet], Chicago: Academy of Nutrition and Dietetics; c2016 [cited 2016 Dec 27]. Available from: [https:// www.eatright.org/](https://www.eatright.org/)

Slike i sheme (crteži). Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Primaju se isključivo originalne fotografije u digitalnom formatu, u rezoluciji od 300 dpi, veličine 10×15 cm, a zapisane u JPG ili TIFF formatu. Slike dostaviti imejlom. Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljivanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile publikovane, potrebna je dozvola autora za njihovu reprodukciju i navesti izvor.

Grafikoni. Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u Excelu, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafikone linkovati i u Wordov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu Times New Roman. Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona. Svaki grafikon odštampati na posebnoj listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

Tabele. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi isključivo u Wordu. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu odštampati na posebnoj listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

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

Decimalni brojevi. U tekstu rada decimalne brojeve pisati sa zapetom. Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

Jedinice mera. Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar -m, kilo-

gram - kg, litar - l) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa (°C), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mm Hg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu, prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

Obim rukopisa. Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i sažetak na engleskom jeziku - mora iznositi za originalni rad, saopštenje ili rad iz istorije medicine do 5000 reči, a za prikaz bolesnika, ili edukativni članak do 3000 reči.

Prpratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukciju prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

Slanje rukopisa. Rukopis rada i svi prilozi uz rad mogu se dostaviti preporučenom pošiljkom, imejlom ili lično dolaskom u Uredništvo. Ukoliko se rad šalje poštom ili donosi u Uredništvo, tekst se dostavlja odštampan u dva primerka i narezan na CD (snimljeni materijal treba da je identičan onom na papiru).

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

Radove slati na adresu:

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

LISTA ZA PROVERU

OPŠTA UPUTSTVA

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

PRVA STRANICA

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

SAŽETAK (100-250 reči)

Originalan rad:

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

Prikaz bolesnika:

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

Summary (100-250 words)

Original article:

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

Case report:

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

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

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

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Diskusija
- Literatura (Vankuverski stil)

Saopštenje ili rad iz istorije medicine (do 5.000 reči)

PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1.

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1.

Slike (original, skenirano, 300 dpi)

- Slika 1.

Sheme (CorelDraw)

- Shema 1.

SLANJE RADA

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

AUTORSKA IZJAVA

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

Okružna podružnica SLD Leskovac

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Glavni i odgovorni urednik

16000 Leskovac

Rade Končara 9

IZJAVA AUTORA O ORIGINALNOSTI RADA

Autor:

Koautor/i:

Naziv rada:

- Izjavljujem da je rad rezultat sopstvenog istraživanja;
- da rad nije prethodno publikovan i da nije istovremeno predat drugom časopisu na objavljivanje;
- da su izvori i literatura korišćeni u istraživanju i pisanju rukopisa korektno navedeni;
- da nisam kršio autorska prava i bez dozvole koristio intelektualnu svojinu drugih lica (plagijarizam);
- po objavljivanju potpisani autori prenose isključivo pravo na štampanje (kopirajt) gorenavedenog rukopisa u časopisu APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM;
- svojim potpisom preuzimam punu moralnu i materijalnu odgovornost za kompletan sadržaj navedenog rada.

Potpis i adresa autora:

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61(497.11)

APOLLINEM medicum et Aesculapium : časopis Podružnice
Srpskog lekarskog društva u Leskovcu / glavni i odgovorni urednik
Ninoslav Zlatanović. - 1984- . - Leskovac : Okružna podružnica
Srpskog lekarskog društva, 1984- (Niš : Sven) . - 21 cm

Dostupno i na: <http://www.sld-leskovac.com/publikacije.html>.

Tromesečno. - Je nastavak: Zbornik radova - Podružnica Srpskog
lekarskog društva u Leskovcu = ISSN 0351-6512

ISSN 0352-4825 = Apollinem medicum et Aesculapium

COBISS.SR-ID 8421890



www.sld-leskovac.com
E-mail: podruznica.sldle@gmail.com