

**TIMOČKI  
MEDICINSKI  
GLASNIK**



**TIMOK  
MEDICAL  
GAZETTE**

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

Izlazi od 1976.  
has been published since 1976.

*Godina 2026*

*Vol. 51 Broj 1*

*Year 2026*

*Vol. 51 No. 1*

YU ISSN 0350-2899



**50 Godina izlaženja**



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

Izlazi od 1976.  
has been published since 1976.

## UREDNIŠTVO/ EDITORIAL

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

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

### POMOĆNIK GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA/ ASSISTANT EDITOR

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

### ČLANOVI UREDNIŠTVA TMG

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

### SEKRETARI UREDNIŠTVA/ EDITORIAL SECRETARIES

Dr med Anastasija Račnanin /MD/, Zaječar  
Dr med Ivana Arandelović /MD/, Zaječar

### TEHNIČKI UREDNIK/ TECHNICAL EDITOR

Petar Basić, Zaječar

## UREĐIVAČKI ODBOR/EDITORIAL BOARD

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

## LEKTORI/PROOFREADERS

### Srpski jezik/Serbian language:

Prof srpskog jezika Violeta Simić, philologist, Zaječar

### Engleski jezik/English language:

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

## VLASNIK I IZDAVAČ/OWNER AND PUBLISHER

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

## ADRESA REDAKCIJE/EDITORIAL OFFICE

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

## ADRESA ELEKTRONSKE POŠTE/E-MAIL

tmglasnik@gmail.com  
dusanbastac@gmail.com

## WEB ADRESA/WEB ADDRESS

www.tmg.org.rs

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

## TEKUĆI RAČUN/ CURRENT ACCOUNT

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar 205-167929-22

## ŠTAMPA/PRINTED BY

Spasa, Knjaževac

## TIRAŽ/CIRCULATION 500 primeraka/500 copies

CIP - Каталогизација у публикацији  
Народна библиотека Србије, Београд

61

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

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

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



## RECENZENTI TIMOČKOG MEDICINSKOG GLASNIKA 2006-2026

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

## SADRŽAJ

### ORIGINALNI RAD

*Ivan Pantić, Srđan Petković, Milan Sibinović, Saša Dragović, Mihailo Bezmarević, Milan Jovanović, Boško Milev*  
UTICAJ I PROCENA NUTRITIVNOG STATUSA KOD PACIJENATA KOJI SE LEČE OD KOLOREKTALNOG KARCINOMA ..... 5

*Teodora Filipović, Dalibor Perić, Natalija Jovanović*  
UTICAJ INFEKCIJE VIRUSOM SARS-COV-2 19 I VAKINACIJE PROTIV COVID-19 NA POJAVU HIPERTENZIJE 10

*Vera Najdanović Mandić*  
KOMPARATIVNA ANALIZA TRUDNOĆA ADOLESCENTKINJA ZAVRŠENIH POROĐAJEM U ZAJEČARSKOM PORODILIŠTU 2007. I 2025. GODINE ..... 16

### PREGLEDNI ČLANAK

*Aleksandar Tričković, Miljana Mladenović-Petrović*  
KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA SINDROMOM BURNOUT-A ..... 23

*Silvana Babić, Mila Bastać, Pavle Nešović*  
SAVREMENA DIJAGNOSTIKA, KLASIFIKACIJA I TERAPIJA DISLIPIDEMIJA PREMA MEĐUNARODNIM SMERNICAMA 2025.-2026. .... 27

*Dušan Bastać, Zoran Joksimović, Mila Bastać, Pavle Nešović*  
NOVINE U ESC VODIČU ZA MIOKARDITIS I PERIKARDITIS IZ 2025. GODINE: INTEGRATIVNI PRISTUP INFLAMATORNIM MIOPERIKARDNIM SINDROMIMA I IMPLIKACIJE ZA KLINIČKU PRAKSU ..... 38

*Zoran Joksimović, Dušan Bastać, Snežana Pavlović*  
SINDROM IRITABILNOG CREVA: KLINIČKI PRISTUP I TERAPIJSKE STRATEGIJE ..... 49

*Bratimirka Jelenković, Brankica Vasić*  
SAVREMENI PRISTUP DIJAGNOSTICI I LEČENJU PREVREMENOG PUBERTETA KOD DECE: PREGLED LITERATURE ..... 58

### PRIKAZ SLUČAJA

*Bojan Davidović, Dragoljub Živanović, Maja Zečević, Goran Janković*  
FLEBEKTAZIJA UNUTRAŠNJE JUGULARNE VENE - KONZERVATIVNI TRETMAN: PRIKAZ SLUČAJEVA ..... 64

*Vesna Martić-Popović, Marina Nikolić*  
MIOTONIČNA DISTROFIJA TIP I SA POSEBNIM OSVRTOM NA KLINIČKI ZNAČAJ U TRUDNOĆI ..... 72

*Silvana Babić, Aleksa Korugić, Maša Petrović, Svetozar Memarović, Tamara Nedeljković*  
ZNAČAJ PANENDOSKOPIJE U OTKRIVANJU NEPOZNATOG PRIMARNOG KARCINOMA VRATA – PRIKAZ SLUČAJA ..... 77

*Pavle Nešović, Silvana Babić, Mila Bastać, Zoran Joksimović, Dušan Bastać*  
USPEŠNO LEČENJE NAIZGLED TERMINALNOG STADIJUMA SRČANE INSUFICIJENCIJE SA ANASARKOM SA POSTIZANJEM SRČANE KOMPENZACIJE - PRIKAZ SLUČAJA ..... 81

UPUTSTVO SARADNICIMA ..... 90

UDK 613.24:616.34/.35-006.6-056.24"2024/2025"  
COBISS.SR-ID 191747337

## UTICAJ I PROCENA NUTRITIVNOG STATUSA KOD PACIJENATA KOJI SE LEČE OD KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Ivan Pantić (1,4), Srđan Petković (2,4), Milan Sibinović (1), Saša Dragović (1), Mihailo Bezmarević (1,3,4), Milan Jovanović (1,3), Boško Milev (1,3)

1) KLINIKA ZA OPŠTU HIRURGIJU, VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA, BEOGRAD, SRBIJA; 2) ODELJENJE ZA OPŠTU HIRURGIJU, VOJNA BOLNICA NOVI SAD, NOVI SAD, SRBIJA; 3) MEDICINSKI FAKULTET VOJNOMEDICINSKE AKADEMIJE, UNIVERZITET ODBRANE, BEOGRAD, SRBIJA; 4) NACIONALNO DRUŠTVO ZA KLINIČKU ISHRANU SRBIJE (NUPENS), BEOGRAD, SRBIJA

**Sažetak: Uvod:** Kolorektalni karcinom (KRK) je jedan od najčešćih maligniteta gastrointestinalnog trakta, a nutritivni status pacijenata igra ključnu ulogu u postoperativnom oporavku. **Cilj:** Ova studija je imala za cilj da proceni uticaj nutritivnog statusa na postoperativne ishode kod pacijenata koji su podvrgnuti operaciji KRK. **Materijal i metode:** Ova opservaciona studija obuhvatila je 50 pacijenata koji su podvrgnuti operaciji kolorektalnog karcinoma. Podaci su prikupljeni o antropometrijskim, laboratorijskim i kliničkim parametrima, uključujući telesnu težinu, BMI, NRS-2002, SGA i mGPS. Takođe su procenjene hirurške varijable kao što su vrsta i trajanje procedure i Clavien-Dindo klasifikacija komplikacija. Statistička analiza je sprovedena korišćenjem t-testa,  $\chi^2$  testa, ANOVA i logističke regresije kako bi se procenio uticaj nutritivnog statusa na postoperativne ishode. **Rezultati:** Antropometrijski, laboratorijski i klinički parametri su analizirani korišćenjem validiranih alata za skrining nutritivnog statusa (NRS-2002, SGA). Rezultati su pokazali da su pacijenti sa većim nutritivnim rizikom imali produženu hospitalizaciju i povećan rizik od postoperativnih komplikacija. Inflamatorni status, meren mGPS skorom, značajno je korelirao sa trajanjem oporavka. Nutritivne intervencije, uključujući preoperativnu suplementaciju, pokazale su potencijal u poboljšanju ishoda lečenja. **Zaključak:** Ova studija potvrđuje važnost ranog nutritivnog skrininga i individualizovane nutritivne podrške u smanjenju postoperativnih komplikacija i poboljšanju kvaliteta života pacijenata sa kolorektalnim karcinomom.

**Ključne reči:** kolorektalni karcinom, nutritivni status, nutritivni rizik, postoperativni tok, nutritivna podrška

### UVOD

Kolorektalni karcinom (KRK) je jedan od najčešćih maligniteta gastrointestinalnog trakta, sa značajnim morbiditetom i mortalitetom širom sveta. Prema epidemiološkim podacima, incidenca KRK je u porastu, što se može pripisati faktorima kao što su starenje populacije, promene u prehrambenim navikama i povećana prevalencija gojaznosti. Hirurško lečenje ostaje primarna terapijska opcija za većinu pacijenata; međutim, nutritivni status igra ključnu ulogu u ishodima lečenja, postoperativnom oporavku i kvalitetu života pacijenata.

Da bismo razumeli značaj nutritivne podrške kod hirurških pacijenata, moramo znati šta se dešava sa metabolizmom tokom i posle operacije. Hirurška intervencija, kao i trauma, dovodi do oslobađanja medijatora sistemskog inflamatornog odgovora, što dovodi do katabolizma glikogena, proteina i masti sa

posledičnim oslobađanjem glukoze, slobodnih masnih kiselina i aminokiselina u cirkulaciju. Rezultat je gubitak mišićne mase koji ometa funkcionalni oporavak nakon operacije. Zaštita mišićnih depoa, smanjenje lipolize i oksidacija glukoze su poželjni faktori u postoperativnom periodu. Perioperativna nutritivna podrška sama po sebi nema veliki uticaj u neposrednom postoperativnom periodu, prvih nekoliko sati nakon operacije, kada je telo u stanju katabolizma. Nutritivna podrška i fizička aktivnost su neophodni za obnavljanje periferne mišićne mase i funkcionalni oporavak nakon velike operacije. Mora se razmotriti optimizacija ishrane kod umereno neuhranjenih pacijenata tokom 7-10 dana. Kod teško neuhranjenih pacijenata, fokus intervencije treba da bude na rešavanju hipoglikemije, dehidracije, elektrolitskog disbalansa, infekcija, nedostatka mikronutrijenata [1].

Definitivno hirurško lečenje (opsežne disekcije, rizične anastomoze) preporučuje se u kasnijoj fazi kada je žarište infekcije izlečeno. Neuhranjenost je česta kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, kao posledica hronične upale usled maligne bolesti, poremećenog unosa hrane, poremećene funkcije bubrega i otkazivanja jetre, i može povećati rizik od postoperativnih komplikacija i produžiti hospitalizaciju. Uzroci neuhranjenosti kod ovih pacijenata su multifaktorski i uključuju smanjen unos hrane zbog gastrointestinalnih simptoma (mučnina, povraćanje, dijareja, zatvor), metaboličke promene povezane sa malignitetom, kao i posledice hirurških i onkoloških tretmana. Nutritivna terapija (podrška) može biti indikovana i kod pacijenata koji nemaju očiglednu, vidljivu malnutriciju kao posledicu osnovne onkološke bolesti, u slučajevima kada se očekuje prekid ili smanjenje oralnog unosa tokom dužeg perioda [2].

Evropsko društvo za kliničku ishranu i metabolizam (*ESPEN*) preporučuje sistematsku procenu nutritivnog statusa i sprovođenje ciljanih nutritivnih intervencija radi poboljšanja ishoda lečenja. Enteralna i parenteralna ishrana, oralni nutritivni suplementi (ONS) i individualizovani nutritivni pristupi mogu značajno poboljšati nutritivni status i smanjiti postoperativne komplikacije [3].

Preoperativna nutritivna podrška može smanjiti postoperativne infekcije i poboljšati zarastanje rana, dok adekvatna perioperativna nutritivna strategija može doprineti bržem oporavku i smanjenju troškova bolničkog lečenja [2].

*ESPEN* je redefinisao kriterijume za procenu neuhranjenosti na osnovu dva kriterijuma:

1. BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>.
2. Ukupan gubitak telesne mase > 10% ili > 5% u poslednja tri meseca zajedno sa smanjenjem BMI [2].

Neuhranjenost povezana sa bolešću (*DRM*) je podkategorija prema SZO, koju karakteriše neuhranjenost sa BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>. Procena metaboličkog rizika kod *DRM* može se lako otkriti pomoću *NRS 2002*. Nedavne studije su pokazale da preoperativni nivoi albumina i gubitak TM imaju značajan uticaj na postoperativni ishod i stopu komplikacija [4].

Procena nutritivnog statusa kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji kolorektalnog karcinoma zahteva multidisciplinarni pristup, uključujući antropometrijske, laboratorijske i kliničke parametre. Upotreba validiranih alata za skrining, kao što su skrining nutritivnog rizika (*NRS 2002*) i Subjektivna globalna procena (*SGA*), omogućava ranu identifikaciju pacijenata sa povećanim nutritivnim rizikom i blagovremenu intervenciju. Pored toga, biohemijski markeri, kao što su albumin, prealbumin i C-reaktivni protein (*CRP*), igraju važnu ulogu u proceni nutritivnog statusa i predviđanju postoperativnih ishoda [5].

Modifikovani Glazgov prognostički skor (*mGPS*), kao indikator inflamacije i nutricije, ranije je prepoznat kao važan prediktor ukupnog preživljavanja. *mGPS*, kao indikator sistemskog inflamatornog odgovora, značajno je povezan sa metastatskom bolešću. Neke studije pokazuju značajno nižu petogodišnju stopu preživljavanja od 35,2% za *mGPS* 2 u poređenju sa 91,5% za *mGPS* 0. Viši *mGPS* je, takođe, povezan sa malnutricijom [6]. *mGPS* je nezavisni prediktor učestalosti postoperativne infekcije hirurškog mesta (*SSI*). Komplikacija koja može biti povezana sa dehiscencijom anastomoze, što ne samo da produžava postoperativni boravak u bolnici već i povećava rizik od recidiva bolesti [7].

## CILJ

Cilj ove studije je ispitivanje uticaja nutritivnog statusa na postoperativni tok kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, kao i procena efikasnosti različitih nutritivnih strategija u poboljšanju ishoda lečenja.

## MATERIJAL I METODE

Ovo je prospektivna opservaciona studija sprovedena na Hirurškom odeljenju Vojnomedicinske akademije od januara 2024. do marta 2025. godine na pacijentima operisanim zbog kolorektalnog karcinoma. Uzorak je obuhvatio pacijente sa preoperativnom nutritivnom pripremom tokom 7 dana, a podaci su analizirani u postoperativnom periodu oporavka, tokom iste hospitalizacije. Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju bili su: 1. Pacijenti sa potvrđenim histopatološkim nalazima kolorektalnog karcinoma 2. Pacijenti koji se podvrgavaju hirurškom lečenju 3. Dostupni podaci o preoperativnom nutritivnom statusu.

Analizirani su demografski, klinički i laboratorijski parametri, uključujući antropometrijske mere: telesna masa, indeks telesne mase (ITM), nutritivni status: *NRS-2002*, *SGA*, inflamatorni status: *mGPS*, hirurški podaci: vrsta operacije, trajanje intervencije, gubitak krvi, *Clavien-Dindo* klasifikacija postoperativnih komplikacija, postoperativni ishodi: dužina hospitalizacije, učestalost komplikacija.

Dobijeni podaci su analizirani korišćenjem deskriptivne i inferencijalne statistike. Praćeni parametri kod pacijenata sa preoperativnom nutritivnom pripremom su

upoređeni, a značajnost razlika je ispitana korišćenjem Studentovog *t*-testa,  $\chi^2$  testa, logističke regresije i korelacije.

Ovaj metodološki okvir omogućava procenu uticaja nutritivnog statusa na postoperativni tok i potencijalne koristi preoperativne nutritivne pripreme.

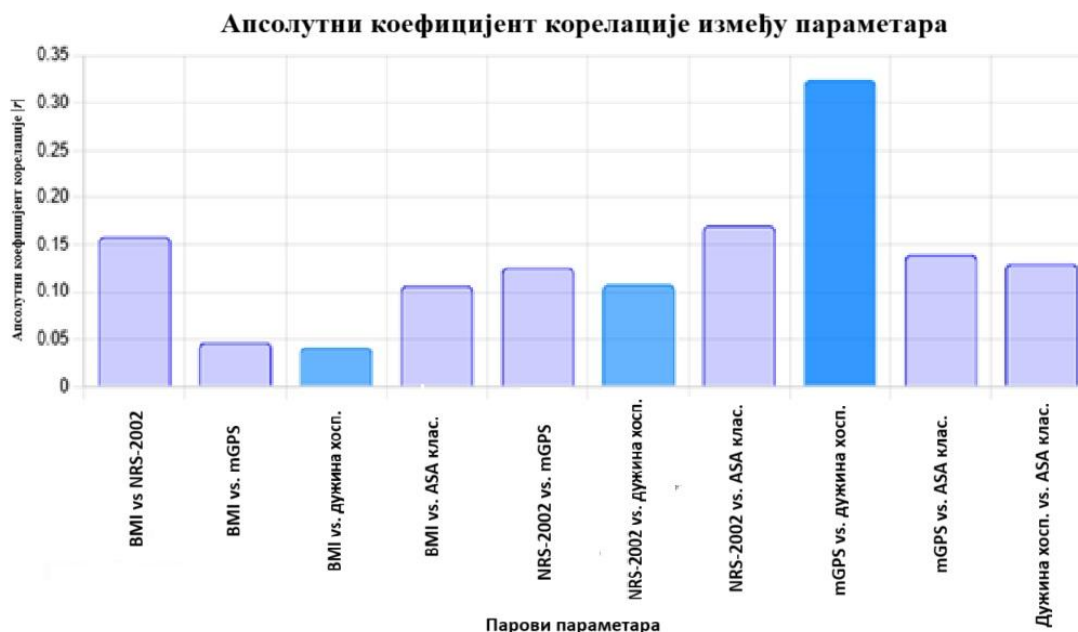
Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Vojnomedicinske akademije pod brojem 132/2025 od 25. septembra 2025. god.

## РЕЗУЛТАТИ

Tabela 1. - Parametri praćeni u studiji i njihove prosečne, minimalne i maksimalne vrednosti

Parametar	Srednja vrednost	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost
Broj ispitanika	50	/	/
Pol (M/Ž)	30/20	/	/
BMI	23.8	18.5	29.7
<i>NRS-2002</i>	2.1	0	4
<i>ASA</i> classification	1.9	1	3
<i>mGPS</i>	0.8	0	2
<i>Clavien-Dindo</i>	1.2	1	3
Dužina hospitalizacije (dani)	9.1	6	14

Tabela 2. - Visina stubova označava jačinu korelacije (veći  $|r|$  = jača veza). Tamnija boja označava statistički značajne veze.



Ovi rezultati ukazuju na sledeće veze:

- Postoji blaga pozitivna korelacija između BMI i *NRS 2002*, što može ukazivati na to da pacijenti sa višim BMI imaju veći nutritivni rizik.

- Najjača pozitivna korelacija je između *mGPS* i dužine boravka u bolnici (0,3239), što sugeriše da inflamatorni status može igrati ulogu u dužini boravka u bolnici.

o T-test za BMI i dužinu hospitalizacije

- T-statistika: 157,85

- *p*-vrednost:  $9,20 \times 10^{-120}$

- *p*-vrednost: <0,05

- Ovaj rezultat ukazuje na statistički značajnu vezu između BMI i dužine hospitalizacije (*p* < 0,05), iako koeficijent korelacije sugeriše slabu negativnu vezu.

o ANOVA test za *NRS 2002* i dužinu boravka u bolnici

- *F*-statistika: 2509,59

- *p*-vrednost:  $1,22 \times 10^{-71}$

- *p*-vrednost: <0,05

- Veoma značajna povezanost procenjenog nutritivnog rizika (*NRS-2002*) sa dužinom postoperativnog boravka, sa statističkom značajnošću.

### DISKUSIJA

Kolorektalni karcinom (KRK) je treći najčešći karcinom i četvrti najčešći uzrok smrti povezane sa malignitetom [8]. Nivo ishrane je veoma važan pokazatelj za predviđanje ishoda postoperativnog preživljavanja kod KRK, a kontrolni nutritivni status je uobičajeni kriterijum koji se koristi u praćenju lečenja [9]. U ovoj studiji smo pokazali da nutritivni status značajno utiče na postoperativni tok kod pacijenata sa KRK. Analiza podataka je ukazala na trend koji pokazuje da pacijenti sa višim nutritivnim rizikom (*NRS-2002*  $\geq 3$ ) imaju duži postoperativni boravak. Takođe, primećena je negativna korelacija između BMI i dužine hospitalizacije, što sugeriše da pacijenti sa nižim vrednostima BMI imaju sporiji postoperativni oporavak [10]. Rezultati ukazuju da niže vrednosti BMI, u rasponu neuhranjenosti, produžavaju dužinu postoperativnog oporavka.

Neke studije sugerišu da visok *mGPS* negativno utiče na preživljavanje kod pacijenata sa KRK. U meta-analizi, *Tsung-Hsien Wuje* pregledao postojeće dokaze o praktičnosti *mGPS*-a i potvrdio njegovu tačnost za predviđanje prognoze raka [11].

Sistemske inflamatorne odgovore pacijenata, mereno *mGPS* skalom, pokazalo je značajan uticaj na dužinu hospitalizacije, što ukazuje na važnost sistemskog inflamatornog odgovora u postoperativnom periodu. Pored toga, *ASA* klasifikacija je, takođe, bila u korelaciji sa dužinom hospitalizacije, pri čemu pacijenti sa višom *ASA* klasifikacijom imaju duži oporavak [12]. Pored toga, rezultati sličnih studija pokazali su da pacijenti sa izraženim inflamatornim odgovorom (povišen *CRP*, hipoalbuminemija) imaju povećan rizik od postoperativnih komplikacija i duži period oporavka [13]. Ovo je u skladu sa našim nalazima, gde su pacijenti sa višim *mGPS* skorom imali duži postoperativni oporavak.

Nutritivne intervencije, kao što je preoperativna oralna nutritivna suplementacija, pokazale su potencijal u skraćivanju vremena postoperativne hospitalizacije i smanjenju komplikacija, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima i preporukama *ESPEN* smernica [2].

Upoređujući rezultate naše studije sa dostupnom literaturom, primećuje se da su naši nalazi u skladu sa radovima koji naglašavaju važnost nutritivnog skrininga i intervencija. Studija sprovedena u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazala je da pacijenti sa malnutricijom imaju 30% duže vreme hospitalizacije i veću stopu postoperativnih komplikacija u poređenju sa pacijentima sa adekvatnim nutritivnim statusom [14]. Slično tome, studija iz Nemačke je ukazala da primena individualizovanog nutritivnog protokola može smanjiti postoperativne infekcije za 25% [15]. Ovi nalazi podržavaju važnost rane nutritivne intervencije, što potvrđuju i naši podaci.

### ZAKLJUČAK

Ovde se navodi da nutritivni status pacijenata sa kolorektalnim karcinomom igra ključnu ulogu u postoperativnom toku i ishodima lečenja. Rani skrining nutritivnog statusa i primena individualizovanih nutritivnih strategija mogu doprineti smanjenju postoperativnih komplikacija i bržem oporavku pacijenata.

Dalja istraživanja u smislu određivanja optimalnog trajanja preoperativne nutritivne terapije i primene personalizovanih nutritivnih intervencija su neophodna kako bi se dodatno poboljšali ishodi lečenja i kvalitet života pacijenata sa kolorektalnim karcinomom.

**LITERATURA:**

1. David GA Williams, Jeroen Molinger, Paul E Wischmeyer, The Malnourished Surgery Patient: A Silent Epidemic in Perioperative Outcomes?, *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019 Jun;32(3):405-411.
2. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S. et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2021 Jul;40(7):4745-4761.
3. T. Cederholm et al, ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition, *Clinical Nutrition*, Volume 36, Issue 1, February 2017, p49-64,
4. Deftereos I, Kiss N, Isenring E, Carter VM, Yeung JM. A systematic review of the effect of preoperative nutrition support on nutritional status and treatment outcomes in upper gastrointestinal cancer resection. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(8):1423-34.
5. Gupta A, Gupta E, Hilsden R, Hawel JD, Elnahas AI, Schlachta CM, Alkhamesi NA. Preoperative malnutrition in patients with colorectal cancer. *Can J Surg.* 2021 Nov 25;64(6):E621-E629.
6. Rossi S, Basso M, Strippoli A, Schinzari G, D'Argento E, Larocca M, et al, Are markers of systemic inflammation good prognostic indicators in colorectal cancer?, *Clinical Colorectal Cancer* (2017), 4-5.
7. Masano Sagawa et al. Worse Preoperative Status Based on Inflammation and Host Immunity Is a Risk Factor for Surgical Site Infections in Colorectal Cancer Surgery, *Journal of Nippon Medical School* Vol.84 No.5
8. Inés Mármol, Cristina Sánchez-de-Diego, Alberto Pradilla Dieste, Elena Cerrada, María Jesús Rodríguez Yoldi, Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer, *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18(1), 197;
9. Zhi Wang et al, Study on the correlation between controlling nutritional status score and clinical biochemical indicators in patients with colorectal cancer, *Helyon*, Volume 10, Issue 5e27202, March 2024
10. Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, Schlumpf R, Mühlebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2010 Jan;97(1):92-7.
11. Tsung-Hsien Wu, Yao-Te Tsai, Kuan-Yin Chen, Wing-Keen Yap, Chih-Wei Luan, Utility of High-Sensitivity Modified Glasgow Prognostic Score in Cancer Prognosis: A Systemic Review and Meta-Analysis, *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(2), 1318;
12. Fukatsu K. Role of nutrition in gastroenterological surgery. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019 Feb 25;3(2):160-168.
13. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, et al Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr.* 2014 Dec;33(6):929-36.
14. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003 Jun;22(3):321-36.
15. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Di Carlo V. Immunonutrition in gastric cancer surgical patients. *Nutrition.* 1998 Nov-Dec;14(11-12):831-5.

Autori izjavljaju da nemaju sukobe interesa.

UDK 616.98:578.834]:615.371.065

UDK 616.12-008.331.1

COBISS.SR-ID 1917685857

## UTICAJ INFEKCIJE VIRUSOM SARS-COV-2 19 I VAKCINACIJE PROTIV COVID-19 NA POJAVU HIPERTENZIJE

Teodora Filipović (1,4), Dalibor Perić (2,4), Natalija Jovanović (3,4)

(1) DOM ZDRAVLJA KUČEVO; (2) ZDRAVSTVENI CENTAR GNJILANE; (3) DOM ZDRAVLJA NIŠ; (4) MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U NIŠU

**Sažetak: Uvod:** Hipertenzija je jedan od najznačajnijih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti i vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svetu. Tokom pandemije COVID-19 primećeno je povećanje broja osoba sa novootkrivenom hipertenzijom, što ukazuje na moguću povezanost između infekcije SARS-CoV-2 virusom, imunološkog odgovora i vaskularnih promena. **Cilj rada:** Ispitati moguću povezanost između infekcije COVID-19, vakcinacije protiv SARS-CoV-2 i pojave hipertenzije kod odrasle populacije. **Materijal i metode:** Istraživanje je sprovedeno putem anonimnog upitnika koji je obuhvatio 203 ispitanika oba pola i sa tri starosne kategorije. Deskriptivno su analizirani faktori životnog stila, prethodna infekcija COVID-19, vakcinacioni status i pojava hipertenzije. **Rezultati:** Od ukupno 203 ispitanika, 72,9% je ženskog, a 27,1% muškog pola. COVID-19 infekciju je preležalo 144 ispitanika (70,9%), a 43 osobe (21,2%) su imale dijagnostikovano hipertenziju. Od tih 42, čak 17 osoba (40,5%) započelo je terapiju za hipertenziju unutar poslednjih 5 godina, posle preležane infekcije COVID-19. Vakcinisano je 59,1% ispitanika, a većina nije prijavila nuspojave. **Zaključak:** Rezultati ukazuju na statistički značajnu povezanost između COVID-19 infekcije i povećane incidence hipertenzije u postpandemijskom periodu ( $\chi^2 = 21,3$ ;  $p < 0,001$ ), dok vakcinacija protiv COVID 19 infekcije nije statsitički značajno povena sa novonastalom hipertenzijom.

**Cljučne reči:** COVID-19, hipertenzija, vakcinacija, SARS-CoV-2, kardiovaskularni rizik.

### UVOD

Hipertenzija (HTA) je najčešća hronična bolest savremenog društva i vodeći faktor rizika za razvoj koronarne bolesti srca, cerebrovaskularnih incidenata i hronične bubrežne bolesti [1]. Globalna pandemija COVID-19, uzrokovana virusom SARS-CoV-2, pokrenula je brojna istraživanja o uticaju infekcije na kardiovaskularni sistem. Mehanizmi uključuju upalne procese, endotelnu disfunkciju i disregulaciju renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) [2,3].

Tokom pandemije primećeno je da osobe koje su preležale COVID-19, čak i u blažoj formi, često razvijaju povišen krvni pritisak nakon nekoliko meseci [4]. Takođe, uloga vakcinacije u pojavi ili pogoršanju hipertenzije predmet je brojnih diskusija, iako većina podataka ukazuje da koristi vakcinacije značajno prevazilaze potencijalne rizike [5].

Dosadašnja istraživanja sugerišu da infekcija virusom SARS-CoV-2 može povećati rizik za nastanak nove hipertenzije ili pogoršanje postojeće, posebno kod hospitalizovanih pacijenata i osoba sa komorbiditetima. Studije koje ispituju efekat vakcinacije protiv COVID-19

pokazuju retke i uglavnom prolazne epizode povišenog krvnog pritiska, bez dokaza o trajnom uzroku hipertenzije. Ukupno, postoji značajan broj dokaza o povezanosti COVID-19 infekcije sa hipertenzijom, dok je uticaj vakcinacije još uvek slabo istražen i zahteva dalje dugoročne studije. U velikoj retrospektivnoj kohorti (~64.000 pacijenata) iz sistema Stony Brook Health System, nova dijagnoza hipertenzije je bila značajno veća kod hospitalizovanih COVID-19 pacijenata u odnosu na COVID-negativne kontrole (HR≈1,57; CI 1,35-1,81) i kod ne-hospitalizovanih inficiranih (HR≈1,42; CI 1,24-1,63) [6]. Rezultat ukazuje da infekcija može biti okidač za "new-onset" hipertenziju, naročito kod teže obolelih. U studiji Trimarco et.al. (2024) (7-godišnja kohorta, >200.000 odraslih) pokazano je da se incidenca nove hipertenzije povećala u periodu pandemije (2020-2022) sa ~2,11% na ~5,20% godišnje (RR = 2,46) u odnosu na pre-pandemijski period (2017-2019) [7]. To implicira da pandemija – uključujući i infekcije, ali moguće i indirektno faktore (stres, smanjena fizička aktivnost) – može doprineti porastu hipertenzije. U publikaciji Ebinger et.al. (2022) pokazano je da i kada su ljudi vakcinisani (≥3 doze mRNA vakcine) i dalje imaju povišen rizik

Adresa autora: Teodora Filipović, DOM ZDRAVLJA KUČEVO

E-mail: teodora.mitovska@gmail.com

Rad primljen: 22.12.2025. Rad prihvaćen: 25.03.2026.. Elektronska verzija objavljena: 22.04.2026.

od hospitalizacije ako imaju hipertenziju kao komorbiditet. Iako nije direktno o "nastanku" hipertenzije, studija potvrđuje da hipertenzija ostaje važan faktor lošeg ishoda kod COVID-19 [8]. Potencijalni mehanizmi uključuju: endotelna disfunkcija nakon SARS-CoV-2 infekcije, inflamacija, aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), povećana arterijska rigidnost. Studija Marozzi et. al. (2025) ukazuje na povećanu arterijsku rigidnost kod osoba nakon infekcije SARS-CoV-2 [9]. U pregledu relevantne literature može se zapaziti da postoji umereno do značajno utemeljeno istraživanje koje pokazuje da infekcija SARS-CoV-2 može biti povezana s povećanim rizikom za razvoj novih slučajeva hipertenzije, ili pogoršanjem postojećih slučajeva.

U pogledu uticaja vakcinacije protiv COVID-19 na pojavnost, odnosno pogoršanje hipertenzije, postoji meta-analiza koja je obuhvatila ~357.387 ispitanika i koja je pokazala da je oko 3,20% (95% CI: 1,62-6,21) ispitanika imalo neki oblik povišenja krvnog pritiska nakon vakcinacije protiv COVID-19. Udeo slučajeva koji su dostigli stadijum III hipertenzije ili hipertenzivne urgencije/emergencije bio je oko 0,6% (95% CI 0,1-5,1%) [10]. U istraživanju Syrigos et. al. (2022), 797 zdravstvenih radnika (prosek 48 godina) koji su primili BNT162b2 (Pfizer) su pratili svoj krvni pritisak nakon vakcinacije. Rezultati su pokazali da je sedam osoba imalo značajan porast pritiska (hipertenzija 2. ili 3. stepena) koji je bio prolazan i trajao 3-4 dana [11]. Studija Ecina i Okura (2024) ispituje novu hipertenziju ("new-onset") u vakcinisanim u poređenju sa nevakcinisanim kontrolama. Autori naglašavaju da se ne može sa sigurnošću pripisati samo vakcini, jer su ispitanici s hipertenzijom bili stariji, sa većim BMI, više komorbiditeta [12]. Iako postoje izveštaji o povećanju krvnog pritiska nakon vakcinacije, proces je redak, najčešće prolazan i trenutno nedovoljno istražen da bi se tvrdilo da vakcinacija značajno doprinosi pojavi hipertenzije u populaciji. Uporedna razmatranja dosadašnjih rezultata istraživanja u dostupnoj literaturi pokazuju da su istraživanja infekcije brojnija u pogledu broja ispitanika i vremenskog praćenja nego istraživanja vakcinacije u kontekstu hipertenzije. Kod infekcije je jasno da postoji povećan rizik za novu hipertenziju i pogoršanje već postojeće. U slučaju vakcinacije moguće su izuzetno retke epizode povišenja

krvnog pritiska, ali nema čvrstih dokaza da vakcina uzrokuje trajnu hipertenziju.

Na osnovu toga je u budućim istraživanjima neophodno usmeriti fokus na doprinos same infekcije u poređenju sa indirektnim faktorima pandemije (smanjena fizička aktivnost, povećani stres, promene u ishrani) kod porasta hipertenzije. Dodatno treba utvrditi da li postoji specifična pop-subpopulacija kod koje vakcinacija (npr. osobe sa već postojećom hipertenzijom) ima značajniji uticaj na hipertenziju. Takođe, potrebna su longitudinalna istraživanja koja će pratiti krvni pritisak pre vakcinacije, neposredno nakon i kroz duže praćenje (meseci/godine), utvrditi koja je uloga imunoinflamacije, endotelne disfunkcije, RAAS-aktivacije, promena vaskularne funkcije nakon infekcije i/ili vakcinacije.

#### CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja bio je da se analizira potencijalna povezanost između COVID-19 infekcije, vakcinacije protiv SARS-CoV-2 i pojave hipertenzije kod odraslih osoba, uz procenu dodatnih faktora rizika (pol, starost, pušenje, fizička aktivnost, ishrana).

#### MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno tokom 2025. godine na uzorku od 203 ispitanika. Upitnik je obuhvatio 25 pitanja koja se odnose na sociodemografske karakteristike, navike u ishrani, fizičku aktivnost, pušenje, konzumiranje alkohola, kao i podatke o COVID-19 infekciji i vakcinaciji. Analiza je urađena deskriptivno, pomoću procentualne distribucije i uz pomoć testiranja hipoteza. Poseban akcenat stavljen je na ispitanike sa hipertenzijom, datum početka terapije i eventualnu povezanost sa preležanim COVID-19. - Podaci su obrađeni deskriptivno i analitički u programu SPSS v.26. Testiranje statističke značajnosti sprovedeno je pomoću hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) testa za promenljive po kategorijama. Statistička značajnost je prihvaćena za vrednosti  $p < 0,05$ .

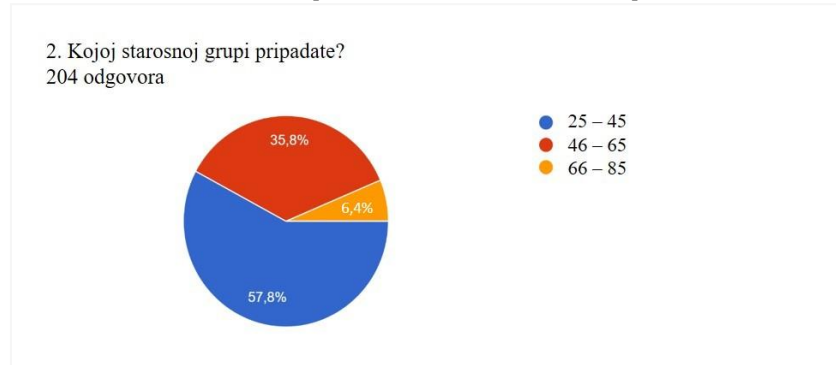
**Vakcinacija protiv COVID-19 i hipertenzija - starosna dob i hipertenzija.** Iako srednje vrednosti starosti nisu bile dostupne za svaku grupu, preliminarna analiza pokazuje da je hipertenzija češća u srednjoj starosnoj kategoriji (> 45 godina).

## REZULTATI

Starosna struktura ispitanika (Grafikon 1): Od 203 ispitanika, najbrojnija je mlađa populacija od 25–45 godina (57,6%), srednja

starosna kategorija od 46 do 65 godina je bila zastupljena sa 35,8%, starija populacija od 66 do 85 godina je bila najmanje zastupljena sa 6,4%.

**Grafikon 1.** Raspodela starosne strukture ispitanika



### Polna struktura i hipertenzija

Postoji dominacija ženskog pola, 148 (72,9%) ispitanica, dok je bilo skoro 3 puta manje muškaraca -55 (27,1%). Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti hipertenzije između muškaraca i žena ( $p > 0,05$ ).

#### Životne navike (Tabela 1.)

Pušenje je prisutno kod manjeg broja ispitanika-30,5% ispitanika, dok alkohol konzumira nešto manje od polovine ispitanika - 47,3%. Većina ispitanika ima umerenu fizičku aktivnost (3–4 puta nedeljno ili svakodnevno 73,4%, što je ohrabrući podatak u smislu kardiovaskularne prevencije.

**Tabela 1.** Navike i faktori rizika

Navika	Da (%)	Ne (%)
Pušenje	30,5	69,5
Konzumacija alkohola	47,3	52,7
Redovna fizička aktivnost	73,4	26,6

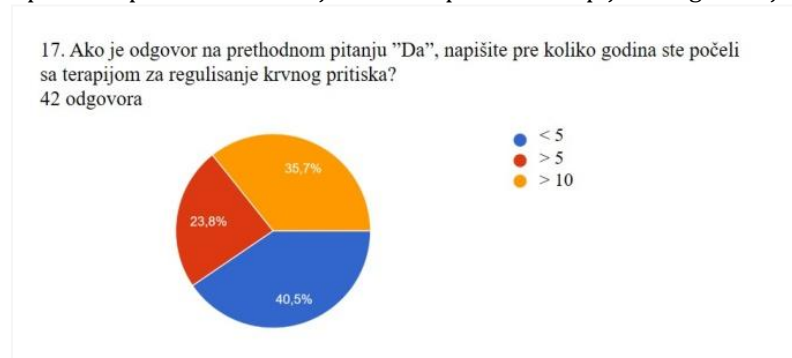
### Ishrana i antropometrijski podaci

Najveći broj ispitanika svakodnevno konzumira povrće (88,2%) i voće (65%), U pogledu telesne mase, 33% ima telesnu težinu 71–90 kg, a predgojazni i gojazni (> 90 kg) čine 45,3%. BMI nije izračunavan, kao ni obim struka, marker abdominalne gojaznosti.

### Hipertenzija i porodična anamneza

Hipertenziju ima 43 ispitanika (21,2%), dok je porodična anamneza za hipertenziju pozitivna kod 68,5%. Od obolelih sa hipertenzijom 43 (100%) njih 17 (40,5%) koristi terapiju u skorije vreme (do 5 godina) a 35,7% se leči medikamentozno više od 10 godina (Grafikon 2.).

**Grafikon 2.** Raspodela ispitanika u funkciji vremena početka terapije za regulisanje krvnog pritiska



### COVID-19 infekcija i hipertenzija

COVID-19 infekciju preležalo je 144 ispitanika (70,9%), dok je samo 13 (9,0%) imalo teži oblik bolesti. Hospitalizovana su samo 4 ispitanika. Od 43 hipertenzivnih bolesnika (100%) njih 17 (40,5%) sa novootkrivenom hipertenzijom posle preležanog COVID-19, što ukazuje na moguću povezanost (Tabela 2). Posebno je značajno da je 40,5% hipertoničara započelo terapiju posle pandemije

**Tabela 2.** Povezanost COVID-19 infekcije i HTA

Parametar	Broj ispitanika	%
Preležali COVID-19	144	70,9
HTA ukupno	43	21,2
HTA de novo i COVID+	17	8,4

Statistički značajna povezanost između preležane COVID-19 infekcije i prisustva hipertenzije je analizirana putem  $\chi^2$  testa: povezanost COVID-19 infekcije i pojave hipertenzije. Kontingenciona tabela (COVID +/- x HTA +/-) pokazala je značajnu korelaciju:

$\chi^2 = 21,3$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,001$ , što ukazuje da su osobe koje su preležale COVID-19 značajno češće imale novonastalu i započeli su lečenje posle pandemijehipertenziju u odnosu na one koje nisu bile inficirane (Tabela 3).

**Tabela 3.** Kontingenciona tabela

	Hipertenzija (+)	Hipertenzija (-)	Ukupno
COVID-19 preležali	43	101	144
Nisu imali COVID-19	0	59	59
Ukupno	43	160	203

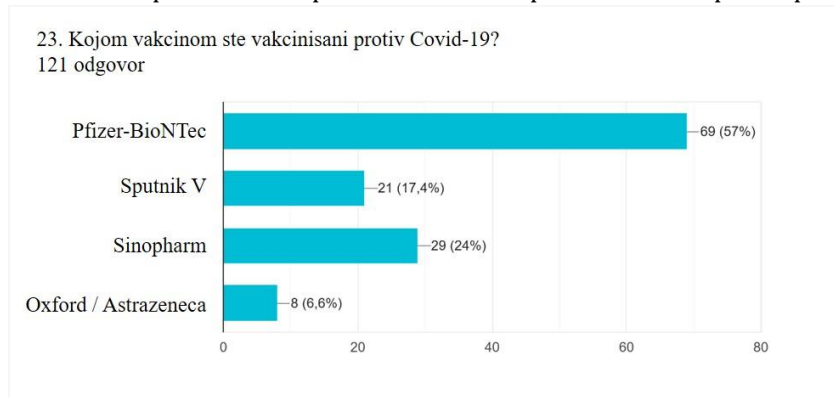
(Ovde se uključuje i 17 novootkrivenih sa COVID-19, jer svi HTA + su u ovom redu.)

Postoji statistički značajna povezanost između COVID-19 infekcije i novootkrivene hipertenzije ( $p < 0.001$ ).

### Vakcinacija i nuspojave

Vakcinisano je 59,1% ispitanika (120 osoba), najčešće Pfizer vakcinom (56,7%). Nuspojave su zabeležene kod samo 8,3%, najčešće blage prirode (umor, bol na mestu uboda).

**Grafikon 3.** Grafički prikaz udela aplikovanih vakcina protiv Covid-19 prema proizvođaču



### Povezanost vakcinacije i hipertenzije

Poređenje vakcinisanih ( $n = 120$ ) i nevakcinisanih ( $n = 83$ ) ispitanika pokazalo je da nema značajne razlike u učestalosti hipertenzije ( $\chi^2 \approx 0,33$ ;  $p > 0,5$ ). Dobijeni rezultat potvrđuje da vakcinacija ne utiče značajno na pojavu povišenog krvnog pritiska u ispitivanoj populaciji (Tabela 4).

**Tabela 4.** Kontingenciona tabela (pretpostavljena iz teksta)

	HTA (+)	HTA (-)	Ukupno
Vakcinisani	26	94	120
Nevakcinisani	17	66	83
Ukupno	43	160	203

(Distribucija procenjena prema proporcijama; nije bilo razlike u učestalosti nuspojava.)

Pol i starost nisu mogli biti analizirani numerički.

## DISKUSIJA

Rezultati ukazuju na to da postoji statistički značajna veza između preležane COVID-19 infekcije i pojave hipertenzije odnosno novonastale arterijske hipertenzije (varijabla pojava hipertenzije pre manje od 5 godina). To se poklapa sa rezultatima drugih istraživanja koja navode da virus SARS-CoV-2 utiče na ACE2 receptore, izazivajući endotelnu disfunkciju i povišenje krvnog pritiska [13,14]. Posebno je značajno da je 40,5% hipertoničara započelo terapiju posle pandemije, što je statistički značajno i može ukazivati na post-COVID hipertenziju. Većina ispitanika iz grupe novonastale post COVID hipertenzije imala je blaži oblik bolesti, što sugerise da i subklinička oštećenja mogu imati dugoročne posledice [15]. Vakcinacija, prema podacima ankete, nije imala statistički značajan uticaj na pojavu hipertenzije - većina vakcinisanih nije prijavila nuspojave, niti je zabeležen porast pritiska nakon imunizacije. To je u skladu sa publikovanim metaanalizama koje pokazuju da vakcine protiv COVID-19 ne povećavaju rizik za HTA [16,17]. Rezultati sprovedenog istraživanja ukazuju na jasnu tendenciju povećane učestalosti novootkrivene hipertenzije u periodu nakon pandemije COVID-19. Činjenica da je 40% ispitanika sa hipertenzijom započelo terapiju u poslednjih pet godina, a da su svi imali preležanu COVID-19 infekciju, podržava hipotezu o mogućoj patofiziološkoj vezi između SARS-CoV-2 i dugoročnih promena vaskularne funkcije. Ovaj nalaz je u skladu sa sve većim brojem studija koje potvrđuju da infekcija može izazvati trajne promene u regulaciji krvnog pritiska, uključujući inflamaciju endotela, oštećenje ACE2 receptora, aktivaciju RAAS sistema, povećanje arterijske rigidnosti i autonomnu disfunkciju. Ovakvi nalazi podržavaju koncept tzv. "tihog oštećenja endotela", gde virus izaziva subklinička oštećenja koja se manifestuju tek nakon određenog vremena. Dodatno, istraživanja ukazuju da post-COVID sindrom može uključiti autonomnu disregulaciju, koju karakterišu varijacije krvnog pritiska, palpitacije i tahikardija, što takođe može doprineti razvoju hipertenzije. U pogledu vakcinacije, naši podaci ukazuju da u populaciji ispitanika nije zabeležen značajniji porast hipertenzije nakon imunizacije. Ovo je u skladu sa većinom publikovanih metaanaliza koje pokazuju da su epizode povišenog krvnog pritiska nakon vakcinacije najčešće prolazne, blage i bez dugoročnih posledica. Posebno treba

istaći i značajan uticaj životnih navika i antropometrijskih faktora. U našem uzorku gojaznost je bila učestala, a fizička aktivnost prisutna kod većine, ali često samo umerenog intenziteta. Ovi parametri, zajedno sa pozitivnom porodičnom anamnezom, poznati su rizični faktori za hipertenziju i mogu delimično doprineti objašnjenju porasta prevalencije, posebno u periodima smanjene fizičke aktivnosti i povećanog stresa tokom pandemije. Kada se svi faktori sagledaju u celini, moguće je pretpostaviti da je kod mnogih osoba došlo do kombinovanog efekta infekcije, stresa, promenjenih životnih navika i već postojeće predispozicije, što je potencijalno dovelo do manifestacije hipertenzije. Nalazi našeg istraživanja dopunjuju postojeću literaturu i ukazuju na potrebu za daljim multidisciplinarnim pristupom, uključujući kardiološku, endokrinološku i imunološku perspektivu.

## ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju da postoji statistički značajna povezanost između preležane COVID-19 infekcije i povećane učestalosti novootkrivene hipertenzije u postpandemijskom periodu. Kod značajnog broja ispitanika hipertenzija se javila nakon 2020. godine, što vremenski korespondira sa pandemijom i potvrđuje nalaze iz međunarodnih istraživanja o dugoročnim kardiovaskularnim posledicama infekcije SARS-CoV-2. Po našim rezultatima, vakcinacije nema ulogu u nastanku hipertenzije. Ovi rezultati su u skladu sa aktuelnim dokazima koji ukazuju da je rizik od hipertenzije povezan sa vakcinacijom nizak i najčešće prolazan. U kontekstu faktora rizika, prisustvo gojaznosti, pozitivne porodične anamneze i nezdravih životnih navika poput pušenja i povećanog unosa alkohola, kao što je odavno poznato, mogu dodatno doprinosti pojavi hipertenzije. Sveukupno, podaci ukazuju da je COVID-19 infekcija značajan zdravstveni događaj koji kod predisponiranih osoba može ubrzati ili precipirati pojavu hipertenzije. Neophodna su dalja, obimnija i longitudinalna istraživanja kako bi se preciznije definisale veze između virusne infekcije, imunološkog odgovora, vaskularne regulacije i dugoročnih kardiovaskularnih ishoda.

Zahvalnica: Autori zahvaljuju Gordani Mundrić, profesoru engleskog jezika i književnosti na lekturi engleske verzije rukopisa.

**LITERATURA:**

1. WHO. Hypertension fact sheet. World Health Organization; 2023.
2. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: Implications for risk assessment. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1792–1801.
3. South AM, Brady TM, Flynn JT, ACE2, COVID-19, and hypertension: What is the connection? *Hypertension*. 2020;76(1):16–23.
4. Teymourzadeh A, Abramov D, Norouzi S, Grewal D, Heidari-Bateni G, Infection to hypertension: a review of postCOVID-19 new-onset hypertension prevalence and potential underlying mechanisms, 2025; *Front. Cardiovasc. Med*. 12:1609768.
5. Beladiya J, Kumar A, Vasava Y, Parmar K, Patel D, Patel S, Dholakia S, Sheth D, Boddu SHS, Patel C. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis of controlled and randomized clinical trials. *Rev Med Virol*. 2024;34(1):e2507.
6. Boparai MS, Gordon J, Bajrami S, Alamuri T, Lee R, Duong TQ. Incidence and risk factors of new-onset hypertension up to 3 years post SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep*. 2025;15(1):28728.
7. Trimarco V, Izzo R, Pacella D, Trama U, Manzi MV, Lombardi A, Piccinocchi R, Gallo P, Esposito G, Piccinocchi G, Lembo M, Morisco C, Rozza F, Santulli G, Trimarco B. Incidence of new-onset hypertension before, during, and after the COVID-19 pandemic: A 7-year longitudinal cohort study in a large population. *BMC Med*. 2024;22(1):127.
8. Ebinger J.E, Driver M, Joung S, Tran T, Barajas D, Wu M, et al. Hypertension and Excess Risk for Severe COVID-19 Illness Despite Booster Vaccination, *Hypertension*. 2022;79(10):132-134.
9. Marozzi, M.S., Fucile, I., Panettieri, I. et al. COVID-19 induces greater difficulty in blood pressure control due to increased arterial stiffness. *Intern Emerg Med*. 2025; PMID: 41191289.
10. Angeli F, Rebaldi G, Trapasso M, Santilli G, Zappa M, Verdecchia P. Blood Pressure Increase following COVID-19 Vaccination: A Systematic Overview and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(5):150.
11. Syrigos N, Kollias A, Grapsa D, Fyta E, Kyriakoulis KG, Vathiotis I, Kotteas E, Syrigou E. Significant Increase in Blood Pressure Following BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination among Healthcare Workers: A Rare Event. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(5):745.
12. Ecin SM, Okur T. The relationship between hypertension and COVID-19 vaccine in the long term and occupational evaluation. *Acta Medica*. 2024;55(4):255-261.
13. Lanza K, Perez LG, Costa LB, Cordeiro TM, Palmeira VA, Ribeiro VT, et al. Covid-19: The renin-angiotensin system imbalance hypothesis. *Clin Sci (Lond)*. 2020;134(11):1259-1264.
14. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022 Mar;28(3):583-590.
15. Tsampasian V, Back M, Bernardi M, Cavarretta E, Dębski M, Gati S, et al. Cardiovascular disease as part of Long COVID: a systematic review, *European Journal of Preventive Cardiology*. 2025;32(6):485–498.
16. Azami P, Vafa RG, Heydarzadeh R, et al. Evaluation of blood pressure variation in recovered COVID-19 patients at one-year follow-up: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24:240.
17. Buso G, Agabiti-Rosei C, Muiasan ML. The relationship between COVID-19 vaccines and increased blood pressure: A word of caution. *Eur J Intern Med*. 2023;111:27-29.

**Doprinos autora:**

Koncept i dizajn: Teodora Filipović i Dalibor Perić.  
 Prikupljanje podataka: Teodora Filipović i Dalibor Perić.  
 Statistička analiza: Dalibor Perić.  
 Interpretacija podataka: Teodora Filipović.  
 Nacrt rukopisa: Teodora Filipović.  
 Kritička revizija i konačno odobrenje rukopisa: Teodora Filipović, Dalibor Perić i Natalija Jovanović.

UDK 618.2-053.6(497.11)"2007"  
UDK 618.2-053.6(497.11)"2025"  
COBISS.SR-ID 191795721

## KOMPARATIVNA ANALIZA TRUDNOĆA ADOLESCENTKINJA ZAVRŠENIH POROĐAJEM U ZAJEČARSKOM PORODILIŠTU 2007. I 2025. GODINE

Vera Najdanović Mandić

ORDINACIJA „HARMONY, ZAJEČAR, SRBIJA

**Sažetak:** Uvod: Adolescencija (*lat. Adolescere* znači „postati zreo, sazreti“) traje od 10 do 19 god. prema određenju Svetske zdravstvene organizacije. Adolescentna trudnoća predstavlja značajan medicinski i socijalni izazov. Cilj rada je da uporedi epidemiološke parametre i perinatalne ishode u zaječarskom porodilištu u razmaku od 18 godina, preciznije analiza i poređenje učestalosti i ishoda porođaja kod adolescentkinja u Zaječaru i da pokaže učestalost porođaja adolescentnih trudnica, telesnu težinu novorođenčadi, način završavanja porođaja i zaposlenost adolescentnih majki 2007. god. u odnosu na 2025. god. u Zaječaru. METODE: retrospektivna analiza porođajnog protokola i istorija bolesti porođenih žena u Ginekološko-Akušerskom (GA) odeljenju Zdravstvenog centra (ZC) Zaječar i statistička analiza podataka. Rezultati rada nam govore da se broj porođaja skoro prepolovio od 2007. do 2025. godine sa 555 na 298 dok se broj adolescentnih porodilja takođe smanjio sa 46 (8,29%) 2007. godine na 11 (3,69%) 2025. godine što je statistički značajno ( $\chi^2=4.72$ ;  $p=0.029$ ). Najveći broj novorođenčadi naših adolescentkinja 2007. god. je eutrofično 39 (84,78%) sa srednjom telesnom masom 2850 grama $\pm$ 410, dok su 2025. godine sva novorođenčad eutrofična, sa telesnom masom 3100grama $\pm$ 350g, ali bez statistički značajne razlike ( $t=1.41$ ,  $p=0.16$ ). U oba vremenska perioda, porođaji su uglavnom bili vaginalni, mada je učestalost carskog reza veća u 2025, ali bez statističke značajnosti ( $\chi^2=1.56$ ;  $p=0.21$ ). Adolescentkinje su pretežno nezaposlene i pre i sada. Zaključak. Komparativnom analizom se zaključuje se da je učešće adolescentnih porođaja od 2007 bilo 8,28% u komparaciji sa 2025 godinom 3,69% statistički značajno smanjeno ( $\chi^2=4.72$ ;  $p=0.029$ ). Nije dokazana statistički značajna razlika u porođajnoj težini ( $t=1.41$ ;  $p=0.16$ ). Učestalost carskog reza je veća u 2025, ali bez statističke značajnosti ( $\chi^2=1.56$ ;  $p=0.21$ ). U oba vremenska perioda, 2007. i 2025. godine adolescentkinje su nezaposlene i ekonomski zavisne. Jedan od velikih zadataka koji stoje pred ginekolozima-akušerima je identifikovati adolescente u riziku i prevenirati ponašanje koje dovodi do neočekivane trudnoće. Neophodan je dalji rad na primarnoj prevenciji u lokalnim sredinama istočne Srbije.

**Ključne reči:** adolescentska trudnoća, porođaj, vaginalni porođaj, carski rez, eutrofično novorođenče, porođajna masa, reproduktivno zdravlje

### Uvod

Adolescencija (*lat. Adolescere* znači „postati zreo, sazreti“) kakvu danas znamo rezultat je fizičkog, fiziološkog i psihološkog razvoja kao i socijalnih i kulturnih uslova sredine. Traje od 10 do 19 godine prema određenju Svetske zdravstvene organizacije iz 1980. godine (1). Sve ranija fizička zrelost, praćena ranim seksualnim iskustvom i nekorišćenje kontraceptivnih sredstava dovode do slučajne, neplanirane i neželjene trudnoće (2). Za bezbedno materinstvo pored fizičke sposobnosti, koju imaju starije adolescentkinje, neophodna je i emocionalna stabilnost, zrelost i iskustvo (3).

Trudnoće adolescentkinja su globalni problem javnog zdravlja. Od 2019. god.

adolescentkinje uzrasta 15-19 god. u zemljama sa niskim i srednjim prihodima imale su procenjenih 21 milion trudnoća svake god. što je rezultiralo sa 12 miliona porođaja, dok se 55% neželjenih trudnoća završava sa pobačajima, koji su često nebezbedni. Majke adolescentkinje suočavaju se sa većim rizikom od eklampsije, puerperalnog endometritisa i sistemskih infekcija nego žene uzrasta 20-24 god. a bebe adolescentnih majki suočavaju se sa većim rizikom od male porođajne težine, prevremenog porođaja i teškog neonatalnog stanja. Podaci o porođajima među devojkicama uzrasta 10-14 god. postaju sve dostupniji. Globalno, stopa rađanja kod devojkica uzrasta 10-14 god. u 2023. god. procenjena je na 1,5 na 1000 žena, sa višim stopama u podsaharskoj Africi i Latinskoj Americi i Karibima. Sprečavanje trudnoće među

adolescentima i smrtnosti i morbiditeta povezanih sa trudnoćom su temeljni za postizanje pozitivnih zdravstvenih ishoda tokom celog životnog veka i imperativ za postizanje ciljeva održivog razvoja u vezi sa zdravljem majki i novorođenčadi. (4,5,6). **Cilj rada: Analiza i poređenje učestalosti i ishoda porođaja kod adolescentkinja u Zaječaru u dva vremenska perioda odnosno da** pokaže učestalost porođaja adolescentnih trudnica, telesnu masu novorođenčadi, način završavanja porođaja i zaposlenost adolescentnih majki 2007. god. verzus 2025. godina. u Zaječaru.

#### ISPITANICE I METODE

Istraživanje je dizajnirano kao komparativna, retrospektivna studija. Podaci su prikupljeni iz porođajnog protokola porodilišta istorija bolesti

porođenih žena u GA odeljenju ZC Zaječar 2007. i 2025. godinu. Analizirani su: ukupan broj porođaja, starost majke, način završetka porođaja i telesna masa novorođenčeta. Statistička obrada urađena je u programu SPSS, primenom Hi-kvadrat testa za atributivne kategoričke varijable i Studentovog t-testa za nezavisne uzorke. Retrospektivnom analizom porođajnog protokola i istorija bolesti porođenih žena u GA odeljenju ZC Zaječar ustanovili smo da je u 2007. god. od 555 porodilja, 46 bilo adolescentnog uzrasta od 14 do 19 god. dok je u 2025. god. od 298 porodilja, samo 11 bilo tog uzrasta.

#### REZULTATI

**Tabela 1:** Učestalost i paritet porođenih žena u GA odeljenju u ZC Zaječar u 2007. god.

God. života \ Paritet	Paritet							Ukupno
	I	II	III	IV	V	VI	VII	
14 -19 god. Adolescentkinje	40	6	/	/	/	/	/	46
20 - 34 god. Optimalan period rađanja	233	175	26	12	2	2	/	450
35 - 45 god. Starije porodilje	15	20	13	9	1	/	1	59
Svega	288	201	39	21	3	2	1	555

U 2007. god. u GA odeljenju ZC Zaječar, ukupno je bilo 555 porođaja. Najveći broj žena, njih 450 (81,08%), porađalo se između 20 i 34 god. tj. u optimalnom životnom dobu. Dominiraju prvorođke 288 (51,89%) i drugorođke 201 (36,22%). Starijih porodilja ima

59 (10,63%), uglavnom drugorođke 20 (33,89%). Najstarija prvorođka je imala 42 god. a najstarije porođene žene su imale 45 god. (četvrto i sedmorotka). U adolescentnom uzrastu bilo je 46 (8,29%) porodilja.

**Tabela 2:** Učestalost i paritet porođenih žena u GA odeljenju u ZC Zaječar u 2025. god.

Godine života \ Paritet	Paritet								Ukupno
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	
14 -19 god. Adolescentkinje	10	1	/	/	/	/	/	/	11
20 - 34 god. Optimalan period rađanja	112	77	21	5	5	/	2	1	223
35 - 46 god. Starije porodilje	16	25	13	6	2	1	1	/	64
Svega	138	103	34	11	7	1	3	1	298

U 2025. god. u GA odeljenju ZC Zaječar, ukupno je bilo 298 porođaja. Najveći broj žena, njih 223 (74,83%), porođalo se između 20 i 34 god. tj. u optimalnom životnom dobu. Dominiraju prvoročke 138 (46,31%) i

drugoročke 103 (34,56%). Starijih porođilja ima 64 (21,48%), uglavnom drugoročki 25 (39,06%). Najstarija prvoročka je imala 44 god. a najstarija porođena žena je imala 46 god. (trećeročka). U adolescentnom uzrastu je 11 (3,69%) porođilja.

**Tabela 3:** Starost i paritet adolescentnih porođilja u GA odeljenju ZC Zaječar u 2007. g.

God. života Paritet	14	15	16	17	18	19	Ukupno
I	1	3	2	8	6	20	40
II	/	/	/	1	2	3	6
Σ	1	3	2	9	8	23	46

U 2007. god. adolescentnih porođilja je bilo 46 (8,28%). Najmlađa je imala 14 god. Najviše je bilo devetnaestogodišnjakinja 23

(50%). Prvi put se porođalo 40, a 6 je bilo drugoročki.

**Tabela 4:** Starost i paritet adolescentnih porođilja u GA odeljenju ZC Zaječar u 2025. g.

God. života Paritet	14	15	16	17	18	19	ukupno
I	/	/	/	1	4	5	10
II	/	/	/	/	1	/	1

U 2025. god. adolescentnih porođilja je 11 (3,69%). Najmlađa ima 17 god. Prvi put se porođalo 10, a samo jedna je drugoročka sa 18 god.

Broj porođaja se skoro prepolovio od 2007. do 2025. god. sa 555 na 298 dok se broj adolescentnih porođilja takođe smanjio sa 46 (8,29%) 2007. god. na 11 (3,69%) 2025. god, što je statistički značajno ( $\chi^2=4.72$ ;  $p=0.029$ ).

**Tabela 5:** Prikaz telesne mase novorođenčadi adolescentnih majki porođenih u GA odeljenju ZC Zaječar u 2007. god.

God. života Telesna težina	14	15	16	17	18	19	Ukupno
1000 - 1499 gr	/	/	1	1	/	/	2
1500 - 2499 gr	1	1	/	1	/	2	5
2500 - 3999 gr	/	2	1	7	8	21	39
≥ 4000 gr	/	/	/	/	/	/	/
Σvera	1	3	2	9	8	23	46

Novorođenčad prema telesnoj masi, delimo na onu koja su: normalne mase (2500 - 3999 grama.), niske porođajne mase (1500 - 2499 grama), vrlo niske porođajne mase (1000 - 1499 grama), i makrosomna (preko 4000 grama). (5). Porođajna masa deteta je pokazatelj ne samo zdravlja majke i njene uhranjenosti, već i prognostički faktor novorođenčeta za preživljavanje, rast, zdrav život i psihosocijalni razvoj.

Na našem uzorku iz 2007. god. 39 (84,78%) novorođene dece je eutrofično, mase od 2500 do 3999 grama. Niske porođajne mase

je 5 (10,87%) novorođenčadi, a vrlo niske porođajne mase 2 (4,35%). U 2025. god. svih 11 novorođenčadi je bilo eutrofično. Najveći broj novorođenčadi naših adolescentkinja 2007. god. je eutrofično 39 (84,78%) sa srednjom telesnom masom 2850grama  $\pm$  410, dok su 2025. god. sva novorođenčad eutrofična, sa telesnom masom 3100grama  $\pm$  350g, ali bez statistički značajne razlike ( $t = 1.41$ ,  $p = 0.16$ ). Naš uzorak je previše mali da bi se dokazalo važeće mišljenje u zvaničnoj literaturi da su novorođenčad adolescentkinja niske porođajne mase.

**Tabela 6:** Način završetka porođaja kod adolescentnih trudnica u GA odeljenju ZC Zaječar u 2007. god.

GODINE ŽIVOTA/ /NAČIN POROĐAJA	14	15	16	17	18	19	Ukupno
Vaginalni porođaj	1	2	1	9	4	20	37
Carski rez	/	1	1	/	4	3	9
Svega	1	3	2	9	8	23	46

U 2007. god. vaginalnim putem se porođalo 37 adolescentkinja (80,43%) dok je kod 9 adolescentkinja (19,57%) urađen carski

rez. U kontrolnoj grupi starijih od 19 godina procenat carskih rezova je veći, 170 je imalo carski rez (30,63%).

**Tabela 7:** Način završetka porođaja kod adolescentnih trudnica u GA odeljenju ZC Zaječar u 2025. god.

God. života	17	18	19	Ukupno
Način porođaja				
Vag. porođaj	1	3	3	7
Carski rez	/	2	2	4
Svega	1	5	5	11

U 2025. god. vaginalnim putem se porođalo 7 (63,64%) adolescentkinja dok je kod 4 (36,36%) urađen carski rez. U kontrolnoj grupi, procenat carskih rezova je veći 53,02%. Od 11 novorođenčadi 7 je devojčica i 4 dečaka. U

oba vremenska perioda, porođaji su uglavnom bili vaginalni, mada je učestalost carskog reza veća u 2025, ali bez statističke značajnosti ( $\chi^2 = 1.56$ ;  $p = 0.21$ ).

**Tabela 8:** Uporedni pregled kategorije osiguranja i zaposlenosti kod adolescentkinja i kontrolne grupe ostalih porođenih žena u GA odeljenju ZC Zaječar u 2007. god.

Ispitanice	Adolescentkinje	Kontrolna grupa	Ukupno
Vid osiguranja			
Nezaposleno lice	26	150	176
Radnik	2	182	184
Član porodice radnika	13	121	134
Član porodice penzionera	/	2	2
Poljoprivredni proizvođač	3	30	33
Samostalna delatnost	/	14	14
Izbeglice	/	5	5
Privatno lice	2	5	7
Ukupno	46	509	555

Najveći broj adolescentkinja je nezaposleno ili izdržavano lice, dok je u kontrolnoj grupi broj zaposlenih znatno veći. Trudnoća i porođaj adolescentkinja znatno smanjuje mogućnost njihovog obrazovanja i završetka školovanja a posledično i mogućnost da se zaposle. Sve ovo doprinosi njihovom nižem socijalno-ekonomskom statusu, a samim tim i nižem standardu. Ovo, kao i neželjena trudnoća, utiče na adolescentkinje da, češće nego žene u kontrolnoj grupi, ostave svoju novorođenčad u porodilištu. U 2025. god. od 11 porođenih trudnica adolescentnog uzrasta, jedna je bila još uvek učenica, 6 je bilo na zavodu za zapošljavanje i 4 su bile osigurane preko članova porodice.

### DISKUSIJA

Rezultati ukazuju na značajan trend smanjenja adolescentnih porođaja u Zaječaru, što se može pripisati boljoj edukaciji i dostupnosti kontracepcije, u skladu sa globalnim trendovima i podacima World Health Organization [4]. Od 1999. do 2003. god. u GA odeljenju ZC Zaječar procenat carskih rezova kod adolescentkinja je 13,54% što je manje od našeg procenta u 2007. god. (3)

Ipak, veća stopa carskih rezova u 2025. godini, slično nalazima Tomića et al. [8], odražava savremene trendove u medicini i defanzivno akušerstvo kod mladih prvorođki. Veća telesna masa beba u novijem uzorku sugeriše bolji kvalitet prenatalne nege i ishrane trudnica u poređenju sa periodom od pre dve decenije [5,6].

U regionalnim studijama (Kosovska Mitrovica, Zemun) takođe se beleži pad učestalosti, ali varijabilnost u zavisnosti od socio-ekonomskih uslova. U Kosovskoj Mitrovici, za 10 godina od 2000. god. do 2009. god. bilo je 6.335 porođaja i 396 (6.2%) adolescentnih porodilja životne dobi od 12 do 19 god. (7).

U Zemunu od januara 2016. god. do decembra 2022. god. bilo je 124 porodilja adolescentnog uzrasta, tj 1% u odnosu na ukupan broj porođaja. (8)

Socio-ekonomski faktori ostaju ključni – adolescentkinje su uglavnom nezaposlene i ekonomski zavisne.

Iako je uočen trend veće telesne mase novorođenčadi, razlika nije statistički značajna, što je posledica malog uzorka. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ [9], uočavaju se značajne promene u reproduktivnim trendovima u Srbiji u periodu od 2007. do 2023/2024. godine. Naime, u periodu od 2007. do 2023/2024: je smanjen ukupan broj porođaja za 14,70% ali ne tako drastično kao u Zaječaru od 2007. do 2025. god. za 46,31%. Ali broj adolescentnih porođaja je u celoj Srbiji od 2007 do 2024 smanjen od 6,5% na 3,8%, na oko polovine ili 51,1%, dok je smanjenje značajno veća za oko 3/4 ili 76,1% u Zaječaru. U podacima Batuta je takođe smanjena mrtvorodenost (opšta) ali rizici u adolescentnim trudnoćama i dalje ostaju veći a niska porođajna masa i dalje češća kod mladih majki [9] (Tabela 9).

**Tabela 9.** Analiza adolescentnih trudnoća i perinatalnih ishoda u celoj Srbiji (2007–2024)[9]

Pokazatelj	2007	2023	2024*
Ukupan broj porođaja	~68.000	~60.000	~58.000
Adolescentni porođaji	~4.500	~2.500	~2.300
Učešće (%)	~6.5%	~4%	~3.8%
Mrtvorodenost (na 1000)	~6-7	~4-5	~4
Niska porođajna težina(%)	~7-8%	~6-7%	~6-7%

**(Niska porođajna težina <2500 g) \*2024 - preliminarni podaci**

Prema izveštaju i analizi UNICEFA iz 2023 [10] globalne stope rađanja kod adolescenata smanjene su za više od 40% od 2000. godine, pri čemu je kod starosne grupe od 15–19 godina stopa pala na 39 rođenja na 1.000 devojaka, Ipak značajne nejednakosti u ovim stopama i dalje postoje, posebno u podsaharskoj Africi. Iako je napredak uočljiv, rano rađanje ostaje visoko među ranjivim grupama, često uslovljeno dečjim brakovima i ograničenim pristupom kontracepciji. Ključni trendovi i podaci iz analize za 2023. godinu ukazuju na regionalne razlike: Podsaharska Afrika ima najvišu stopu rađanja kod adolescenata (93 rođenja na 1.000 devojaka uzrasta 15–19 godina), dok Zapadna Evropa i Severna Amerika beleže najniže stope.

Pad stopa po uzrastu od od 2000. godine kod devojaka uzrasta 10–14 godina smanjena je za približno 70%. a od 15 do 19 godina za 40%. Oko 76% prvih porođaja kod devojaka mlađih od 18 godina dešava se u braku, što često nosi veći rizik od nasilja i zdravstvenih komplikacija. Kada se uzmu u obzir socioekonomski faktori onda je adolescentna trudnoća češća kod devojaka sa nižim nivoom obrazovanja i lošijim ekonomskim statusom. Zbog malog uzorka adolescentkinja u GA ZC Zaječar ne može da se sudi o riziku od mrtvorodenja, prema izveštaju o zdravstvenim ishodima [11] utvrđeno je da novorođenčad adolescentnih majki imaju za 50% veći rizik od mrtvorodenja, smrti u prvoj nedelji života i

težem morbiditetu u poređenju sa decom majki u dvadesetim godinama.

Uprkos poboljšanjima i smanjenju adolescentnog rađanja, ako se trenutni trendovi nastave, značajne nejednakosti povezane sa ekonomskim statusom u adolescentnom rađanju će opstati, prema podacima studije iz 2023. godine za Latinsku Ameriku i Karibe [10].

### ZAKLJUČAK

2025. godine je značajno smanjen ukupni broj porođaja u porodilištu Zaječar u odnosu na 2007. a posebno je smanjen broj porođaja u adolescentnom uzrastu na samo 11 (3,69%). Komparativnom analizom zaključuje se da je učešće adolescentnih porođaja od 2007 (46 porodilja -8,28%). u komparaciji sa 2025. godinom (11 porodilja-3,69%) statistički značajno smanjeno ( $\chi^2=4.72$ ;  $p=0.029$ ). Nije dokazana statistički značajna razlika u porođajnoj telesnoj masi ( $t=1.41$ ;  $p=0.16$ ). Povećana stopa carskih rezova ukazuje na promenu u akušerskom pristupu. Učestalost carskog reza je veća u 2025, ali bez statističke značajnosti ( $\chi^2=1.56$ ;  $p=0.21$ ). U oba vremenska perioda, 2007. i 2025. godine adolescentkinje su nezaposlene i ekonomski zavisne. Jedan od velikih zadataka koji stoje pred ginekolozima-akušerima je identifikovati adolescente u riziku i prevenirati ponašanje koje dovodi do neočekivane trudnoće.

**Literatura**

1. Rot N, Radonjić S. Psihologija. Beograd: Zavod za udžbenike; 2007. p. 138-43.
2. Sedlecky K, et al. Reproduktivno zdravlje i polno ponašanje adolescenata. In: Obnavljanje stanovništva i zaštita reproduktivnog zdravlja. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva i Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije; 1999. p. 137-55.
3. Kalinović D. Učestalost porođaja kod adolescentkinja u Zaječaru u periodu 1999–2003. god. In: Zbornik radova 50. Ginekološko akušerske nedelje SLD; 2006; Beograd. p. 421-4.
4. World Health Organization. Adolescent pregnancy [Internet]. 2024 [cited 2026 Apr 8]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy>
5. Melekoğlu NA, Saraç U. Evaluation of the effect of maternal adolescent age on neonatal outcomes. Cumhuriyet Med J. 2022;44:192-7.
6. Maheshwari MV, Khalid N, Patel PD, Alghareeb R, Hussain A. Maternal and Neonatal Outcomes of Adolescent Pregnancy: A Narrative Review. Cureus. 2022;14:e25921.
7. Relić G, Relić M. Porođaj adolescentkinja i informisanost učenika o rizičnom seksualnom ponašanju na severu Kosova. In: Zbornik radova 66. Ginekološko akušerske nedelje SLD; 2023; Beograd. p. 160-4.
8. Tomić I, Majić I, Dević A, et al. Broj adolescentnih porođaja u KBC Zemun tokom poslednjih šest godina - naše iskustvo. In: Zbornik radova 66. Ginekološko akušerske nedelje SLD; 2023; Beograd. p. 212-6.
9. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2023. Beograd; 2024.
10. UNICEF. Early childbearing and adolescent pregnancy: global trends report. New York: UNICEF; 2023.
11. Worku SA, Tesema GA, Tessema ZT. Adverse obstetric and perinatal outcomes of adolescent pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Front Reprod Health. 2024;6:1356402.

UDK 613.86:61-051

UDK 159.944.4.072:159.923

COBISS.SR-ID 191801097

## KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA SINDROMOM BURNOUT-A

Aleksandar Tričković (1), Miljana Mladenović-Petrović (2)

(1) DOM ZDRAVLJA NIŠ, SLUŽBA OPŠTE MEDICINE; (2) DOM ZDRAVLJA BELA PALANKA, SLUŽBA OPŠTE MEDICINE

**Apstrakt: Uvod:** Burnout sindrom je hronični stres povezan sa emotivno iscrpljujućim poslom sa kojim osoba ne može da se izbori svojim resursima za samopomoć što rezultira izgaranjem. Sindrom je uvek povezan sa poslom, i pored emocionalnog iznurivanja, podrazumeva i depersonalizaciju i utisak nedovoljne efikasnosti. **Uzrok burnouta** su: disbalans između ličnih psiholoških snaga pojedinca i nepovoljnih uslova na poslu, nepostojanje autonomije na radnom mestu i kontrole rada; rad koji se kosi sa etičkim i ličnim osećajem; izostanak pohvale ili podrške tima ili nadređenih; ukoliko ciljevi nisu ono što pojedinac duboko u sebi želi. **Karakteristike sindroma izgaranja prema profesijama:** među lekarima opšte prakse je sve češći fenomen sa ozbiljnim posledicama po profesionalnu efikasnost. Medicinske sestre su takođe opterećenje poslom. Poslednjih godina je objavljeno dosta radova o burnout-u zapošljenih u telekomunikacionoj delatnosti. **Klinička slika:** Simptomi burnouta su: psihički i mentalni umor, snižen imuni odgovor koji vodi učestalijem razbolevanju, učestale glavobolje, bolovi u leđima, bolovi u mišićima, osećanje straha pri odlasku na posao, ljutnje i razdraženosti, osećaj bespomoćnosti, poraza, bezizlaznosti i usamljenosti. Pojedincu je potrebno duže vreme da završi predviđeni posao. **Dijagnoza:** Čak 75-90% svih poseta lekaru su povezani sa hroničnim stresom, a neretko se obilaze i svi dostupni specijalisti ne bi li došli do konačne dijagnoze. Najpre je neophodno uzeti iscrpnu anamnezu, zatim fizikalni nalaz i dostupne laboratorijske analize kako bi se isključili ostali klinički entiteti. Često i sindrom burnouta se može manifestovati srčanim smetnjama, neurološkim manifestacijama ili psihijatriskim poremećajima. **Principi terapije** se ogledaju u lečenju simptoma i znakova sagorevanja na poslu. U zavisnosti koji simptomi dominiraju, njima se posvećuje veća pažnja. U razvijenim centrima je zaposlenima na raspolaganju art terapija, terapija muzikom, sesije vežbanja pažnje kroz savetodavni centar. **Uloga psihijatra i psihoterapeuta u pomoći ovim pacijentima:** Podaci iz literature ukazuju da neke bolnice nude besplatnu mentalnu pomoć i savetodavnu službu za svoje zaposlene. Pojedinac koji oseća sindrom sagorevanja ponekad se ne usuđuje da zatraži pomoć, već sve dublje tone. **Mere prevencije:** promocija kulture podrške, psihološka podrška, racionalizacija posla i timska saradnja. **Zaključak:** U radu su prikazani etiološki faktori koji doprinose sindromu sagorevanja; ukazano je na osobenosti kliničke slike kako bi se lakše prepoznala bolest; prikazani su principi terapije; naglašena je važnost podrške psihoterapeuta u edukaciji i pomoći ovim pacijentima; Burnout treba posmatrati kao signal sistema i razmotriti fleksibilnije radno vreme zaposlenog; Treba raditi na razvijanju strategija za bolji balans posao-privatni život.

**Ključne reči:** burnout, izgaranje, profesija, lekar, prevencija

### UVOD

Sindrom izgaranja ili u anglosaksonskoj literaturi burnout sindrom, je fenomen u savremenoj medicini koji se opisuje sedamdesetih godina dvadesetog veka. Prvi je u medicinsku upotrebu uveo Freudenberg [1], a zatim detaljnije obradili Maslach i saradnici [2,3]. To je hronični stres povezan sa emotivno iscrpljujućim poslom sa kojim osoba ne može da se izbori svojim resursima za samopomoć i to rezultira izgaranjem. Sindrom je uvek povezan sa poslom, i pored emocionalnog iznurivanja,

podrazumeva i depersonalizaciju i utisak nedovoljne efikasnosti. Postoji mnogo radova na ovu temu. Opisan je po profesijama.

Lekari osećaju iscrpljenost sa utiskom iskorišćenosti na kraju smene i da ne mogu pružiti jednako kvalitetnu uslugu pacijentima. Depersonalizacija lekara podrazumeva da oni sagladavaju pacijente kao objekat, a ne kao ljudsko biće i postaju sve neljubazniji. To se posebno ogleda u nemoći da pacijentima pomogne sa njihovim problemima kao ni u zdravstvenoj negi. Trpi i profesionalni napredak lekara [4,5,6,7].

Adresa autora: Aleksandar Tričković, DOM ZDRAVLJA NIŠ, SLUŽBA OPŠTE MEDICINE, NIŠ

E-mail: branka.zagreb64@gmail.com

Rad primljen: 24.01.2026. Rad prihvaćen: 06.03.2026.. Elektronska verzija objavljena: 22.04.2026.

Menadžerska bolest“ je pojam koji može biti sinonim burnauta, a predstavlja skup simptoma koji nastaju kao posledica dugotrajne izloženosti stresu na poslu. Premda je profesija direktor-menađer, povezana s velikom odgovornošću i dužnostima, preopterećenost poslom vodi fiziološkim, a kasnije i psihosomatskim reakcijama. Pogoršanje zdravstvenog stanja je sa krajnjom fizičkom i psihičkom iscrpljenošću [8,9,10].

#### **Uzrok burnout-a**

Uzroci sindroma izgaranja su: disbalans između ličnih psiholoških snaga pojedinca i nepovoljnih uslova na poslu, nepostojanje autonomije na radnom mestu i kontrole rada; rad koji se kosi sa etičkim i ličnim osećajem; izostanak pohvale ili podrške tima ili nadređenih; ulaganje napora, iako ciljevi nisu ono što pojedinac duboko u sebi želi [11].

#### **Karakteristike sindroma izgaranja po profesijama**

Lekari opšte medicine se susreću sa ozbiljnim posledicama po profesionalnu efikasnost, kvalitet zdravstvene zaštite, i mentalno zdravlje zdravstvenih radnika. Oni često osećaju emocionalnu izolaciju, preplavljenost i gubitak smisla u radu.

Medicinske sestre su takođe opterećenje poslom. Posebno su izložene ovom sindromu sestre u intenzivnoj nezi ili koje rade na onkološkoj klinici [12].

Menažeri, direktori, a posebno zapošljeni u bankama su ispitivana grupa zanimanja u literaturi. Poslednjih godina je objavljeno dosta radova o burnout-u zapošljenih u telekomunikacionoj delatnosti. Ovi poslovi iscrpljuju zaposlene, jer ciljevi koji moraju ostvariti na radnom mestu sa jedne strane, i veoma oskudne interakcije među zaposlenima sa druge strane, su teren za razvoj sindroma izgaranja. To su sedentarni poslovi sa vrlo malo kretanja. Smatra se da ova profesija ima sve tri dimenzije burnout-a: potražnja za zaposlenjem, nedostatak dobre kontrole nadređenih i snižena interakcija među zaposlenima [13, 14].

#### **Klinička slika**

Stres svako doživljava i proživljava drugačije, tako da je i simptomatologija različita.

Simptomi burnouta su: psihički i mentalni umor, snižen imuni odgovor koji vodi učestalijem razbolevanju, učestale glavobolje,

bolovi u leđima, bolovi u mišićima, osećanje straha pri odlasku na posao, ljutnje i razdraženosti, osećaj bespomoćnosti, poraza, bezizlaznosti i usamljenosti. Pojedincu je potrebno duže vreme da završi predviđeni posao.

Sve profesije s velikom odgovornošću i dužnostima kod kojih zbog preopterećenosti poslom dolazi do fizioloških, a kasnije i psihosomatskih reakcija koje za posledicu mogu imati pogoršanje zdravstvenog stanja i krajnju fizičku i psihičku iscrpljenost. Najčešće su to tahikardija, palpitacije, prekomerno znojenje, povišene vrednosti glukoze u krvi, povišen holesterol, povišeni krvni pritisak. Za menadžersku bolest moglo bi se reći i da je epidemija novog doba koja sve više ugrožava ljude mlađe i srednjeg životnog doba. Bolest češće zahvata muškarce nego žene. Muškarcima najčešće donosi srčane tegobe, dok žene pate od teskobe, apatije i depresije.

Ako se akutni zdravstveni problemi i simptomi ne leče adekvatno i na vreme, prelaze u hronične. Ovo je sindrom hroničnog radnog stresa, manifestovan kao emotivna iscrpljenost, depersonalizacija i osećanje smanjene lične efikasnosti [15].

Među izabranim lekarima je učestalost ovog sindroma sve veća zbog preopterećenosti u toku jednog radnog dana zakazanim pacijentima, nezakazanim pacijentima i detaljnom evidencijom o svakoj poseti. Radno opterećenje, rigidnija organizaciona struktura, radna politika koja kažnjava grešku, a izostavlja pohvalu, uz nedostatak resursa ličnosti, doprinose sindromu sagorevanja.

Nedostaje emocionalna podrška. Burnout treba posmatrati kao signal sistema koji iscrpljuje zaposlenog, a ne kao slabost istog. Burnout nije samo nezadovoljstvo poslom ili umor usled obima posla, već se manifestuje osećajem stresa i depresije [16]. Ali u nekim manifestacijama mogu odsustvovati ovi simptomi.

Burnaut je opisivan kao veoma blizak depresiji, ali karakteristika depersonalizacije i slabijeg postignuća na poslu ga jasno odeljuju od depresije i ostalih psihijatrijskih manifestacija.

Posledice su: smanjena empatija, pogoršan odnos sa pacijentima, narušeno psihofizičko pa i mentalno zdravlje [17,18]. Na tabeli br.1 je prikazana razlika između stresa i burnouta.

**Tabela 1.** Razlika između stresa i burnout

stres	burnout
Preveliko angažovanje na poslu	Obično povlačenje u sebe
Preterano emocionalno reagovanje	Umanjeno emocionalno reagovanje, otupelost
Prenatrpanost poslom i datumima	Usporenost uz osećanje beznađa i bespomoćnosti
Nedostatak energije	Smanjena motivacija, ideje i nadanja
Obično individualno reagovanje	Obično individualno reagovanje

**Dijagnoza burnout-a**

Čak 75-90% svih poseta lekaru su povezani sa hroničnim stresom, a neretko se obilaze i svi dostupni specijalisti ne bi li došli do konačne dijagnoze.

Najpre je neophodno uzeti iscrpnu anamnezu, zatim fizikalni nalazi i dostupne laboratorijske analize kako bi se isključili ostali klinički entiteti. Često i sindrom burnouta se može manifestovati srčanim smetnjama, neurološkim manifestacijama ili psihijatriskim poremećajima [19].

**Principi terapije**

Principi terapije se ogledaju u lečenju simptoma i znakova sagorevanja na poslu. U zavisnosti koji simptomi dominiraju, njima se posvećuje veća pažnja.

U razvijenim centrima kao što je Healthcare System, zaposlenima je na raspolaganju art terapija, terapija muzikom, sesije vežbanja pažnje kroz savetodavni centar [20].

**Uloga psihijatra i psihoterapeuta u pomoći ovim pacijentima**

Podaci iz literature ukazuju da neke bolnice nude besplatnu mentalnu pomoć i savetodavnu službu za svoje zaposlene.

Psihoterapija ne treba biti instrument adaptacije na sistem koji iscrpljuje pojedinca, već sredstvo očuvanja ljudskosti, empatije i profesionalne etike. Pojedinač koji oseća sindrom sagorevanja ponekad se ne usuđuje da zatraži pomoć, već sve dublje tone.

U studiji sprovedenoj u Singapuru, projekat koji se finasira donacijama nudi pomoć pojedincima koji se susreću sa raznim problemima kao što je stres na poslu, problemi u vezi, porodične i lične dileme. [21].

**Mere prevencije**

Danas se budi svest o važnosti prevencije, pa su tako i poslodavci shvatili da je

poželjno ulagati u zdravlje zaposlenih. Mnogi od njih stimulišu odlaske na sistematske preglede i ugovaraju za radnike dobrovoljna zdravstvena osiguranja. Redoviti sistematski preglede su važna mera prevencije. Među preventivnim merama se ističu promocija kulture podrške na poslu, psihološka podrška, racionalizacija posla i timska saradnja.

Uobičajene mere prevencije su: redovna fizička aktivnost (jer se tada luče endorfini), dobro balansirana ishrana sa dosta voća i povrća, barenim mesom i ribom bogatom *omega*-3 masnim kiselinama, redovan san (kako bi se telo oporavilo), izbegavanje *štetnih* navika: pušenje, prekomerna upotreba alkohola i kofeina. Važno je oslušivati sopstvena osećanja i jačanje samopouzdanja kao bi osoba primetila potencijalne znake sagorevanja pre nego postanu ozbiljniji. Naći dobrobit u svakoj radnoj sredini.

Može se razmotriti i fleksibilnije radno vreme.

Meta analiza Vilijamsa i saradnika je ukazala da lekari mogu naći boljitak u intervencijama za smanjenje stresa kao što su promene strategije u samoj organizaciji u kojoj rade, jer koren sagorevanja leži u balansu između radne sredine i privatnog života [22].

**ZAKLJUČAK**

U radu su prikazani etiološki faktori koji doprinose sindromu sagorevanja. Ukazano je na osobenosti kliničke slike kako bi se lakše prepoznala bolest i na principe terapije ovih tegoba. Naglašena je važnost podrške psihoterapeuta u edukaciji i pomoći ovim pacijentima.

Burnout treba posmatrati kao signal sistema i razmotriti fleksibilnije radno vreme zaposlenog. Treba raditi na razvijanju strategija za bolji balans posao-privatni život. Interdisciplinarna saradnja predstavlja ključni korak ka zdravijem i humanijem radnom okruženju i društvu u celini.

**Literatura:**

1. Freudenberger HJ. Staff burnout. *J Soc Issues* 1974; 30:159-65.
2. Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. *Maslach Burnout Inventory Manual*, 3rd ed. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1996.
3. Schaufeli WB, Leiter MP, Maslach C. Burnout: 35 years of research and practice. *Career Dev Int* 2009; 14: 204-20.
4. Schaufeli W, Bakker A, Hoogduin K, Schaap C, Kladler A. On the clinical validity of the Maslach burnout inventory and the burnout measure. *Psychol Health* 2001; 16: 565-82.
5. Bianchi R, Schonfeld IS, Laurent E. Burnout-depression overlap: a review. *Clin Psychol Rev* 2015; 36: 28-41.
6. Leiter M, Durup J. The discriminant validity of burnout and depression: a confirmatory factor analytic study. *Anxiety Stress Coping* 1994; 7: 357-73.
7. Wurm W, Vogel K, Holl A et al. Depression-burnout overlap in physicians. *PLoS ONE* 2016; 11.
8. Bridgeman PJ, Bridgeman MB, Barone J. Burnout syndrome among healthcare professionals. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(3):147-152.
9. D Coghlan. Phases of burnout among Irish professionals. *J Health Hum Serv Adm* 1999;22(1):16-23.
10. CP West, LN Dyrbye, TD Shanafelt. Physician burnout: contributors, consequences and solutions. *J Intern Med*; 2018; 283(6): 516- 529.
11. Isabelle Roy Burnout syndrome: definition, typology and management. *isrcrpljenost Soins Psychiatr*.2018; 39 (318): 12-19.
12. De Simone S, Vargas M, Servillo G. Organizational strategies to reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(4): 883-894.
13. Malinauskas R, Grinevicius G, Malinauskiene V. Burnout among Telecommunication Sales Managers. *Int J Environ Res Public Health*;19 (18) :11249.
14. Tehrani Sh, Keshkar A, Ramasamy A, Fadaei M. The worldwide prevalence of burnout syndrome among bank employees: a systematic review and meta-analysis protocol *Syst Rev*; 2021 ;10 (1): 283.
15. Wuttipat Kiratipaisarl, Vithawat Surawattanasakul, Wachiranun Sirikul. Individual and organizational interventions to reduce burnout in resident physicians: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Educ* 2024; 24:1234.
16. Tamara D Street, Sarah J Lacey, Klair Somoray. Employee Stress, Reduced Productivity, and Interest in a Workplace Health Program: A Case Study from the Australian Mining Industry *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec 31;16(1): 94.
17. Gómez-Urquiza HL, De la Fuente-Solana E, Albendín-García L, Vargas-Pecino C, Ortega-Campos E, Cañadas-De la Fuente G. Prevalence of Burnout Syndrome in Emergency Nurses: A Meta-Analysis. 2017; 37(5): 1-9.
18. Ying Y, Hayes J. Causes and consequences of burnout among mental health professionals: A practice-oriented review of recent empirical literature *Psychotherapy* 2020;57(3):426-436.
19. Parker G, Tavella G. The Diagnosis of Burnout: Some Challenges *J Nerv Ment Dis*; 2021;210 (7): 475-478.
20. Woo T, Ho R, Tang A, Tam W. Global prevalence of burnout symptoms among nurses: A systematic review and meta-analysis; *J Psychiatr Res*; 2020; 123: 9-20.
21. Williams ES, Manwell LB, Konrad TR, Linzer M. The relationship of organizational culture, stress, satisfaction, and burnout with physician-reported error and suboptimal patient care: results from the MEMO study. *Health Care Manage Rev* 2007; 32: 203-12.
22. Ovchinniko YV, Palchenkova MV, Kalachev OV. Burnout syndrome: diagnosis, principles of treatment, prophylaxis. *Voen Med Zh*; 2015; 336 (7): 17-24.

UDK 616-008.9:577.125  
COBISS.SR-ID 191802377

## SAVREMENA DIJAGNOSTIKA, KLASIFIKACIJA I TERAPIJA DISLIPIDEMIJA PREMA MEĐUNARODNIM SMERNICAMA 2025.-2026. - PREGLEDNI RAD

Silvana Babić (1), Mila Bastać (2), Pavle Nešović (3)

(1) KLINIKA ZA ORL, UKC BEOGRAD; (2) MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA, ZAJEČAR; (3) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ" ZAJEČAR

**Sažetak:** Dislipidemije predstavljaju jedan od ključnih, modifikabilnih faktora rizika za aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ASKVB), uključujući koronarnu bolest srca, cerebrovaskularnu ishemiju i periferne arterijske bolesti. Epidemiološki podaci pokazuju jasnu linearnu vezu između nivoa holesterola lipoproteina niske gustine (LDL-C) i učestalosti kardiovaskularnih događaja, potvrđujući LDL-C kao primarni uzročni faktor aterogeneze. Kod očigledno zdravih osoba, rizik za nastanak ASKVB je najčešće rezultat interakcije višestrukih faktora rizika, što je osnova za procenu i upravljanje ukupnim kardiovaskularnim (KV) rizikom. Skrininga faktora rizika mora da obuhvata i lipidni status kod muškaraca sa više od 40 godina starosti i kod žena sa više od 50 godina starosti ili nakon rane menopauze. Sistem za procenu rizika kao što je SCORE 2 i SCORE 2OP (Izračunavanje desetogodišnjeg rizika od smrtonosnih i nesmrtonosnih kardiovaskularnih događaja a OP je kod starih osoba) može doprineti kod donošenja logičnih odluka u lečenju da bi se izbeglo subdoziranje ili predoziranje leka. Određene osobe prezentovane sa visokim ili veoma visokim rizikom za razvoj KVB ne zahtevaju procenu rizika SCORE, već hitno zbrinjavanje svih faktora rizika. Ovo važi za pacijente sa dokazanom KVB, dijabetom ili hroničnom bubrežnom bolešću (HBB). U poslednjoj dekadi, a naročito u periodu 2023.-2026. godine, došlo je do značajnih promena u međunarodnim smernicama. Prema smernicama i preporukama Evropskog udruženja kardiologa (European Society of Cardiology - ESC), Evropskog društva za aterosklerozu (European Atherosclerosis Society -EAS), Američkog koledža kardiologije (American College of Cardiology - ACC), Američkog udruženja za srce (American Heart Association - AHA) i Američkog udruženja za dijabetes (American Diabetes Association - ADA), javlja se jasan pomak ka agresivnijem snižavanju LDL-holesterola, personalizaciji terapije i široj primeni kombinovanih terapijskih strategija. Rana dijagnostika i agresivna kontrola lipidnog profila ostaju centralne komponente prevencije aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Sve ove smernice ističu potrebu za ranijom, intenzivnijom i kombinovanom terapijom radi postizanja što nižih vrednosti aterogenih lipoproteina, sa posebnim fokusom na LDL-C i non-HDL-C (to je ukupni holesterol minus holesterol lipoproteina visoke gustine-HDL-C; obuhvata sve aterogene frakcije: LDL, VLDL, IDL, lipoprotein(a)) i apolipoprotein B (apoB). Napredak u razumevanju lipidnog metabolizma i dostupnost novih terapija značajno su unapredili mogućnosti lečenja. Ovaj pregledni rad sistematski prikazuje savremene principe dijagnostike, klasifikacije, terapije i prognoze dislipidemija, uz poređenje ključnih preporuka vodećih smernica. Posebno se razmatraju novi terapijski modaliteti, uključujući Proprotein konvertazu subtilizin/keksin tip 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) inhibitore. Posebno je dat značaj genskoj terapiji RNK interferencije- ovim mehanizmom ćelija može „utišati“ (silence) određene gene putem male interferirajuće RNK (small interfering RNA - siRNA) što je mehanizam terapijskog dejstva inclisirana.

**Ključne reči:** dislipidemija, LDL holesterol, PCSK9 inhibitori, aterosklerozu, smernice.

### UVOD

Dislipidemije obuhvataju poremećaje metabolizma lipida koji značajno doprinose razvoju aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASKV). Povišen holesterola lipoproteina niske gustine LDL-C predstavlja glavni uzročni faktor aterogeneze. Dislipidemije predstavljaju heterogenu grupu poremećaja metabolizma

lipida koje karakterišu povišene ili snižene koncentracije lipoproteina u plazmi. One su ključni, modifikabilni faktor rizika za aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ASCVD), uključujući koronarnu bolest srca, cerebrovaskularna oboljenja i periferne vaskularne bolesti. Epidemiološki podaci pokazuju jasnu linearnu vezu između nivoa LDL holesterola (LDL-C) i učestalosti

Adresa autora: Silvana Babić, KLINIKA ZA ORL, UKC BEOGRAD, BEOGRAD  
E-mail: silvanababic4@gmail.com

Rad primljen: 12.02.2026. Rad prihvaćen: 25.03.2026.. Elektronska verzija objavljena: 22.04.2026.

kardiovaskularnih događaja, potvrđujući LDL-C kao primarni uzročni faktor aterogeneze [1–7].

Kod očigledno zdravih osoba, rizik za nastanak ASKVB je najčešće rezultat interakcije višestrukih faktora rizika. Ovo je osnova za procenu i upravljanje ukupnim KV rizikom. Kod skrininga faktora rizika morali bi obuhvatiti i lipidni status kod muškaraca >40 godina starosti i kod žena >50 godina starosti ili nakon menopauze. Osavremenjeni elektronski internet Sistem za procenu rizika Heart Score ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)): **SCORE 2** i **SCORE 2OP** doprinosi kod donošenja logičnih odluka u lečenju da bi se izbeglo subdoziranje ili predoziranje hipolipemicima. Određene osobe prezentovane sa visokim ili veoma visokim ili ekstremnim rizikom za razvoj KVB ne zahtevaju procenu rizika, već hitno zbrinjavanje svih faktora rizika. Ovo važi za pacijente sa dokazanom ASKVB, dijabetes mellitusom (DM) ili hroničnom bubrežnom bolešću (HBB) stadijuma veće od G3b-4 ili manifestnom hroničnom bubrežnom insuficijencijom (HBI). Mora se napomenuti da su svi sistemi za procenu rizika prilično kruti i zahtevaju dodatnu pažnju prilikom kreiranja završnog stava u lečenju. Dodatni faktori koji utiču na procenu rizika

svrstani su u elektronskom sistemu za procenu kao što je Heart Score ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)). Pristup ukupnoj proceni rizika dozvoljava fleksibilnost, ukoliko se ne može dostići najbolji preventivni rezultat sa jednim faktorom rizika, rizik se svakako može sniziti sa jačim delovanjem na ostale faktore rizika.

Prema aktuelnim svetskim, američkim i evropskim smernicama sve srpske nazive ADA, AHA/ACC, ESC/EAS (2023–2026), rana dijagnostika i agresivna kontrola lipidnog profila ostaju centralne komponente prevencije ASCVD. [3–5].

U periodu 2023.–2026. godine objavljene su nove verzije ključnih međunarodnih smernica za lečenje dislipidemija, uključujući: Evropsko kardiološko i Evropsko aterosklerotsko društvo (ESC/EAS), Američko udruženje za srce (AHA), Američki koledž kardiologa (ACC) i Američko udruženje za dijabetes (ADA).

Sve ove smernice ističu potrebu za ranijom, intenzivnijom i kombinovanom terapijom radi postizanja što nižih vrednosti aterogenih lipoproteina, sa posebnim fokusom na LDL-C, non-HDL-C i apolipoprotein B (apoB) [3–5] (Tabela 1).

**Tabela 1.** Uporedni prikaz ključnih preporuka ADA vs ESC/EAS (2023–2026)

ADA (2024–2026)	ESC/EAS (2023–2026)
LDL-C ciljevi za dijabetičare: strožiji (često <1,4 mmol/L)	LDL-C ciljevi po riziku: veoma strogi (<1,4 mmol/L za visok rizik; <1,0 mmol/L za ekstremni rizik)
Preporučuje merenje apoB kod većine pacijenata sa DM2	Nivoi apoB i non-HDL-C ravnopravni ciljevi terapije
Inclisiran preporučen kod problema sa adherencijom	Inclisiran uvršten u standardne terapijske algoritme
Favorizuje ranu kombinovanu terapiju	Insistira na „stepwise + combination“ pristupu
Personalizovan pristup terapiji	Matrični pristup po kategorijama rizika

### CILJ RADA

Cilj ovog preglednog rada je da sveobuhvatno prikaže savremene principe dijagnostike, klasifikacije ranog skrininga, procene desetogodišnjeg kardiovaskularnog rizika SCORE 2 i SCORE 2OP alatima i terapijskog upravljanja dislipidemijama u skladu sa najnovijim međunarodnim standardima prema aktuelnim smernicama i vodličima (ESC, EAC, ADA, AHA, ACC).

### KLASIFIKACIJA DISLIPIDEMIJA

#### Primarne dislipidemije

- Porodična hiperholesterolemija (FH)
- Familijarna kombinovana hiperlipidemija

- Poligena hiperlipidemija

#### Sekundarne dislipidemije

Najčešće uzrokovane:

- dijabetes melitus,
- gojaznost i metabolički sindrom,
- hronična bubrežna bolest,
- hipotireoza,
- bolesti jetre,
- lekovi (kortikosteroidi, antipsihotici, retinoidi, imunokompresivi) [15–17].

### DIJAGNOZA DISLIPIDEMIJA

#### Standardni dijagnostički pristup

Dijagnostika uključuje merenje standardnog lipidnog profila: ukupni holesterol,

LDL-C, HDL-C, trigliceridi; izračunavanje non-HDL-C i apoB; procenu sekundarnih uzroka; procenu globalnog kardiovaskularnog rizika i ispitivanje porodične anamneze.

**Skrining za dislipidemiju** je uvek indikovano kod pacijenata sa kliničkim manifestacijama KVB, u kliničkim stanjima povećanog KV rizik i kad god se ukaže potreba za skriningom faktora rizika. U nekoliko kliničkih stanja, dislipidemija može doprineti povećanju rizika za razvoj KVB. Autoimuna hronična inflamatorna stanja kao što su reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus (SLE) i psorijaza se smatraju stanjima u kojima je povećan KV rizik. Pored toga, kod žena, dijabetes i hipertenzija tokom trudnoće su rizični indikatori, a kod muškaraca, erektilna disfunkcija. Pacijenti sa hroničnom bubrežnom bolešću i manifestnom bubrežnom insuficijencijom takođe imaju uvećan KV rizik i kod njih je indikovano skrining za dislipidemiju.

Uvek je potrebno identifikovati kliničke manifestacije genetskih dislipidemija, kao što su ksantomi, ksantelazme i rani arcus cornealis (pre 45 godina), jer su oni indikatori ozbiljne lipoproteinske bolesti, pre svega porodične hiperholesterolemije (FH), koja je najčešće uzrok monogenetskih poremećaja i udružena je sa preranom ASKVB. Skrining za dislipidemiju je takođe indikovano kod pacijenata sa perifernom arterijskom bolešću (PAB) ili u prisustvu povećanja debljine intima-medija karotida (IMK) ili karotidnih plakova.

Skrining za dislipidemiju bi trebalo razmotriti kod svih odraslih muškaraca  $\geq 40$  godina ili kod žena  $\geq 50$  godina ili u ranoj postmenopauzi, posebno u prisustvu ostalih faktora rizika. Takođe, je indikovano za skrining potomaka pacijenata sa ozbiljnom dislipidemijom i njihovo praćenje u specijalizovanim klinikama, ako je potrebno. Takođe, preporučuje se skrining i članova porodica pacijenata sa preuranjenim ASKVB [2].

#### **Evalvacija laboratorijskih parametara lipida i apolipoproteina [2]**

Predložene analize koje se koriste za procenu lipida su ukupni holesterol (TC), trigliceridi (TG), HDL-C, LDL-C. Uzorci krvi uzeti nakon gladovanja i oni nakon obroka daju slične rezultate za totalni holesterol (TC), LDL-holesterol i HDL-holesterol. Trigliceridi (TGs) su uslovljeni hranom. Postoji značajna unutar-pojedinačna varijacija kod serumskih lipida. Varijacije od 5-10% za TC i  $>20\%$  za TG, posebno

kod pacijenata sa hipertrigliceridemijom (HTG), nisu retkost. Ovo je donekle zbog analitičke varijacije, ali je takođe i zbog spoljnih faktora poput ishrane, intenziteta fizičke aktivnosti, i sezonskih varijacija poput povišenog nivoa TC i HDL-holesterola tokom zime.

**LDL holesterol** - U većini kliničkih studija LDL-holesterol je izračunat pomoću Friedewald-ove formule [2]:

$LDL-C = TC - HDL-C - TG / 2.2$ ; u mmol/L

$LDL-C = TC - HDL-C - TG / 5$  u mg/dL

Metodološke greške se mogu akumulirati jer se oslanjaju na 3 analize: za ukupni holesterol (TC), trigliceride (TGs) i HDL-holesterol. Direktno metode za određivanje LDL-holesterola su dostupne i one se sada široko koriste. Generalno, direktne i indirektno (izračunate) vrednosti LDL-holesterola pokazuje dobro slaganje. Nove formule za izračunavanje LDL-C kao što su Martin/Hopkins, Sampson, posebno su preporučene u ADA i AHA/ACC smernicama [3-4]. Direktno metode za utvrđivanje HDL-holesterola i LDL-holesterola su trenutno široko korišćene i one su pouzdane kod pacijenata sa normalnim vrednostima lipida. Međutim u hipertrigliceridemiji (HTG) mogu biti nepouzdan, i rezultati mogu varirati među komercijalnim testovima.

**Lipoprotein(a)-LP(a)** u nekoliko studija je pronađen kao dodatni nezavisni faktor rizika; u patofiziologiji aterosklerotskih vaskularnih bolesti i u aortnoj stenozu. LP(a) ima zajednička svojstva sa LDL, ali on sadrži jedinstven protein, apolipoprotein (a)-apo(a), koji je strukturno homolog plazminogenu. Merenja LP(a) su posebno stabilna tokom vremena. Statini ne smanjuju nivo LP(a), ali e smanjenje LP(a) za 30% prikazano upotrebom Proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitorima i nikotinskom kiselinom. Uticaj na kardiovaskularne (CVD) događaje koji ciljaju LP(a) gen nije dokazan. Lekovi koji utiču na Lp(a) gen snižavaju nivoe ovih cirkulišućih proteina za preko 80%.

Najveći broj sistema za procenu KV rizika koriste TC i LDL-holesterol, i upotreba ostalih mera, poput apoB, i non-HDL-holesterola, mada deluje logično, zasnovani su na post hoc analizama. TC i LDL-C ostaju primarni ciljevi lečenja, dok non-HDL-holesterol i apoB su identifikovani kao sekundarni ciljevi. Kod pacijenta sa povišenim nivoom TG, dodatni rizik nose TG bogati lipoproteini koji se moraju uzeti u obzir.

**Totalni holesterol (TC)** se preporučuje za procenu totalnog KV rizika uz pomoć starog SCORE sistema. Međutim, u pojedinačnim slučajevima, TC može biti obmanjujući. To se posebno odnosi na žene, koje često imaju povišen nivo HDL-holesterola, i kod osoba obolelih od dijabetesa ili sa povišenim vrednostima TG koji često imaju snižen nivo HDL holesterola. Procena ukupnog rizika nije potrebna kod osoba sa porodičnom hiperlipidemijom (uključujući i FH) ili one sa TC >7.5mmol/l (290mg/ml). Ovi pacijenti su uvek sa visokim rizikom i trebalo bi im ukazati posebnu pažnju.

**Non-HDL-holesterol** se koristi za procenu totalnog iznosa aterogenih lipoproteina u plazmi: VLDL, VLDL ostataka, holesterola srednje gustine (IDL), LDL, Lp(a) i ima visoku korelaciju sa nivoima apoB. Non-HDL-holesterol je lako izračunati:

$$\text{non-HDL} = \text{TC} - \text{HDL-holesterol.}$$

Prema updejtovanom vodiču ESC za dislipidemije [3] SCORE2 i SCORE2OP preporučuju non-HDL-holesterol kao bolji indikator rizika od LDL-holesterola. U nekoliko objavljenih analiza Sistema za procenu rizika, non-HDL-holesterol je u odnosu na druge mere pokazao kao superioran, dok u drugim, LDL-holesterol i non-HDL-holesterol daju slične informacije. U poređenju sa non-HDL-holesterolom, korišćenje LDL-holesterola u određenim situacijama ima prednosti. Non-HDL holesterol se jednostavno izračunava i ne zahteva dodatne analize. Non-HDL-holesterol takođe uključuje aterogene lipoproteine bogate trigliceridima (VLDL, IDL i ostatke), koji su od suštinskog značaja s obzirom na skorašnje informacije iz genetskih studija (GWASs) koje podržavaju zapažanja da TG igraju značajnu ulogu u aterogenezi. Sva dosadašnja istraživanja koriste LDL-holesterol, te je on primarni cilj lečenja. Međutim, non-HDL holesterol bi trebalo koristiti kao sekundarni cilj kada je LDL-ciljana vrednost dostignuta. Ciljana vrednost za non-HDL-holesterol se lako izračunava kao zbir LDL-holesterol ciljane vrednost na koju se doda 0.8 mm/L (30 mg/dL).

#### **Lipoprotein visoke gustine - holesterol (HDL-holesterol)**

Nizak HDL-holesterol se pokazao kao veoma značajan i nezavistan faktor rizika u nekoliko studija i koristi se u većini Sistema za procenu rizika, uključujući HeartScore. Veoma visoke vrednosti HDL-holesterola nisu udružene

sa ateroprotekcijom. Na osnovu epidemioloških studija, nivo HDL-holesterola koji je asociran sa povećanim rizikom je za muškarce < 1,0mmol/L (40mg/dL) i za žene < 1,2 mmol/L (48 mg/dL). Uloga HDL-holesterola za zaštitu protiv kardiovaskularnih oboljenja (CVD) dovedena je u pitanje u nekoliko studija koristeći Mendelian randomizaciju. Skorašnje studije ukazuju da disfunkcionalni HDL može biti više relevantan za razvoj ateroskleroze od nivoa HDL-holesterola.

#### **Trigliceridi**

Vrednosti triglicerida (TG) se određuju preciznim enzimskim tehnikama. Retke greške se dešavaju kod pacijenata sa hiperglicerolemijom, gde su detektovane greške kod veoma visokih vrednosti TG. Visoki nivoi TG su često udruženi sa niskim HDL-holesterolom i visokim nivoima LDL čestica male gustine. U brojnim meta analizama TG mogu se pokazati kao nezavistan faktor rizika. Pored toga, skoriji podaci o genetskim uzrocima podržavaju tvrdnju da visoki nivoi TG direktno uzrokuju kardiovaskularne (CV) bolesti. Skorašnje studije sugerišu da vrednosti TGs prilikom ne-pošćenja mogu da nose informacije u pogledu lipoproteinskih ostataka udruženih sa povećanim rizikom.

#### **APOLIPOPROTEINI**

Postoje dobre imunohemijske metode za određivanje apolipoproteina u konvencionalnim autoanalizatorima. Analitička performansa je dobra i analize ne zahtevaju uslove pošćenja i nisu osetljive na povišene nivoe triglicerida (TG).

Apolipoprotein B (ApoB) je glavni apolipoprotein iz aterogenetske porodice lipoproteina (VLDL, IDL i LDL). ApoB je dobar za procenu velikog broja ovih čestica u plazmi. Ova karakteristika je veoma važna u slučaju visoke koncentracije lipoproteina male gustine LDL. Nekoliko prospektivnih studija je pokazalo je da apoB jednak LDL-holesterolu i non-HDL-holesterolu prilikom predviđanja rizika. ApoB nije ocenjen kao primarni cilj za lečenje u kliničkim ispitivanjima, ali nekoliko post hoc analiza kliničkih ispitivanja predlaže da apoB može da se koristi ne samo kao marker rizika, već i kao cilj lečenja.

**Apolipoprotein A1.** ApoA1 je glavni protein HDL-holesterola i obezbeđuje zadovoljavajuće procene koncentracije HDL-holesterola. Međutim, svaka čestica HDL može da nosi jednu do pet ApoA1 molekula.

**Apolipoprotein CIII.** Apo CIII je prepoznat kao potencijalno važan novi faktor rizika. Apo CIII je ključni regulator za metabolizam TG i visoki nivoi serumskog apo CIII su udruženi sa visokim nivoima serumskih VLDL i serumskih TGs. Pored toga, gubitak funkcije mutacijama je udružen sa niskim nivoima TG kao i sa smanjenim rizikom za kardiovaskularne bolesti

#### Genetska dijagnostika [4]

Genetska dijagnostika se preporučuje kod sumnje na porodičnu hiperholesterolemiju (FH), izuzetno visokih vrednosti LDL-C (>4,9 mmol/L ili >190 mg/dL) i porodične anamneze rane ishemijske bolesti srca.

#### TERAPIJSKI PRISTUPI

Terapija dislipidemija zasniva se na kombinaciji nefarmakoloških i farmakoloških strategija, usmerenih prvenstveno na redukciju LDL-holesterola, ali i na kontrolu triglicerida, povećanje HDL-holesterola i redukciju ukupnog aterogenog opterećenja. Savremene smernice saglasne su u ključnom principu: "što niže – to

bolje" u odnosu na LDL-C, posebno kod pacijenata sa visokim i veoma visokim kardiovaskularnim rizikom [1–9].

#### 1. Nefarmakološki pristupi

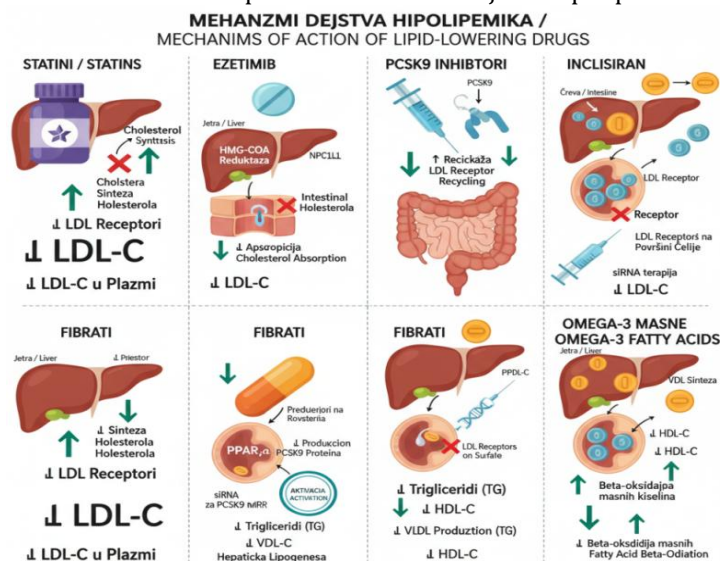
Modifikacija životnog stila - ovi pristupi predstavljaju osnovu terapije kod svih pacijenata sa dislipidemijom, bez obzira na rizik. Najvažnije intervencije obuhvataju redukcija unosa zasićenih i trans masti; mediteranski ili DASH tip ishrane; povećanje unosa vlakana i biljnih sterola; aerobna fizička aktivnost  $\geq 150$  min nedeljno; redukcija telesne mase za  $\geq 5-7\%$  kod gojaznih pacijenata; prestanak pušenja; redukcija alkohola kod hipertrigliceridemije. Iako promene životnog stila smanjuju LDL-C za 5–15%, kod pacijenata sa visokim rizikom najčešće nisu dovoljne kao monoterapija [16–22].

#### 2. Farmakološka terapija dislipidemija (Tabela 2 i Shema 1)

**Tabela 2.** Terapijske klase lekova — poređenje preporuka smernica

Terapija	ADA	AHA/ACC	ESC/EAS
Statini	Osnova terapije; cilj što niži LDL-C	Prva linija	Prva i osnovna linija
Ezetimib	Druga linija ili dodatak	Dodatak statinu	Obavezno u visokom riziku
PCSK9 inhibitori	Kod neispunavanja ciljeva	Poželjni nakon ACS	Obavezni za visok/vrlo visok rizik
Inclisiran	Kod loše aderenције	Alternativa PCSK9 inhibitorima	Integrisan u algoritme
Fibrati	Kod TG > 5.6 mmol/L	Kod teške HTG	Kod TG > 5.6 mmol/L
Omega-3 (EPA)	Kod rezidualnog rizika	REDUCE-IT populacija	Dodatna opcija

**Shema 1.** Grafički prikaz mehanizma dejstva hipolipemika



### Statini (inhibitori HMG-CoA reductaze)

Statini su i dalje prva linija terapije kod većine pacijenata. Dele se na: visokointenzivne (atorvastatin 40–80 mg, rosuvastatin 20–40 mg) i srednje-intenzivne (simvastatin, pravastatin, lovastatin, pitavastatin). Efekti su redukcija LDL-C: 30–60% u zavisnosti od doze i smanjenje rizika od infarkta miokarda, šloga i kardiovaskularne (CV) smrti za 25–40% [8–10]. Nuspojave su miopatije, povišenje jetrenih enzima, vrlo retko rabdomioliza.

### Ezetimib (inhibitor apsorpcije holesterola)

Ezetimib inhibira NPC1L1 transporter u tankom crevu i time smanjuje apsorpciju holesterola. Klinički značaj jeste da je preporučen kao *druga linija* kod bolesnika kod kojih LDL-C ostaje iznad cilja uz maksimalnu dozu statina jer daje dodatnih 20–25% redukcije LDL-C, bezbedan je i dobro podnošljiv [13].

### Proteinska konvertaza subtilizin/keksin tip 9 (Protein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) inhibitori

ili PCSK9 inhibitori su monoklonska antitela: Evolokumab i Alirokumab. Blokiraju PCSK9 protein, čime povećavaju recikliranje LDL receptora i obaraju LDL-C za 50–65%. Indikacije su pacijenti sa vrlo visokim rizikom (preboleli infarkt, polivaskularna bolest); pacijenti sa FH; bolesnici koji na maksimalnoj terapiji statinom + ezetimibom a ne postižu ciljne vrednosti [10–

11]. Velike studije (FOURIER, ODYSSEY Outcomes) pokazale su značajno smanjenje KV-mortaliteta i infarkta miokarda.

### Inklisiran (siRNA terapija)

Inklisiran je mala interferirajuća RNK (siRNA) koja blokira sintezu PCSK9 u hepatocitima. Prednosti su da se primenjuje samo dva puta godišnje i postiže se trajna redukcija LDL-C od ~50% i da je idealan za pacijente sa lošom adherencijom. Uključivanje u smernice: ESC/EAS 2023–2026 uključuje inklisiran u standardni algoritam za vrlo visok rizik a ADA ga preporučuje ako terapijska adherencija predstavlja problem [5–7].

### Fibrati

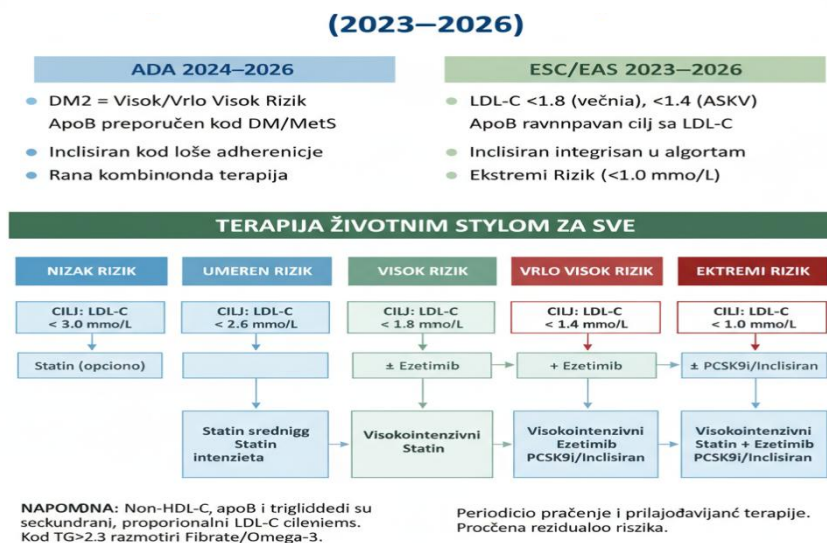
Fenofibrat i Bezafibrat. Indikacije za fibrate: trigliceridi >5,6 mmol/L (>500 mg/dL), prevencija pankreatitisa, rezidualna hipertrigliceridemija kod DM2.

**Omega-3 masne kiseline (EPA formulacije)** - visoke doze EPA (2–4 g/d) koriste se za smanjenje TG i stabilizaciju plaka. REDUCE-IT studija pokazala je smanjenje KV-ishoda kod pacijenata sa povišenim TG [39].

### NOVINE U SMERNICAMA 2023–2026 (ADA, ESC/EAS, AHA/ACC)

U poslednje tri godine došlo je do nekoliko važnih promena koje značajno utiču na svakodnevnu kliničku praksu. (Tabela 3 i Shema 2.)

**Shema 2.** Grafički prikaz terapijskog algoritma i poređenja smernica



**Tabela 3.** Uporedni LDL-C ciljevi po smernicama (ADA, AHA/ACC, ESC/EAS)

Kategorija rizika	ADA 2024–2026	AHA/ACC 2023–2025	ESC/EAS 2023–2026
Umeren rizik	LDL-C < 2.6 mmol/L	LDL-C < 2.6 mmol/L	LDL-C < 2.6 mmol/L
Visok rizik	LDL-C < 1.8 mmol/L	LDL-C < 1.8 mmol/L	LDL-C < 1.8 mmol/L
Veoma visok rizik	LDL-C < 1.4 mmol/L	LDL-C smanjiti maksimalno (često <1.4 mmol/L)	LDL-C < 1.4 mmol/L
Ekstremni rizik	—	—	LDL-C < 1.0 mmol/L
FH (heterozigotna)	cilj ≥50% redukcije LDL-C	≥50% redukcije LDL-C	<1.8 mmol/L; ako ASKV <1.4 mmol/L
FH (homozigotna)	specijalizovani centri	PCSK9 + lomitapid	PCSK9 + lomitapid/evinacumab

**1. ADA 2024–2026 – Dijabetes i dislipidemija**

Pacijenti sa DM2 automatski spadaju u kategoriju visokog ili veoma visokog rizika. LDL-C cilj kod većine dijabetičara: <1,8 mmol/L, a kod ASKV<1,4 mmol/L. Preporučeno je merenje apoB kod osoba sa gojaznošću, metaboličkim sindromom i visokim TG a inklisiran je preporučen kod loše adherencije. Naglasak je na ranoj primeni kombinovane terapije.

**2. AHA/ACC 2023–2025** - personalizovani pristup terapiji; PCSK9 inhibitori sve češće već nakon prvog infarkta; LDL-C cilj: "što niže, to bolje", ali bez formalnog numeričkog cilja u nekim situacijama; važnost doživotnog praćenja LDL-C kod pacijenata sa FH; snažna uloga

ne-HDL-C kod pacijenata sa visokom koncentracijom TG.

**3. ESC/EAS 2023–2026 – Najagresivniji pristup LDL-C.** Uvedena je kategorija "ekstremni rizik" polivaskularna bolest, ponovljeni ACS). LDL-C ciljevi: visok rizik <1,8 mmol/L, veoma visok rizik <1,4 mmol/L, ekstremni rizik <1,0 mmol/L. LDL-C, non-HDL-C i apoB su ravnopravni ciljani parametri; inclisiran zvanično uključen u terapijski algoritam; snažniji naglasak na redukciji remnantnih lipoproteina i TG.

Terapijski uporedni algoritam po stepenu kardiovaskularnog rizika je prikazan na Tabeli 4 i 5.

**Tabela 4.** Uporedni terapijski algoritam po stepenu kardiovaskularnog rizika

Rizik	ADA	AHA/ACC	ESC/EAS
Nizak rizik	Životni stil ± statin	Životni stil	Životni stil ± statin
Umeren rizik	Statin srednje jačine	Statin po proceni	Statin srednje jačine
Visok rizik	Visokointenzivni statin	Visokointenzivni statin	Visokointenzivni statin + ezetimib
Veoma visok rizik	Statin + ezetimib; PCSK9 po potrebi	Visokointenzivni statin + ezetimib + PCSK9 rani	Statin + ezetimib + PCSK9 obavezno
Ekstremni rizik	—	—	Statin + ezetimib + PCSK9 ± inclisiran
FH	Maksimalna kombinovana terapija	Statin + ezetimib, PCSK9	Statin + ezetimib + PCSK9

**Tabela 5.** Preporuke za specifične populacije

Populacija	ADA	AHA/ACC	ESC/EAS
Dijabetes	Automatski visok rizik	Većina u visokom riziku	Strogi ciljevi LDL-C (<1.4 mmol/L)
CKD	LDL-C <1.8 mmol/L	Oprez sa statinima kod GFR <30	FoKUS na apoB i non-HDL-C
Stariji	Korist proporcionalna apsolutnom riziku	Individualizacija	Statini preporučeni do 75 god.
FH	Statin + ezetimib + PCSK9	Rano testiranje članova porodice	Najagresivniji pristup
Nakon ACS	LDL-C <1.4 mmol/L brzo	PCSK9 nakon prvog ACS	PCSK9 u prvoj liniji nakon ACS

**1. Efekat snižavanja LDL-holesterola na kardiovaskularne ishode**

U velikoj metaanalizi Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, koja je obuhvatila više

od 170.000 pacijenata, pokazano je da svako smanjenje LDL-C za 1 mmol/L (~39 mg/dL) redukuje rizik od velikih vaskularnih događaja za oko 22% [23]. Ovaj efekat je prisutan kod

muškaraca i žena, kod mlađih i starijih, kod dijabetičara, kod pacijenata sa prethodnim infarktomiokarda i u primarnoj i sekundarnoj prevenciji. Snižavanje LDL-C je korisno u gotovo svim kliničkim populacijama.

### 2. Statini – dokazi iz kliničkih studija

Visokointenzivni statini dokazano smanjuju infarkt miokarda za 25–35%, ishemijski moždani udar za 20–30%, kardiovaskularnu smrt za 15–20% [6–8]. Pored LDL-redukcije, statini imaju i pleiotropne efekte stabilizaciju plaka, antiinflamatorno dejstvo i poboljšanje endotelne funkcije [24].

### 3. Ezetimib – klinički ishodi

IMPROVE-IT studija (ezetimib + statin) pokazala je dodatno snižavanje LDL-C za ~23%, 6% relativno smanjenje primarnog KV-ishoda ( $p=0.016$ ) [11]. Ovo potvrđuje važnost kombinovane terapije.

### 4. PCSK9 inhibitori – najveći benefit kod najrizičnijih pacijenata

FOURIER studija (evolokumab) pokazuje LDL-C smanjen na ~0,8 mmol/L, 15% redukcija KV događaja, 27% smanjenje rizika od infarkta miokarda [10]. ODYSSEY Outcomes (alirokumab) značajno smanjenje KV mortaliteta nakon akutnog koronarnog sindroma [11]. Ključnoje: što je LDL-C niži – korist je veća.

### 5. Inclisiran – nova era dugotrajne kontrole lipida

Inclisiran, kao siRNA terapija, smanjuje LDL-C trajno i stabilno. Prednosti su primena na svakih 6 meseci, bolja adherencija i ~50% redukcije LDL-C [12]. Još uvek se očekuju velike studije ishoda, ali dosadašnji podaci su obećavajući.

### 6. Trigliceridi i rezidualni rizik

Povišeni trigliceridi i remnantske čestice lipoproteina značajno povećavaju rizik od KV događaja, naročito kod pacijenata sa dijabetesom i metaboličkim sindromom [19–20]. REDUCE-IT studija (EPA 4 g/dan) pokazala je 25% redukciju velikih KV događaja i 20% smanjenje KV mortaliteta [39]. Ovo potvrđuje da je rezidualni rizik važan i da nije dovoljan samo LDL-C.

## NAJNOVIJE AMERIČKE PREPORUKE ZA LEČENJE DISLIPIDEMIJA IZ 2026

Novo američke preporuke preporuke [40] vraćaju fokus na ciljne vrednosti LDL holesterola: kod pacijenata sa graničnim ili intermedijarnim rizikom ciljne vrednosti su <2,6 mmol/L, kod visokorizičnih pacijenata <1,8 mmol/L, a kod pacijenata sa veoma visokim

rizikom (tj. u sekundarnoj prevenciji) treba težiti vrednostima LDL <1,4 mmol/L.

Usvojen je **PREVENT-ASCVD kalkulator**, koji predviđa 10-godišnji i 30-godišnji rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja (infarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularni mortalitet). Karakteristike pacijenata koje su važne za procenu ovog rizika su starost, pol, sistolni krvni pritisak, antihipertenzivna terapija, prisustvo dijabetesa, status pušenja, kao i laboratorijski markeri (ukupan i LDL holesterol). Ovo su neophodne varijable za osnovni model. Kod proširenog modela potreban je podatak o indeksu telesne mase (BMI) i bubrežnoj funkciji, dok potpuni model uključuje i albuminuriju i HbA1c [40].

Novost je procena osim 10-godišnji kardiovaskularni rizik i 30-godišnji rizik za osobe starosti između 30 i 59 godina. Nove preporuke osnažuju primenu dodatnih biomarkera za procenu rezidualnog kardiovaskularnog rizika, kao što je **lipoprotein(a)**, čije se određivanje savetuje jednom u životu, kao i **apolipoprotein B**, koji je posebno koristan kod pacijenata sa dijabetesom i hipertrigliceridemijom.

Veća pažnja se pridaje određivanju **koronarnog kalcijumskog skora (CAC) [40]**, naročito u slučajevima neizvesnosti da li započeti terapiju statinima ili ne. To je najčešće slučaj kod pacijenata sa graničnim ili intermedijarnim rizikom. Važan deo novih preporuka odnosi se na ranije i intenzivnije smanjenje LDL holesterola. Ovo se oslanja na koncept da duže izlaganje povišenom LDL holesterolu određuje kardiovaskularni rizik. Stoga je važno ranije uvesti terapiju i tako smanjiti izlaganje visokom LDL holesterolu, što dovodi do izraženije redukcije kardiovaskularnog rizika. S tim u vezi, komplementarna preporuka jeste **univerzalni lipidni skrining** i prevencija tokom života. Ne treba čekati na razvoj kardiovaskularnih događaja, već se savetuje periodična provera lipidnog statusa, uz poseban osvrt na skrining osoba sa dijabetesom, kardio-renalno-metaboličkim sindromom kao i kod dece [40].

## PROGNOZA

Dislipidemije, ako se ne dijagnostikuju i ne leče adekvatno, značajno povećavaju rizik od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, prerane invalidnosti i smrtnosti. Međutim,

savremeni terapijski pristupi omogućavaju dramatično poboljšanje prognoze.

### 1. Prognoza

Prognoza zavisi od početnih vrednosti LDL-C, prisustva komorbiditeta, stepena adherencije, genetskih faktora (posebno kod FH) i pravovremenosti terapije. Kod pacijenata koji postižu ciljne vrednosti LDL-C prema ESC/EAS (<1.4 mmol/L za visok rizik), rizik od novih KV događaja može se smanjiti i do 50% [5].

### 2. Kliničke implikacije

Savremene smernice 2023–2026 podvlače sledeće principe: LDL-C je glavni terapijski cilj, Niži LDL-C = bolja prognoza. Kombinovana terapija je pravilo, a ne izuzetak. Statin + ezetimib + PCSK9 inhibitor / inclisiran. ApoB i non-HDL-C su jednako važni kao i LDL-C. Posebno kod pacijenata sa visokim trigliceridima i dijabetesom. Personalizacija terapije. Različiti ciljevi za različite kategorije rizika.

## KARDIOVASKULARNI BENEFITI I ISHODI

Snižavanje aterogenih lipoproteina, posebno LDL-holesterola, predstavlja najefikasniju farmakološku strategiju u prevenciji aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASKV). Brojne randomizovane kliničke studije, genetičke analize i meta-analize pokazuju jasnu uzročnu vezu između redukcije LDL-C i smanjenja rizika od velikih kardiovaskularnih događaja [8–12,25–34].

### 1. Efekat snižavanja LDL-holesterola na kardiovaskularne ishode

U velikoj metaanalizi Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, koja je obuhvatila više od 170.000 pacijenata, pokazano je da svako smanjenje LDL-C za 1 mmol/L (~39 mg/dL) redukuje rizik od velikih vaskularnih događaja za oko 22% [25]. Ovaj efekat je prisutan kod muškaraca i žena, kod mlađih i starijih, kod dijabetičara, kod pacijenata sa prethodnim infarktom miokarda i u primarnoj i sekundarnoj prevenciji. *Snižavanje LDL-C je korisno u gotovo svim kliničkim populacijama.*

### 2. Statini – dokazi iz kliničkih studija

Visokointenzivni statini dokazano smanjuju infarkt miokarda za 25–35%, ishemijski moždani udar za 20–30%, kardiovaskularnu smrt za 15–20% [8–10]. Pored LDL-redukcije, statini imaju i pleiotropne efekte stabilizaciju plaka, antiinflamatorno dejstvo i poboljšanje endotelne funkcije [26].

### 3. Ezetimib – klinički ishodi

IMPROVE-IT studija (ezetimib + statin) pokazala je dodatno snižavanje LDL-C za ~23%, 6% relativno smanjenje primarnog KV-ishoda ( $p=0,016$ ) [11]. Ovo potvrđuje važnost kombinovane terapije.

### 4. PCSK9 inhibitori – najveći benefit kod najrizičnijih pacijenata

FOURIER studija (evolokumab) pokazuje LDL-C smanjen na ~0,8 mmol/L, 15% redukcija KV događaja, 27% smanjenje rizika od infarkta miokarda [8]. ODYSSEY Outcomes (alirokumab) značajno smanjenje KV mortaliteta nakon akutnog koronarnog sindroma [9]. Ključno je: što je LDL-C niži – korist je veća.

### 5. Inclisiran – nova era dugotrajne kontrole lipida

Inclisiran, kao siRNA terapija, smanjuje LDL-C trajno i stabilno. Prednosti su primena na svakih 6 meseci, bolja adherencija i ~50% redukcije LDL-C [12]. Još uvek se očekuju velike studije ishoda, ali dosadašnji podaci su obećavajući.

### 6. Trigliceridi i rezidualni rizik

Povišeni trigliceridi i remnantske čestice lipoproteina značajno povećavaju rizik od KV događaja, naročito kod pacijenata sa dijabetesom i metaboličkim sindromom [19–20]. REDUCE-IT studija (EPA 4 g/dan) pokazala je 25% redukciju velikih KV događaja i 20% smanjenje KV mortaliteta [39]. Ovo potvrđuje da je rezidualni rizik važan i da nije dovoljan samo LDL-C.

## GENSKA TERAPIJA I BUDUĆE PERSPEKTIVE

[41]

In vivo gensko ili bazno uređivanje (GENE OR BASE EDITING) predstavlja novu terapijsku strategiju koja se u poslednje vreme testira za lečenje dislipidemija ciljajući gene PCSK9 i ANGPTL3. VERVE-101 je eksperimentalna terapija zasnovana na CRISPR baznom uređivanju, koja sadrži mRNA za adeninski bazni editor usmeren na gen PCSK9, sa ciljem trajnog „utišavanja“ (inaktivacije) tog gena [42].

Kod ne-ljudskih primata, infuzija leka VERVE-101 dovela je do smanjenja LDL-C za 69% uz postojan efekat do 476 dana nakon doziranja, bez značajnih neželjenih događaja. Nakon potvrđene efikasnosti kod primata, prva studija na ljudima obuhvatila je 10 pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperlipidemijom (HeFH) i prosečnim nivoom LDL-C od 201 mg/dL. Jedna intravenozna infuzija genske terapije zasnovane na CRISPR tehnologiji putem

ciljano usmerenih lipidnih nanočestica dovela je do značajnog smanjenja LDL-C do 55% [43]. Naslednik pomenute terapije, Verve-102, predstavlja sredstvo za bazno uređivanje gena PCSK9 sa unapređenim usmeravanjem na jetru i redizajniranim nanočesticama, i trenutno je u fazi kliničkog razvoja. Danas raspolažemo brojnim efikasnim strategijama za suzbijanje lipidnih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti (KVB). Još obećavajuće inovacije nagoveštavaju dalji napredak u ovoj oblasti. Međutim, primena dokazanih terapija, prihvatanje od strane pacijenata, doslednost u sprovođenju lečenja i obezbeđivanje pravednog pristupa savremenim terapijskim dostignućima ostaju izazovi koje zajednica mora da prevaziđe [4].

### ZAKLJUČAK

Dislipidemije ostaju jedan od najvažnijih faktora rizika za aterosklerozu i kardiovaskularni mortalitet. Snižavanje aterogenih lipoproteina, posebno LDL holesterola, predstavlja najefikasniju farmakološku strategiju u prevenciji aterosklerotske kardiovaskularne bolesti

(ASKV). Brojne randomizovane kliničke studije, genetičke analize i meta analize pokazuju jasnu uzročnu vezu između redukcije LDL C i smanjenja rizika od velikih kardiovaskularnih događaja. Napredak u razumevanju lipidnog metabolizma i dostupnost novih terapija značajno su unapredili mogućnosti lečenja. Integracija preporuka ADA, AHA/ACC i ESC/EAS omogućava optimalan i individualizovan pristup, posebno kod bolesnika sa visokim i veoma visokim rizikom. Novost američkog vodiča ACC/AHA iz 2026. godine je procena osim 10-godišnjeg kardiovaskularnog nefatalnog i fatalnog rizika i rizik i 30-godišnji rizik za osobe starosti između 30 i 59 godina. Nove preporuke osnažuju primenu dodatnih biomarkera za procenu rezidualnog kardiovaskularnog rizika, kao što je **lipoprotein(a)**, **apolipoprotein B**, ne-HDL holesterol, koronarni kalcijumski skor, indeks telesne mase i A1C kao i **apolipoprotein B**, koji je posebno koristan kod pacijenata sa dijabetesom i hipertrigliceridemijom. Nastavak istraživanja u oblasti lipidologije, razvoj novih lekova i unapređena genetska dijagnostika doprineće još efikasnijoj prevenciji ASKV u budućnosti.

### REFERENCE:

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–1143.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188.
3. Farkouh KE, Srivatsa S, Farkouh EM. The limitations of biomarkers in addressing bias in alcohol and cardiovascular disease research. *Eur Heart J*. 2025;46(48):5296–5297.
4. Tokgözoğlu L, Libby P. Lipoprotein disorders and cardiovascular diseases. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, et al., editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2027.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S1–S221.
6. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. AHA/ACC Guideline on the Management of Lipids – 2023 Update. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:184–218.
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2023 ESC/EAS Guidelines on cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2023;44:1–111.
8. Ference BA, Ginsberg H, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA*. 2017;318:1655–1663.
9. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532–2561.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease (FOURIER). *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722.
11. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome (ODYSSEY Outcomes). *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107.
12. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *Lancet*. 2020;396:797–806.
13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes (IMPROVE-IT). *N Engl J Med*. 2015;372:2387–2397.
14. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effects of high-dose eicosapentaenoic acid on coronary plaque. *Eur Heart J*. 2022;43:1016–1024.
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA Guideline for the management of high blood pressure. *Hypertension*. 2018;71:e13–e115.
16. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.
17. Toth PP, Banach M. Statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2021;15:415–431.
18. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP. Clinical utility of reducing triglycerides in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44:2185–2195.
19. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the AHA. *Circulation*. 2011;123:2292–2333.
20. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2020;41:99–109.

21. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity. *Circulation*. 2014;129:139–143.
22. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics – 2021 update. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:159–240.
23. Kahn R, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of insulin resistance. *Diabetes Care*. 2022;45:188–199.
24. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2022;16:394–427.
25. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. LDL-cholesterol reduction and the impact on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;388:643–651.
26. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab (CANTOS). *N Engl J Med*. 2017;377:1119–1131.
27. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Cell*. 1986;46:1–10.
28. Tavori H, Fan D, Blakemore J, et al. PCSK9 and LDL receptor regulation. *Circulation*. 2015;132:164–176.
29. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN. Contemporary lipid-lowering strategies. *Eur Heart J*. 2021;42:2215–2223.
30. Ademi Z, Park H, Lee J. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors. *Pharmacoeconomics*. 2021;39:981–994.
31. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, et al. Lifetime risk assessment and its significance. *Circulation*. 2022;145:e1085–e1143.
32. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019;140:e596–e646.
33. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with lipids and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009;361:1383–1392.
34. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of apoB. *Eur Heart J*. 2018;39:3389–3396.
35. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, et al. Diagnosis and management of familial hypercholesterolaemia. *Clin Lipidol*. 2018;13:1–12.
36. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia – screening and diagnosis. *Eur Heart J*. 2013;34:3478–3490.
37. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Lipid management in clinical practice. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1397–1414.
38. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular outcomes (DECLARE-TIMI 58). *N Engl J Med*. 2019;380:347–357.
39. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl (REDUCE-IT). *N Engl J Med*. 2019;380:11–22.
40. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/AHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia. *Circulation*. 2026;153:e00–e00. doi:10.1161/CIR.0000000000001423.
41. Rosenthal N, Ylä-Herttua S. Gene therapy and future perspectives. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomasek GF, Bhatt DL, Solomon SD, et al., editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2027.
42. Lee RG, Mazzola AM, Braun MC, et al. Efficacy and safety of an investigational single-course CRISPR base-editing therapy targeting PCSK9 in nonhuman primates and mouse models. *Circulation*. 2023;146(3):242–253.
43. Naddaf M. First trial of base editing in humans lowers cholesterol – but raises safety concerns. *Nature*. 2023;623(7988):671–672.

UDK 616.127-002-07  
COBISS.SR-ID 191805193

## NOVINE U ESC VODIČU ZA MIOKARDITIS I PERIKARDITIS IZ 2025. GODINE: INTEGRATIVNI PRISTUP INFLAMATORNIM MIOPERIKARDNIM SINDROMIMA I IMPLIKACIJE ZA KLINIČKU PRAKSU

Dušan Bastać (1), Zoran Joksimović (1), Mila Bastać (2), Pavle Nešović (1)

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ" ZAJEČAR; (2) MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA, ZAJEČAR

**Sažetak: UVOD:** Miokarditis predstavlja inflamatorno oboljenje miokarda koje može imati veoma heterogenu kliničku prezentaciju, od asimptomatskih oblika do fulminantne srčane insuficijencije i iznenadne srčane smrti. **Cilj** ovog preglednog rada je prikaz savremenih dijagnostičkih i terapijskih pristupa prema najnovijim ESC preporukama, uz integraciju kliničkih iskustava i naglašavanje potrebe za daljim istraživanjima. **PREGLED LITERATURE:** Evropsko kardiološko udruženje (ESC) objavilo je 2025. godine prve integrisane smernice koje objedinjeno obrađuju dijagnostiku i terapiju miokarditisa i perikarditisa, uvodeći novi koncept inflamatornog mioperikardnog sindroma (IMPS). Ovaj krovni termin prepoznaje čestu kliničku isprepletanost ova dva entiteta i njihov zajednički patofiziološki mehanizam. U radu se analiziraju ključne novine u klasifikaciji, dijagnostici, genetskoj obradi i terapijskom pristupu, uz poseban osvrt na revidirane kriterijume kardiomagnetne rezonance-CMR (Lake Louise kriterijumi), proširene indikacije za endomiokardnu biopsiju (EMB) i inovacije u terapiji perikarditisa, uključujući interleukin-1 inhibitore. Promenjena je paradigma za dijagnozu miokarditisa. Diskusija obuhvata poređenje ESC preporuka sa američkim ACC/AHA smernicama, kao i doprinose domaće literature, posebno radove iz oblasti dijastolnog stres testa i inflamatornih kardiomiopatija. Pandemija COVID-19 dodatno je skrenula pažnju na miokarditis kao potencijalnu komplikaciju virusnih infekcija. **ZAKLJUČAK:** Savremeni pristup miokarditisu menja paradigmu uvodeći koncept inflamatornog mioperikardnog sindroma i podrazumeva integrisanu dijagnostiku i terapiju u skladu sa najnovijim ESC smernicama, uz prepoznavanje inflamatornog mioperikardnog sindroma kao klinički značajnog entiteta. Unapređenja u primeni kardiomagnetne rezonance, šire indikacije za endomiokardnu biopsiju i uvođenje ciljane terapije, uključujući interleukin-1 inhibitore, omogućavaju precizniju dijagnozu i individualizovan terapijski pristup. Uprkos napretku, heterogenost kliničke slike i dalje predstavlja izazov u svakodnevnoj praksi. Neophodna su dodatna istraživanja radi boljeg razumevanja patofiziologije i optimizacije lečenja ovih bolesnika.

**Ključne reči:** miokarditis, perikarditis, inflamatorni mioperikardni sindrom, ESC smernice, magnetna rezonanca srca, COVID-19, endomiokardna biopsija.

### UVOD

ESC smernice iz 2025. godine predstavljaju prekretnicu u pristupu inflamatornim oboljenjima srca, ujedinjujući miokarditis i perikarditis u jedan vodič [1]. Ova odluka proističe iz sve jasnijeg razumevanja da su ova dva entiteta funkcionalno, anatomski i patofiziološki usko povezana, te da njihov odvojen pristup često vodi fragmentisanju dijagnostike i terapije. Novi koncept inflamatornog mioperikardnog sindroma (IMPS) predstavlja krovni terminobuhvata klinički kontinuum od i obuhvata klinički kontinuum od izolovanog miokarditisa, preko kombinovanog mioperikarditisa i perimiokarditisa, do izolovanog perikarditisa, uključujući i složene

mešovite oblike do hronične inflamatorne kardiomiopatije i restriktivnog perikarditisa [2-5,6-8,]. Takav integrativni pristup ima za cilj unapređenje saradnje između stručnjaka i usmeravanje budućih istraživanja. Uveden je i termin inflamatorna kardiomiopatija, koji se odnosi na hronični miokarditis povezan sa srčanom disfunkcijom i remodelovanjem komora sa hipokinetičkim fenotipom, sa ili bez dilatacije. Uloga kardio-magnetne rezonance (CMR) sada je centralna u dijagnostici [9-11]. U domaćoj literaturi, između ostali radovi autora ovog preglednog rada sa saradnicima su doprineli razumevanju aspekta dijastolne disfunkcije i ehokardiografskih parametara kod inflamatornih kardiomiopatija [12-14], dok se

Adresa autora: Dušan Bastać, INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ" ZAJEČAR  
E-mail: dusanbastac@gmail.com

endomiokardna biopsija preporučuje u visoko rizičnim slučajevima [1,15-21].

### EPIDEMIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA

Smernice navode incidenciju perikarditisa od 3 do 32 slučaja na 100.000 stanovnika godišnje, dok je incidencija miokarditisa između 6 i 8 slučajeva na 100.000 stanovnika [1,15]. Veće stope su zabeležene kod muškaraca i mlađih odraslih osoba. Poseban izazov predstavlja činjenica da veliki broj subkliničkih i blagih slučajeva, uključujući one dijagnostikovane u sklopu MINOCA-e (infarkt miokarda sa neobstruktivnim koronarnim arterijama), ostaje nedijagnostikovano [6,9], što može dovesti do potcenjivanja stvarne incidence i prevalencije hroničnih oblika bolesti. IMPS se klasifikuje na sledeće kliničke entitete: Izolovani perikarditis, Izolovani miokarditis, Mioperikarditis (dominantan perikarditis sa blagim miokardnim oštećenjem), Perimiokarditis (dominantan miokarditis sa perikardnim znakovima) i Hronična inflamatorna kardiomiopatija (hronični miokarditis sa strukturnim remodelovanjem, disfunkcijom i aritmogenim supstratom) [1].

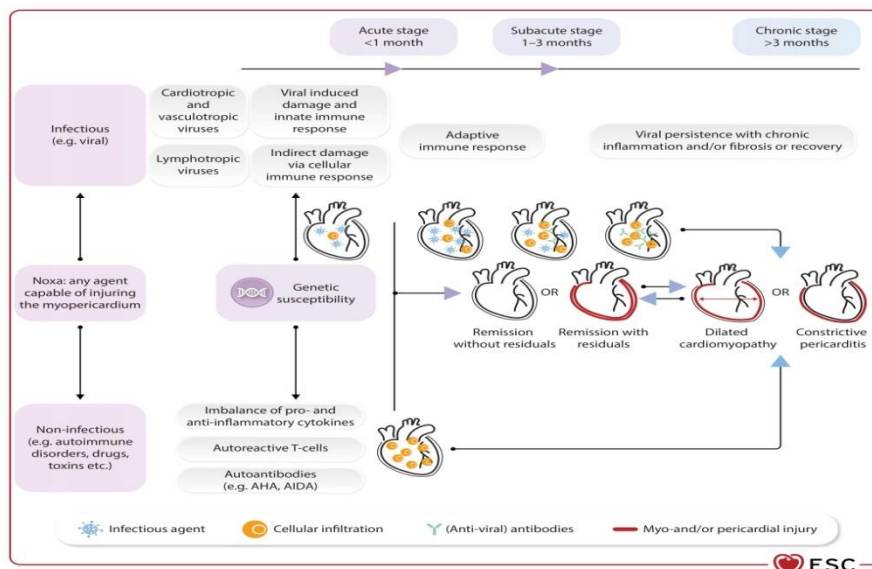
### ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA

**Etiologija miokarditisa i perikarditisa** je heterogena. U razvijenim zemljama dominiraju virusne infekcije (enterovirusi, adenovirusi, parvovirus B19, humani herpes virus 6, virus influence, hepatitis C) [5,16,17] dok u endemskim

područjima tuberkuloza ostaje značajan uzrok perikarditisa, posebno kod predisponiranih osoba sa HIV infekcijom. Bakterijski uzroci (difterija, borelijoza, stafilokokne infekcije) su ređi. Autoimuni mehanizmi mogu dovesti do inflamacije u okviru sistemskih bolesti (lupus, sarkoidoza, vaskulitisi), dok toksični agensi (antraciklini, alkohol, kokain) i lekovi (inhibitori kontrolnih tačaka-point check inhibitors) takođe mogu biti uzrok miokarditisa. Genetska osnova je jako važna za prijemčivost virusne infekcije i težinu kliničke slike, pri čemu su varijante mutacija u sarkomernim i dezmozomskim genima povezane sa miokarditisom, a autoinflamatorne bolesti sa rekurentnim perikarditisom [6,8,15].

**Patofiziologija miokarditisa je kompleksna** Patofiziološki tok obuhvata akutnu, imunološku i hroničnu fazu inflamacije [5,6,17] i odvija se kroz nekoliko faza: (Slika 1) **1. Akutna faza:** Direktno oštećenje miokarda ulaskom patogena (npr. virusa) u kardiomiocite, što dovodi do njihove nekroze. **2. Imunološka faza:** Aktivacija urođenog i adaptivnog imunskog odgovora (makrofagi, T-limfociti) sa oslobađanjem citokina i inflamatornih medijatora, što dodatno oštećuje miokard. Genetske varijante u sarkomernim i dezmozomskim genima sve se češće identifikuju [1,18-20]. **3. Hronična faza:** Kod nekih pacijenata inflamatorni odgovor perzistira, što dovodi do progresivne fibroze miokarda, remodelovanja komora i razvoja dilatativne kardiomiopatije.

**Slika 1.** Stadijumi inflamatornog mioperikardijalnog sindroma. AHA – anti-srčana antitela; AIDA – antitela na interkalarni disk. preuzeto sa *Eur Heart J*, Volume 46, Issue 40, 21 October 2025, Pages 3952–4041, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf192>

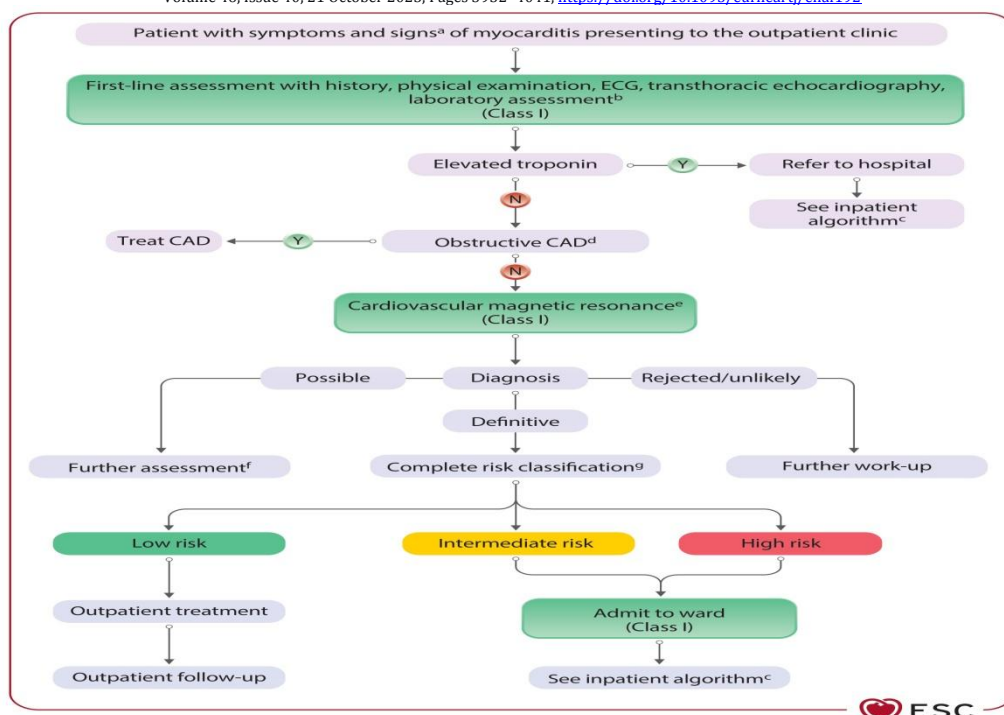


### KLINIČKA PREZENTACIJA

Klinička prezentacija IMPS je veoma varijabilna. Prema vremenskom toku, miokarditis se deli na: Akutni ( $\leq 4$  nedelje); Subakutni (4-12 nedelja) i Hronični ( $>3$  meseca, perzistentna inflamacija i remodelovanje). Miokarditis se klinički manifestuje od blagih simptoma u heterogenim formama: asimptomatski blagi miokarditis, bol u grudima, perimiokarditis, srčana insuficijencija, aritmijski

tip, iznenadna smrt i fulminantni miokarditis sa fulminantnom srčanom insuficijencijom kardio genim šokom [6,18-20]. Miokarditis se smatra komplikovanim kada postoji LVEF  $<50\%$ , akutna srčana insuficijencija, ventrikularne aritmije ili visokostepeni AV blok. Komplikovani oblici mogu pratiti ventrikularne aritmije, AV blokove i značajno sniženje EF [7-9, 18-20] (Slika 2).

**Slika 2.** Dijagnostički algoritam i trijaža za ambulantne pacijente sa miokarditisom. *preuzeto sa Eur Heart J*, Volume 46, Issue 40, 21 October 2025, Pages 3952-4041, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf192>



CAD (coronary artery disease) – koronarna bolest srca (KBS); CRP – C-reaktivni protein; ECG (electrocardiogram) – elektrokardiogram (EKG); N (no) – ne; NT-proBNP – N-terminalni pro-natriuretički peptid tipa B; Y (yes) – da; B-Laboratorijsko testiranje uključuje troponin, NT-proBNP, C-reaktivni protein, diferencijalnu krvnu sliku; d-Invazivna koronarna angiografija ili kompjuterizovana tomografska angiografija (CT) u zavisnosti od kliničke verovatnoće; E-U zavisnosti od kliničke situacije (srčana insuficijencija, aritmije) primiti pacijenta na bolničko odeljenje.

Termin **fulminantni miokarditis** [21] rezervisan je za bolesnike sa kardio genim šokom i najtežim oblikom bolesti, koji često zahteva intenzivno lečenje i **mehaničku cirkulatornu podršku**. Perikarditis se klinički manifestuje kao suvi, eksudativ, kao preteća i akutna tamponada srca i ili revrezibilna parcijalna kosntrikcija te hronični konstriktivni oblik [2,4]. Pravovremena diferencijacija između inflamatornih i neinflamatornih fenotipova je ključna.

### DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

ESC 2025 preporuke SADA MENJAJU suštinu DIJAGNOSTIKE I STADIJUME U

DIJAGNOSTIČKOM PROCESU - dolazi do procene patradigme za dijagnozu, zahvaljujući ogromnoj ulozi kardio-magnetne rezonance (CMR) koja postaje zlatni standard za dijagnozu miokarditisa, dok je sada smanjena uloga endomiokardne biopsije za teže i nejasne, visokorizične slučajeve i zbog određivanja adekvatne terapije po patodistološkom tipu sa imunohistohemijom i PCR dijagnozom prisustva virusa u miokardu. RANIJE su bili: suspektan, potvrđen i dokazan a SADA: malo verovatan/odbačen, mogući i definitivni (Slika 3 i Tabela 1 i 2).

**Tabela 1. Dijagnostički kriterijumi i klasifikacija za inflamatorni mioperikardni sindrom (IMPS)**  
*Ako su ispunjeni dijagnostički kriterijumi za miokarditis i/ili perikarditis*

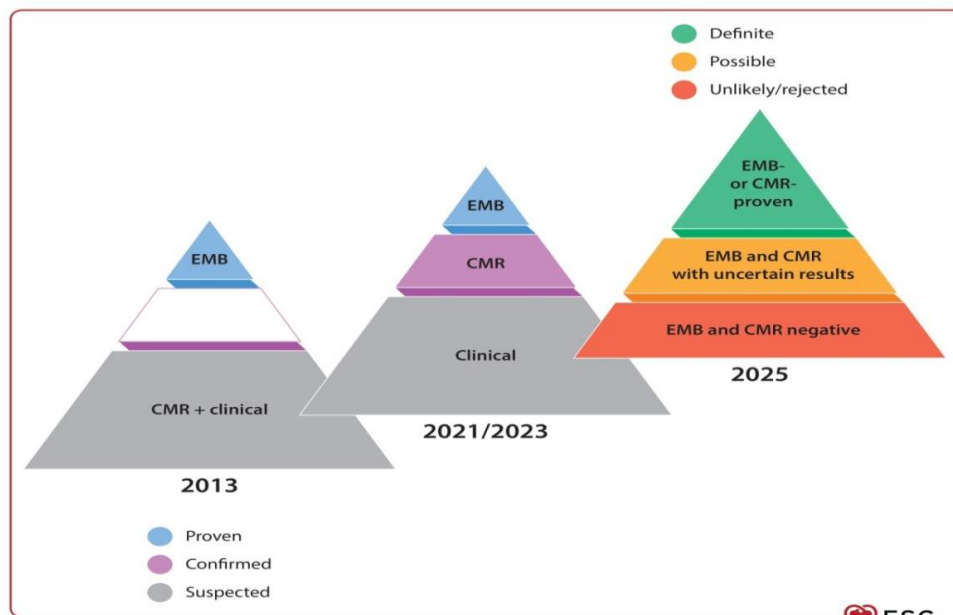
Kategorija	Miokarditis	Perikarditis
<b>Definitivan</b>	Klinička slika + potvrda putem <b>CMR</b> -a ili <b>EMB</b> -a	Klinička slika sa <b>&gt;1 dodatnim</b> kriterijumom
<b>Moguć</b>	Klinička slika sa najmanje <b>1 dodatnim</b> kriterijumom; <b>CMR</b> ili <b>EMB</b> nesigurni ili nedostupni	Klinička slika sa <b>1 dodatnim</b> kriterijumom
<b>Malo verovatan / Odbačen</b>	Samo klinička slika bez dodatnih kriterijuma	Samo klinička slika bez dodatnih kriterijuma

**Tabela 2. Dodatni kriterijumi (pored kliničke slike)**

Kriterijum	Miokarditis	Perikarditis
<b>Klinički</b>	Nespecifični nalazi	<b>Perikardno trenje</b>
<b>EKG</b>	ST-T promene	<b>PR depresija</b> , difuzna elevacija ST-segmenata
<b>Biomarkeri</b>	Povišen <b>troponin</b>	Povišen <b>CRP</b>
<b>Imidžing (Snimanje)</b>	Poremećaj strain-a, pokretljivosti zida, smanjena ejeckiona frakcija (EF)	Nov ili pogoršan <b>perikardni izliv</b>
<b>CMR nalazi</b>	Edem miokarda i/ili <b>LGE</b> (kasno nakupljanje gadolinijuma)	

CMR – Magnetna rezonanca srca; EMB – Endomiokardna biopsija; LGE – Kasno nakupljanje gadolinijuma (ukazuje na fibrozu ili upalu)

**Slika 3. Promena paradigme u kliničkoj dijagnozi miokarditisa**



CMR, kardiovaskularna magnetna rezonanca; EMB, endomiokardijalna biopsija. I EMB i CMR mogu pružiti konačnu kliničku dijagnozu, ali sa različitim indikacijama.

### Osnovni dijagnostički elementi:

Inicijalna procena: putem biomarkeri: Obavezno određivanje troponina (marker lezije-nekroze miokarda), visoko senzitivnog C reaktivnog proteina (hsCRP-a, markera inflamacije) i natriuretskih peptida BNP/NT-proBNP (markeri srčane insuficijencije). Rutinske virusne serologije se ne preporučuju [1, 3,5,19-20];

Elektrokardiografija (EKG): Može pokazati nespecifične promene ST-segmenata [5]: ST-elevacija/depresija, promene T talasa, AV blok, aritmije). nema tipičnog EKG obrasca za

miokarditis, ali se smatra da ipak EKG nije nikad normalan -heterogeni nalaz kod raznih oblika IMPS. Difuzna ST-elevacije konkavnog tipa naviše su tipične za perikarditis. Ehokardiografija je bazična slikovna metoda za procenu funkcije komora (LVEF), prisustva perikardnog izliva, tamponade i regionalnih poremećaja kontraktilnosti, ali često ne može sa sigurnošću potvrditi inflamaciju [12–14];

Ako je troponin uredan i LVEF očuvana - to znači povoljnu prognozu.

**Neinvazivna dijagnostika** – Kardio-MR (CMR) Kardio magnetna rezonanca (CMR):

ključna metoda prema revidiranim Lake Louise kriterijumima [1,10,11]; CMR je postao centralna dijagnostička metoda za potvrdu IMPS. Dijagnoza se postavlja prema **revidiranim Lake Louise kriterijumima**, koji zahtevaju prisustvo najmanje jedne abnormalnosti zasnovane na sekvenci **T1 mapa-mapiranja** (koje ukazuje na intersticijalnu fibrozu ili edem) i najmanje jedne abnormalnosti zasnovane na sekvenci **T2 mapa-mapiranja** (koje ukazuje na edem miokarda) [11];

CMR omogućava detekciju edema, nekroze i fibroze putem kasnog nakupljanja gadolinijuma epikardno ili mezomiokardno (LGE – late gadolinium enhancement), što pravi diferencijalnu dijagnozu od ishemijske miokardne i koronarne bolesti

ESC 2025 preporuke ističu individualizovan pristup zasnovan na kliničkoj prezentaciji i proceni rizika (Tabela 3)[1].

**Tabela 3. Algoritam za procenu rizika (risk stratification) i trijažu pacijenata sa sumnjom na miokarditis i perikarditis u ambulantnim uslovima. Hospitalizacija se preporučuje za sve pacijente sa miokarditisom i visokorizičnim perikarditisom.**

Rizik	Visok	Srednji	Nizak
<b>Miokarditis</b>	Akutna srčana slabost / kardiogeni šok Dispneja NYHA III–IV refraktorna na terapiju Srčani zastoj / sinkopa Ventrikularna fibrilacija / održana VT Visokostepeni AV blok	Nova/progresivna dispneja Nesustavne ventrikularne aritmije Perzistentno/relapsno povišen troponin	Stabilni ili blagi simptomi
	<b>Kriterijumi snimanja</b>	<b>Kriterijumi snimanja</b>	<b>Kriterijumi snimanja</b>
	LVEF <40% Opsežno LGE na CMR	LVEF 41–49% i/ili WMA LVEF ≥50% + LGE ≥2 segmenta	LVEF ≥50% bez LGE ili LGE <2 segmenta
<b>Perikarditis</b>	Znaci tamponade Temperatura >38°C Efuzivno-konstriktivni perikarditis Neuspeh NSAIL terapije Incesantni perikarditis	Znaci desnostrane srčane slabosti	Odgovor na terapiju za 1–2 nedelje
	<b>Kriterijumi snimanja</b>	<b>Kriterijumi snimanja</b>	<b>Kriterijumi snimanja</b>
	Izliv >20 mm Tamponada Opsežno perikardijalno LGE	Izliv 10–20 mm Konstriktivna fiziologija	Bez ili mali izliv Bez perikardijalnog LGE

**Invazivna dijagnostika – Endomiokardijalna biopsija (EMB): Endomiokardijalna biopsija (EMB): zlatni standard kod teških formi** [17,21,22] i definitivnu dijagnozu i etiološku

klasifikaciju. Indikacije su proširene u odnosu na ranije smernice i rezervisane su za visokorizične slučajeve (Tabela 4). Obavezna je molekularno-biološka (PCR) analiza na viruse pre započinjanja imunosupresivne terapije [21-23].

**TABELA 4. Indikacije za endomiokardijalnu biopsiju (EMB) prema ESC 2025 [21]**

Klinička situacija	Nivo preporuke
Fulminantni miokarditis sa kardiogenim šokom	<b>Jaka indikacija</b>
Sumnja na giant-cell miokarditis	<b>Jaka indikacija</b>
Sumnja na eozinofilni miokarditis	<b>Jaka indikacija</b>
Akutna srčana insuficijencija nepoznate etiologije (<2 nedelje trajanja)	Preporučuje se
Srčana insuficijencija (2 nedelje – 3 meseca) uz dilataciju leve komore (LV) i nove ventrikularne aritmije	Preporučuje se
Sumnja na sarkoidozu srca ili autoimuni miokarditis	Preporučuje se
Refraktarne ventrikularne aritmije nepoznate etiologije	Razmotriti
Perzistentna disfunkcija leve komore bez jasnog uzroka (LVEF <40%, opsežan LGE na CMR)	Razmotriti

### GENETSKO TESTIRANJE

Sve je više dokaza o povezanosti miokarditisa sa naslednim kardiomiopatijama. ESC 2025 preporučuje genetsko testiranje kod selektovanih pacijenata sa familijarnim oblicima i rekurentnim perikarditisom [1]. Studije ističu genetske mutacije u dezmozomskim genima kod nasledne predispozicije [1] kod selektovanih pacijenata sa visokim dijagnostičkim prinosom, kao što su: Porodična anamneza kardiomiopatija ili iznenadne srčane smrti, a ritmijska prezentacija bolesti, prisustvo septalnog ili "ring-like" LGE na CMR, trajna sistolna disfunkcija bez oporavka i slučajevi rekurentni miokarditisa ili perikarditis (genetski uzrok se nalazi kod oko 15% bolesnika sa rekurentnim perikarditisom) [1].

### TERAPIJA MIOKARDITISA

Terapijski pristup je individualizovan i zavisi od etiologije, kliničke prezentacije i hemodinamskog statusa. Lečenje je individualizovano prema etiologiji i hemodinamskom statusu [1,6] (Tabela 5). Kod stabilnih pacijenata primenjuju se analgetici i NSAID uz kolhicin [1,31]; kod srčane insuficijencije važe standardne HF smernice (ACEi, ARNI, BB, MRA, SGLT2i) [6,29]. Imunosupresija je rezervisana za virus negativne oblike [21] ili specifične entitete poput giant cell i eozinofilnog miokarditisa [22-24]. Kod fulminantnog miokarditisa preporučuje se mehanička cirkulatorna podrška (VA ECMO) [1,20]. Sistematizovano je lečenje miokarditisa prikazano od 1 do 5:

**1. Opšte mere i simptomatska terapija:** Ograničenje fizičke aktivnosti u trajanju od 3 do 6 meseci. U akutnoj fazi, kod hemodinamski stabilnih pacijenata, primenjuju se analgetici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) uz

dodatak kolhicina ako postoje perikardni simptomi.

**2. Terapija srčane insuficijencije:** Kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom primenjuje se standardna terapija prema važećim smernicama za srčanu insuficijenciju (HF): ACE inhibitori ili ARNI, beta-blokatori, antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA), inhibitori natrijum-glukoznog kotransportera 2 (SGLT2-I) i diuretici kod kongestije.

**3. Imunosupresivna terapija:** Primenjuje se samo kod neinfektivnih etiologija I nakon što je PCR analizom EMB uzorka isključena aktivna virusna infekcija u miokardu. Indikovana je kod: Virus-negativnog inflamatornog (autoimunog) miokarditisa, Giant-cell miokarditisa (jaka preporuka) [24] Eozinofilnog miokarditisa (jaka preporuka), miokarditisa povezanog sa sistemskim autoimunim bolestima (npr. sarkoidoza). Najčešće korišćeni lekovi su kortikosteroidi (prednizon), azatioprin, mikofenolat mofetil i ciklosporin [1].

**4. Antiaritmijska terapija i uređaji:** Kod simptomatskih aritmija primenjuju se antiaritmijski. Implantabilni kardioverter-defibrilator (ICD) se razmatra kod pacijenata sa perzistentnom disfunkcijom leve komore nakon najmanje 3 meseca optimalne terapije. Nosivi defibrilator (wearable defibrillator koji se oblače kao prsluk) može biti opcija tokom 3-6 meseci [1].

**5. Mehanička cirkulatorna podrška (MCS):** Kod fulminantnog miokarditisa sa kardiogenim šokom, MCS služi kao "most do oporavka" ili "most do transplantacije". Preporučene metode uključuju intraaortnu balon pumpu (IABP) i venoarterijski ECMO (VA-ECMO) kao najefikasniju podršku [20-21].

**Tabela 5. Terapijske preporuke za miokarditis prema ESC 2025**

Terapijski pristup	Preporuka
Ograničenje fizičke aktivnosti 3–6 meseci	Preporučuje se <b>klasa II</b>
Standardna terapija srčane insuficijencije	Preporučuje se <b>klasa II</b>
Imunosupresivna terapija kod virus-negativnog autoimunog miokarditisa	Preporučuje se <b>klasa II</b>
Kortikosteroidi kod giant-cell ili eozinofilnog miokarditisa	<b>Jaka preporuka-klasa I</b>
Antivirusna terapija kod potvrđene virusne etiologije	Selektivno
Mehanička cirkulatorna podrška kod kardiogenog šoka	Preporučuje se

### TERAPIJA PERIKARDITISA

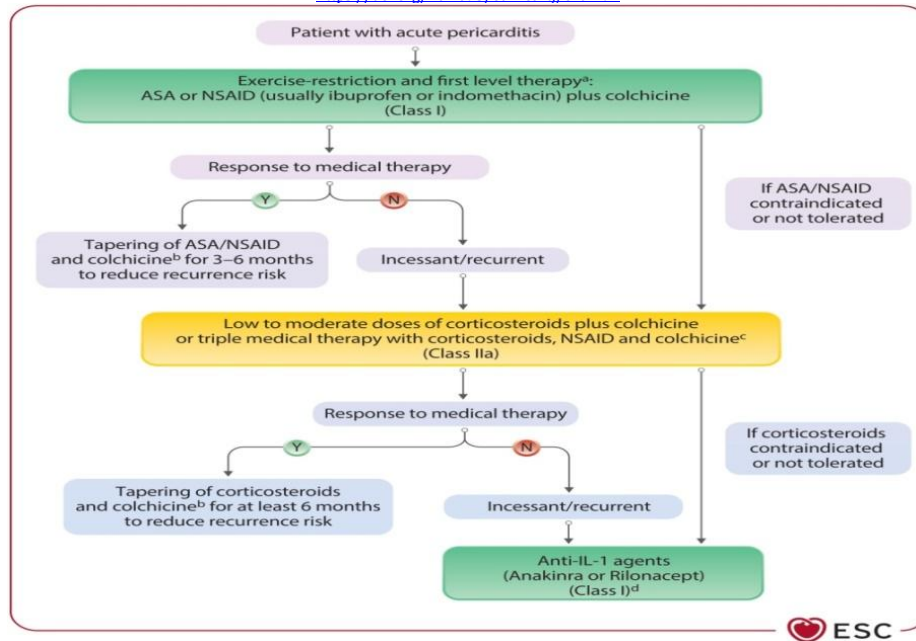
Prva linija terapije: Aspirin ili NSAID u kombinaciji s kolhicinom tokom najmanje 3 do 6 meseci (preporuka IA) [1-4];

Druga linija terapije: kortikosteroidi su druga linija kod refraktarnih oblika [2]. Kortikosteroidi se koriste samo ako prva linija terapije zakaže ili je kontraindikovana.

Refraktarni perikarditis: Inhibitori interleukina-1 (IL-1) predstavljaju novu terapijsku opciju kod refraktornog na lečenje i/ili rekurentnog

perikarditisa, posebno kod jako povišenog hsCRP-a (preporuka IA kod izrazito inflamatornog fenotipa) (Slika 4 i Tabela 6).

**SLIKA 4. Predloženi algoritam medikamentne terapije za perikarditis kod odraslih (ne uključujući interventne procedure i perikardiektomiju).** *preuzeto sa Eur Heart J, Volume 46, Issue 40, 21 October 2025, Pages 3952–4041, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf192>*



ASA – acetylsalicilna kiselina (aspirin); IL-1 – interleukin-1; CRP – C-reaktivni protein; CMR – magnetna rezonanca srca; LOE (level of evidence) – nivo dokaza; N (no) – ne; NSAID – nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL); Y (yes) – da; A-ASA (aspirin) je prva opcija ako su pacijenti već na antiagregacionoj terapiji aspirinom. Ibuprofen se obično preferira kao prvi NSAIL. Isprobati više od jednog sredstva kako bi se procenio odgovor. Uz primenu aspirina/NSAIL uvek se preporučuje gastroprotekcija inhibitorom protonске pumpe; B-Kolhicin se preporučuje radi sprečavanja recidiva (ponovnog javljanja). Razmotriti primenu od najmanje 3 meseca za prvu epizodu perikarditisa i najmanje 6 meseci za neprekidne/recidivirajuće slučajeve. Kolhicin se isključuje kao poslednji lek tek nakon stabilne remisije; Postepeno smanjivanje doze (tapering) se preporučuje radi smanjenja perzistencije ili recidiva simptoma. Smanjivanje doze je sporije kod kortikosteroida. Postepeno smanjivanje doze kolhicina se obično ne sprovodi zbog trajanja terapije od preko 3–6 meseci. Pod odgovorom na terapiju podrazumevamo kliničku remisiju; C-Niska doza do umerena doza kortikosteroida (npr. prednizon 0,2–0,5 mg/kg dnevno ili ekvivalentne doze alternativnog kortikosteroida); D-Klasa I, nivo dokaza A; Klasa IIa, nivo dokaza C bez obzira na nivoe C-reaktivnog proteina, ukoliko postoji CMR dokaz inflamacije perikarda.

**TABELA 6. terapijski protokol za lečenje perikarditisa.** *preuzeto sa Eur Heart J, Volume 46, Issue 40, 21 October 2025, Pages 3952–4041, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf192>*

Terapija	Doziranje	Trajanje	Smanjivanje doze (tapering)
Aspirin	750–1000 mg 3× dnevno	1–2 nedelje	Smanjivati za 250 mg na 1–2 nedelje
Ibuprofen	600–800 mg 3× dnevno	1–2 nedelje	Smanjivati za 200 mg na 1–2 nedelje
Indometacin	25–50 mg 3× dnevno	1–2 nedelje	Smanjivati za 25 mg na 1–2 nedelje
Kolhicin	0,5 mg 1× dnevno (<70 kg ili teška bubrežna insuficijencija) ili 0,5 mg 2× dnevno	3–6 meseci	Nije potrebno
Prednizon	0,2–0,5 mg/kg/dan	2–4 nedelje	Nekoliko meseci
<b>Terapija samo kod recidiva</b>			
Azatioprin	Početno 1 mg/kg/dan, zatim postepeno povećati na 2–3 mg/kg/dan	Nekoliko meseci	Nekoliko meseci
IVIG (intravenozni imunoglobulini)	400–500 mg/kg i.v. dnevno tokom 5 dana	5 dana	Nije potrebno
Anakinra	1–2 mg/kg/dan (do 100 mg/dan kod odraslih)	Najmanje 6 meseci / >12 meseci	Potrebno (najmanje 3–6 meseci) / nepoznato
Rilonacept	320 mg početno, zatim 160 mg nedeljno	>12 meseci	Nije navedeno

**TABELA 7. ZBIRNE PREPORUKE ESCESC ZA TERAPIJU MIOPERIKARDNOG INFLAMATORNOG SINDROMA**

Preporuke	Klasa	Nivo
<b>Lečenje simptoma</b>		
NSAIL (uz inhibitor protonске pumpe) treba razmotriti kod pacijenata sa simptomima perikarditisa radi smanjenja tegoba	Ila	C
Kolhicin treba razmotriti kod pacijenata sa mioperikarditisom radi smanjenja recidiva	Ila	B
<b>Lečenje srčane slabosti</b>		
Pridržavanje ESC smernica za srčanu slabost preporučuje se kod miokarditisa sa sistolnom disfunkcijom leve komore i/ili srčanom slabošću radi smanjenja simptoma i poboljšanja funkcije leve komore	I	C
Terapiju srčane slabosti treba razmotriti kod pacijenata sa miokarditisom i sistolnom disfunkcijom leve komore najmanje 6 meseci nakon potpunog oporavka funkcije leve komore radi stabilizacije	Ila	C
<b>Lečenje aritmija</b>		
Beta-blokatori, uz nastavak najmanje 6 meseci, treba razmotriti kod akutnog miokarditisa (posebno uz povišen troponin) radi kontrole simptoma i prevencije aritmija	Ila	C
Antiaritmijska terapija treba razmotriti kod pacijenata nakon miokarditisa sa rekurentnom, simptomatskom ventrikularnom tahikardijom radi smanjenja opterećenja aritmijama	Ila	C
<b>Imunosupresivna terapija</b>		
Kortikosteroide treba razmotriti kod fulminantnih, neinfektivnih oblika miokarditisa radi stabilizacije pacijenta	Ila	C
Kortikosteroidi se mogu razmotriti kod akutnog miokarditisa sa smanjenim LVEF ako je refraktoran na standardnu terapiju srčane slabosti	Ilb	C
Rutinska primena imunosupresivne terapije se ne preporučuje kod akutnog miokarditisa sa očuvanom funkcijom leve komore (nije pokazana korist)	III	C

ESC – Evropsko kardiološko društvo; HF – srčana slabost; LV – leva komora; LVEF – ejectionna frakcija leve komore; NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lekovi; VT – ventrikularna tahikardija

### POSEBNE POPULACIJE

**Post-COVID miokarditis:** Može nastati kao posledica direktne virusne infekcije, sistemskog inflamatornog odgovora ili imunološke disfunkcije [25-26]. Dijagnoza se često postavlja CMR-om, a terapija je uglavnom suportivna. Post COVID miokarditis i postvakcinalni oblici analizirani su u više studija [23–28]. Retki slučajevi postvakcinalnog miokarditisa nakon mRNA vakcina, najčešće kod mlađih muškaraca nekoliko dana nakon druge doze. Klinička slika je obično blaga, a prognoza povoljna. Korist od vakcinacije daleko je veća od rizika [27-30].

**Deca:** Primenjuju se slični dijagnostički kriterijumi, ali je neophodan oprez sa kortikosteroidima zbog uticaja na rast.

**Trudnoća:** Kolhicin se može koristiti za prevenciju recidiva perikarditisa (preporuka IIb C).

**Stariji pacijenti:** Potrebno je prilagoditi dozu kolhicina i pratiti bubrežnu funkciju.

### PROGNOZA I PRAĆENJE

Prognoza zavisi od početne kliničke prezentacije i etiologije. Najvažniji prediktor nepovoljnog ishoda je biventrikularna disfunkcija. Većina pacijenata sa blagim oblikom bolesti ima dobar oporavak. Kod manjeg broja pacijenata može doći do razvoja dilatativne kardiomiopatije i hronične srčane insuficijencije. [14, 15]. Praćenje pacijenata nakon akutnog miokarditisa je sistematsko tokom prvih 6 do 24 meseca i uključuje: kliničke kontrole, EKG, Holter monitoring, biomarkere (troponin, CRP) i ehokardiografiju, test opterećenja i CMR u

odabranim slučajevima [1]. Prognoza zavisi od stepena disfunkcije leve komore i prisustva fibroze na CMR u [6, 10, 11]. Dijastolna disfunkcija može perzistirati i nakon kliničkog oporavka [12–14].

### DISKUSIJA

ESC smernice iz 2025. godine donose značajan konceptualni napredak uvođenjem IMPS, ali i određene dileme. Najveće rasprave izazivaju: Centralna uloga CMR-a: Iako je CMR postao nezaobilazan, oslanjanje na njega kao "novi zlatni standard" nosi rizik od preterane dijagnostike i ograničene dostupnosti. Kontroverzna preporuka o beta-blokatorima [1,6]: Preporuka za primenu beta-blokatora kod *svih* pacijenata sa miokarditisom najmanje 6 meseci, bez obzira na EF, zasnovana je na ograničenim dokazima i predstavlja najdiskutovaniju tačku vodiča. Kontroverze se

odnose i na pristup genetskom testiranju – ograničeno u ESC u, šire u ACC/AHA vodičima [3, 4].

Nedovoljna posvećenost u raščišćavanju etiopatogeneze kod MINOCA populacije: Smernice propuštaju priliku da preciziraju definiciju IMPS kod pacijenata sa MINOCA-om, gde je miokarditis jedan od najčešćih konačnih nalaza.

Razlike u odnosu na američke preporuke (ACC/AHA) [1,3]: Evropski pristup je konzervativniji po pitanju genetskog testiranja (samo selektovani pacijenti naspram svih), ranije primene IL-1 inhibitora kod perikarditisa (kasnije u odnosu na ACC) i ne uključuje mikroaksijalne pumpe (npr. Impella) u algoritme mehaničke potpore, za razliku od američkih smernica.

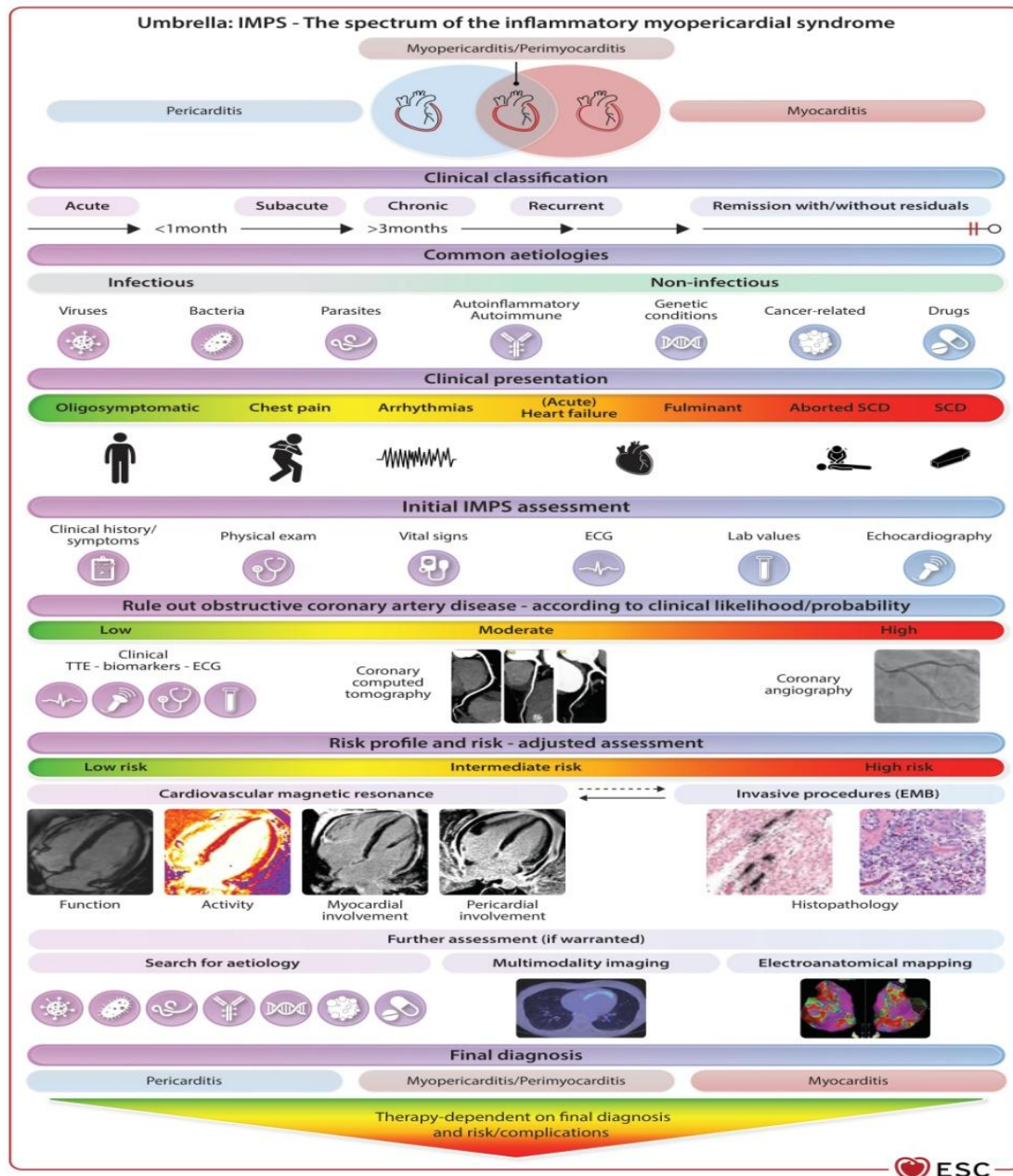
**Tabela 8. Poređenje ESC 2025 i ACC/AHA smernica 2024**

Tema	ESC 2025	ACC/AHA konsenzus
Genetsko testiranje	Samo kod selektovanih pacijenata	Preporučeno kod svih pacijenata sa miokarditisom
Beta-blokatori	Preporučeni ≥6 meseci kod svih	Nema univerzalne preporuke
IL-1 inhibitori	Konzervativniji pristup (nakon kortikosteroida)	Ranija primena nakon neuspeha NSAID + kolhicina
Mehanička potpora	Naglašen VA-ECMO	Detaljnije uključuje mikroaksijalne pumpe (Impella)

ESC 2025 donosi koncept IMPS, naglašava ulogu CMR a i proširuje indikacije za EMB [1,10,17]. U kontekstu domaće prakse, radovi autora ovog prtegleđa literature Dr Dušana Bastaća značajno dopunjuju praznine u praktičnoj primeni dijagnostičkih metoda u inflamatornom miperikardnom sindromu u Srbiji [12–14]. Njegova istraživanja o **dijastolnom stres testu** i ehokardiografskim EF.

markerima ukazuju da dijastolna disfunkcija i povišen pritisak punjenja leve komore (LV filling pressure) mogu perzistirati i nakon oporavka sistolne funkcije (LVEF), što se uklapa u koncept **inflamatorne kardiomiopatije** i fenotip HFpEF (srčana insuficijencija sa očuvanom ejekcionom frakcijom) kod ovih pacijenata. Ovo naglašava potrebu za pažljivim, multimodalnim praćenjem, čak i kod bolesnika sa normalizovanom

**Slika 5. CENTRALNA ILUSTRACIJA ESC SMERNICA O MIOKARDITISU I PERIKARDITISU.**  
preuzeto sa *Eur Heart J*, Volume 46, Issue 40, 21 October 2025, Pages 3952–4041, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf192>



### ZAKLJUČAK

ESC preporuke i smernice iz 2025. godine predstavljaju najkompletniji do sada dokument koji spaja miokarditis i perikarditis u jedinstven koncept – inflamatorni mioperikardijalni sindrom (IMPS), što je prikazano na grafiku (Slika 5): Centralna ilustracija ESC smernica o miokarditisu i perikarditisu. Naglasak je na multimodalnom

pristupu dijagnostici, sa centralnom ulogom kardiomagnetne rezonance CMR-a, racionalnoj primeni endomiokardne biopsije (EMB), selektivnoj upotrebi imunosupresije i personalizaciji terapije. Uprkos značajnom napretku, veliki broj preporuka i dalje se zasniva na ekspertskom konsenzusu, što naglašava potrebu za daljim visokokvalitetnim istraživanjima, naročito u oblastima kao što su

optimalna upotreba beta-blokatora, novi antivirusni lekovi, genetsko testiranje i biološka terapija. Integracija domaćih kliničkih iskustava pokazuje da se smernice dobro uklapaju u

postojeću praksu, ali i da otvaraju nova pitanja i mogućnosti za dalja istraživanja u cilju poboljšanja ishoda pacijenata sa inflamatornim bolestima srca

#### REFERENCE :

1. European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the Management of Myocarditis and Pericarditis. *Eur Heart J*. 2025.
2. European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines on Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2015;36:2921-2964.
3. American College of Cardiology. ACC Expert Consensus Decision Pathway on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2024.
4. American College of Cardiology. ACC Consensus on Pericardial Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2024.
5. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis and therapy of myocarditis. *Eur Heart J*. 2022;43:399-421.
6. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy. *Circulation*. 2022;145:1722-1737.
7. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360:1526-1538.
8. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:169-193.
9. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1326-1342.
10. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1475-1487.
11. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. CMR mapping techniques for myocarditis: consensus statement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:155-169.
12. Bastać D, Marković Z, Vasić B, et al. Dijastolni stres test u proceni bolesnika sa srčanom insuficijencijom. *Zbornik radova Zdravstvenog centra Zaječar*. 2017;1:45-49.
13. Bastać D, Vasić B, Nešović P, et al. Ehokardiografska procena dijastolne funkcije kod bolesnika sa miokarditisom. *Timočki medicinski glasnik*. 2018;43(2):73-78.
14. Bastać D, Vasić B, Marković Z, et al. Srčana insuficijencija sa očuvanom ejectionom frakcijom - dijagnostički izazovi. *Timočki medicinski glasnik*. 2020;45(1):23-28.
15. Heymans S, Cooper LT, De Smet B, et al. Inflammatory cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2020;41:1358-1376.
16. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. Viral myocarditis. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:145-161.
17. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, et al. Myocarditis management - current trends and future perspectives. *Eur Heart J*. 2022;43:1012-1027.
18. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. Viral persistence in myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005;112:1965-1970.
19. Ammirati E, Veronese G, Bottiroli M, et al. Contemporary management of myocarditis: diagnostic and therapeutic updates. *Eur J Heart Fail*. 2024;26:1-15.
20. Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, et al. Clinical presentation and outcome of myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:2117-2125.
21. McCarthy RE III, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 2000;342:690-695.
22. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52:274-288.
23. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2009;360:1526-1538.
24. Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R. Giant-cell myocarditis. *N Engl J Med*. 1997;336:1860-1866.
25. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed diagnostic algorithm. *Heart Rhythm*. 2020;17:1463-1471.
26. Puntmann VO, Carerj L, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from COVID-19. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1265-1273.
27. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;385:2140-2149.
28. Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Myocarditis after COVID-19 vaccination in patients under 40 years. *N Engl J Med*. 2021;385:1813-1822.
29. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation*. 2021;144:471-484.
30. Oster ME, Shay DK, Su JR, et al. Myocarditis cases reported after mRNA-based COVID-19 vaccination in the US. *JAMA*. 2022;327:331-340.

UDK 616.34-009-085  
COBISS.SR-ID 191798537

## SINDROM IRITABILNOG CREVA: KLINIČKI PRISTUP I TERAPIJSKE STRATEGIJE

Zoran Joksimović (1), Dušan Bastać (1), Snežana Pavlović (2)

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

**Sažetak:** Sindrom iritabilnog creva (engleski-Irritable bowel syndrome - IBS) je hronični funkcionalni poremećaj gastrointestinalnog trakta, koji karakteriše rekurentni bol u trbuhu udružen sa promenama učestalosti i konzistenciji stolice. Simptomi variraju u intenzitetu i učestalosti. IBS se klasifikuje u podtipove : IBS-D sa dijarejom, IBS-C sa zatvorom, mešoviti oblik IBS-M i neklasifikovani oblik IBS-U. Etiopatogeneza je multifaktorska, uključujući visceralnu hiperalgeziju, promene u obradi signala u centralnom nervnom sistemu, poremećaj motiliteta, imunološku aktivaciju, disbiozu mikrobiote i povećanu propustljivost crevne sluzokože. Psihološki faktori, stres i trauma u detinjstvu dodatno modifikuju simptome. Prevalencija IBS-a se procenjuje na 10–15% opšte populacije, sa većom učestalošću kod žena i osoba mlađih od 50 godina. Genetski i porodični faktori doprinose predispoziciji, dok akutni gastroenteritis i postinfektivni oblici predstavljaju važan etiološki okidač. Epidemiološki podaci ukazuju na stabilnost prevalencije tokom vremena, uz spontanu remisiju kod dela pacijenata. Dijagnostički pristup zasniva se na Roma IV kriterijumima i pozitivnoj dijagnozi, uz isključenje alarmnih simptoma i selektivnu laboratorijsku obradu. Terapija se individualizuje prema podtipu, dominantnim simptomima i psihosocijalnom opterećenju. Osnovne intervencije uključuju edukaciju, dijetetske mere i farmakoterapiju, dok neuromodulatori, probiotici i psihološke intervencije imaju važnu ulogu kod pacijenata sa izraženom visceralnom hipersenzitivnošću ili refraktnim simptomima. Razumevanje IBS-a kroz biopsihosocijalni model omogućava racionalan, personalizovan pristup dijagnostici i terapiji, sa ciljem smanjenja simptoma, poboljšanja funkcionalnog statusa i kvaliteta života pacijenata. Psihološke terapije i komplementarni pristupi, uključujući kognitivno-bihevioralnu terapiju, hipnoterapiju i tehnike redukcije stresa, doprinose dugoročnom poboljšanju kvaliteta života obolelih.

**Ključne reči:** sindrom iritabilnog creva, bol u trbuhu, opstipacija, dijareja

### UVOD

Sindrom iritabilnog creva (IBS) predstavlja hronični poremećaj interakcije između gastrointestinalnog trakta i centralnog nervnog sistema, koji se klinički manifestuje rekurentnim bolom u trbuhu udruženim sa promenama u učestalosti i/ili konzistenciji stolice. Prema savremenoj klasifikaciji funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja, IBS pripada grupi poremećaja interakcije creva i mozga, kod kojih su simptomi prisutni u odsustvu strukturnih, biohemijskih ili inflamatornih promena koje bi ih u potpunosti objasnile. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkih kriterijuma, uz isključivanje alarmnih znakova koji bi upućivali na organsku patologiju [1]. Iako se tradicionalno označava kao „funkcionalni“ poremećaj, savremena istraživanja ukazuju da IBS nije sinonim za odsustvo patofizioloških promena, već odražava poremećaj regulacije na više nivoa – neuralnom,

imunološkom, mikrobiološkom i neuroendokrinom. Upravo odsustvo jasnih morfoloških nalaza često je dovelo do potcenjivanja težine sindroma, iako je njegov uticaj na kvalitet života uporediv sa hroničnim inflamatornim bolestima creva i drugim dugotrajnim oboljenjima [2].

IBS je hronično stanje sa fluktuirajućim tokom, karakterisano periodima pogoršanja i remisije. Simptomi često uključuju nadimanje, osećaj nepotpunog pražnjenja, urgentnost ili naprezanje pri defekaciji, a njihova izraženost ne mora korelirati sa objektivnim nalazima. Upravo nesrazmera između subjektivnog intenziteta tegoba i minimalnih laboratorijskih ili endoskopskih promena predstavlja jedan od dijagnostičkih i terapijskih izazova u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Posebnu dimenziju sindroma čini visoka učestalost ekstraintestinalnih manifestacija. Kod obolelih se češće registruju hronični bolni sindromi, uključujući fibromijalgiju, hronični

karlični bol i tenziju glavobolju, kao i sindrom hroničnog umora, poremećaji temporomandibularnog zgloba, nekardijalni bol u grudima i urinarne tegobe. Anksiozni i depresivni poremećaji takođe su češći u ovoj populaciji. Ova komorbidnost ukazuje na zajedničke mehanizme centralne senzibilizacije i poremećaja obrade bola, što dodatno potvrđuje sistemsku prirodu poremećaja.

Savremeni pristup IBS-u pomera fokus sa isključivo gastrointestinalnih simptoma ka širem konceptu poremećaja regulacije osovine mozak-crevo. Interakcija između enteričnog nervnog sistema, autonomne regulacije, mikrobiote, imunološkog odgovora i psiholoških faktora oblikuje individualni fenotip bolesti. Ovakvo razumevanje ima neposredne terapijske implikacije, jer objašnjava zašto univerzalni terapijski pristup često daje ograničene rezultate i zašto je personalizacija lečenja od posebnog značaja [3]. Uprkos tome što IBS ne povećava mortalitet niti dovodi do progresivnog oštećenja creva, njegov javnozdravstveni značaj je veliki. Sindrom je povezan sa učestalim konsultacijama lekara, dijagnostičkim procedurama i smanjenom radnom produktivnošću. Psihološki teret, stigmatizacija i hronična priroda simptoma dodatno utiču na kvalitet života pacijenata. [4] Razumevanje IBS-a zahteva integrativni pristup koji objedinjuje kliničke kriterijume, epidemiološke podatke i savremena saznanja o patofiziološkim mehanizmima. U tom kontekstu, sindrom iritabilnog creva treba posmatrati ne kao jedinstvenu bolest, već kao heterogeni klinički entitet sa različitim dominantnim mehanizmima, što otvara prostor za precizniji dijagnostički i terapijski pristup.

### Epidemiologija

Sindrom iritabilnog creva predstavlja jedan od najčešćih poremećaja digestivnog sistema u opštoj populaciji. Studije zasnovane na populaciji često procenjuju prevalenciju sindroma iritabilnog creva od 10% do 15%, i incidencu IBS na 1-2% godišnje. Prevalencija se značajno razlikuje među zemljama. Najniža prevalencija je u Francuskoj (1,1%), a najviša u Meksiku (35,5%); prevalencija od 7,1% je pronađena u SAD/Evropi/Australiji/Novom Zelandu. Približno 50% ljudi sa IBS-om prijavljuje simptome koji počinju pre 35. godine života. Adolescentkinje i mlade odrasle žene najčešće su pogođene IBS-om. U zapadnim

zemljama, žene imaju 2-3 puta veću verovatnoću da razviju IBS nego muškarci, iako na indijskom potkontinentu muškarci predstavljaju 70-80% pacijenata sa IBS-om [5]. Razlike u prevalenciji delimično su posledica metodoloških faktora, uključujući upotrebu različitih verzija Roma kriterijuma, ali i kulturnih i zdravstvenih obrazaca koji utiču na javljanje lekaru. Geografske varijacije su izražene, sa višom prevalencijom u pojedinim delovima Azije i u nekim evropskim zemljama, dok su u drugim regionima zabeležene niže stope. Razlozi ove razlike verovatno uključuju hormonske faktore, razlike u percepciji i obradi bola, kao i obrasce traženja zdravstvene zaštite. Sindrom se najčešće dijagnostikuje kod osoba mlađih od 50 godina, dok je prevalencija niža u starijoj populaciji. Ova razlika može odražavati spontanu remisiju simptoma kod dela pacijenata, ali i promene u percepciji tegoba ili obrascima javljanja lekaru. Najveća prevalencija je primećena kod obrazovanih, bogatih, studenata i mlađih osoba. [6]. Međutim, IBS je univerzalno prisutan poremećaj, bez obzira na etničku ili kulturnu pripadnost, što potvrđuje njegov multifaktorski karakter.

Porodična agregacija IBS-a ukazuje na genetsku komponentu, ali i na uticaj zajedničkih faktora sredine. Studije pokazuju da je sindrom približno dvostruko češći kod rođaka prvog stepena srodstva u poređenju sa opštom populacijom. Ipak, precizan doprinos genetskih faktora u odnosu na naučene obrasce ponašanja i zajedničke stresore ostaje predmet istraživanja.

Značajan epidemiološki entitet predstavlja postinfektivni IBS. Nakon akutnog gastroenteritisa, rizik razvoja hroničnih simptoma kompatibilnih sa IBS-om višestruko je povećan. Ovaj rizik je posebno izražen kod težih infekcija, produženog trajanja simptoma i prisustva psiholoških stresora u periodu oporavka. Pokrenut bakterijskim ili virusnim infekcijama, uključuje perzistentnu upalu niskog stepena, izmenjenu propustljivost creva i izmenjenu mikrobiotu i jasno demonstrira vezu između inflamacije, imunološke aktivacije i dugotrajnih promena u neuromišićnoj funkciji creva [7].

Psihosocijalni faktori imaju i epidemiološki značaj. Hronični stres, traumatska iskustva u detinjstvu i nepovoljni životni događaji povezani su sa većim rizikom razvoja IBS-a i težim tokom bolesti. Ovi faktori ne deluju

izolovano, već kroz modulaciju osovine mozak-crevo i percepcije visceralnih signala. [8].

Prirodni tok IBS-a je varijabilan. U populacionim studijama prevalencija pokazuje relativnu stabilnost tokom vremena, ali kod 10-40% pacijenata dolazi do remisije simptoma tokom višegodišnjeg praćenja. Sindrom retko prelazi u organsku bolest i nije povezan sa povećanim mortalitetom, ali je povezan sa značajnim smanjenjem kvaliteta života i povećanom potrošnjom zdravstvenih resursa. [9]

#### **Etiopatogeneza**

Etiopatogeneza sindroma iritabilnog creva (IBS) nije u potpunosti razjašnjena, ali se danas smatra rezultatom kompleksne interakcije genetskih, neurobioloških, imunoloških, mikrobioloških i psihosocijalnih faktora. Savremeni koncept zasniva se na biopsihosocijalnom modelu, prema kojem genetska predispozicija, u kombinaciji sa faktorima sredine – poput akutnih gastrointestinalnih infekcija, hroničnog stresa i nepovoljnih događaja u ranom detinjstvu – dovodi do poremećaja regulacije osovine mozak-crevo. IBS se stoga posmatra kao poremećaj regulacije, a ne strukture, pri čemu se patofiziološki mehanizmi razlikuju po intenzitetu i kombinaciji među pojedinim podtipovima pacijenata [10].

Jedan od centralnih mehanizama je **visceralna hipersenzitivnost**. Kod približno 60% pacijenata dokazan je snižen prag percepcije mehaničkih i hemijskih stimulusa u digestivnom traktu. Periferna senzibilizacija enteričnih neurona, ali i pojačana centralna obrada bola, dovode do intenzivnije percepcije inače fizioloških stimulusa. Slikovne studije centralnog nervnog sistema ukazuju na povećanu aktivaciju prednjeg cingularnog korteksa i amigdale – regija uključenih u emocionalnu obradu bola – uz smanjenu aktivaciju prefrontalnog korteksa, koji učestvuje u kognitivnoj modulaciji. Ove promene ukazuju na centralnu amplifikaciju visceralnih signala i objašnjavaju zašto bol kod IBS-a nije proporcionalan objektivnim nalazima [11].

**Imunološka aktivacija** niskog intenziteta predstavlja drugi važan mehanizam. Posebno je izražena kod postinfektivnog IBS-a, gde je dokumentovana povećana infiltracija T limfocita i mastocita u crevnoj sluzokoži. Mastociti, putem oslobađanja histamina, proteaza i citokina, doprinose senzibilizaciji

perifernih neurona i poremećaju barijerne funkcije epitela. Povećana koncentracija luminalnih proteaza dodatno pojačava aktivaciju enteričnog nervnog sistema. Ova mikroinflamacija, iako blaga, može imati dugotrajan efekat na neuromišićnu funkciju creva [12].

**Poremećaji serotoninskog sistema** takođe imaju značajnu ulogu. Serotonin (5-HT), koji se sintetise u enteroendokrinim ćelijama, ključan je regulator motiliteta, sekrecije i senzorne funkcije creva. Kod pacijenata sa IBS-om opisan je poremećen metabolizam serotonina, što doprinosi promenama tranzita. Motorički poremećaji uključuju pojačanu aktivnost na gladno i postprandijalno, kao i izmenjen odgovor na stres. Ubrzan tranzit prisutan je kod približno polovine pacijenata sa dijarejnim podtipom (IBS-D), dok je usporen tranzit karakterističan za deo pacijenata sa konstipacionim podtipom (IBS-C). Kod oko četvrtine bolesnika sa IBS-D utvrđeno je povećano prisustvo žučnih kiselina u kolonu, što doprinosi povećanoj sekreciji i motilitetu, dok njihovo smanjeno fenotipa [13].

**Mikrobiota** predstavlja još jedan ključni element u patogenezi. Meta-analize su pokazale izmenjen sastav crevne mikrobiote kod pacijenata sa IBS-om u poređenju sa zdravim kontrolama, uz smanjenu raznovrsnost i promene u zastupljenosti pojedinih bakterijskih rodova. Disbioza može uticati na sintezu serotonina, modulaciju imunološkog odgovora, produkciju kratkolančanih masnih kiselina i integritet epitelne barijere. Studije koje pokazuju poboljšanje simptoma nakon primene određenih antibiotika ili probiotika dodatno podržavaju ulogu mikrobiote u razvoju sindroma. Povećana intestinalna permeabilnost, dokumentovana kod dela pacijenata, predstavlja važnu kariku između stresa, mikrobiote i imunološke aktivacije, omogućavajući povećani prolaz antigena i senzibilizaciju imunološkog sistema [14].

**Psihološki faktori i stres** imaju značajan modulacioni efekat. Hronični stres, traumatska iskustva u detinjstvu i maladaptivni obrasci suočavanja, poput straha od katastrofe i stalnog straha i opreza od opasnosti, povezani su sa povećanom percepcijom simptoma. Aktivacija ose hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda dovodi do oslobađanja kortikotropin-oslobađajućeg faktora (CRF), koji utiče na autonomnu regulaciju, motilitet, sekreciju i imunološki odgovor. Eksperimentalni

modeli pokazuju da akutni stres povećava visceralnu osetljivost i propustljivost creva. Dominacija simpatičkog nad parasimpatičkim nervnim sistemom češće se registruje kod pacijenata sa izraženijim simptomima, iako uzročni odnos ostaje nedovoljno razjašnjen [15].

**Genetska predispozicija** predstavlja dodatni faktor rizika. Studije blizanaca pokazuju veću podudarnost simptoma IBS-a kod monozigotnih u odnosu na dizigotne blizance. Genomske analize identifikovale su varijante gena povezane sa funkcijom jonskih kanala, autonomnom regulacijom, kontraktilnošću glatkih mišića i mehaničkom osetljivošću. Kod manjeg broja pacijenata opisane su mutacije gena za enzim saharoza-izomaltaza, koje dovode do malapsorpcije ugljenih hidrata i kliničke slike slične IBS-u.

U celini posmatrano, IBS predstavlja heterogeni sindrom u kome se neuralni, imunološki, mikrobiološki i psihoneuroendokrini mehanizmi međusobno prepliću. Različite kombinacije i dominacija pojedinih patofizioloških puteva verovatno objašnjavaju kliničku raznolikost sindroma i različit terapijski odgovor. Ovakvo razumevanje etiopatogeneze otvara prostor za personalizovani terapijski pristup, zasnovan na identifikaciji dominantnog mehanizma kod pojedinačnog pacijenta.

#### Dijagnostički pristup

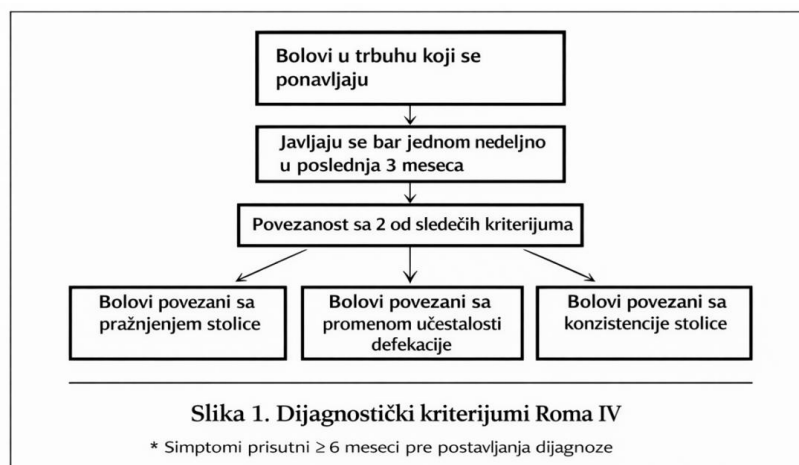
Savremeni dijagnostički pristup sindromu iritabilnog creva (IBS) zasniva se na konceptu postavljanja pozitivne kliničke dijagnoze, a ne isključivo na principu dijagnoze

isključenja. Ovakav pristup ima za cilj da smanji nepotrebne dijagnostičke procedure, skрати vreme do započinjanja terapije i umanjí anksioznost pacijenata.

Lečenje sindroma iritabilnog creva (IBS) zahteva temeljnu anamnezu i kliničku procenu, rezultate prethodnih dijagnostičkih testova i pažljivo praćenje. Polovina pacijenata sa IBS-om ima ekstraintestinalne simptome (glavobolja 23–45%, bol u leđima 27–81%, umor 36–63%, mijalgija 29–36%, dizurični simptomi 21–61%). Ekstraintestinalni simptomi su češći kod žena, posebno tokom menstruacije. U zavisnosti od težine simptoma i težine bolesti, pacijenti su podeljene u tri grupe prema skali težine simptoma IBS-a. Pacijenti u grupi sa blagim simptomima se obično leče na nivou primarne zdravstvene zaštite. Njihov kvalitet života nije značajno smanjen. Grupa sa umerenim simptomima se leči na nivou sekundarne zdravstvene zaštite, a grupa sa teškim simptomima se obično leči na tercijarnom nivou [16].

Dijagnoza se postavlja na osnovu **Roma IV kriterijuma** koji podrazumevaju kontinuirane tegobe pacijenta u poslednja 3 meseca, koje su se prvi put pojavile najmanje 6 meseci ranije. Osetljivost i specifičnost dijagnostičkih kriterijuma su 62,7% i 97,1%, respektivno.

To je rekurentni bol u trbuhu, prisutan u proseku najmanje jedan dan nedeljno u poslednja 3 meseca i povezan sa najmanje dva od sledećih kriterijuma: 1, pražnjenje stolice, 2, promena učestalosti stolice, 3. promena konzistencije stolice. Slika 1 [9].



Slika 1. Dijagnostički kriterijumi Roma IV

Drugi simptomi pored bola su: 1.abnormalna učestalost stolice (< 3 stolice nedeljno ili > 3 stolice dnevno), 2. naprezanje tokom defekacije, urgentnost defekacije ili osećaj 3. nepotpunog pražnjenja creva, iscedak sluzi [17]

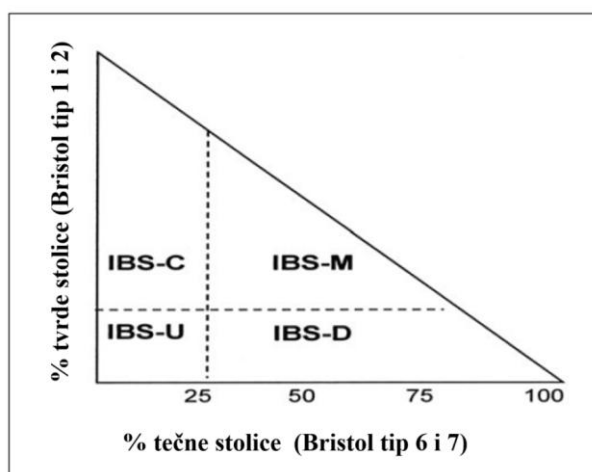
Prema preovlađujućim simptomima koji prate hronični bol u trbuhu u poslednja 3 meseca, razlikujemo četiri **podtipa IBS-a**:

**1. IBS sa pretežno zatvorom (IBS-C)** – više od 25% pražnjenja creva sa rezultatom 1 ili 2 na Bristolskoj skali stolice i manje od 25% pražnjenja creva sa rezultatom 6 ili 7 na Bristolskoj skali stolice,

**2. IBS sa pretežno dijarejom (IBS-D)** – više od 25% pražnjenja creva sa rezultatom 6 ili 7 na Bristolskoj skali stolice i manje od 25% pražnjenja creva sa rezultatom 1 ili 2 na Bristolskoj skali stolice,

**3. Mešoviti IBS (IBS-M)** – više od 25% pražnjenja creva sa rezultatom 1 ili 2 na Bristolskoj skali stolice i više od 25% pražnjenja creva sa rezultatom 6 ili 7 na Bristolskoj skali stolice

**4. Neopredeljeni IBS (IBS-U)** – ispunjava dijagnostičke kriterijume za sindrom iritabilnog creva koji se ne može klasifikovati ni u jedan od navedenih podtipova . Slika 2 [9].



Slika 2. Podtipovi sindroma iritabilnog creva

Ključna komponenta inicijalne procene jeste identifikacija alarmnih simptoma koji mogu ukazivati na organsku bolest. U njih spadaju: neobjašnjeni gubitak telesne mase, gastrointestinalno krvarenje, anemija, noćni simptomi, porodična anamneza kolorektalnog karcinoma ili inflamatorne bolesti creva, kao i početak simptoma nakon 50. godine života. Prisustvo ovih znakova zahteva proširenu dijagnostiku, uključujući endoskopske i radiološke metode.

Kod pacijenata bez alarmnih simptoma preporučuje se ograničena inicijalna laboratorijska obrada. Ona obično uključuje kompletnu krvnu sliku, C-reaktivni protein (CRP) ili sedimentaciju eritrocita, kao i serološko testiranje na celijakiju, posebno kod bolesnika sa dijarejskim simptomima. Fekalni kalprotektin predstavlja koristan neinvazivni biomarker u diferencijaciji IBS-a od inflamatorne bolesti

creva, jer normalne vrednosti sa visokom verovatnoćom isključuju aktivnu inflamaciju [1].

Endoskopska evaluacija nije rutinski indikovana kod mlađih pacijenata bez alarmnih znakova. Međutim, kolonoskopija se preporučuje kod osoba starijih od 50 godina u skladu sa skrining preporukama za kolorektalni karcinom, kao i kod pacijenata sa perzistentnim ili atipičnim simptomima. Kod pacijenata sa hroničnom dijarejom treba razmotriti biopsiju kolona radi isključivanja mikroskopskog kolitisa, čak i u odsustvu makroskopskih promena.

**Diferencijalna dijagnoza IBS-a** zavisi od dominantnog kliničkog fenotipa. Kod IBS-D treba isključiti inflamatornu bolest creva, celijakiju, infekcije, kao i malapsorpciju žučnih kiselina. Kod IBS-C diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir primarni poremećaji motiliteta, hipotiroidizam i lekovima indukovana konstipacija. Sindrom bakterijskog prerastanja

tankog creva (SIBO) ostaje kontroverzna dijagnoza, ali se može razmatrati kod izraženog nadimanja i refraktornosti na standardnu terapiju.

Važan aspekt dijagnostičkog procesa jeste procena psihosocijalnih faktora. Anksioznost, depresija i hronični stres ne predstavljaju samo komorbiditet, već mogu modulirati intenzitet simptoma i terapijski odgovor. Strukturisana procena psihološkog opterećenja može pomoći u individualizaciji terapijskog pristupa.

Preterana dijagnostika može imati negativne posledice, uključujući povećanje zdravstvenih troškova i pojačavanje zdravstvene anksioznosti. Stoga je racionalan, postepeni pristup od posebne važnosti. Nakon pažljivo uzete anamneze, fizikalnog pregleda i osnovnih laboratorijskih testova, kod pacijenata bez alarmnih znakova može se postaviti pouzdana dijagnoza IBS-a i započeti terapija bez dodatnih invazivnih procedura.

Savremeni dijagnostički koncept IBS-a time odražava razumevanje sindroma kao poremećaja regulacije, u kojem je klinički obrazac simptoma od presudnog značaja. Ovakav pristup omogućava bržu identifikaciju podtipa bolesti, smanjuje nepotrebne intervencije i predstavlja osnov za personalizovani terapijski plan.

#### **Terapija sindroma iritabilnog creva**

Terapijski pristup sindromu iritabilnog creva (IBS) zasniva se na kombinaciji edukacije pacijenta, dijetetskih mera, farmakoterapije i, po potrebi, psiholoških intervencija. Zbog heterogenosti patofizioloških mehanizama, terapija mora biti individualizovana i usmerena prema dominantnom podtipu bolesti (IBS-C, IBS-D, IBS-M, IBS-U), kao i prema izraženosti bola, nadimanja i psihosocijalnih faktora.

#### **Opšti principi terapije**

Osnov lečenja čini detaljna edukacija pacijenta. Objašnjenje benignog toka bolesti i uloge osovine mozak-crevo smanjuje anksioznost i poboljšava terapijsku saradnju. Važno je naglasiti da IBS ima hroničan, fluktuirajući tok i da je cilj terapije kontrola simptoma i poboljšanje kvaliteta života, a ne trajno izlečenje.

**Dijetetske mere:** pretpostavka da su simptomi IBS povezani sa ishranom, eliminacione dijetete i dodavanje dijetetskih vlakana retko poboljšavaju simptome na duži rok. Ishrana po principu FODMAP dijetete, koja ograničava fermentabilne oligosaharide, disaharide,

monosaharide i polihidroksialkohole u ishrani, može poboljšati simptome kod jednog od pet pacijenata smanjujući nadimanje i bol [18].

Individualna procena intolerancije na laktozu, fruktozu i druge fermentabilne ugljene hidrate može biti korisna. Preterano restriktivne dijetete treba izbegavati zbog rizika od nutritivnih deficita i negativnog uticaja na mikrobiotu.

**Promene načina života** (redovna fizička aktivnost, adekvatan san i upravljanje stresom) mogu doprineti ublažavanju simptoma. Kod pacijenata sa umerenim i teškim simptomima često je potrebna kombinacija farmakološkog i nefarmakološkog pristupa [9]. Farmakoterapija se bira prema dominantnom simptomu i podtipu bolesti.

#### **Farmakološko lečenje IBS sa konstipacijom (IBS-C)**

Ciljevi terapije su povećanje učestalosti i poboljšanje konzistencije stolice, uz redukciju bola i nadimanja.

**Vlakna (psilijum, metilceluloza, kalcijum polikarbofil)** predstavljaju terapiju prve linije. Meta-analize pokazuju umerenu efikasnost. Pšenične mekinje nisu pokazale značajnu korist.

**Osmotski laksativi (PEG, magnezijumove mineralne vode)** poboljšavaju konzistenciju stolice i smanjuju naprezanje, ali imaju ograničen efekat na bol i nadimanje. Laktuloza i sorbitol se ne preporučuju zbog nadimanja. Stimulativni laksativi (**sena, bisakodil**) se koriste kratkotrajno.

Kod pacijenata sa perzistentnim simptomima primenjuju se **sekretagogi i prosekretorni lekovi:**

**Lubiproston** (agonist ClC-2 kanala) poboljšava konzistenciju stolice i smanjuje bol; najčešći neželjeni efekti su mučnina i dijareja.

**Plekanatid** (agonist gvanilat ciklaze C) povećava sekreciju i istovremeno smanjuje visceralnu osetljivost; efikasan deluje i na bol.

**Tenapanor** (inhibitor Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> izmene) povećava sadržaj vode u stolici i smanjuje abdominalni bol.

**Tegaserod** (5-HT<sub>4</sub> agonist) može se razmotriti kod žena mlađih od 65 godina bez kardiovaskularnog rizika.

Prokinetik **prucaloprid** selektivni agonist 5-HT<sub>4</sub> receptora, stimuliše peristaltiku kolona, posebno kada postoje simptomi hronične opstipacije i loš odgovor na prethodne lekove

Kod izraženog bola i visceralne hipersenzitivnosti, naročito uz anksioznost ili

depresiju, mogu se primeniti SSRI -selektivni inhibitori preuzimanja serotonina ili SNRI - inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina, dok TCA - triciklični antidepresivi mogu biti korisni kod bola uz spor tranzit.

#### **Farmakološko lečenje IBS sa dijarejom (IBS-D)**

Dominantni simptomi su učestale, tečne stolice, urgentnost i bol.

**Loperamid** je terapija prve linije. Poboljšava konzistenciju stolice i smanjuje urgentnost, ali ima ograničen efekat na bol.

**Eluksadolin** ( $\mu$ -opioidni agonist i  $\delta$ -antagonist) smanjuje dijareju i bol. Kontraindikovano je kod pacijenata bez žučne kese i kod osoba sa povećanim rizikom od pankreatitisa.

Kod pacijenata sa sumnjom na malapsorpciju žučnih kiselina korisni su **sekvestranti žučnih kiselina (holestiramin)**.

**Rifaksimino**, neapsorptivni antibiotik, efikasan je u redukciji nadimanja i globalnih simptoma; efekat može biti prolazan i terapija se može ponoviti kod relapsa.

Kod teških i refraktornih oblika mogu se primeniti **5-HT<sub>3</sub> antagonisti (aloksetron, ondansetron, ramosetron)**, koji smanjuju bol, urgentnost i učestalost stolica. Njihova primena zavisi od regulatornih ograničenja zbog retkog rizika od ishemijskog kolitisa.

**Antispazmodici** (mebeverin, pinaverin, alverin, ulje peperminta) ublažavaju bol delovanjem na glatku muskulaturu.

**Uloga neuromodulatora** Centralni neuromodulatori (SSRI, SNRI, TCA) danas se definišu kao „modulatori osovine crevo-mozak“. Koriste se u nižim dozama nego u psihijatriji i imaju za cilj smanjenje visceralne hipersenzitivnosti i modulaciju centralne obrade bola. Meta-analize pokazuju da neuromodulatori dovode do poboljšanja simptoma kod približno jednog od četiri do pet pacijenata. TCA su pokazale najveću efikasnost u redukciji abdominalnog bola.

#### **Terapija IBS-M (mešoviti tip)**

IBS-M karakteriše smenjivanje dijareje i konstipacije, što zahteva fleksibilan pristup. Terapija se prilagođava dominantnom simptomu u datom periodu, uz izbegavanje preterane farmakološke intervencije koja može dovesti do oscilacija u tranzitu.

Antispazmodici i neuromodulatori imaju centralnu ulogu, jer bol i nadimanje predstavljaju zajednički imenitelj različitih faza bolesti. Neuromodulatori utiču na visceralnu

senzitivnost i vreme tranzita: TCA produžavaju tranzit, SSRI ga skraćuju, dok SNRI deluju pretežno analgetski.

**Probiotici** (posebno bifidobakterije) mogu smanjiti nadimanje i bol. Meta-analize potvrđuju globalno poboljšanje simptoma kod približno jednog od tri lečena pacijenta.

#### **Terapija IBS-U (neklasifikovani tip)**

Kod pacijenata koji ne ispunjavaju kriterijume za jasnu klasifikaciju, terapija je simptomatska i individualizovana. Fokus je na kontroli bola, nadimanja i regulaciji stolice, uz naglašenu ulogu dijetetskih i psiholoških intervencija.

#### **Zaključne osnove farmakološkog terapijskog pristupa:**

- Lečenje IBS zahteva stepenasti pristup:
- Edukacija i dijetetske mere
- Terapija prema dominantnom simptomu
- Uvođenje sekretornih modulatora ili selektivnih lekova kod perzistentnih simptoma
- Neuromodulatori kod izraženog bola i hipersenzitivnosti
- Psihološke intervencije kod refraktornih oblika [1]

#### **Nefarmakološko lečenje sindroma iritabilnog creva**

S obzirom na centralnu ulogu osovine crevo-mozak u patogenezi sindroma iritabilnog creva (IBS), psihološke intervencije predstavljaju važan terapijski modalitet, naročito kod pacijenata sa izraženom visceralnom hipersenzitivnošću, anksioznošću, depresivnim simptomima ili hroničnim stresom. Njihova primena zasniva se na dokazima o centralnoj modulaciji bola i uticaju stresa na motilitet, permeabilnost i imunološku aktivaciju creva.

**Psihološke terapije** obuhvataju kognitivno-bihejvioralnu terapiju (KBT), hipnoterapiju usmerenu na creva, relaksacione tehnike, programe upravljanja stresom i druge strukturisane intervencije. Meta-analize pokazuju da psihološki tretman značajno smanjuje rizik perzistencije simptoma.

**Kognitivno-bihejvioralna terapija** je najpoptežnije proučena metoda. Usmerena je na prepoznavanje i modifikaciju maladaptivnih misli i ponašanja koji pojačavaju percepciju bola i održavaju začarani krug anksioznosti i visceralne hipersenzitivnosti. Randomizovane studije potvrđuju njenu superiornost u odnosu na kontrolne intervencije.

**Hipnoterapija** usmerena na gastrointestinalni trakt deluje putem centralnih mehanizama modulacije visceralne percepcije. Studije pokazuju klinički značajno poboljšanje simptoma nakon 6–12 nedelja terapije. Relaksacione tehnike mogu poboljšati kvalitet života, iako je njihov efekat na osnovne simptome IBS-a manje konzistentan.

Zbog hroničnog toka bolesti, mnogi pacijenti pribegavaju **komplementarnoj medicini**. **Akupunktura**, prema dostupnim analizama, verovatno nije superiorna u odnosu na placebo. Dokazi za **lečenje biljem** su ograničeni, iako pojedina istraživanja ukazuju na moguću korist individualizovanih pristupa.

**Terapija IBS-a mora biti personalizovana.** Osnovu čine edukacija pacijenta, racionalna dijetetska intervencija i ciljana farmakoterapija. Kod izražene centralne senzibilizacije i psiholoških komorbiditeta, kombinacija neuromodulatora i psiholoških intervencija često daje najbolje rezultate. Individualizovan i kombinovani pristup odražava savremeno razumevanje IBS-a kao heterogenog poremećaja regulacije osovine crevo–mozak i omogućava optimalnu kontrolu simptoma uz minimalno terapijsko opterećenje pacijenta. [1]

Prikaz terapijskog pristupa kod IBS-C i IBS-D je pokazan na slici 3.

Terapija IBS-C sa dominantnom konstipacijom	Terapija IBS-D sa dominantnom dijarejom
<b>TERAPIJA PRVE LINIJE</b>	<b>TERAPIJA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psilijum</li> <li>• PEG</li> <li>• Mg mineralne vode</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Loperamid</li> <li>• Eluksadolin</li> <li>• Rifaximin</li> </ul>
<b>TERAPIJA DRUGE LINIJE</b>	<b>Bol ili nadimanje</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linaklotid ili plekanatid</li> <li>• Lubiproston</li> <li>• Prukaloprid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antispazmodici</li> <li>• Triciklični antidepresivi (TCA)</li> <li>• Eluksadolin</li> <li>• Rifaximin</li> <li>• Low-FODMAP dijeta</li> <li>• Probiotici</li> <li>• Psihološke intervencije</li> </ul>
<b>Bol ili nadimanje</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antispazmodici</li> <li>• SSRI</li> <li>• Linaklotid</li> <li>• Psihološke terapije</li> </ul>	

Slika 3. Terapija IBS sa dominantnom konstipacijom i sa dominantnom dijarejom

### Zaključak

Sindrom iritabilnog creva predstavlja čest i hroničan funkcionalni poremećaj koji značajno narušava kvalitet života pacijenata. Kod bolesnika koji ispunjavaju Roma IV dijagnostičke kriterijume i nemaju alarmne znake, dijagnoza se može postaviti na osnovu pažljivo uzete anamneze, analize tipičnih kliničkih simptoma i fizikalnog pregleda, bez potrebe za opsežnom dijagnostikom. Nasuprot tome, prisustvo alarmnih simptoma, pojava tegoba nakon pedesete godine života, pozitivna porodična anamneza na kolorektalni karcinom, kao i sumnja na celijakiju ili hroničnu inflamatornu bolest creva, zahtevaju dodatnu laboratorijsku, slikovnu i endoskopsku obradu.

Lečenje IBS-a započinje detaljnim objašnjenjem prirode poremećaja i uveravanjem

pacijenta da se ne radi o malignoj ili životno ugrožavajućoj bolesti. Terapija je dugoročna i individualizovana, usmerena na dominantne simptome i njihov intenzitet. Osnov lečenja čine edukacija, dijetetske mere i ciljana farmakoterapija, dok kod pacijenata sa izraženom visceralnom hipersenzitivnošću i psihološkim komorbiditetima značajnu ulogu imaju neuromodulatori i psihološke intervencije. Uspešno lečenje zahteva kontinuiranu i konstruktivnu saradnju između pacijenta i lekara, uz po potrebi uključivanje drugih specijalista. Multidisciplinarni i personalizovani pristup odražava savremeno razumevanje IBS-a kao poremećaja regulacije osovine crevo–mozak i omogućava optimalnu kontrolu simptoma uz očuvanje kvaliteta života.

#### Literatura:

1. Huang KY, Wang FY, Lv M, Ma XX, Tang XD, Lv L. **Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment.** *World J Gastroenterol.* 2023 Jul 14;29(26):4120-4135
2. Videlock EJ, Chang L. **Irritable bowel syndrome.** In: Wang TC, Camilleri M, eds. **Yamada's Textbook of Gastroenterology: Seventh edition.** New York: Wiley; 2022. p. 1374-407.)
3. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S: **Irritable bowel syndrome: a clinical review.** *JAMA* 2015;313:945-58.
4. Ford AC, et al. **Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome.** *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:458-476.
5. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014. 6:71-80.
6. Husain N, Chaudhry IB, Jafri F, Niaz SK, Tomenson B, Creed F. **A population-based study of irritable bowel syndrome in a non-Western population.** *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:1022-1029. doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01143.x. )
7. Thabane M, Marshall JK. **Post-infectious irritable bowel syndrome.** *World J Gastroenterol.* 2009 Aug 7;15(29):3591-6.)
8. Ballou S, Bedell A, Keefer L. **Psychosocial impact of irritable bowel syndrome: A brief review.** *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015 Nov 15;6(4):120-3.
9. Štabuc B. **Sindrom razdražljivega črevesa - najpogosteša funkcionalna črevesna bolezen** *Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog* 2024; 3: 52-6
10. Tang HY, Jiang AJ, Wang XY, et al. **Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: a narrative review.** *Ann Transl Med.* 2021 Jul. 9(14):1187).
11. Van den Houte K, Bercik P, Simren M, Tack J, Vanner S. **Mechanisms underlying food-triggered symptoms in disorders of gut-brain interactions.** *Am J Gastroenterol.* 2022 Jun 1. 117(6):937-46.
12. Gao J, Xu K, Liu H, et al. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018. 8:13. [
13. Camilleri M. Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. *J Physiol.* 2014 Jul 15. 592(14):2967-80
14. Kim GH, Lee K, Shim JO. **Gut bacterial dysbiosis in irritable bowel syndrome: a case-control study and a cross-cohort analysis using publicly available data sets.** *Microbiol Spectr.* 2023 Feb 14. 11(1):e0212522.
15. Ng QX, Yaow CYL, Moo JR, Koo SWK, Loo EXL, Siah KTH. **A systematic review of the association between environmental risk factors and the development of irritable bowel syndrome.** *J Gastroenterol Hepatol.* 2024 May 3.
16. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. **The irritable bowel scoring system: a simple method of monitoring IBS and its progress.** *Aliment Pharmacol Therapeut* 1997;11:395-402.
17. Palsson OS, Whitehead WE, Miranda AL, Chang L, Chey W, Crowel MD. **Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. Bowel disorders.** *Gastroenterology* 2016;150:1481-91.)
18. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JWM, Whorwell PJ, Knottnerus JA, Hoes AW. **Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial.** *BMJ* 2009;339:b3154.

UDK 616.43-008.6-053.2:612.661  
COBISS.SR-ID 191803913

## SAVREMENI PRISTUP DIJAGNOSTICI I LEČENJU PREVREMENOG PUBERTETA KOD DECE: PREGLED LITERATURE

Bratimirka Jelenković (1), Brankica Vasić (2)

(1) PEDIJATRIJSKA ORDINACIJA "LAZARICA PEDIJATIM" ZAJEČAR; (2) DEČIJE ODELJENJE ZC ZAJEČAR

**Sažetak:** Uvod: Prevremeni pubertet (PP) definiše se kao pojava sekundarnih polnih karakteristika pre 8. godine života kod devojčica i 9. godine kod dečaka. Ključni klinički izazov je razlikovanje centralnog prevremenog puberteta (CPP), uzrokovanog prevremenom aktivacijom hipotalamo-hipofizno-gonadne ose, od perifernog puberteta (PPP) i benignih varijanti. Cilj rada: Sistematizacija savremenih dijagnostičkih stavova, evaluacija efikasnosti terapijskih protokola i precizno diferenciranje patoloških stanja od benignih oblika razvoja. Dijagnostika: Dijagnostički algoritam primarno se oslanja na antropometriju (skok rasta > 7 cm/god) i radiološku procenu koštane zrelosti, gde je uznapredovalost koštane starosti  $\geq 2$  SD ključni indikator progresije. Dopunski kriterijumi obuhvataju ultrazvuk male karlice (volumen uterusu > 1,8 ml). Zlatni standard dijagnostike ostaje gonadotropin-oslobađajući hormon (GnRH) stimulacioni test sa graničnom vrednošću vršnog LH > 5 IU/L za potvrdu CPP. Poseban fokus rada je na diferencijalnoj dijagnostici progresivnih stanja u odnosu na benigne varijante (izolovana telarha i adrenarha), čime se sprečava nepotrebna terapijska intervencija. Lečenje: Savremena terapija CPP podrazumeva primenu agonista GnRH (triptorelin, leuprolid) u depo formulacijama, koji desenzitizacijom receptora hipofize zaustavljaju pubertetsku progresiju. Zaključak: Pravovremena dijagnostika i uvođenje terapije rezultiraju značajnim dobitkom u finalnoj visini (prosečno 0,63 SDS). Uspešno zbrinjavanje pacijenata zahteva interprofesionalni pristup i jasnu razliku između varijanti normalnog razvoja i patoloških entiteta.

**Ključne reči:** Centralni prevremeni pubertet, GnRH test, GnRH agonisti, koštana starost, Tannerovi stadijumi.

### UVOD: NEUROENDOKRINA KONTROLA I FIZIOLOGIJA

#### 1. Hipotalamus-hipofiza-gonadna (HPG) osa

Pubertet je rezultat reaktivacije hipotalamo-hipofizno-gonadne (HPG) ose [1]. Ovaj složeni proces odvija se kroz tri ključne faze:

**Fetalna aktivacija:** HPG osa postaje aktivna između 12. i 14. nedelje gestacije, ali je pred kraj trudnoće potiskuju placentarni hormoni [1].

**Mini-pubertet:** Kratkotrajna reaktivacija ose neposredno nakon rođenja usled uklanjanja placentalne inhibicije. Traje do 6 meseci kod

dečaka, dok kod devojčica nivoi estradiola mogu fluktuirati do 2-4. godine, izazivajući prolazno uvećanje dojki [1,2].

**Pravi pubertet:** Nastaje kada neuroendokrini mehanizmi (Kisspeptin sistem i leptin) uklone inhibiciju centralnog nervnog sistema (CNS) sa GnRH neurona. To pokreće pulsirajuće lučenje GnRH, koji stimuliše hipofizu na lučenje luteinizirajućeg (LH) i folikulostimulišućeg hormona (FSH), pokrećući sazrevanje gonada [1,3,4,5,6]. Osnovne komponente ovog regulatornog sistema i njihove funkcije sumirane su u Tabeli 1.

**Tabela 1.** Komponente i regulacija HPG ose. Izvor: Prilagođeno prema Sharma L, Daley SF. [1]

Nivo regulacije	Hormon / Signal	Funkcija i dejstvo
Hipotalamus	GnRH (pulsirajuće)	Stimulacija prednjeg režnja hipofize.
Hipofiza	LH i FSH	Stimulacija gonada na produkciju steroida i gameta.
Gonade	Estrogen / Testosteron	Razvoj sekundarnih polnih karakteristika.
Povratna sprega	Negativna/Pozitivna	Kontrola lučenja na nivou hipotalamusa i hipofize.

## 2. Ključni termini i fiziološki procesi

Razumevanje pubertetskih poremećaja zahteva jasno razlikovanje dva nezavisna procesa:

- Gonadarhe: Aktivacija polnih žlezda pod uticajem HPG ose. Kod devojčica dovodi do rasta jajnika i razvoja dojki (estradiol), a kod dečaka do rasta testisa i spermatogeneze (testosteron) [2,7].
- Adrenarhe: Povećana proizvodnja nadbubrežnih androgena (DHEA i DHEA-S). Javlja se nezavisno od HPG ose, oko 7-8. godine, i odgovorna je za pojavu stidnih dlaka (pubarhe), akni i mirisa tela.

Hormonske i fizičke promene normalnog razvoja: Fizičke promene puberteta su rezultat proizvodnje polnih hormona gonadama, čiji početak (gonadarhe) ukazuje na početak puberteta. Gonadarhe se pokreće pulsirajućim oslobađanjem hormona koji oslobađa gonadotropin, što aktivira HPG osu [1,2,3]. Adrenarhe (tj. proizvodnja nadbubrežnih androgena koja dovodi do stidnih i aksilarnih dlaka, telesnog mirisa i blagih akni) je odvojen, ali obično istovremen proces i sam po sebi ne ukazuje na pravi početak puberteta kod dečaka ili devojčica [8].

Kod devojčica, povećana sekrecija estradiola u jajnicima uzrokuje razvoj dojki u

prosečnom uzrastu od 10 godina (raspon: od osam do 12 godina). Menarha obično sledi 2,5 godine nakon početka razvoja dojki, u prosečnom uzrastu od 12,5 godina (raspon: od devet do 15 godina) [1,2,3,7,9]. Kod dečaka, uvećanje testisa na najmanje 4 ml zapremine ili 2,5 cm dužine je prvi znak pravog puberteta i javlja se u prosečnom uzrastu od 11,5 godina (raspon: od 9,5 do 14 godina) [8, 10]. Maksimalna brzina rasta (PHV) je rani događaj tokom puberteta kod devojčica i relativno kasni kod dečaka, pri čemu je razlika između polova u proseku oko dve godine [11]. Sa početkom menarhe dostignuto je 95,3% (SD 1,7) visine odrasle osobe; odgovarajući preostali dobitak visine je u proseku 7,8 cm (SD 2,8) [12].

## 3. Klinička progresija (Tannerovi stadijumi)

Progresija puberteta prati predvidljiv niz fizioloških promena koji se u kliničkoj praksi procenjuje korišćenjem standardizovanih Tannerovih stadijuma (I-V) [1,13]. Detaljni kriterijumi za procenu razvoja dojki i pubične kosmatosti kod devojčica sistematizovani su u Tabeli 2, dok su parametri za procenu genitalnog razvoja i kosmatosti kod dečaka prikazani u Tabeli 3.

**Tabela 2.** Tannerova klasifikacija razvoja kod devojčica

Stadijum	Razvoj dojki (B - Breast)	Pubična kosmatost (P - Pubic hair)
1	Prepubertetski: samo elevacija papile.	Odsustvo pigmentisanih terminalnih dlaka.
2	"Pupljenje" (thelarche): žlezdano tkivo se palpira.	Retke, svetle dlake, uglavnom duž labija.
3	Dalja elevacija dojke bez razdvajanja kontura.	Tamnije, grublje dlake iznad simfize.
4	Sekundarni brežuljak: areola se izdiže iznad dojke.	Adultni tip dlaka, ali manja površina.
5	Adultni stadijum: areola u nivou konture dojke.	Adultna distribucija (širenje na butine).

**Tabela 3.** Tannerova klasifikacija razvoja kod dečaka

Stadijum	Razvoj genitalija (G - Genitals)	Pubična kosmatost (P - Pubic hair)
1	Prepubertetski: testisi < 4 ml.	Odsustvo terminalnih dlaka.
2	Uvećanje skrotuma i testisa (≥ 4 ml).	Retke, duge dlake pri korenu penisa.
3	Porast penisa, prvenstveno u dužinu.	Tamnije i grublje dlake, kovrdžave.
4	Dalji rast penisa u širinu; razvoj glansa.	Guste dlake adultnog tipa, manja površina.
5	Genitalije adultnog oblika i veličine.	Adultna distribucija.

## ETIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA

Prevrmeni pubertet se definiše kao pojava sekundarnih polnih karakteristika pre 9 godina kod dečaka (ili pre 8 kod devojčica), u hronološkom uzrastu 2-2,5 standardne devijacije pre prosečne starosti početka

puberteta za belu populaciju [13,14]. Njegova incidencija je između 1:5000 i 1:10.000, a njegova prevalencija raste širom sveta [15]. Na osnovu osnovnog patološkog procesa, prevremeni pubertet se može klasifikovati na sledeći način:

**Centralni prevremeni pubertet (CPP):** (zavisan od gonadotropina) zbog ranog sazrevanja HPG ose. Nastaje usled prevremene aktivacije ose (GnRH zavisan) [16,2]. Uzroci obuhvataju kongenitalne promene (hamartom, ciste), stečene lezije (tumori, trauma) i genetske mutacije (MKRN3). Kod devojčica je do 90% slučajeva idiopatske prirode [2,9].

**Periferni prevremeni pubertet (PPP):** (nezavisan od gonadotropina), uzrokovan prekomernim lučenjem polnih hormona iz gonada ili nadbubrežnih žlezda, egzogenim izvorima polnih steroida ili ektopičnom

proizvodnjom gonadotropina iz tumora germinativnih ćelija.

**Benigne pubertalne varijante:** uključujući neprogresivni ili intermitentno progresirajući CPP ili izolovane androgenima posredovane seksualne karakteristike kod dečaka koje su rezultat rane aktivacije hipotalamus-hipofizno-nadbubrežne ose (prevremena adrenarha). Oba ova poremećaja mogu biti varijanta normalnog puberteta [13,14].

Diferencijalne karakteristike između centralnog i perifernog puberteta sumirane su u Tabeli 4.

**Tabela 4.** Diferencijalna dijagnoza centralnog (CPP) i perifernog (PPP) puberteta

Karakteristika	Centralni (CPP)	Periferni (PPP)
<b>HPG osa</b>	Aktivirana (GnRH zavisan)	Miruje (GnRH nezavisan)
<b>Gonadotropini (LH/FSH)</b>	Povišeni	Potisnuti (niski)
<b>Tok razvoja</b>	Prati biološki pol deteta	Može biti suprotan polu
<b>Najčešći uzrok</b>	Idiopatski (kod devojčica)	Ciste jajnika, KAH, egzogeni unos

#### **Detaljnije o perifernom prevremenom pubertetu (PPP):**

Periferni prevremeni pubertet (PPP) je uzrokovan prekomernom proizvodnjom polnih hormona u gonadama ili nadbubrežnim žlezdama, tumorima koji luče b-hCG ili izlaganjem egzogenim polnim hormonima. Etiologije uključuju Mekjun-Olbrajtov sindrom (MAS), funkcionalne ciste jajnika (FC), tumore Lajdigovih ćelija ili porodični muški prevremeni pubertet. Adrenalno poreklo viška androgena uzrokovano je tumorima ili kongenitalnom

adrenalnom hiperplazijom [17]. PPP je mnogo ređi od CPP.

**Neklasična kongenitalna adrenalna hiperplazija (NKAH):** usled nedostatka 21-hidroksilaze (gen CYP21A2) je čest autozomno recesivni poremećaj. Kliničke karakteristike odražavaju višak androgena (stidne dlake, miris tela, akne pre 8/9 godine). Dodatne karakteristike uključuju visok rast u detinjstvu i ubrzano sazrevanje skeleta koje dovodi do niskog rasta u odraslom dobu [18,19,20]. Za preciznu dijagnostiku NKAH koristi se korelacija nivoa 17-OHP prikazana u Tabeli 5.

**Tabela 5.** Diferencijalna dijagnostika NCAH (na osnovu 17-OHP nivoa). Izvor: Prilagođeno prema White PC, Speiser PW [21]

Kategorija	Bazalni 17-OHP (ng/dl)	Stimulisani 17-OHP (ng/dl)
Zdrava deca	< 200	< 1000
Heterozigoti	< 200	1000 - 3500
NCAH	> 200	> 1000 (često > 3500)

#### **BENIGNE VARIJANTE (PARCIJALNI PREVREMENI PUBERTET)**

Benigne varijante prevremenog puberteta su: Prevremena telarhea, Prevremena adrenarhea i Izolovana prevremena menarha. Ova stanja karakteriše pojava izolovanih pubertetskih znakova bez pune aktivacije HPG ose. Ključno je da su koštana starost, brzina rasta i biohemijski nalazi obično normalni [1,8]. Sharma L, Daley SF naglašavaju značaj

razlikovanja ovih stanja radi smanjenja obima dijagnostičkog postupka [1].

**Prevremena telarhea (P. Telarha):** Najčešća benigna varijanta. Jednostrani ili bilateralni razvoj dojki kod devojčica (obično 0-24 meseca ili 6-8 godina). Nema drugih povezanih pubertetskih promena. Potrebno je kliničko praćenje [1,22,23,24].

**Prevremena adrenarhea (P. Adrenarha):** Rana proizvodnja nadbubrežnih androgena (stidne/aksilarne dlake, akne, miris tela pre 8.

godine). Nema razvoja dojki niti uvećanja testisa. Moraju se isključiti egzogeni izvori androgena, tumori i kasno nastala KAH [1,24].

**Izolovana prevremena menarha (P. Menarha):** Vaginalno krvarenje kod devojčica < 8 godina bez drugih znakova puberteta. Obično

nema uticaja na konačnu visinu. Moraju se isključiti seksualno zlostavljanje, strana tela, tumori genitalnog trakta i infekcije [1,24].

**Lipomastija:** Višak masnog tkiva u dojkama kod gojaznih devojčica, ponekad se meša sa prevremenom telarhom [1]. (Tabela 6)

**Tabela 6.** Diferencijalna dijagnoza benignih varijanti

Stanje	Glavni simptom	Hormonski nalaz	Preporuka
P. Telarha	Izolovan razvoj dojki (žlezdano tkivo)	Estradiol (norm. / blago ↑)	Kliničko praćenje na 3-6 meseci
P. Adrenarha	Pubična / aksilarna dlakavost	Povišen DHEA-S	Isključiti NKAH i tumore
P. Menarha	Vaginalno krvarenje	Prepubertalni nivoi	Isključiti lokalne uzroke
Lipomastija	Višak masnog tkiva (bez žlezda)	Prepubertalni nivoi	Redukcija telesne mase i praćenje

## KLINIČKA PROCENA I DIJAGNOSTIČKI PUT

### 1. Anamneza i antropometrija

Značajna je detaljna anamneza za razlikovanje pravog PP od benignih varijanti. Progresivni razvoj, brz linearni rast i uznapredovala koštana starost karakterišu pravi PP [1,25].

**Ispitivanje treba da obuhvati:** Neurološke simptome (glavobolje, napadi, epizode neprimerenog smeha - hamartom), prethodne traume glave, lečenje tumora mozga ili infekcije CNS-a.

**Fizički pregled:** Procena stidnih i aksilarnih dlaka, znaka virilizacije (klitoromegalija, uvećanje penisa, akne). Sveobuhvatni neurološki pregled.

**Inspekcija kože:** Makule "kafe sa mlekom" (Neurofibromatoza tip 1 ili Mekjun-Olbrajtov sindrom).

**Nagli skok rasta:** Skok > 7 cm/godišnje uz uvećanje testisa ili dojki zahteva hitnu evaluaciju [24].

### 2. Laboratorijska i Radiološka dijagnostika

**Koštana starost (KZ):** Kada je KZ uznapredovala više od 2 standardne devijacije

(SD) u poređenju sa hronološkim uzrastom (HU), sprovodi se dalje testiranje [1,14].

**Hormonsko testiranje:** Merenje ultrasenzitivnim testovima (ICMA ili ECLIA). Koncentracije serumskog LH > 0,2 do 0,3 IU/L mogu ukazivati na pubertetski razvoj [1].

**GnRH stimulacioni test (Zlatni standard):** Aktivacija pubertetske HPG ose se potvrđuje ako je vršni LH > 5 IU/L. Odnos LH/FSH manji od 0,43 ukazuje na prepubertetski status, dok odnos veći od 0,66 u stimulaciji razlikuje progresivne od neprogresivnih varijanti [1].

**Kod devojčica:** Nivoi serumskog E2 nakon 24 sata stimulacije agonistom GnRH (pik > 50 pg/ml) povećavaju osetljivost testa [16,22].

**Kod dečaka:** Merenje testosterona, DHEA-S, 17-OHP i hCG (humani horionski gonadotropin) rano ujutru kod sumnje na PPP. Određeni tumori luče hCG koji stimuliše LH receptore [1].

Referentne vrednosti koncentracije gonadotropina i steroida u serumu date su u Tabeli 7, Tabela 8. a Ultrasonografski kriterijumi za devojčice (Karlični UZ) u Tabeli 8. Diferencijalno-dijagnostički kriterijumi (CPP vs. Benigne varijante) date su u Tabeli 9.

**Tabela 7.** Referentne vrednosti koncentracije gonadotropina i steroida u serumu. Izvor: Neely EK, et al [26]

Parametar	Prepubertetski (Stadijum I)	Pubertetski (Stadijum II)
LH (bazalni)	0,03 ± 0,03 IU/L	0,71 ± 1,04 IU/L
Estradiol	< 1,0 ng/dL	1,6 ± 0,7 ng/dL
Testosteron	< 10 ng/dL	42 ± 15 ng/dL
Legenda: ICMA metoda.		

**Tabela 8.** Ultrasonografski kriterijumi za devojčice (Karlični UZ)

Parametar	Granična vrednost	Značaj
Volumen uterusa	> 1,8 ml	Senzitivnost za rani CPP
Dužina materice	> 3,4 cm	Estrogenska ekspozicija
Volumen ovarijuma	> 1,2 ml	Aktivacija gonada

**Tabela 9.** Diferencijalno-dijagnostički kriterijumi (CPP vs. Benigne varijante)

Parametar	Centralni PP (CPP)	Izolovana telarha	Izolovana adrenarha
Koštana starost	Uznepredovala $\geq 2$ SD	Normalna	Normalna / blago $\uparrow$
Brzina rasta	Ubrzana (> 7 cm/god)	Normalna	Normalna
Vršni LH (test)	> 5 IU/L	< 4,5 IU/L	< 4,5 IU/L

### DIJAGNOSTIČKI ALGORITMI

**ALGORITAM 1.** DIJAGNOSTIČKI PUT KOD DEVOJČICA SA TELARHOM. (Prema: Root AW. *Pediatr Rev.* 2000 [27])

**Normalna brzina rasta i KZ  $\approx$  HU (Koštana zrelost odgovara hronološkom uzrastu):**

Dijagnoza: **Izolovana prevremena telarha.**

*Postupak:* Kliničko praćenje; obično nije potrebna terapijska intervencija.

**Ubrzana brzina rasta i KZ > HU (Uznepredovala koštana zrelost):**

Indikovano: **GnRH stimulacioni test.**

**Vršni LH > 5 IU/L (Pubertetski odgovor):**

Dijagnoza: **Centralni prevremeni pubertet (CPP).**

*Sledeći korak:* **Magnetna rezonanca (MRI) mozga** radi isključenja patoloških procesa.

**LH nizak (Prepubertetski odgovor) uz prisustvo cista na jajnicima:**

Sumnja na: **Mekjun-Olbrajtov sindrom (MAS)** ili druge oblike perifernog puberteta.

Kod dečaka, diferencijalna dijagnoza zahteva sistematičan pristup prikazan u **Algoritmu 2.**

**ALGORITAM 2.** DIJAGNOSTIČKA EVALUACIJA DEČAKA SA PREVREMENIM PUBERTETOM

(Sistemizovano prema: Root AW. *Pediatr Rev.* 2000 [27])

**I. Klinička trijaža (Brzina rasta i procena koštane zrelosti - KZ)**

**KZ odgovara hronološkom uzrastu (KZ  $\approx$  HU):** Verovatna **izolovana prevremena adrenarha**; potrebno periodično kliničko praćenje rasta i razvoja.

**KZ značajno naprednija od hronološkog uzrasta (KZ > HU):** Neophodna hormonska laboratorijska obrada.

**II. Određivanje nivoa gonadotropina (LH)**

**LH povišen (Pubertetski odgovor na bazalnom nivou ili GnRH testu):**

Dijagnoza: **Centralni prevremeni pubertet (CPP).**

*Obavezno:* **MRI (Magnetna rezonanca) mozga** radi isključenja hamartoma ili drugih tumora CNS-a.

**LH nizak (Potisnut/Prepubertetski odgovor):**

Dijagnoza: **Periferni prevremeni pubertet.** Preći na diferencijalnu dijagnozu uzroka.

**III. Diferencijalna dijagnoza perifernog oblika (Nizak LH)**

**Povišen 17-OHP / DHEA-S:** Ukazuje na **KAH (Kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju)** ili tumore nadbubrežne žlezde.

**Povišen hCG (Humani horionski gonadotropin):** Ukazuje na ekstrapituitarne tumore koji luče hCG (npr. hepatoblastom ili tumori zametnih ćelija).

**Visok testosteron uz niske gonadotropine i uvećane testise:** Sumnja na **testotoksikozu (FMPP)** ili tumor Lajdigovih ćelija.

### TERAPIJA I MENADŽMENT

**1. Centralni prevremeni pubertet (CPP)**

Zlatni standard su **agonisti GnRH (GnRHa)** [7,24].

**Ciljevi:** Maksimiziranje konačne visine i ublažavanje psihosocijalnih stresova. Ako dete ima početak mlade od 6-7 godina i brz tempo progresije, lečenje je standard nege.

**Formulacije:** Mesečne depo injekcije (3,75 mg) ili dugodelujući depoi (svake 4 ili 12 nedelja).

**Monitoring:** Klinički pregled svaka 3-6 meseci. Sazrevanje skeleta svakih 6-12 meseci. Ciljni stimulisani LH < 2,5-4,5 IU/L.

**Prekid:** Obično između 11. godine (hronološki) ili kada se dostigne KZ od 12,5 godina (devojčice) i 14 godina (dečaci) [1,7,28].

**Bezbednost:** Terapija je bezbedna. Meta-analiza ukazuje na korist u visini od 0,63 SDS [1].

**2. Periferni prevremeni pubertet (PPP)**

**Hirurgija:** Za tumore gonada ili nadbubrežne žlezde.

**NKAH:** Lečenje glukokortikoidima.

**MAS:** Inhibitori aromataze i selektivni modulatori estrogenskih receptora.

**Napomena:** Deca sa PPP imaju rizik od razvoja sekundarnog CPP; tada je neophodno dodati GnRH analoge [1].

#### ZAKLJUČAK (Praktični aspekti)

#### Glavni znak sumnje NA PREVREMNI

**PUBERTET:** Razvoj dojki kod devojčica i uvećanje testisa (više od 4 ml) kod dečaka pre 8/9 godine. **Diferencijalna dijagnoza:** Prioritet

je razlikovati benigne varijante od progresivnog CPP kako bi se izbeglo nepotrebno lečenje.

**Zlatni standard:** GnRH test uz procenu koštane zrelosti. **Magnetna rezonanca mozga (MRI mozga):** Preporučuje se za sve slučajeve CPP kod dečaka i kod devojčica mlađih od 6 godina ili sa neurološkim znacima. **Vreme je faktor:** Najbolji rezultati se postižu započinjanjem terapije pre 6. godine života. **Edukacija:** Temeljan razgovor sa porodicom o normalnom toku puberteta, ciljevima terapije i psihosocijalnim aspektima (interakcija sa vršnjacima, samopoštovanje).

#### LITERATURA:

- Sharma L, Daley SF. Precocious Puberty. [Updated 2025 Nov 7]. In: StatPearls [Internet].
- Cheuiche AV, et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation. Eur J Pediatr. 2021.
- Alghamdi A. Precocious Puberty: Types, Pathogenesis and Updated Management. Cureus. 2023.
- Largo RH, Prader A. Somatische Pubertätsentwicklung bei Mädchen. Monatsschr Kinderheilkd. 1987.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970.
- Bonomi M, et al. Management of andrological disorders. J Endocrinol Invest. 2025.
- Klein DA, et al. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2017.
- Sizonenko PC. Normal sexual maturation. Pediatrician. 1987.
- Kang E, et al. Etiology and therapeutic outcomes of children with PPP. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2016.
- Luo X, et al. Long-term efficacy and safety of GnRHa treatment. Clin Endocrinol. 2021.
- Baek JW, et al. Age of menarche and near adult height after long-term GnRHa treatment. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2014.
- Wheeler MD. Physical changes of puberty. Endocrinol Metab Clin North Am. 1991.
- Taranger J, et al. VI. Somatic pubertal development. Acta Paediatr Scand Suppl. 1976.
- Beştaş A, et al. Evaluation of Clinical and Laboratory Findings. Indian J Endocrinol Metab. 2023.
- Bangalore Krishna K, Garibaldi L. Critical appraisal of diagnostic laboratory tests. Front Pediatr. 2025.
- Cavarzere P, et al. Revising LH cut-off for the diagnosis of CPP. Endocrine. 2025.
- Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. Int J Pediatr Endocrinol. 2010.
- Witchel SF. Non-classic congenital adrenal hyperplasia. Steroids. 2013.
- Loli P, et al. Non-classical congenital adrenal hyperplasia: current insights. Endocrine. 2025.
- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia. Endocr Rev. 2000.
- Cappa M, Chioma L. Disorders of Pubertal Development. Springer; 2021.
- Della Manna T, et al. Premature thelarche: identification of clinical and laboratory data. Rev Hosp Clin. 2002.
- Paparella R, et al. Precocious Puberty and Benign Variants in Female Children. Endocrines. 2025.
- Witek T, et al. Bone age estimation with the Greulich-Pyle atlas using 3T MR images. Forensic Sci Int. 2021.
- Neely EK, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assay. J Pediatr. 1995.
- Root AW. Precocious puberty. Pediatr Rev. 2000.
- Kilberg MJ, Vogiatzi MG. Approach to the Patient: Central Precocious Puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2023.

#### SKRAĆENICE:

ACTH – Adrenokortikotropni hormon

BMI – Indeks telesne mase

CNS – Centralni nervni sistem

CPP – Centralni prevremeni pubertet

DHEA-S – Dehidroepiandrosteron sulfat

FSH – Folikulo stimulirajući hormon

GnRH – Gonadotropin-oslobađajući hormon

GnRHa – Agonisti gonadotropin-oslobađajućeg hormona

HPG osa – Hipotalamo-hipofizno-gonadna osa

KAH – Kongenitalna adrenalna hiperplazija

LH – Luteinizirajući hormon

MAS – Mekjun-Olbrajtov sindrom

MRI – Magnetna rezonanca

NKAH – Neklasična kongenitalna adrenalna hiperplazija

PPP – Periferni prevremeni pubertet

SDS – Standardna devijacija

TSH – Tireostimulišući hormon

KZ – Koštana zrelost

HU – Hronološki uzrast

UZ – Ultrazvuk

UDK 616.145-007.64-08-053.2  
COBISS.SR-ID 191813641

## FLEBEKTAZIJA UNUTRAŠNJE JUGULARNE VENE - KONZERVATIVNI TRETMAN: PRIKAZ SLUČAJEVA

Bojan Davidović (1), Dragoljub Živanović (2,3), Maja Zečević (2,3), Goran Janković (2)

1) OPŠTA BOLNICA BOR; 2) KLINIKA ZA DEČJU HIRURGIJU, ORTOPEDIJU I TRAUMATOLOGIJU UKC NIŠ; 3) MEDICINSKI FAKULTET NIŠ

**Sažetak: Uvod:** Flebektazija unutrašnje jugularne vene je redak klinički entitet koji se karakteriše izolovanim vretenastim ili sakularnim proširenjem unutrašnje jugularne vene, bez torzije. Klinički flebektazija se manifestuje kao cistična mekana, bezbolna, delimično kompresibilna nepulsabilna masa na vratu, koja se povećava Valsalvinim manevrom, prilikom naprezanja, a spontano se smanjuje tokom mirovanja. Prikazati da je konzervativni tretman najbolji modalitet lečenja flebektazije kod dece. **Rezultati:** Prvi prikazani pacijent je dečak uzrasta 6 godina kome je flebektazija desne unutrašnje jugularne vene dijagnostikovana ultrasonografijom pri Valsalvinom manevru. dijagnoza potvrđena magnetnom rezonancom krvnih sudova vrata sa kontrastom. Drugi pacijent je, takođe, dečak uzrasta 10 godina koji ima istovetan klinički tok, tako da je učinjena adekvatna dijagnostika i potvrđena dijagnoza flebektazije unutrašnje jugularne vene sa desne strane. Treći prikazani slučaj je devojčica uzrasta 5 godina sa kliničkom prezentacijom flebektazije desne unutrašnje jugularne vene, ali kod nje radiološka evaluacija odložena zbog odluke roditelja. Svi prikazani pacijenti sa flebektazijom unutrašnje jugularne vene su bili asimptomatski, te je nakon odgovarajuće dijagnostike preporučen konzervativni tretman i periodično praćenje u ambulantnim uslovima. **Zaključak:** Odluka o modalitetu lečenja flebektazije unutrašnje jugularne vene kod asimptomatskih, i dela simptomatskih pacijenata, podrazumeva konzervativno lečenje i redovno praćenje.

**Ključne reči:** lečenje, ektazija, deca

### UVOD

Flebektazija unutrašnje jugularne vene je redak klinički entitet koji se karakteriše izolovanim vretenastim ili sakularnim proširenjem unutrašnje jugularne vene bez torzije [1]. Klinički flebektazija unutrašnje jugularne vene se manifestuje kao cistična, mekana, bezbolna, delimično kompresibilna, nepulsabilna masa u prednjem trouglu vrata supraklavikularno ispred prednje ivice sternokle i domastoidnog mišića, koja se povećava Valsalvinim manevrom, prilikom naprezanja, kašlja, plača, kivanja, a spontano se smanjuje tokom mirovanja [2,3].

Može nastati u skoro svakoj cervikofacijalnoj veni, ali najčešće zahvata unutrašnju jugularnu venu [4]. Češće se javlja sa desne strane, kod dečaka u pedijatrijskoj populaciji [5]. Diferencijalna dijagnoza otoka na vratu koji se povećava Valsalvinim manevrom obuhvata laringocelu ili spoljašnji laringealni divertikulum, jugularnu flebektaziju, brahijalnu cistu, tumor i cistu gornjeg medijastinuma, inflaciju apikalne bule pluća [6].

Dijagnostički modalitet prvog izbora je ultrazvučni pregled mekih tkiva vrata u miru i tokom Valsalvinog manevra. Magnetna rezonanca sa kontrastnom angiografijom i venografijom magistralnih krvnih sudova vrata je rezervisana za definitivnu dijagnozu flebektazije posebno kod pedijatrijskih pacijenata [7].

Hirurško lečenje je rezervisano za pacijente sa komplikacijama, ili iz kozmetičkih razloga [8]. Odluka o modalitetu lečenja flebektazije unutrašnje jugularne vene kod asimptomatskih i dela simptomatskih pacijenata podrazumeva konzervativno lečenje.

### Prikaz slučaja 1:

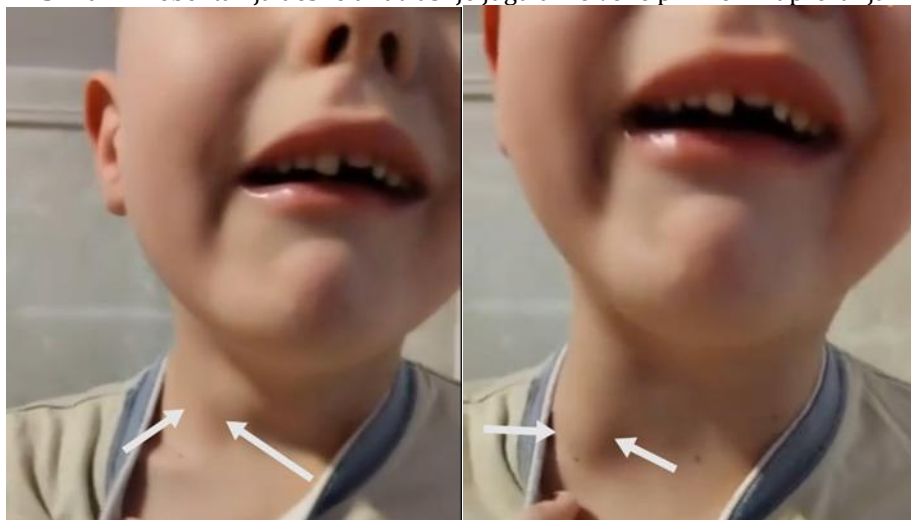
Dečak uzrasta 6 godina. Prvi put se javio na pregled zbog otekline sa desne strane vrata, promena se pojavljuje i povećava pri naporu, kašljanju ili prilikom plača mesec dana unazad. Majka opisuje pojavu okruglaste, mekane, bezbolne promene u donjoj trećini desne strane vrata koju je primetila prilikom plača deteta. Inicijalno je pacijent sagledan od strane

pedijatra i otorinolaringologa koji su nakon sprovedene dijagnostike i postavili sumnju na flebektaziju vena vrata. Pacijent nije imao pridružene bolesti koje mogu biti jedan od uzroka za pojavu flebektazija.

Kliničkim pregledom se u miru ne evidentira promena na vratu, ali prilikom

Valsalvinog manevra pojavljuje se ovalna promena veličine oko 3,5x5 cm ispred prednje ivice sternokleidomastoidnog mišića u donjoj trećini sa desne strane supraklavikularno, bezbolna na palpaciju, delimično kompresibilna, mekane konzistencije, nepulsabilna, koža iznad promene neizmenjena (Slika 1).

**Slika 1:** Flebektazija desne unutrašnje jugularne vene prilikom naprezanja



Ultrazvučni pregled mekih tkiva vrata u miru i tokom Valsalvinog manevra prikazuje dilatiranu desnu unutrašnju jugularnu venu, bez trombotičnih masa, bez tortuoziteta. U mirovanju dijametra 12 mm, pri Valsalvinom manevru 34 mm. Desni brahiocefalični trunkus dilatiran do 7,5 mm. Leva unutrašnja jugularna vena dijametra do 7 mm urednih karakteristika. U bolničkim uslovima učinjena magnetna rezonanca magistralnih krvnih sudova vrata sa kontrastom gde se evidentira ektatična desna unutrašnja jugularna vena dominantno u distalnomdelu dijametra do 15 mm, leva unutrašnja jugularna vena dijametra do 7 mm. Jugularne vene su prolazne, bez znakova tromboze.

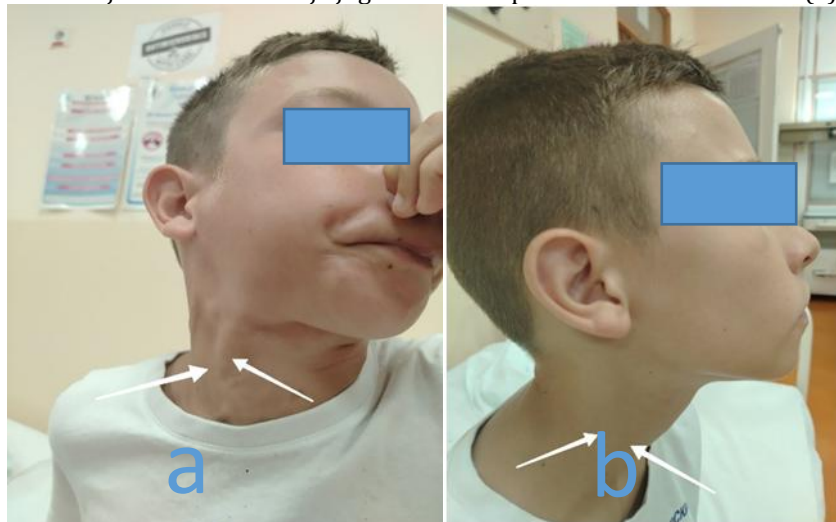
Zbog benignog toka i odsustva komplikacija pacijentu je predložen

konzervativni tretman i normalan životni režim. Predloženo je praćenje u kućnim uslovima i periodične kontrole ambulantno.

#### **Prikaz slučaja 2:**

Dečak uzrasta 10 godina. Prvi put se javio na pregled zbog tumorske promene sa spoljašnje strane vrata desno, promena se pojavljuje i povećava dominantno pri naporu šest meseci unazad. Majka opisuje pojavu okruglaste, mekane, bezbolne promene u donjoj trećini desne strane vrata koju je primetila prilikom naprezanja deteta. Pacijent nije imao pridružene bolesti koje mogu biti jedan od uzroka za pojavu flebektazija. Negira bilo kakve druge tegobe od značaja (Slika 2a).

**Slika 2 :** Flebektazija desne unutrašnje jugularne vene pri Valsalvinom manevru (a), u miru (b)



Kliničkim pregledom se u miru ne evidentira promena na vratu, ali prilikom Valsalvinog manevra pojavljuje se ovalna promena veličine oko 3x4cm ispred prednje ivice sternokleidomastoidnog mišića u donjoj trećini

sa desne strane supraklavikularno, bezbolna na palpaciju, delimično kompresibilna, mekane konzistencije, nepulsabilna, koža iznad promene neizmenjena (Slika 2b).

Ultrazvučni pregled mekih tkiva vrata u miru i tokom Valsalvinog manevra prikazuje dilatiranu desnu unutrašnju jugularnu venu, očuvanog hemodinamskog protoka. Pri Valsalvinom

manevru dolazi do dilatacije maksimalne širine lumena 24,1x19,1 mm (UZ slika 3a), u mirovanju na poprečnom preseku širine lumena 12,6x7,3 mm (UZ slika 3b).

**Slika 3:** (UZ) Ultrasonografija magistralnih krvnih sudova vrata (v. jugularis interna dex.) . Poprečni presek pri Valsalvinom manevru (a), u miru (b)



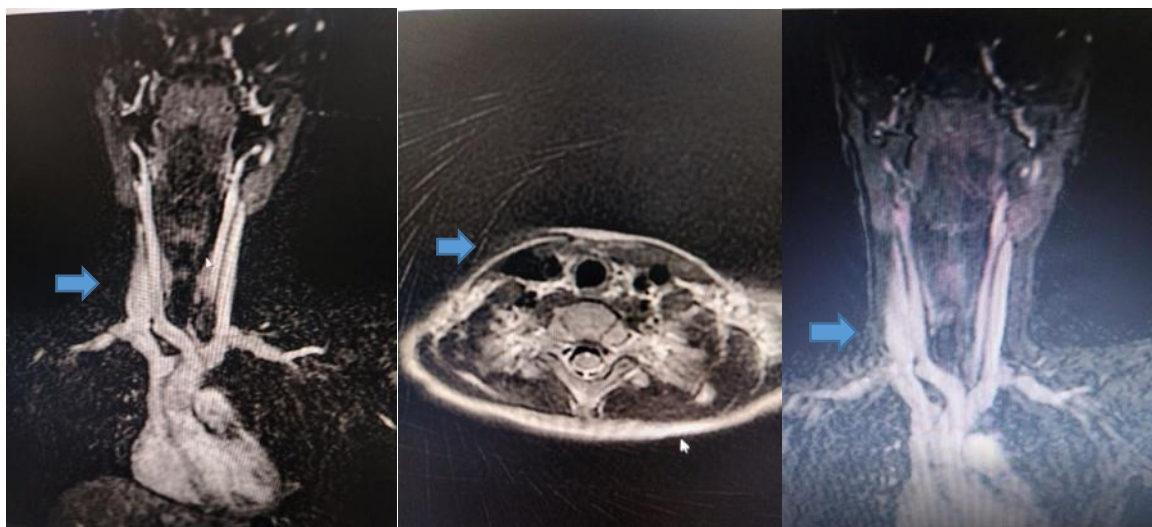
Leva unutrašnja jugularna vena urednih karakteristika. U bolničkim uslovima učinjena magnetna rezonanca magistralnih krvnih sudova

vrata gde se evidentira desna unutrašnja jugularna vena širacelom dužinom maksimalnog dijametra do 11 mm, leva unutrašnja jugularna

vena smanjenog dijametra do 4 mm. Jugularne vene su prolazne, bez znakova tromboze (MR

slika 4).

**Slika 4 :** (MR) Magnentna rezonanca sa kontrastnom angiografijom i venografijom magistralnih krvnih sudova vrata-flebektazija desne unutrašnje jugularne vene



Zbog benignog toka i odsustva komplikacija pacijentu je predložen konzervativni tretman i normalan životni režim. Predloženo je praćenje u kućnim uslovima i periodične kontrole ambulantno.

### Prikaz slučaja 3:

Devojčica uzrasta 5 godina. Roditelji navode pojavu promene na vratu sa desne strane u donjoj trećini koja se povećava prilikom napora. Promena bezbolna i ne remeti normalan životni režim, prisutna unazad tri godine. Pacijentkinja nije imala pridružene bolesti koje mogu biti jedan od uzroka za pojavu flebektazija. Heteroanamnestički se dobija podatak o desnostranoj flebektaziji kod mlađeg deteta, takođe ženskog pola kod koje je promena vidjena na rođenju. S obzirom na rani odojački uzrast deteta i da je promena asimptomatska, kod deteta još uvek nije urađena radiološka evaluacija. Kod majke devojčica dijagnostikovane su varikozne vene obe potkolenice.

Kliničkim pregledom se u miru ne evidentira promena na vratu, ali prilikom Valsalvinog manevra pojavljuje se ovalna promena veličine oko 2 x 3 cm ispred prednje ivice sternokleidomastoidnog mišića u donjoj trećini sa desne strane supraklavikularno,

bezbolna na palpaciju, delimično kompresibilna, mekane konzistencije, nepulsabilna, koža iznad promene neizmenjena.

Preporučena dalja dijagnostika, ultrasonografija mekih tkiva vrata u miru, i prilikom Valsalvinog manevra, kao i color dopler krvnih sudova vrata. Objašnjeno je roditeljima da se najčešće radi o benignom stanju koje zahteva periodično praćenje u ambulantnim uslovima i roditeljski nadzor kod kuće, u slučaju bilo kakvih komplikacija potrebno je razmotriti hirurški tretman.

### DISKUSIJA

Flektaziju jugularne vene prvi je opisao Harris 1928. godine [1], anomalnu reduplikaciju unutrašnje jugularne vene opisao Zukschewerth 1929. godine [2]. Gerwing je 1952. godine skovao termin " flebektazija" da opiše abnormalnu fuziformnu ili sakularnu dilataciju krvnog suda [3].

Flebektazija unutrašnje jugularne vene je retkavista vaskularne abnormalnosti koja se karakteriše izolovanim vretenastim ili sakularnim proširenjem unutrašnje jugularne vene bez tortuoznosti. Razlikujemo je od varikoziteta po odsustvu uvijanja, a od aneurizme po tome što je dilatacijom

obuhvaćena ravnomerno cela cirkumferenca krvnog suda.

Klinički flebektazija unutrašnje jugularne vene se manifestuje kao cistična, mekana, bezbolna, delimično kompresibilna, nepulsabilna masa u prednjem trouglu vrata, vidljiva supraklavikularno ispred prednje ivice sternokleidomastoidnog mišića. Povećava se Valsalvinim manevrom, prilikom naprezanja, kašlja, plača, kihanja, a spontano se smanjuje tokom mirovanja. Najčešće je asimptomatska i benignog toka, češće pogađa dečake u odnosu 2:1. Retka je pojava disfonije ili afonije uzrokovane pritiskom na laringealni živac, prisutan je osećaj brujanja zbog turbulentnog strujanja krvi u proširenom venskom segmentu, glavobolja, otežano gutanje, kašalj kod napora, bol u ramenu, flebektazija unutrašnje jugularne vene kod pokretanja desne ruke, nemogućnost glasnog govora, bol u korenu jezika, osećaj stezanja, gušenja i nelagode pri naporu, te osećaj stranog tela u vratu. Tromboza, flebitis, kongestivna srčana insuficijencija, masivno krvarenje usled traumatske rupture i Hornerov sindrom su retkost [9]. Spontana ruptura flebektazije nije zabeležena kod pedijatrijskih pacijenata [10].

Flebektazija unutrašnje jugularne vene se češće javlja na desnoj strani u odnosu 5,2:1. Bilateralna flebektazija unutrašnje jugularne venese ređe sreće, nešto češće kod dečaka u odnosu 1,4:1 [11]. Mogući uzroci venske ektazije na vratu su gruba anatomska abnormalnost, urođeni strukturni defekti u zidu vene, mehanička kompresija ili trauma, ali najčešće su idiopatski [12]. Najčešće je zahvaćena unutrašnja jugularna vena, potom u opadajućem redosledu pojavljivanja spoljašnja i prednja jugularna vena, jugularni bulbus, facijalna vena i površinske komunikacijske vratne vene [13]. Češća zahvaćenost desne unutrašnje jugularne vene tumači se anatomskim razlikama: kraći desni brahiocefalični trunkus, viši položaj bulbosa desne jugularne vene, položaj i veličina valvula [14]. La Monte i saradnici pretpostavljaju da flebektazija unutrašnje jugularne vene uglavnom ima tendenciju ka desnoj strani jer je desna brahiocefalična vena u bliskom kontaktu sa desnom apikalnom pleurom, pa povećanje intratorakalnog pritiska moglo bi se preneti na desnu unutrašnju jugularnu venu [15]. Venski zalistak se gotovo nikad ne primećuje na desnoj brahiocefaličnoj veni, za razliku od leve gde je incidenca pojave kompetentnih zalistaka od 4 do

8 % [16]. Paleri i Gopalakrishnan izneli su svoju hipotezu da se povišeni intratorakalni pritisak prenosi predominantno na desnu unutrašnju jugularnu venu zbog višeg anatomski postavljenog zalistka i većeg promera desne unutrašnje jugularne vene, kraće desne brahiocefalične vene koja prati tok gornje šuplje vene, veći broj kompetentnih zalistaka u desnoj potključnoj veni, veći broj zalistaka u levoj brahiocefaličnoj veni [17]. Drugi mogući manje verovatni uzročnici su traheomalacija i traheoezofagusna fistula, izlaganje povišenom pozitivnom intratorakalnom pritisku, kanulacija unutrašnje jugularne vene, duplikacija unutrašnje jugularne vene, urođena primarna slabost venskog mišićnog sloja ili gubitak normalnog vezivnog tkiva zida vene. Sugerisana je povezanost između flebektazije unutrašnje jugularne vene i Menkesove bolesti [18].

Histopatološke studije su pokazale gubitak elastičnog sloja i hipertrofiju vezivnog tkiva sa fokalnim zadebljanjem intime. Histološki difuzna fibroza i poremećena arhitektura elastičnog tkiva sugeriše na uticaj mehaničkog efekta [19]. Histopatološke studije hirurški uklonjenih uzoraka pokazuju normalan obrazac proširene vene u većini slučajeva, ali u nekim slučajevima postoji gubitak ili poremećaj rasporeda ćelija glatkih mišića, elastičnih vlakana i vezivnog tkiva [20]. Leighton je 1962. godine nakon hirurškog uklanjanja flebektatičnog dela unutrašnje jugularne vene primetio da su glatka mišićna vlakna raspoređena nasumično u zidu krvnog suda i ostrvce masnog tkiva koje se proteže do tunike intime između vlakana. Nazvao je flebektaziju vaskularni hamartom [21].

Ultrasonografija je dijagnostički modalitet prvog izbora, dijagnoza flebektazije unutrašnje jugularne vene potvrđuje se varijacijom u veličini tokom mirovanja i tokom Valsalvinog manevra - anteroposteriorni prečnik preko 15 mm. Tokom Valsalvinog manevra prečnik zahvaćene vene može se povećati i do 2,2 puta u poređenju sa merenjem tokom mirovanja [22]. Color Dopler ultrasonografija potvrđuje prisustvo ili odsustvo tromboze u lumenu vene. Rentgenski snimak vrata i grudnog koša, magnetna rezonanca magistralnih krvnih sudova vrata i kompjuterizovana tomografija sa kontrastom dodatno daju još više informacija o veličini promene, anatomskim odnosima sa drugim strukturama, i nezamenjivi su radi definitivne dijagnoze flebektazije

unutrašnje jugularne vene posebno kod pedijatrijskih pacijenata [7]. Radiografijom grudnog koša i vrata može se postaviti sumnja na laringocelu, ili da se isključi prisustvo vazduha, kao i promena u gornjem medijastinumu. Preporučuje se laringoskopija radi kompletiranja dijagnostike i potvrde dijagnoze laringocele. Invazivne dijagnostičke radiološke procedure i hirurške eksploracije retko se primenjuju kod dece jer neinvazivna dijagnostika potvrđuje dijagnozu unutrašnje jugularne flebektazije.

Dijagnoza cističnog otoka vrata je izazovna, diferencijalna dijagnoza kod pedijatrijskih pacijenata je širokai pored flebektazije obuhvata: laringocelu, spoljašnji laringealni divertikulum, brahijalnu cistu, cistični higrom, kavernozi hemangiom, tumore i ciste gornjeg medijastinuma, inflaciju plućne apikalne bule, cistu tireoglosnog kanala, dermoidnu cistu, cervikalnu adenopatiju [23]. Najčešći uzrok pojave mase na vratu koja se povećava Valsalvinim manevrom je laringocela, ali kod dece treba imati u vidu i flebektaziju unutrašnje jugularne vene [6].

Flebektazija unutrašnje jugularne vene se u dečjoj dobi povećava obimom do puberteta, nakon čega nastupa spontano smanjivanje. Kod asimptomatskih i dela simptomatskih flebektazija, zbog dobroćudnosti, odnosno samoograničavajuće prirode bolesti, preporučeni modalitet lečenja je konzervativni tretman uz redovno praćenje kod kuće, i periodične kontrole u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi najčešće doživotno [23].

Simptomatske flebektazije unutrašnje jugularne vene uz pojavu komplikacija u vidu tromboze, kompresije vaskularnih struktura, Hornerovog sindroma ili znaci rupture proširene vene su indikacija za neodložnu hiruršku intervenciju [24]. Hirurški tretman uključuje podvezivanje proširene vene, resekciju dela flebektatičnog venskog zida, uzdužni venski konstriksijski šav, oblaganje i učvršćivanje proširene vene omohoidnim mišićem ili politetrafluoroetilenskom cevi - PTFE od 8mm [25]. Publikovani su slučajevi desnostarne unutrašnje jugularne flebektazije koji su lečeni hirurški, modaliteti lečenja prikazani u tabeli (Tabela 1).

**Tabela 1:** Pregled svetske literature-desnostrana flebektazija unutrašnje jugularne vene

R. br	Autor	Naziv rada i godina publikovanja	Broj pacijenata	Pol		Lečenje	
1.	P.Sirivastava, V. Upadhyaya, A. Gangopadhyay, S. Sharma, R. Jaiman.	Internal Jugular Phlebectasia in Children: a Diagnostic Dilemma. The Internet Journal of Surgery. 2008	1	m	/	konzervativno	/
2.	Basbug HS, Kizilgoz V.	A rare childhood entity: Massive internal jugular vein phlebectasia. Arch Basic Clin Res. 2021	1	m	/	konzervativno	/
3.	Alessandro Raffaele, Marta Gazzaneo, Piero Romano, Maria Sole Prevedoni Gorone	Congenital Internal Jugular Phlebectasia: An Anomaly Still Poorly Recognized. European J Pediatr Surg 2023	1	m	/	konzervativno	/
4.	Shah K. Chavan P.	Profiling of right Internal jugular vein phlebectasia: a rare case study. Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2024	1	m	/	konzervativno	/
5.	Miljenko Raos, Jelica Marković	Flebektazija unutarnje jugularne vene: prikaz slučaja. 2010	1	m	/	konzervativno	/
6.	Bindal SK, Vasisth GO, Chibber P.	Phlebectasia of Internal Jugular Vein. J Surg Tech Case Report 2012	1	m	/	/	Hirurško (ligacija vene)
7.	Dr. Pedro S. Jimenez Urueta et al.	Flebectasia de la vena jugular interna en niños. Acta pediátrica de México. 2005	4	m	/	/	Hirurško (PTFE)
8.	Sultan Alrabea, Anoof Eshky, Thamer Albilasi, Mazyad Alenzi and Samir Bawazir.	Internal jugular phlebectasia in pediatric patients: a report of two Saudi cases. 2021	2	m	/	konzervativno	/
9.	Kandiah R. Mohamed I	The louder the bigger: A case of jugular phlebectasia in a child. Malays Fam Physician. 2019	1	m	/	konzervativno	/
10.	VishnuKanth, R. Manju, Jineesh Joseph, Balla Nagamali Kumar,	Jugular vein ectasia presenting with hoarseness of voice: A rare					

	Abhisekh Chauhan	association. 2017	1	/	ž	konzervativno	/
11.	Karthik N. Rao, Shrinivas S. Chavan et al.	IJV Phlebectasia: an approach algorithm.2017	1	m	/	konzervativno	/
12.	Ayse Enise Goker, Ziya Salturk, Perihan Taskale, Enes Atac, Yavuz Uyar	Congenital jugular phlebectasia: analysis of two cases. 2015	2	m	ž	konzervativno	/
13.	Amber Kesarwani, Amit Goyal, Amit Kumar	Phlebectasia of Internal Jugular Vein- a Rare Differential Case of Neck Swelling With Review of Literature. Iran J. Otorhinolaryngol.2019	1	/	ž	konzervativno	/
14.	Deepanjan Bhattacharya, Mounika Endrakanti, Rakech Kuhar	Right Internal Jugular Vein Phlebectasia: A Rare Cause of Neck Swelling . Case reports in Pediatrics 2017	1	m	/	konzervativno	/
15.	M. Afal, A Mohamed, Y Volkin	Jugular Vein Phlebectasia in a Pediatric Patient With Tracheomalacia. 2023	1	m	/	konzervativno	/
16.	Neha D. Shetty et al.	A Case of Phlebectasia in a Child Presenting With Neck Mass 2023	1	m	/	konzervativno	/
17.	Dr. Mehmet Demiracan et al.	Jugular Phlebectasia in Children: A Case Report.1997	1	m	/	/	Hirurško (PTFE)
18.	Y. Gao et al	Diagnosis and Treatment of Internal Jugular Phlebectasia- three cases report. 1999	3	m	/	/	Hirurško (ekscizija vene)
19.	Ksim S. Kasim et al.	Internal Jugular Vein Phlebectasia in a Child : A Case Report . 2018	1	m	/	konzervativno	/
20.	Alexandra Zimm	Internal Jugular Phlebectasia.2010	1	/	ž	konzervativno	/
21.	V. Malk, Virender, Kumari et al.	Phlebectasia of internal jugular vein with intracranial extension. 2015	1	m	/	konzervativno	/
22.	M. Safi et al.	A rare presentation of Horner syndrome due to internal jugular phlebectasia . 2021	1	m	/	konzervativno	/
23.	Yoko Omata, Yochiko Takahashi, Tomo ko Nakazawa, Taku Omata	Paediatric primary internal jugular poucough headache with phlebectasia. 2021	1	m	/	konzervativno	/
24.	Tamami AIN, Al Macki K.	Internal Jugular Phlebectasia: A Case Report and Literature Review. J Otolaryngol ENT Res. 2015	1	m	/	konzervativno	/
25.	Jayakumar V, Arora PK	Right internal jugular vein phlebectasia-a rare cause of neck swelling in paediatric population. Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2022	1	m	/	konzervativno	/

\*politetrafluoroetilenska cev - PTFE

### ZAKLJUČAK

Flebektaziju unutrašnje jugularne vene treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu atipičih masa na vratu kod dece. Može se lako dijagnostikovati uz detaljnu istoriju i fizikalni pregled. Dijagnostički modalitet prvog izbora je ultrazvučni pregled mekih tkiva vrata u miru i tokom Valsalvinog manevra, jer se lako i efikasno može koristiti za praćenje, tako da se veličina otoka može dokumentovati. Magnetna rezonanca sa kontrastnom angiografijom i

venografijom magistralnih krvnih sudova vrata je rezervisana za definitivnu dijagnozu flebektazije, posebno kod pedijatrijskih pacijenata. Nakon postavljanja dijagnoze, pacijenta treba redovno pratiti. Obavestiti pacijenta i njegove roditelje o riziku od mogućih komplikacija. Što je najvažnije, pacijent i njegovi roditelji treba da se uteše da je to najčešće benigno stanje i da neće uticati na normalan životnini režim. Prikazani pacijenti po kliničkim karakteristikama, načinu dijagnostikovanja i

predloženim modalitetima lečenja odgovaraju najvećem broju prikazanih pacijentima u

svetskoj literaturi.

**Literatura:**

1. Harris RL. Congenital venous cyst of mediastinum. *Ann Surg* 1928;88:953-6.
2. Zukschwerdt L. Seltene localisation einer venectasie. *Dtsch Z Chir* 1929;216:283-285.
3. Gerwing WH Jr. Internal jugular phlebectasia. *Ann Surg* 1952;135:130-133.
4. Sander S, Elicevik M, Unual M, et al. Jugular phlebectasia in children: is it rare or ignored? *J Pediatr Surg* 1999;34:1829-1832.
5. Dhillon MK, Leong YP. Jugular venous aneurysm - a rare cause of neck swelling. *Singapur Med J*. 1991;32(2):177-178.
6. Jianhong L, Huewu J, Tingze H. Surgical treatment of jugular vein phlebectasia in children. *Am J Surg* 2006;192:286-90.
7. Miljenko Raos, Jelica Marković. Flebektazija unutarnje jugularne vene: prikaz slučaja. *Med Jad* 2010;40(3-4):103-106.
8. Kuo WR, Chien CC, Choi CY et al. Internal jugular phlebectasia. 1992;8:503-9.
9. Figueroa Sanchez J. A. et al. Internal jugular phlebectasia a systematic review. *Surg Neural Int*. 2019;10:106.
10. Indudharm R, Quah BS, Swaib IL. Internal jugular phlebectasia-an unusual case of neck swelling. *Annals of Tropical Pediatrics* 1999;19(1):105-8.
11. Kim SW, Shay JW, Lee S. Unusal presentation of a cervical mass revealed as extended jugular venous aneurysm. *Vasc Specialist Int*. 2016;32:205-7.
12. Stivens KE, Price JE, Marko J, Kalor SG. Neck masses due to jugular venous ectasia. *Child's Neur Syst*. 1995;11(9):533-535.
13. Paleri V, Gopalakrishnan S. Jugular phlebectasia: theory of pathogenesis and review of literature. *J Int Pediatr Othorynolaryngol* 2001;57:155-9.
14. La Monte et al. Internal jugular phlebectasia. A clinicorontgenographic diagnosis. *Arch Otolaryngol*. 1976;102:706-8.
15. Yokomori K et al. Internal Jugular phlebectasia in two siblings. Manometric and histopathological studies of the pathogenesis. *J Pediatr Surg*. 1990;25:762-5.
16. Kwok LL, Lam HS, Ho DKK. Unilateral right-sided internal jugular phlebectasia in asthmatic children. *J Pediatr Child Health*. 2000;36:517-519.
17. Leighton JE. Jugular phlebectasia. *Postgraduate Medline Journal*. 1962;470-73.
18. Eksioğlu AS, Senel S, Cinar G, Karacan CG. Sonographic measurement criteria for the diagnosis of internal jugular phlebectasia in children. *J Clin Ultrasound*. 2013;41:486-492.
19. Hsou Chin C et al. Ultrasonographic diagnosis and color flow doppler sonography of Internal jugular venous ectasia in children. *J Ultrasound Med* 1999;18:411-416.
20. Rosi A, Tortori-Donati P. Internal jugular vein phlebectasia and duplication: a case report with magnetic resonance angiography features. *Pediatr. Radiol* 2001;31(2):134.
21. Rajandran UR, Vasu CK, Regi G, Anja MA, Anoop P. Unilateral internal Jugular phlebectasia. *Indian J Pediatr* 2004;71:751-753.
22. Bowdler DA, Singh SD. Internal Jugular phlebectasia. *Int J Pediatr Otorinolaryngol* 1986;12:165-71.
23. Blindal Sk et al. Phlebectasia of internal jugular vein. *J Surg Tech Case Rep* 2012;4(2):103-05.
24. M. Safi et al. A rare presentation of Horner's syndrome duo to internal jugular phlebectasia. *JAAPOS* (2022)
25. Hung T, Campbell A. Surgical repair of left internal jugular phlebectasia. *J Vasc Surg* 2008;47:1337-8.

UDK 616.74-007.23  
COBISS.SR-ID 191819273

## MIOTONIČNA DISTROFIJA TIP I SA POSEBNIM OSVRTOM NA KLINIČKI ZNAČAJ U TRUDNOĆI

Vesna Martić-Popović, Marina Nikolić

VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA- KLINIKA ZA NEUROLOGIJU, BEOGRAD

**Sažetak:** Miotonična distrofija tipa I (MD1) je kompleksna, sporoprogresivna multisistemska bolest koja, pored skeletnih mišića, zahvata i oči, srce, endokrini, reproduktivni i centralni nervni sistem. Bolest se nasleđuje autosomno dominantno i karakteriše je fenomen genetičke anticipacije. Pacijentkinja starosti 34 godine hospitalizovana je radi ispitivanja progresivne mišićne slabosti i hipotrofije mišića. Neurološki pregled i elektrodiagnostička ispitivanja ukazali su na tipične znake MD1, što je potvrđeno DNK analizom. Pacijentkinja ima istoriju spontanih pobačaja i prenatalnih komplikacija, koje su najverovatnije nastale kao posledica prethodno nedijagnostikovane MD1. Prisustvo MD1 u trudnoći može dovesti do ozbiljnih komplikacija. Genetsko savetovanje i primena metoda asistiranog reprodukcije od ključnog su značaja za minimiziranje rizika prenosa bolesti na potomstvo.

**Ključne reči:** Miotonična distrofija tipa I; DMPK gen; mišićna slabost; miotonija; multisistemske komplikacije; reproduktivno zdravlje i trudnoća; genetsko savetovanje; preimplantaciona genetska dijagnostika

### UVOD

Miotonična distrofija tip I je sporo progresivna multisistemska bolest koja, pored mišića, najčešće zahvata i oči, srce, endokrini i centralni nervni sistem. Ova bolest se javlja sa incidencijom od 5 do 20 obolelih na 100.000. [1] Nasleđuje se autozomno dominantno i nastaje usled ekspanzije trinukleotidnih CTG ponovaka u genu koji kodira serin-treonin protein kinazu na hromozomu 19. Broj CTG ponovaka je u korelaciji sa kliničkom slikom. Broj ovih ponovaka se u svakoj narednoj generaciji povećava, zbog čega je klinička slika sve teža, a vreme ispoljavanja ranije – fenomen poznat kao genetička anticipacija.

Usled povećanog broja CTG ponovaka u DMPK genu, transkripcijom nastaje mutirana, toksična RNK koja se nagomilava u jedru i utiče na obradu različitih primarnih prepisa RNK, što se smatra osnovnim mehanizmom za nastanak ove bolesti. Remeti se splajsing pre-iRNK velikog broja gena koji kodiraju hlorne kanale, insulinski receptor, tau protein, beta-amiloid, NMDA receptor, rianodinski receptor, amfifizin, kao i mišićni i srčani troponin [2,3].

MD1 u odnosu na vreme ispoljavanja simptoma možemo podeliti na najmanje četiri podtipa: kongenitalnu formu, juvenilnu, adultnu i MD1 kasnog početka [2]. MD1 sa početkom u detinjstvu i adolescenciji često je zanemarena

zbog minimalnih mišićnih problema [4]. Pacijenti sa početkom bolesti u detinjstvu često razvijaju mišićnu slabost tek u starijoj životnoj dobi [5].

Klinička slika MD1 najčešće podrazumeva distalnu mišićnu slabost i atrofiju, aktivnu i perkusijonu miotoniju, ptozu, rinolaliju, kao i miopatski izraz lica. MD1 se može dijagnostikovati na osnovu navedene kliničke slike, postojanja miotoničnog obrasca na EMNG-u, EKG-a (AV blok), povišenih vrednosti kreatin kinaze, hipogamaglobulinemije i pojave katarakte u ranoj životnoj dobi [6]. Dijagnoza se potvrđuje DNK analizom [1].

Trudnoća kod žena sa MD1 zahteva poseban medicinski nadzor zbog povećanog rizika od komplikacija, uključujući srčane poremećaje, respiratorne probleme, slabost mišića i komplikacije u toku porođaja. U literaturi je opisano da ove trudnice često imaju povišen rizik od spontanog pobačaja, prevremenog porođaja, visokog stepena morbiditeta i mortaliteta, kao i potrebu za pažljivim planskim medicinskim tretmanom i multidisciplinarnim praćenjem kako bi se osigurali najbolji ishodi za majku i dete [7,8,9].

Za sada ne postoji terapija koja može da promeni tok bolesti, i ona ostaje isključivo simptomatska [6]. Značaj postavljanja dijagnoze i u kasnijoj životnoj dobi jeste u planiranju fizikalne terapije, sprečavanju i lečenju

komplikacija bolesti kao i genetskog savetovanja i prenatalne dijagnostike u slučaju planiranja porodice [10].

### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja V.D. u starosnoj dobi 34 godina, po prvi put hospitalizovana u Klinici za neurologiju nakon pregleda u centru hitne pomoći gde se javila zbog osećaja "ukočenosti i oduzetosti" leve noge, kao i bolova koji se spuštaju niz istu nogu.

Pacijentkinja navodi da je od 14–15 godine života primetila topljenje i slabost leve potkolenice, bez smetnji pri hodu i trčanju. Povremeno ima podrhtavanje mišića leve potkolenice. Od detinjstva ima izmenjen govor. Pre hospitalizacije urađena magnetna rezonanca lumbo-sakralnog dela kičme gde je opisan bulging i parcijalna ruptura anulusa fibrosusa intravertebralnog diskusa nivoa L4–L5 u levo sa manjom kompresijom radiksa L5 levo.

U ličnoj anamnezi negira druge bolesti od značaja. Imala dve trudnoće, prva se završila spontanim pobačajem u četvrtom mesecu trudnoće, druga prevremenim porođajem u 7. mesecu, mrtvorodeno dete. U porodičnoj anamnezi daje podatak da otac lečen od karcinoma debelog creva, ima diabetes mellitus tip II; majka redovno uzima terapiju za hipertenziju i hipotireozu, operisala kataraktu u 61. godini. Bratu u 31. godini života dijagnostikovao diabetes mellitus, od tada na insulinskoj terapiji.

Pri neurološkom pregledu opservira se facies hypomimica uz prisutnu slabost m. frontalis i m. orbicularis oculi. Nazalan govor bez jasne potencijacije zamaranjem pri testu brojanja. Jezik medioponiran, bez hipotrofija i fascikulacija, blaža perkutorna miotonija jezika. Slabost antefleksije vrata lakšeg stepena. Hipotrofija m. sternocleidomastoidea — „labudov vrat“. Gornji ekstremiteti uredne trofike uz očuvanu grubu motornu snagu proksimalnih i distalnih mišićnih grupa, izuzev lakše slabosti abdukcije prstiju šaka i palmarne fleksije šaka. Prisutan fenomen perkutorne miotonije na tenaru. Refleksi na gornjim ekstremitetima ugašeni izuzev desnog refleksa tricepsa. Na donjim ekstremitetima hipotrofija cele leve potkolenice i donje trećine natkolenice leve noge. Lakša slabost fleksije leve natkolenice i ekstenzije leve potkolenice, kao i dorzalne fleksije levog stopala. Oslabljen desni patelarni

refleks, levi se izaziva. Izostaje plantarni odgovor obostrano.

Na EMG pregledu dobijeno je obilje miotoničkih pražnjenja kako i u mišićima nogu tako i u levoj ruci u proksimalnim i distalnim partijama svih ispitivanih ekstremiteta; nalaz je tipičan za miotonične poremećaje [11,12]. AMP uglavnom miopatskog karaktera, umereno do teže redukovano uzorka. ENeG pregledom dobijeno je produženo trajanje M odgovora oba n. peroneusa s tim da je desni n. peroneus snižene amplitude. Ostali motorni nervi urednog izgleda. U većini motornih nerava zabeležen lak pad motorne brzine provođenja nesignifikantnog karaktera. F-odgovor se otežano izaziva na levom n. peroneusu. Senzitivna sprovodljivost je uredna na nogama. Nalaz bi u celini išao u prilog miotonične miopatije.

U laboratorijskim pretragama povišene vrednosti CK (311 U/L). Izmerene vrednosti antitela na acetilholinske receptore u fiziološkim granicama. Konsultovan specijalista endokrinologije. Urađen hormonski status pacijentkinje koji je bio u granicama referentnih vrednosti uz diskretno niže vrednosti TSH (0.275 mIU/L) i dehidroepiandrosterona (1.02 umol/L). Urađen ultrazvuk štitaste žlezde i abdomena, nalazi opisani kao uredni. Pregledana od strane ginekologa, bez znakova ginekološkog oboljenja. Na oftalmološkom pregledu pacijentkinja se žali na slabiji vid na daljinu. OCT pregled ukazao na postojanje epiretinalne membrane na levom oku. Pacijentkinja na kardiološkoj konsultaciji negirala anginozne smetnje i krize svesti. Na EKG zapisima bez poremećaja ritma i promena u QRS, ST/T segmentu; QTc 442 ms (granična vrednost) [13].

Pacijentkinja po otpustu upućena na genetska ispitivanja na miotoničnu distrofiju tip I i II. Testiranjem potvrđena dijagnoza miotonične distrofije tip I.

### DISKUSIJA

Pacijentkinja je svoje tegobe primetila još u detinjstvu, u vidu diskretne slabosti i hipotrofije leve potkolenice. S obzirom na to da nije imala smetnje pri hodu, nije se javljala neurologu. Tek u 34. godini života, nakon pojave izraženijih tegoba u vidu bola i izmenjenog osećaja u levoj nozi, obraća se lekaru.

Pre pregleda specijaliste urađena je magnetna rezonanca lumbalnog dela kičmenog stuba, gde je opisana blaga kompresija L5

radiksa. Zbog nejasne korelacije nalaza magnetne rezonance sa aktuelnom kliničkom slikom, neurohirurg upućuje pacijentkinju na pregled kod neurologa, koji predlaže hospitalizaciju i dalje ispitivanje.

Sumnja na miotoničnu distrofiju postavljena je već nakon neurološkog pregleda. Prisutan je tipičan „miopatski“ izraz lica, „labudov vrat“, distalna slabost i hipotrofija, uz diskretne miotonične fenomene.

Miotonija predstavlja odloženu i usporenu relaksaciju prethodno kontrahovanih mišića i može se uočiti pri neurološkom pregledu kao aktivna i perkusiona miotonija. Kod pacijentkinje je, nakon perkusije čekićem mišića tenara, registrovan diskretan miotonični fenomen koji se iscrpljuje.

Prisustvo miotonije značajno sužava diferencijalnu dijagnozu na manji broj oboljenja. Pored miotonične distrofije tipa I i II, miotonija se javlja i kod nedistrofičnih miotonija, uključujući myotonia congenita, paramyotonia congenita, Na-kanal miotoniju, kao i kod periodičnih paraliza (hipokalemijske i hiperkalemijske), Andersen–Tawil syndrome, kao i kod retkih oboljenja kao što su Schwartz–Jampel syndrome i Brody disease.<sup>7</sup> U porodičnoj anamnezi nismo imali jasan podatak o hereditetu. Postoji istorija endokrinoloških oboljenja, majka ima hipotireozu, brat šećernu bolest, kao i pojava rane katarakte koju je majka operisala u 61. godini života. Heterozigoti sa malim brojem ekspanzija (50–100 CTG ponovaka) mogu biti asimptomatski ili sa blagom kliničkom slikom,<sup>5</sup> što objašnjava zašto je porodična istorija često nejasna iako se DM1 nasleđuje autosomno dominantno.<sup>1</sup>

EMG nalaz i uočavanje miotoničnih potencijala su ključni u postavljanju dijagnoze miotoničnih poremećaja [11,12]. Miotonični potencijali su spontana pražnjenja sa porastom i opadanjem amplitude i frekvence, lako uočljivi na EMG.<sup>12</sup> Kod pacijenata sa MD1 miotonični potencijali se najčešće beleže u distalnoj muskulaturi [12]. Senzorni odgovori su obično uredni, dok je amplituda motornog odgovora često snižena, što je najverovatnije posledica propadanja mišića i aksonskog oštećenja nerva [12]. Nalaz pacijentkinje u potpunosti je usklađen sa ovom kliničkom i elektrodiagnostičkom slikom [11,12].

Klinička prezentacija MD1 je raznolika i može varirati od asimptomatske forme (samo miotonija na EMG) do ozbiljne slabosti i

invaliditeta, uključujući zahvatanje drugih sistema. DM1 često prate poremećaji srčanog ritma, neplodnost, katarakta i insulinska rezistencija [8]. U toku hospitalizacije konsultovani su specijalisti različitih oblasti radi utvrđivanja eventualnog zahvatanja drugih sistema.

Veliki broj oftalmoloških poremećaja može se javiti kod pacijenata sa DM1. Pored pojave rane katarakte, može se javiti ptoza, lagofthalmus, učestali konjuktivitis, epiretinalna membrana, retko blefarospazam [13]. Pacijentkinja se žali na slabiji vid na daljinu unazad duži period, ali ne koriguje vid naočarima. Pri ispitivanju oštine vida prisutan je astigmatizam. OCT pregled ukazao je na postojanje epiretinalne membrane na levom oku; oftalmolog je predložio kontrolni pregled i OCT za 6 meseci. U jednoj studiji na 30 pacijenata sa MD1, 56.7% pacijenata imalo je epiretinalnu membranu na barem jednom oku.<sup>13</sup> Epiretinalna membrana je komplikacija koja se hirurški rešava, ali je potreban rutinski OCT kod pacijenata sa dijagnostikovanom MD1 koji prijavljuju oslabljen vid [13].

U toku hospitalizacije konsultovan je i kardiolog iako pacijentkinja negira prolazne gubitke svesti, palpitacije, pritisak ili bolove u grudima — simptome koji se najčešće sreću kod MD1 [14]. Najučestalije EKG promene kod pacijenata sa MD1 su sinus bradikardija i niska amplituda P talasa, AV blok I stepena i produženje QTc intervala [15]. Patološki nalaz UZ srca kod pacijenata sa lakšom kliničkom slikom MD1 je oko 14%, a dva glavna oblika EHO promena su dilataciona i hipertrofična kardiomiopatija [14]. Na urađenim EKG zapisima pacijentkinje bez poremećaja ritma i promena ST/T segmenta; QTc je 442 ms, što se po nekim autorima smatra graničnom vrednosti [10]. Kardiolog je predložio dalje praćenje i kontrolu sa urađenim UZ srca.

Najčešći endokrini poremećaji u MD1 su insulinska rezistencija i gonadalna disfunkcija, dok se u literaturi opisuje i zahvaćenost tireoidne i paratireoidne žlezde, hipofize i nadbubrežnih žlezda.<sup>8</sup> Analiziran hormonski status pacijentkinje bio je u granicama referentnih vrednosti uz diskretno niže vrednosti TSH i DHEA. Urađen ultrazvuk štitaste žlezde i abdomena, nalazi uredni. Konsultovan specijalista endokrinologije koji nije indikovao dalje dopunske ispitivanja.

## REPRODUKTIVNO ZDRAVLJE I TRUDNOĆA

Klinički značaj DM1 u kontekstu reproduktivnog zdravlja je vrlo važan, s obzirom na često prisutne komplikacije tokom trudnoće i mogućnost prenosa bolesti na potomstvo. U slučaju naše pacijentkinje, V.D., koja je imala dve trudnoće — prvi završen spontanom pobačajem u četvrtom mesecu i drugi prevremen u 7. mesecu sa mrtvorodenim detetom — postoji jasna istorija reproduktivnih komplikacija koje mogu biti povezane sa tada nedijagnostikovanom DM1 [8,16].

Žene sa DM1 često imaju probleme tokom trudnoće zbog povećanog rizika od komplikacija: ektopične trudnoće, hidramnion, placenta previa, spontani pobačaji i prevremeni porođaji [16,17].

Osobine nasleđivanja DM1 su autosomno dominantne — i žene i muškarci mogu preneti gene na potomstvo. Heterozigoti mogu biti asimptomatski ili imati blage manifestacije, ali imaju značajan rizik od prenosa bolesti. Kod muškaraca sa DM1 često dolazi do progresivne testikularne atrofije, oligospermije ili azospermije, a kod žena su opisane hormonalne disfunkcije i veći rizik od neplodnosti kod 15–20% bolesnica [8].

Žene sa DM1 su izložene višestrukim rizicima tokom trudnoće, uključujući povećanu opasnost od spontanih pobačaja, prevremenih porođaja, ektopičnih trudnoća i visokog stepena morbiditeta ili mortaliteta novorođenčadi. Pored toga, mogući su hidramnion, abnormalan položaj placente i potreba za carskim rezom u oko 10% slučajeva. Ove komplikacije su često povezane sa patološkim promenama u funkciji mišića i kardiovaskularnom sistemu, što zahteva kontinuirano multidisciplinarno praćenje [16,17,18].

U slučaju naše pacijentkinje, koja je već imala komplikovanu reproduktivnu istoriju, ove promene su naročito značajne i ukazuju na povećan rizik od ponovnih komplikacija ukoliko odluči da zatrudni ponovo.

## GENETIČKO SAVETOVANJE I OPCIJE ASISTIRANE REPRODUKCIJE

Za pacijentkinje sa miotoničnom distrofijom tipa I (MD1) postoje različite opcije za planiranje trudnoće i smanjenje rizika prenosa bolesti na potomstvo. Genetsko savetovanje je od ključnog značaja kako bi pacijentkinja razumela mehanizam nasleđivanja i dostupne reproduktivne opcije.

Najefikasnija metoda za prevenciju prenosa MD1 na potomstvo jeste in vitro fertilizacija (IVF) sa preimplantacionom genetskom dijagnostikom (PGD). Ovom metodom se analizira prisustvo CTG ekspanzije u embrionima, a u matericu se transferišu samo genetski neaficirani embrioni [17,19]. U slučaju visokog rizika ili neefikasnosti pokušaja, razmatra se upotreba donorskih jajnih ćelija kako bi se izbegao prenos DM1. Nakon začeća, prenatalne procedure poput CVS (chorionic villus sampling) ili amniocenteze omogućavaju direktnu detekciju CTG ekspanzija u fetusnom genomu [17].

## TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI I PRAĆENJE

Za sada nema leka koji menja tok bolesti; lečenje je simptomatsko i podržavajuće.<sup>6</sup> Kontinuirano praćenje kardiovaskularnog i endokrinog statusa tokom trudnoće i van nje je neophodno [8,20]. Preimplantaciona dijagnostika i prenatalno testiranje su dostupne opcije za smanjenje rizika prenosa bolesti [17].

## ZAKLJUČAK

Klinički značaj DM1 posebno je izražen u reproduktivnom periodu i trudnoći zbog rizika od komplikacija i prenosa bolesti na potomstvo. Planiranje porodice kod osoba sa DM1 zahteva detaljno genetsko savetovanje i multidisciplinarni pristup, uključujući prenatalnu dijagnostiku i opcije asistirane reprodukcije. Kontinuirano medicinsko praćenje tokom trudnoće, sa posebnim akcentom na kardiološko i endokrinološko praćenje, neophodno je za smanjenje rizika i osiguranje sigurnosti majke i deteta. Kao što je već napomenuto za sada ne postoji terapija koja može da promeni tok bolesti [6], i ona ostaje isključivo simptomatska. Istraživanja u pravcu genske terapije i molekularnih intervencija predstavljaju važan pravac za budućnost. U toku su brojne studije potencijalne kausalne terapije za DM I. Genske terapije CRISPRi metodom i ASO terapija daju nov obećavajući terapeutski pristup za lečenje DM tip I [15,21].

**Literatura:**

1. Nicholas E Johnson, Russell J Butterfield, Katie Mayne, Tara Newcomb, Carina Imburgia, Diane Dunn, Brett Duval, Marcia L Feldkamp, Robert B Weiss. Population-Based Prevalence of Myotonic Dystrophy Type 1 Using Genetic Analysis of Statewide Blood Screening Program. *Neurology*. 2021 Feb 16;96(7):e1045–e1053.
2. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:358–367.
3. Fernando Morales, Michael Pusch. An Up-to-Date Overview of the Complexity of Genotype-Phenotype Relationships in Myotonic Channelopathies. *Front Neurol*. 2020 Jan 17;10:1404.
4. Ho G, Cardamone M, Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: current aspects of disease and future directions. *World J Clin Pediatr*. 2015;4:66–80.
5. Daigo Hayashi, Minoru Saito. Myotonic dystrophy type 1 presenting with grip myotonia and functional improvement after rehabilitation. *BMJ Case Rep*. 2021 Apr 13;14(4):e241552.
6. Romeo V. Myotonic Dystrophy Type 1 or Steinert's Disease. In: Ahmad SI (ed). *Neurodegenerative Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 724. 2012.
7. Hahn C, Salajegheh MK. Myotonic disorders: A review article. *Iran J Neurol*. 2016;15(1):46–53.
8. Michael K Hehir, Eric L Logigian. Electrodiagnosis of myotonic disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2013 Feb;24(1):209–220.
9. Ahmet Z Burakgazi. Electrodiagnostic findings in myotonic dystrophy: A study on 12 patients. *Neurol Int*. 2019 Dec 2;11(4):8205.
10. J N Johnson, M J Ackerman. QTc: how long is too long? *Br J Sports Med*. 2009 Sep;43(9):657–662.
11. Stojan Z. Perić. Ispitivanje funkcionalnih i morfoloških poremećaja centralnog nervnog sistema kod bolesnika sa miotoničnom distrofijom tip 1. Univerzitet u Beogradu; 2014.
12. Hannah M Kersten, Richard H Roxburgh, Nicholas Child, Philip J Polkinghorne, Chris Frampton, Helen V Danesh-Meyer. Epiretinal membrane: a treatable cause of visual disability in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):37–44.
13. Vidosava Rakočević-Stojanović. Miotonična distrofija i srčani poremećaji. *Zadužbina Andrejević*; 1997.
14. Yu-Xi Jia, Chun-Ling Dong, Jia-Wei Xue, Xiao-Qin Duan, Ming-Yu Xu, Xiao-Min Su, Ping Li. Myotonic dystrophy type 1 presenting with dyspnea: A case report. *World J Clin Cases*. 2022 Jul 16;10(20):7060–7067.
15. Florent Porquet, Lin Weidong, Kévin Jehasse, Hélène Gazon, Maria Kondili, Silvia Blacher, Laurent Massotte, Emmanuel Di Valentin, Denis Furling, Nicolas Albert Gillet, Arnaud François Klein, Vincent Seutin, Luc Willems. DMPK-promoter targeting by CRISPRi reverses myotonic dystrophy type 1-associated defects in patient muscle cells. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2023 May 13;32:857–871.
16. De Souza RF, et al. Pregnancy outcomes in women with myotonic dystrophy type 1: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020. (open access)
17. Bainbridge M, et al. Reproductive options for myotonic dystrophy: preimplantation genetic diagnosis and prenatal testing. *Front Genet*. 2021. (open access)
18. Meola G, Cardani R. Clinical aspects and management of myotonic dystrophy type 1. *Curr Opin Neurol*. 2015. (open access review)
19. Turner C, et al. Management of pregnancy in women with neuromuscular disorders. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019. (open access)
20. Di Stefano V, et al. Cardiac involvement in pregnant women with myotonic dystrophy type 1: implications for monitoring. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020. (open access)
21. Harper PS, et al. Ethical and practical considerations of genetic testing in reproductive decision-making for myotonic dystrophy. *J Community Genet*. 2022. (open access)

UDK 617.53-006.6-072.1  
COBISS.SR-ID 191848713

## ZNAČAJ PANENDOSKOPIJE U OTKRIVANJU NEPOZNATOG PRIMARNOG KARCINOMA VRATA – PRIKAZ SLUČAJA

*Silvana Babić (1), Aleksa Korugić (1), Maša Petrović (2), Svetozar Memarović (1), Tamara Nedeljković (1)*

(1) KLINIKA ZA OTORINOLARINGOLOGIJU I MAKSILOFACIJALNU HIRURGIJU, UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR SRBIJE, 11000 BEOGRAD, SRBIJA; (2) INSTITUT ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI "DEDINJE", 11000 BEOGRAD, SRBIJA

**SAŽETAK:** UVOD:Cistične mase vrata kod odraslih pacijenata predstavljaju značajan dijagnostički izazov, jer mogu prikriti metastatsku bolest. Iako se cistične cervikalne metastaze najčešće povezuju sa HPV-pozitivnim planocelularnim karcinomima orofarinksa, cistična prezentacija ne isključuje HPV-negativnu etiologiju. Cilj rada je da se ukaže na značaj sistematskog dijagnostičkog pristupa, uključujući panendoskopiju sa bilateralnom tonzilektomijom, u obradi cervikalnih metastaza nepoznatog primarnog porekla. **PRIKAZ SLUČAJA:**Prikazana je pacijentkinja starosti 47 godina sa bezbolnom cističnom promenom u levoj parotidnoj regiji, inicijalno radiološki tumačenom kao benigna lezija. Histopatološka analiza nakon hirurške ekstirpacije pokazala je cističnu metastazu planocelularnog karcinoma sa ekstrakapsularnom ekstenzijom, uz p16 negativnost. Daljom dijagnostičkom obradom, uključujući panendoskopiju i obostranu tonzilektomiju, identifikovan je sinhroni bilateralni HPV-negativni planocelularni karcinom tonzila. Nakon obostrane selektivne disekcije vrata sprovedena je adjuvantna radioterapija uz hemioterapijskupotencijaciju. Na kontrolnom pregledu nije bilo znakova recidiva bolesti. **ZAKLJUČAK:** Cistična masa vrata kod odraslih mora se smatrati malignom dok se ne dokaže suprotno. Negativan radiološki nalaz ne isključuje postojanje primarnog tumora u orofarinksu. Prikazani slučaj potvrđuje dijagnostičku vrednost panendoskopije sa bilateralnom tonzilektomijom u identifikaciji okultnog primarnog tumora, naročito u kontekstu HPV-negativne bolesti.

**Ključne reči:** cistična masa vrata; cervikalna metastaza; panendoskopija; planocelularni karcinom tonzila; HPV-negativan

### UVOD

Izraštaji na vratu kod odraslih pacijenata predstavljaju čest klinički problem i značajan dijagnostički izazov u svakodnevnoj otorinolaringološkoj praksi. Za razliku od pedijatrijske populacije, kod koje su cistične promene vrata najčešće kongenitalne i benigne, kod odraslih pacijenata svaka novonastala masa zahteva temeljnu i sistematsku dijagnostičku obradu zbog realne mogućnosti malignog porekla [1]. Upravo u ovoj populaciji inicijalno benigno tumačenje lezije može dovesti do kašnjenja u postavljanju dijagnoze i odlaganja adekvatnog onkološkog lečenja.

Posebnu dijagnostičku dilemu predstavljaju cistične lezije vrata, koje se u odsustvu lokalnih simptoma, inflamacije ili infiltrativnog rasta često percipiraju kao benigne promene. Međutim, kod odraslih pacijenata cistična morfologija ne isključuje malignitet, već naprotiv može predstavljati manifestaciju metastatske bolesti.

Cistične cervikalne metastaze najčešće se dovode u vezu sa HPV-pozitivnim planocelularnim karcinomima orofarinksa, naročito tonzila i baze jezika [2]. Ova povezanost je tokom poslednjih godina dovela do raširenog kliničkog uverenja da cistična struktura metastaze implicira HPV-pozitivnu etiologiju i potencijalno povoljniju biološku karakteristiku tumora. Međutim, HPV-negativni orofaringealni karcinomi predstavljaju biološki i klinički različit entitet, sa drugačijim faktorima rizika, agresivnijim tokom bolesti i nepovoljnijom prognozom [3]. Prikazi cističnih metastaza poreklom iz HPV-negativnih tumora su retki i uglavnom potiču iz starije literature, zbog čega i dalje predstavljaju dijagnostičku zamku u savremenoj kliničkoj praksi.

Cilj ovog rada je da se kroz prikaz slučaja ukaže na značaj panendoskopije u dijagnostici cervikalnih metastaza nepoznatog primarnog porekla, kao i da se naglasi potreba za strukturiranim i sistematskim pristupom

Adresa autora: Silvana Babić, KLINIKA ZA OTORINOLARINGOLOGIJU I MAKSILOFACIJALNU HIRURGIJU, UKC SRBIJE BEOGRAD

E-mail: marinanikolicma@gmail.com

Rad primljen: 22.02.2026. Rad prihvaćen: 23.03.2026.. Elektronska verzija objavljena: 22.04.2026.

cističnim promenama vrata kod odraslih pacijenata.

### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja starosti 47 godina javila se na otorinolaringološki pregled zbog bezbolne promene u levoj parotidnoj regiji, koju je primetila nekoliko meseci ranije i koja je postepeno rasla, bez znakova inflamacije ili drugih lokalnih simptoma. Negirala je otorinolaringološke tegobe. Aktivni pušač duže od 20 godina, dok alkohol ne konzumira. U ličnoj anamnezi navodi depresiju, zbog koje je na terapiji antidepressivima. Nije bilo podataka o ranijem malignitetu. U porodičnoj anamnezi zabeležen je karcinom orofarinksa kod sestre pacijentkinje.

Kliničkim pregledom uočena je jasno ograničena, elastična, pokretna i bezbolna tumorska promena prečnika oko 3 cm u levoj parotidnoj regiji. Koža iznad promene bila je urednog izgleda. Ostali otorinolaringološki nalaz bio je uredan.

Ultrazvučnim pregledom vrata opisana je ovalna, dobro ograničena cistična promena bez suspektne vaskularizacije na kolor-dopler pregledu. MSCT vrata i sva tri sprata ždrele sa kontrastom pokazao je cističnu leziju lokalizovanu ispod donjeg pola leve parotidne žlezde, bez znakova infiltracije okolnih struktura i bez uvećanih cervikalnih limfnih čvorova. Na osnovu radioloških nalaza promena je inicijalno tumačena kao benigna.

S obzirom na nejasnu etiologiju i lokalizaciju lezije, maksilofacijalni hirurrg je indikovao hiruršku ekstirpaciju promene. Histopatološkom analizom utvrđeno je da se radi o limfnom čvoru sa cističnom metastazom planocelularnog karcinoma. Imunohistohemijski nalaz pokazao je pozitivnost na CK i p40, uz negativan p16 i CK7, kao i negativan EBER-ISH nalaz. Uočena je ekstrakapsularna ekstenzija metastaze.

Nakon dobijanja histopatološkog nalaza sprovedena je dalja dijagnostička obrada u cilju identifikacije primarnog tumora. Učinjena je panendoskopija gornjeg aerodigestivnog trakta sa ciljanim biopsijama, kao i obostrana tonzilektomija. Histopatološkom analizom oba tonzilarna preparata potvrđen je infiltrativni planocelularni karcinom, HPV-negativan (p16-), uz prisutnu limfovaskularnu invaziju i bez perineuralne invazije.

U daljem toku lečenja pacijentkinja je podvrgnuta obostranoj selektivnoj disekciji

vrata, pri čemu u odstranjenim limfnim čvorovima nije utvrđena rezidualnaneoplastična proliferacija. Slučaj je prikazan multidisciplinarnom konzilijumu za karcinome glave i vrata, nakon čega je indikovana postoperativna radioterapija uz hemioterapijskupotencijaciju. Sprovedena je radioterapija ukupne doze 64 Gy u 32 frakcije, uz dva ciklusa cisplatina (CDDP) u dozi od 100 mg/m<sup>2</sup>.

Na kontrolnom pregledu nakon završenog lečenja lokalni i regionalni nalaz bio je bez znakova recidiva bolesti. Kao terapijsku komplikaciju pacijentkinja je razvila postterapijsku kserostomiju II gradusa. Indikovano je intenzivno onkološko praćenje u kraćim vremenskim intervalima.

### DISKUSIJA

Prikazani slučaj ilustruje tipičan scenario u kome cistična morfologija i odsustvo simptoma dovode do benignog tumačenja nalaza. Poznato je da cistične mase vrata kod odraslih predstavljaju dijagnostičku zamku. Savremene smernice naglašavaju da se svaka perzistentna cervikalna masa kod odraslih mora smatrati malignom dok se ne dokaže suprotno, te da dijagnostički algoritam treba da bude sistematski i jasno sekvenciran, sa preferencijom aspiracione biopsije tankom iglom kao inicijalne metode, uz izbegavanje primarne otvorene biopsije limfnog čvora [1]. Iako je kod naše pacijentkinje otvorena biopsija predstavljala prvi dijagnostički korak, dalja obrada je sprovedena u skladu sa savremenim preporukama.

U kontekstu planocelularnog karcinoma nepoznatog primarnog porekla, orofarinks, a naročito palatinalnetonzile, predstavlja najčešće mesto okultnog primarnog tumora. Savremene serije pokazuju da se primarna lezija identifikuje u tonzili kod približno jedne četvrtine pacijenata nakon dijagnostičke tonzilektomije. Takođe, sistematske analize ukazuju da prevalenca sinhronog bilateralnog ili kontralateralnog tonzilarnog karcinoma može dostići oko 10% kod bolesnika sa karcinomom glave i vrata nepoznatog primarnog porekla, što dodatno opravdava rutinsku obostranu tonzilektomiju u dijagnostičkom algoritmu [4].

Značajno je istaći da unilateralna tonzilektomija može dovesti do propuštanja kontralateralnog ili sinhronog tumora. Literatura navodi da se kod određenog procenta pacijenata sa planocelularnim karcinomom nepoznatog

primarnog porekla primarni tumor identifikuje isključivo nakon bilateralne tonzilektomije, dok se bilateralni tonzilarni karcinom, iako retka pojava, smatra klinički značajnim entitetom. U našem slučaju, sistematski pristup sa obostranom tonzilektomijom omogućio je detekciju sinhronog bilateralnog HPV-negativnog karcinoma tonzila, čime je potvrđena dijagnostička vrednost ovakvog algoritma. Ovi nalazi imaju neposredne kliničke implikacije i dodatno opravdavaju rutinsku bilateralnu tonzilektomiju u okviru panendoskopske obrade, čak i u situacijama kada slikovne metode ne ukazuju na jasno suspektu leziju [4,5].

Iako kontrastni MSCT vrata predstavlja standardnu inicijalnu dijagnostičku metodu u obradi cervikalnih metastaza, njegova senzitivnost za detekciju malih, submukoznih ili kriптиčnih HPV-vezanih orofaringealnih tumora ostaje ograničena. Umerena senzitivnost (oko 60–70%) uz relativno visoku specifičnost (80–90%) ukazuje da negativan radiološki nalaz ne isključuje postojanje primarnog tumora u orofarinksu [6]. Zbog toga savremeni dijagnostički algoritmi preporučuju multimodalni pristup koji obuhvata kombinaciju imidžing metoda, endoskopski pregled u opštoj anesteziji i selektivne hirurške procedure, uključujući bilateralnu tonzilektomiju i, po potrebi, lingvalnutonzilektomiju.

HPV-negativni orofaringealni karcinomi predstavljaju biološki različit entitet u odnosu na HPV-pozitivne tumore. Češće su povezani sa klasičnim faktorima rizika, pre svega dugotrajnom izloženošću duvanu i alkoholu, pokazuju izraženiju keratinizaciju, veću genetsku nestabilnost i u pravilu agresivniji klinički tok. Za razliku od HPV-pozitivnih tumora, kod kojih p16 imunohistohemija ima značajnu prognostičku i terapijsku vrednost, HPV-negativni karcinomi povezani su sa lošijom ukupnom i specifičnom stopom preživljavanja. U tom kontekstu, prikazani slučaj dobija dodatnu kliničku težinu, jer ukazuje da cistična metastaza može predstavljati prvu i jedinu manifestaciju biološki agresivnijeg, p16-negativnog tumora [7].

Prisustvo ekstrakapsularne ekstenzije u metastatskom limfnom čvoru predstavlja nepovoljan prognostički faktor i snažan argument za intenzivniji terapijski pristup. Zbog toga je pravovremena identifikacija primarnog tumora od presudnog značaja, jer omogućava adekvatno planiranje multimodalne terapije i precizno definisanje polja zračenja [6].

Zanimljiv nalaz u prikazanom slučaju predstavlja i podatak da sestra pacijentkinje boluje od istog tipa tumora, što potencijalno može ukazivati na postojanje genetske predispozicije. Iako se porodično javljanje karcinoma orofarinksa retko opisuje u literaturi, epidemiološki podaci ukazuju na izvestan porast rizika kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom. U multicentričnoj studiji *Garavello* i saradnika, porodična anamneza oralnog ili faringealnog karcinoma kod prvog stepena srodnika bila je povezana sa približno 2,6 puta većim rizikom za nastanak ovih tumora (OR 2,6; 95% CI 1,5–4,5) [8].

Nakon završenog lečenja, pacijenti sa orofaringealnim karcinomom zahtevaju intenzivan nadzor, naročito tokom prvih godina, kada je rizik od recidiva najveći. U kliničkoj praksi u našoj sredini kontrole se sprovode na 1–2 meseca tokom prve godine, na 2–3 meseca tokom druge godine, zatim na 4–6 meseci do pete godine, a nakon toga jednom godišnje. Ovakav režim praćenja omogućava pravovremeno otkrivanje lokalnog ili regionalnog recidiva, kao i kasnih komplikacija sprovedene terapije [9].

U tom kontekstu, prikazani slučaj objedinjuje više dijagnostičkih izazova – cističnu prezentaciju, HPV-negativnu biologiju i bilateralnost primarnog tumora – čime dodatno potvrđuje potrebu za sistematskim pristupom.

#### ZAKLJUČAK

Cistična masa vrata kod odrasle osobe mora se smatrati malignom dok se ne dokaže suprotno. Negativan radiološki nalaz ne isključuje postojanje primarnog tumora u orofarinksu, naročito utonzili.

Prikazani slučaj potvrđuje da cistična cervikalna metastaza može biti prva manifestacija HPV-negativnog planocelularnog karcinoma, uključujući i sinhroni bilateralni tonzilarni tumor.

Panendoskopija sa bilateralnom tonzilektomijom predstavlja ključni dijagnostički korak u sistematskoj obradi metastatskog planocelularnog karcinoma vrata nepoznatog primarnog porekla.

#### SAGLASNOST PACIJENTA

Dobijena je pisana saglasnost pacijentkinje za objavljivanje ovog prikaza slučaja.

## LITERATURA

1. Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;157:S1-30. <https://doi.org/10.1177/0194599817722550>.
2. Huang Y-H, Yeh C-H, Cheng N-M, Lin C-Y, Wang H-M, Ko S-F, et al. Cystic nodal metastasis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma receiving chemoradiotherapy: Relationship with human papillomavirus status and failure patterns. *PLoS One* 2017;12:e0180779. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180779>.
3. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013;35:747-55. <https://doi.org/10.1002/hed.22015>.
4. Charlton A, Mughal Z, Sharin F, Sahota RB, Mansuri MS, Mair M. Prevalence of synchronous bilateral/contralateral tonsil carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2025;162:107180. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2025.107180>.
5. Theodoraki M-N, Veit JA, Hoffmann TK, Greve J. Synchronous bilateral tonsil carcinoma: case presentation and review of the literature. *Infect Agent Cancer* 2017;12:38. <https://doi.org/10.1186/s13027-017-0146-5>.
6. Manoharan M, Kalman NS, Rabinowits G. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary: A Diagnostic Work-Up. *Oncologist* 2024;29:192-9. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad311>.
7. Lewis JS. p16 Immunohistochemistry as a standalone test for risk stratification in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol* 2012;6 Suppl1:S75-82. <https://doi.org/10.1007/s12105-012-0369-0>.
8. Garavello W, Foschi R, Talamini R, La Vecchia C, Rossi M, Dal Maso L, et al. Family history and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2008;122:1827-31. <https://doi.org/10.1002/ijc.23199>.
9. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl ComprCancNetw* 2020;18:873-98. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0031>.

UDK 616.12-008.46-085.22  
COBISS.SR-ID 191822601

## USPEŠNO LEČENJE NAIZGLED TERMINALNOG STADIJUMA HRONIČNE SRČANE INSUFICIJENCIJE SA SNIŽENOM EJEKCIONOM FRAKCIJOM I ANASARKOM UZ POSTIZANJE SRČANE KOMPENZACIJE - PRIKAZ SLUČAJA

*Pavle Nešović (1), Silvana Babić (2), Mila Bastać (3), Zoran Joksimović (1), Dušan Bastać (1)*

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ" ZAJEČAR; (2) KLINIKA ZA ORL, UKC BEOGRAD; (3) MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA, ZAJEČAR

**Sažetak: Uvod:** Hronična Srčana insuficijencija (HSI) ili slabost predstavlja završnu fazu različitih kardiovaskularnih oboljenja i jedan je od vodećih uzroka hospitalizacija i mortaliteta kod starije populacije. Dekompenzovana hronična srčana insuficijencija (DHSI) sa ili bez akutizacije, često dovodi do zastoja u cirkulaciji i nakupljanja tečnosti, pri čemu anasarka (generalizovan edem) predstavlja jednu od najtežih manifestacija, uz kardijalnu kaheksiju. Uz četvoro "stuba" lečenja hronične srčane insuficijencije u raznim stepenima težine po klasifikaciji Njujorškog kardiološkog društva (NYHA), diuretska terapija je osnovni modalitet lečenja u terminalnom stadijumu sa velikom kongestijom celog organizma, kao što je anasarka. Često postoje dijagnostički i terapijski izazovi usled komorbiditeta kao što su hronična bubrežna insuficijencija i anemija. **Prikaz slučaja:** Pacijent starosti 88 godina, muškarac, sa istorijom hronične srčane insuficijencije sa sniženom ejectionom frakcijom leve komore (HFrEF), permanentnom atrijalnom fibrilacijom i značajnim komorbiditetima: hronična bubrežna bolest u stadijumu 3b i teška sideropenijska anemija. Pacijent na prijemu sa dispnejom u miru, tahipnejom, sa obostranim hidrotoraksom, ekstremnih otoka potkolenica i podlaktica-anasarka, izražene opšte slabosti. Laboratorijski nalazi pokazali su povišene vrednosti NT-proBNP, jako snižen hemoglobin 68g/L, potenciran hemodilucijom i smanjenu bubrežnu funkciju (brzina glomerularne filtracije-GFR=44ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Ehokardiografijom je utvrđena dilatacija leve komore (teledijastolna dimenzija leve komore-EDD=59mm) i leve pretkomore (volumen indeks leve prekomore, LAVI=45ml/m<sup>2</sup>), cicatriks inferiornog zida sa aneurizmom bazalnog inferiornog segmenta i antero-septo-apikalno diskinezija. Značajno je snižena ejectiona frakcija leve komore EF=37%. Izmeren je sistolni pritisak desne komore (SPDK) 64 mmHg, globalni longitudinalni strejn (GLS)=11,6% i znaci dijastolne disfunkcije drugog stepena: odnos transmitralne brzine/brzina tkivnog doplera mitralnog anulusa E/e'=15,0. Terapijski pristup obuhvatio je hitnu parenteralnu primenu velikih doza furosemda u toku 3 dana u uslovima dnevne bolnice.(odbio hospitalizaciju i transfuziju krvi). Urađena je korekcija hronične terapije uključujući uvođenje sakubitril-valsartana (ARNI) i inhibitora natrijum glukoza ko-transportera 2 (SGLT2-I) inhibitora, restrikciju unosa soli i tečnosti i intenzivnija korekcija sideropenijske anemije. Tokom ambulantnog praćenja postignuto je značajno poboljšanje: velika diureza, gubitak telesne mase od 14 kg, odlična regresija edema, normalizacija nalaza na plućima sa značajnom redukcijom hidrotoraksa i poboljšanje EF na 47% a diastolne funkcija E/e' na 13,6, dok je SPDK je redukovano na 25 mmHg. Funkcija bubrega je čak normalizovana (GFR= 64 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a hemoglobin je porastao na 128 g/L. **Zaključak:** Ovaj prikaz slučaja ističe značaj individualizovane intravenske diuretske terapije u kombinaciji sa savremenim farmakološkim strategijama kod pacijenata sa najtežim oblikom dekompenzovane hronične srčane insuficijencije klase NYHA IV sa anasarkom. Pravovremeno uvođenje parenteralnih diuretika, optimizacija osnovne terapije i korekcija pridruženih poremećaja doveli su do značajnog kliničkog, ehokardiografskog i laboratorijskog poboljšanja. Ovaj prikaz naglašava važnost kontinuiranog praćenja teškog bolesnika EKG monitoringom i praćenjem drugih vitalnih parametara, kao i prilagođavanja terapije prema diurezi, telesnoj masi, krvnom pritisku i frekvenci pulsa i ehokardiografskim parametrima, radi postizanja optimalnog ishoda uz istovremeno lečenje komorbiditeta uz konsultaciju drugih specijalnosti.

**Ključne reči:** terminalna hronična srčana insuficijencija sa redukovanom ejectionom frakcijom leve komore (HFrEF), dekompenzovana kongestivna srčana slabost, anasarka-generalizovani edemi, hronična bubrežna bolest, hronična sideropenijska anemija, farmakoterapija, furosemid, sakubitril-valsartan, dapagliflozin, Bisoprolol, Rivaroxaban, Spironolakton, Digoksin.

### UVOD

Hronična srčana slabost je progresivni kompleksni sindrom koji predstavlja završnu fazu različitih kardiovaskularnih oboljenja i jedan je od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta širom sveta, dok je akutna srčana insuficijencija najteži klinički oblik sa kardiojenim edemom pluća i kardiojenim šokom, sa najvećom smrtnošću, zahteva hitno bolničko lečenje, ali je srećom mnogo ređa od hronične srčane insuficijencije. Prevalencija u opštoj populaciji procenjuje se na 1–2%, dok kod starijih od 75 godina dostiže i do 10% [1,2]. Globalno, više od 64 miliona ljudi živi sa ovim oboljenjem, a očekuje se dalji porast usled starenja populacije [3].

Dekompenzovana hronična srčana insuficijencija karakteriše se zastojem u malom i/ili velikom krvotoku i nakupljanjem tečnosti u organizmu. Najteži oblik ovog procesa je anasarka, difuzni generalizovani edem koji može uključivati ascites, pleuralne izlive i perikardni izliv [4]. Anasarka se, pored srčane insuficijencije, javlja i u drugim stanjima (nefrotski sindrom, ciroza jetre, teške hipoalbuminemije), ali u kontekstu srčane slabosti označava terminalni stadijum, iscrpljenost kompenzatornih mehanizama i lošu prognozu [5]. Dijagnostika i terapija pacijenata sa anasarkom su izazovni, jer je često prisutna kombinacija kardijalne, renalne i hepatičke disfunkcije. Terapija se zasniva na agresivnoj i individualizovanoj intravenskoj diuretskoj terapiji, korekciji elektrolita, optimizaciji hemodinamike i uključivanju konsultanata [6]. Ovaj prikaz slučaja je jako značajan jer ukazuje da težak oblik srčane insuficijencije, naizgled refrakternog terminalnog stadijuma DHSI može da se uspešno leči intenzivnom terapijom sa dominacijom intravenske diuretske terapije visokim dozama Furosemida uz ostale stubove lečenja HSI u zbrinjavanju pacijenata sa anasarkom. Savremeni pristup lečenju HSI zasniva se na tzv. „četiri stuba terapije“ (ARNI/ACEI, beta-blokatori, MRA i SGLT2 inhibitori), koji značajno smanjuju mortalitet i hospitalizacije [6,7,8,9] a isto tako važan i u anasarki presudan je peti stub- diuretska terapija intravenskim diuretikom henleove petlje.

### PRIKAZ SLUČAJA

Osnovni podaci o pacijentu: gospodin K.A., 88 godina, antropometrijski parametri:

telesna masa: 78 kg, telesna visina 167 cm, indeks telesne mase (BMI) 29,4 kg/m<sup>2</sup>, telesne površine (BSA) 1,9m<sup>2</sup>, obim struka 92cm i saturacija krvi kiseonikom (SpO<sub>2</sub>) 96%.

Pacijent je 06.06.2025. godine primljen u stanju teške dekompenzacije hronične srčane insuficijencije sa izraženom kongestijom i anasarkom, što predstavlja klinički indikator uznapredovale bolesti [5].

Anamneza: Pacijent se javio zbog progresivne dispneje, otoka potkolenica i podlaktica i sa izraženom slabošću, sa zamorom i gušenjem na najmanji napor i u miru posle napora. Tegobe su prisutne poslednjih 14 dana, sa brзом progresijom bolesti. Pojačano zamaranje ima unazad dve nedelje (nije mogao da se popne na prvi sprat), praćeno ubrzanim i nepravilnim srčanim radom, velikim otokom potkolenica a zatim i podlaktica. Pregledan od strane interniste u bolnici pre nedelju dana i tada je uvedena mala doza Furosemid tbl 40 mg 1x1 peroralno, Spironolakton tbl 25mg i Rivaroxaban tbl a 15mg 1x1. Negira bolove u grudima. Krvni pritisak (TA) kod kuće je uglavnom niži. Pacijent navodi da je lečio hipertenziju unazad 4 godine a da pre toga nije uzimao lekove za srce.

Predhodna terapija koju je pacijent uzimao duže vreme: Bisoprolol 5 mg tableta (tbl) 1+0+1/2, Rivaroxaban 15 mg tbl 1x1, Ramipril + Hidrohlortiazid 5/25 mg tbl 1x1 ujutru, Ramipril 5 mg tbl 1x1 uveče, Alopurinol 100 mg tbl 1x1, Furosemid 40 mg tbl 1x1, Spironolacton 25 mg tbl 1x1 i suplementacija gvožđa tbl 30mg 1x1.

#### Fizikalni status na prijemu:

**Opšti status:** bled i dispnoičan, acijanotičan, afebrilan. Vitalni parametri: TA 110/60, frekvencija srca oko 82/min, nepravilan ritam. Saturacija kiseonikom (SpO<sub>2</sub>) je 95%. Koža i sluznice blede.

**Pluća** auskultatorno: disajni šum oslabljen, obostrano bazalno nečujno disanje; perkutorni zvuk bazalno tmuo obostrano.

**Srce:** palpatorno proširen iktus, Frekvencija (Fr) 82/min, tonovi oslabljeni, ritam nepravilan po tipu atrijalne fibrilacije, holosistolni regurgitacioni sistolni šum nad iktusom 2-3/6, bez propagacije.

**Abdomen:** jetra se palpira 4 cm ispod desnog rebarnog luka (DRL) na medioklavikularnoj liniji, meke konzistencije; slezina se ne palpira. Bez znakova za ascit.

**Ekstremitetii:** Testasti i hladni veliki edemi potkolenica (desno subpatelarno mensuracija daje obim 41cm, na sredini tibije 36cm, supramaleolarno 25cm; leva strana respektivno 35cm, 34cm, 27cm); blag otok šaka i podlaktica.

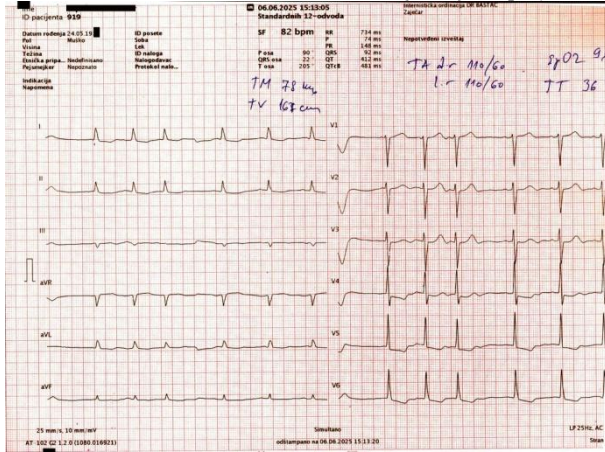
**Laboratorijske analize:**

NT-proBNP: 1314 pg/ml (<526 za dob pacijenta),  
D-dimer: 0,46 (<0.4) µg/ml,  
Urea: 17 mmol/L,  
Kreatinin: 133µmol/L,  
GFR 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  
Jetreni enzimi: AST 96 U/L, ALT 165 U/L,  
Hemoglobin: 68 g/L, Er 3.65x10<sup>12</sup>, MCV 67,7 fL

Laboratorijski nalazi su ukazivali na HSI sa kardiorrenalnim sindromom i teškom anemijom, koji su česti komorbiditeti i dodatno pogoršavaju prognozu [10,11,12].

**ELEKTROKARDIOGRAM (EKG):** Fibrilacija pretkomora sa apsolutnom aritmijom komora, srčana frekvenca Fr=82/min, zbirni vektor srčane osovine intermedijaran, normalno trajanje QRS kompleksa, povremene VES, depresija ST do 2mm i negativan T u V4-V6, depresija ST do 0.5mm i negativan T u D1, D2, aVL (Slika 1).

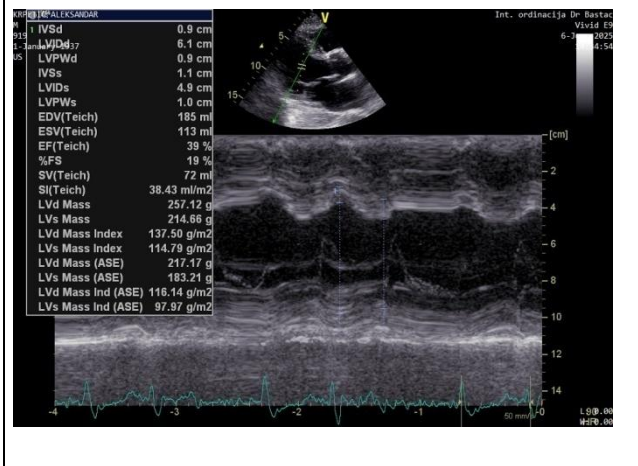
**Slika 1. -ELEKTROKARDIOGRAM (EKG) na prijemu**



**EHOKARDIOGRAFIJA:** U nalazu dominira dilatacija leve komore, normalne debljine zidova leve komore, bez hipertrofije miokarda i sa sniženom globalnom sistolnom

funkcijom: ejejkciona frakcija (EF) leve komore je 39% u M modu (Teicholtz) (Slika 2), a po Simpsonu 35% i 39%, a biplejn 37% (Slika 3,4).

**Slika 2. M MOD EHOKARDIOGRAM ejejkciona frakcija EF=39% po Teicholz-u**





**Slika 6.** EHOKARDIOGRAM B MOD HIPOEHOGEN - "GUST" Pleuralni izliv AP DIJAMETAR 9,4 cm SA FIBRINSKIM BRIDAMA



**Slika 7.** EHOKARDIOGRAM B MOD "Pleuralni izliv CC DIJAMETAR 9,9cm



**Radne dijagnoze:** Insuff cordis congestiva 150 (srčana slabost sa ehokardiografski redukovanom ejectionom frakcijom leve komore HFrEF=-35%) sa pratećim kardiološkim dijagnozama: Fibrillatio atriorum permanens, Cicatrix myocardii post infarctum parietis inferioris, Aneurysma functionalis ventriculi sinistri cordis parietis inferioris, Hydrothorax billateralis, Insuff valvulae mitralis et valvulae semilunaris aortae i Hypertensio arterialis pulmonalis. Prisutni su komorbiditeti: Morbus renalis gradus 3b; Anemia microcytica syderopenica chronica gradus gravis.

#### DALJI TOK BOLESTI DECURSUS MORBI

Pacijent odbija predloženu hospitalizaciju na Internom odeljenju bolnice ZC Zaječar, upozoren na životno ugrožavajuće stanje koje se leči u intenzivnoj nezi bolnice. Praćen je u dnevnoj bolnici naše ordinacije putem EKG monitoringa, merenjem krvnog pritiska i diureze, saturacije krvi i ostalih vitalnih parametara. Zbog anemije indikovana transfuzija deplazmatisanih eritrocita (za koju se nije javljao Službi za transfuziju).

Pacijentu je odmah uvedena intenzivirana parenteralna diuretska terapija: na dan pregleda Furosemid amp a 20mg No VIII (160mg) u 2 intravenska bolusa, što je u skladu sa preporukama za lečenje akutne dekompenzacije [6,13,14].

Rana i agresivna diuretska terapija dovela je do značajne redukcije volumenskog opterećenja, što je ključni terapijski cilj

[13,14,15]. Dobija se odlična, promptna diureza. Sutradan dobija Furosemid intravenski amp a 20mg No IV (80mg). Korigovana je predhodna kućna terapija: Bisoprolol tbl 5mg 2x1/2; Rivaroxaban 15mg 1x1; Spironolakton 25mg 1x1 i suplement gvožđa a prekinuta terapija tbl Ramipril + Hidrohloriazid 5/25mg 1x1ujutru, tbl Ramipril 5mg 1x1uveče, tbl Alopurinol 100mg 1x1. Uvedeni su ARNI: Valsartan+Sakubitril 26/24mg 2x1/2; tbl Dapagliflozin 10mg 1 x 1 što je u skladu sa savremenim preporukama [7,8,16-18]. Zbog bolje korekcije anemije uvedena je maksimalna doza preparata gvoždja umesto ranijeg suplementa gvoždja (300mg/dan).

Korekcija anemije sprovedena je zbog njenog negativnog uticaja na funkcionalni status i ishod bolesti, pojačavajući tkivnu hipoksiju [12,19]. Pacijentu je od nefarmakoloških mera lečenja savetovana restrikcija unosa tečnosti i soli i zabrana fizičkih aktivnosti. Uz ovu terapiju postepeno je došlo do sve veće diureze i značajnog smanjenja edema.

Na prvoj kontroli već trećeg dana lečenja (07.06.2025. godine). utvrđuje se odličan uspeh u eliminaciji retencije tečnosti: pacijent je imao 7 kg manje, uz prestanak dispneje na najmanji napor i uz značajnu redukciju edema potkolenica (mensuracija: desna 40cm, 35cm, 24cm, leva 36cm, 34cm, 24cm) i porast hemoglobina na Hgb 72 g/L. Tada se od 4-tog dana u peroralnu terapiju uvodi Furosemid forte 1/2 tbl a 500mg, Digoksin tbl a 0.25mg 1/2 na drugi dan zbog atrijalne fibrilacije i hipotenzije. Upućen na višeslojnu kompjuterizovanu

tomografiju MDCT skener grudnog koša, koji u daljem toku nije uradio.

**Na drugoj kontroli petog dana lečenja** (11.06.2025. godine) pacijent ima 12kg manje i ima minimalne edeme (mensuracija obima potkolenica: desna 33 cm, 33cm, 24cm a leva: 34cm, 33cm, 24cm). Nalaz na plućima: disajni zvuk normalan, bazalno lako oslabljeno disanje, ekspirijum nije produžen, perkutorni zvuk bazalno tmuo od 10-og rebra. Na ultrazvučnom pregledu srca došlo je do poboljšanja ejeckione frakcije i poboljšanja dijastralne funkcije odnosno komplijanse leve komore (odnos E/e' 7,5.). Dobijeni su laboratorijski rezultati: Serumsko gvožđe <1µmol/l (normalno 11-31), Feritin 19,2ng/mL (normalno 20-250 ng/mL).

**Kontrola nakon dve nedelje** (19.06.2025. godina): odlično poboljšanje kliničkog stusa se održava, sada još 2 kg manje (ukupno 14 kg manje od početka lečenja) što je odličan efekat primenjene terapije. Žali se na vrtoglavicu i nestabilnost koju povezuje sa hipotenzijom, TA=90/55 mmHG i 80/50 mmHg, pa se prema tome redukuju doze lekova koji deluju hipotenzivno: Furosemid tbl a 500mg 1/2 na drugi dan, i tbl sacubitril-valsartan 26/24mg 2

x 1/4. Zbog bolova u podkolenicama dodaje se lek protiv venskih otoka Diosmin + Hesperidin tbl a 1000mg 1x1.

Novi relevantni rezultati laboratorijskih analiza: Hgb 88g/l, sedimentacija (Se) 55mm/h, urea 15,4 mmol/L, kreatinin 131µmol/L, GFR 44,8mL/min/1,73m<sup>2</sup>, kalijum 4,4mmol/L.

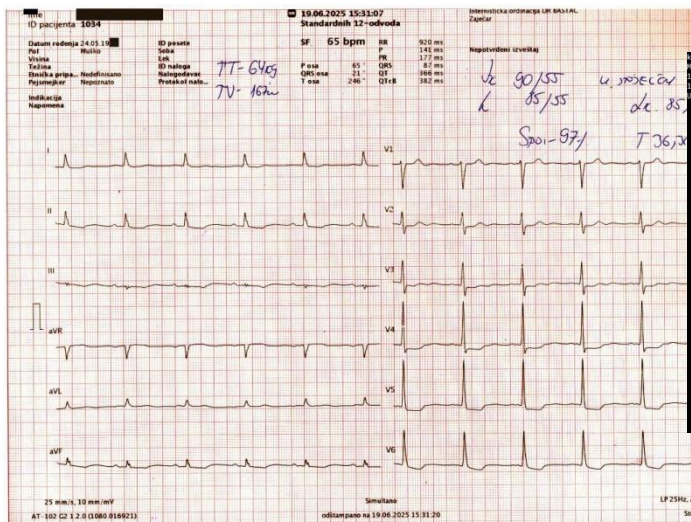
**EKG** Fibrilacija pretkomora sa apsolutom komora, fr 65/min, depresija ST do 2mm i negativan T V4-V6, depresija ST do 0,5mm i negativan T u D1, D2, aVL (Slika 8).

**Rutinska kontrola posle 2 meseca** 25.08.2025. godine. Pacijent bez tegoba, ima još 2kg manje, noge ne otiču, nije više hipotenzivan. Impresivan porast Hemoglobina na 128 g/L zbog terapije gvožđem ali i zbog korigovanja hemodilucije. Normalizacija bubrežne funkcije GFR=64mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

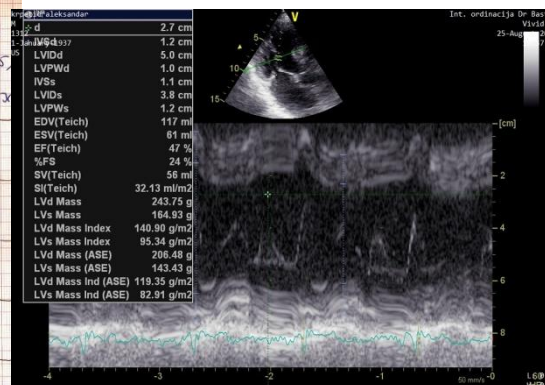
Ultrazvučnim pregledom srca (Slike 9,10 i 11) se registruje odličan porast ejeckione frakcije M mod EF 47%, a po Simpsonu BIPLEJN EF je 46% uz redukciju dilatacije leve komore (LK EDD=50mm, a ESD=40mm) i iščezavanje plućne hipertenzije (RVSP =25 mmHg).

Urađena je dalja korekcija terapije održavanja i redukcija doze Furosemid tbl a 500 mg 1/4 na drugi-treći dan.

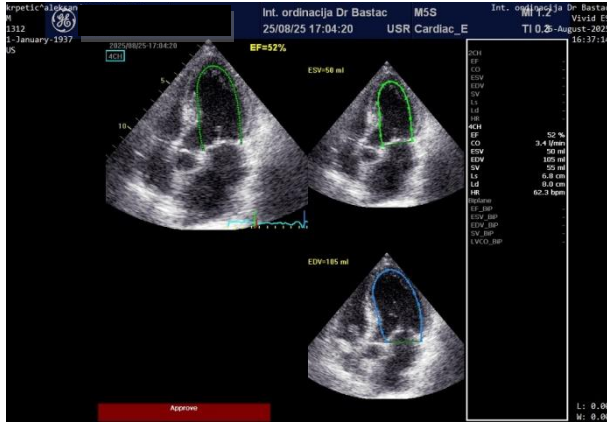
**Slika 8.** - EKG na kontroli nakon 2. nedelje



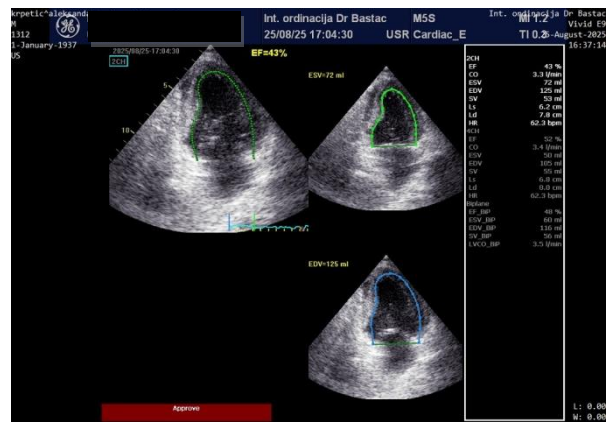
**Slika 9.** M MOD Ehokardiogram Kontrolna ejeckiona frakcija EF=47% po Teicholz-u



**Slika 10.** B-MOD EHOKARDIOGRAM Ejekciona frakcija leve komore EF = 52% monoplane po Simpson-u 4C



**Slika 11.** B mod ehokardiogram Ejekciona frakcija leve komore EF =43% monoplane po Simpson-u 4C

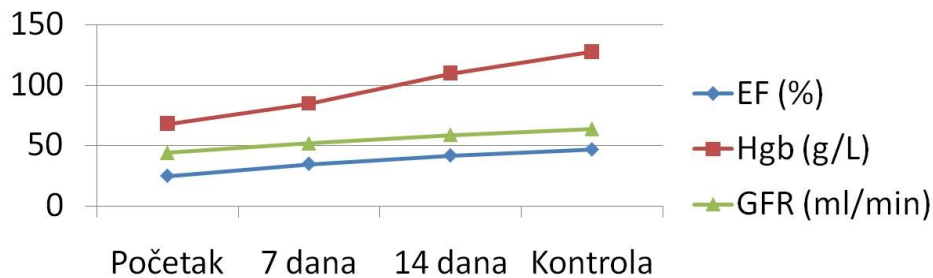


**KLINIČKI ISHOD:**

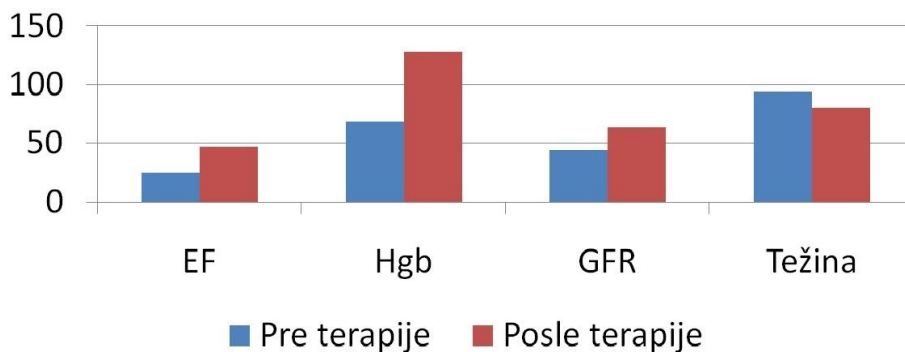
Nakon intenzivne intravenske diuretske terapije i posle 3 dana dnevne bolnice sa EKG monitoringom i praćenjem vitalnih parametara, došlo je do značajnog kliničkog poboljšanja. Tada se obavlja prelazak na peroralnu terapiju. Pacijent je izgubio ukupno 14 kg u periodu od dve nedelje, sa iščezavanjem perifernih edema, normalizacijom disajnog zvuka na plućima.

Nastaje minimalizacija pleuralnih efuzija, održava se dobra ejekciona frakcija oko 46 do 47 % i poboljšanje dijastolne funkcije na ehokardiografiji. Laboratorijski parametri su pokazali postepeno poboljšanje renalne funkcije (GFR sa 44 na 64 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i značajan porast hemoglobina nakon primene preparata gvožđa (Grafikon 1 i 2).

**Grafikon 1.** Trend promena kliničkih parametara tokom terapije



**Grafikon 2.** Uporedni prikaz pre i posle efekta terapije



### DISKUSIJA

Anasarka predstavlja ekstremni oblik retencije tečnosti i marker uznapredovale srčane insuficijencije sa lošom prognozom [5].

Diuretici ostaju osnov terapije kongestije, pri čemu intravenska primena omogućava bržu i efikasniju dekongestiju [6,13,14]. Međutim, njihova primena zahteva pažljivo praćenje zbog mogućeg pogoršanja bubrežne funkcije [10,20], hipokaliemije i retko hipovolemije i dehidracije.

U ovom slučaju, poboljšanje renalne funkcije nakon terapije ukazuje na reverzibilnost kardiorrenalnog sindroma nakon uklanjanja kongestije, što je već opisano u literaturi [10,11]. Savremene studije pokazuju da rana primena SGLT2 inhibitora dovodi do brzog kliničkog benefita i smanjenja hospitalizacija [17,21,22,23]. ARNI terapija dodatno doprinosi poboljšanju remodelovanja miokarda i smanjenju mortaliteta [16]. Savremene preporuke naglašavaju simultanu ili ranu sekvencijalnu primenu pet osnovnih terapijskih stubova, što je povezano sa najboljim ishodima [7,8,9,24].

Upravljanje kongestijom ostaje ključni terapijski cilj, a individualizovana intravenska primena diuretika uz praćenje telesne mase, diureze i renalne funkcije predstavlja osnov uspešnog lečenja [14,15]. Anemija je čest komorbiditet kod srčane insuficijencije i njena korekcija, posebno intravenskim preparatima gvožđa, poboljšava simptome i kvalitet života [12,19]. Ovaj slučaj ukazuje na značaj pravovremenog uvođenja intenzivne diuretske terapije, stalnog praćenja diureze i laboratorijskih parametara, kao i individualizovanog pristupa u zavisnosti od komorbiditeta. Ovaj prikaz slučaja takođe pokazuje da je i ambulantni pristup, uz adekvatan nadzor, moguć kod selektovanih

bolesnika sa teškom dekompenzovane hronične srčane insuficijencije, naizgle terminalne i refrakterne na lečenje ali se ovakvi bolesnici najčešće leče u hospitalnim uslovima [25].

### ZAKLJUČAK

Dekompenzovana srčana slabost sa anasarkom predstavlja ozbiljno i životno ugrožavajuće stanje koje zahteva agresivan, ali pažljivo titriran individualni terapijski pristup. Diuretska terapija ostaje osnovna mera u kontroli volumenskog opterećenja. Ovaj prikaz slučaja ističe značaj individualizovane diuretske terapije u kombinaciji sa savremenim farmakološkim strategijama kod pacijenata sa najtežim oblikom dekompenzovane srčane insuficijencije i anasarkom. Pravovremeno uvođenje velikih doza parenteralnih diuretika, optimizacija osnovne terapije i korekcija pridruženih poremećaja doveli su do značajnog kliničkog i laboratorijskog poboljšanja ovog bolesnika.

Ovaj prikaz slučaj naglašava važnost davanja intravenske terapije sa kontinuiranog EKG monitoringa u toku opservacija i praćenjem a i prilagođavanja terapije prema diurezi, krvnom pritisku i frekvenci pulsa, nalazu kalijuma i azotnih materija u serumu, krvnog pritiska i saturacije krvi kiseonikom, radi postizanja optimalnog ishoda. Posebno se naglašava značaj individualizacije terapije i pravovremenog prepoznavanja refraktornosti na standardne mere lečenja u sklopu hronične peroralne terapije. Kombinacija intenzivne diuretske terapije i savremenih farmakoloških strategija omogućava značajno kliničko poboljšanje čak i kod bolesnika sa uznapredovalom bolešću, kao što je naš prikaz slučaja i koji je uspešno kardijalno kompenzovan u ambulantnim uslovima dnevne bolnice.

### LITERATURA

1. Savarese G, Lund LH. **Global public health burden of heart failure**. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7–11.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. **Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association**. *Circulation*. 2021;143(8):e254–e743.
3. GBD 2022 Heart Failure Collaborators. **Global, regional, and national burden of heart failure, 1990–2022: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2022**. *Lancet*. 2022;400(10363):121–144.
4. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
5. Eapen ZJ, Tang WHW, Felker GM, Hernandez AF. **Defining true clinical equipoise: cardiac cachexia versus anasarca in advanced heart failure**. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(5):495–500.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. **2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure**. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726.
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. **2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction**. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1835–1878.

8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. **2023 Focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.** *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627–3739.
9. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. **Simultaneous or rapid sequence initiation of guideline-directed medical therapy for heart failure.** *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(2):185–197.
10. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. **Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis.** *Eur Heart J.* 2014;35(7):455–469.
11. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. **Cardiorenal syndrome.** *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527–1539.
12. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. **Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency.** *Eur Heart J.* 2015;36(11):657–668.
13. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. **Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure.** *N Engl J Med.* 2011;364(9):797–805.
14. Verbrugge FH, Mullens W, Tang WHW. **Management of congestion in heart failure: state-of-the-art review.** *Eur Heart J.* 2023;44(24):2187–2200.
15. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, et al. **Randomized, double-blind trial comparing high versus low dose loop diuretics in acute heart failure.** *Eur J Heart Fail.* 2023;25(3):456–466.
16. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. **Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure.** *N Engl J Med.* 2014;371(11):993–1004.
17. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. **Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction.** *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008.
18. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. **Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure.** *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413–1424.
19. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. **Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency.** *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436–2448.
20. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. **The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.** *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137–155.
21. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. **Empagliflozin and outcomes in patients with heart failure with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction: pooled analysis of EMPEROR trials.** *Eur Heart J.* 2023;44(5):449–460.
22. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Ferreira JP, Zannad F, et al. **Time to clinical benefit of dapagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction: insights from the DAPA-HF trial.** *Circulation.* 2023;147(5):375–385.
23. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. **Effects of dapagliflozin across the spectrum of ejection fraction in heart failure.** *Nat Med.* 2024;30(1):123–131.
24. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. **2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for optimization of heart failure treatment.** *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(9):1056–1098.
25. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. **The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries.** *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1123–1133.
26. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. **SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials.** *Lancet.* 2020;396(10244):819–829.
27. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. **Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity (STEP-HFpEF trial).** *N Engl J Med.* 2023;389(12):1069–1084.

## UPUTSTVO SARADNICIMA

### *Timočki medicinski glasnik*

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

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

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

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

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

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

Ukoliko rad dobije pozitivne anonimne recenzije (2 recenzenta) biće prihvaćen za objavljivanje. Posle dobijanja pozitivne recenzije, da bi se rad objavio u elektronskoj verziji na sajtu [www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs) i štampao, potrebno je da se uplati naknada za troškove obrade članka, lektorisanje i troškove štampanja za Timočki medicinski glasnik **samo za prvog autora, koja iznosi šest hiljada dinara (6000 RSD) na tekući račun. (Tekući račun: 205-167929-22 Srpsko lekarsko društvo-Podružnica Zaječar; svrha: obrada materijala za TMG).**

### TEHNIČKI ZAHTEVI

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

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

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

## VRSTE RUKOPISA

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

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

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

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

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

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

publikovan (npr. isti ili drugačiji naslov ili sažetak).

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

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

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

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

Autori treba da prilože opis doprinosa pojedinačno za svakog koautora u okviru obrasca Submission Letter. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu

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

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

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

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

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

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

stepenima Celzijusa (°C), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mmHg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

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

#### STRUKTURA RADA I PRIPREMA RUKOPISA.

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

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

#### **Obavezno je dostaviti:**

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

**ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora;**

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

#### **SAŽETAK (abstrakt)**

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

segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za ostale tipove radova sažetak nema posebnu strukturu.

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

#### UVOD

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

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

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

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

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

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

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

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

#### NAVOĐENJE LITERATURE

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

#### Članci u časopisu

Standardni članak u časopisu:

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

Organizacija kao autor:

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

Nisu navedeni autori:

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

Volumen sa suplementom:

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

#### Knjige i druge monografije

Autor je osoba(e):

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

Urednik(ci) kao autori:

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

Poglavlje u knjizi:

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

Saopštenja sa sastanaka:

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

Članci sa konferencija:

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

Disertacija:

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

### **Elektronski materijal**

Članak u časopisu na internetu:

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

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

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

CD-ROM:

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

Monografija na internetu:

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

Web lokacija:

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

Deo web lokacije:

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

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

### **PROPRATNO PISMO (SUBMISSION LETTER).**

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

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

### **ADRESA REDAKCIJE**

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

**TI MOČKI  
MEDICINSKI  
GLASNIK**

**TI MOK  
MEDICAL  
GAZETTE**

---