

# SCRIPTA PEDIATRICA

**Izdavač:**

UDRUŽENJE PEDIJATARA REPUBLIKE SRPSKE

**Publisher:**

Pediatrics Association of Republika Srpska



**OSNIVAČ, VLASNIK I IZDAVAČ**

Udruženje pedijatara Republike Srpske

**UREĐIVAČKI ODBOR**

**Glavni i odgovorni urednik**

Prof. dr sc. Jelica Predojević Samardžić

**Urednici:**

Doc. dr sc. Snežana Petrović Tepić

Prof. dr sc. Gordana Bukara Radujković

Prof. dr sc. Svjetlana Stoisavljević Šatara

Prof. dr sc. Zdenka Krivokuća

Prof. dr sc. Nela Rašeta

Prof. dr sc. Nada Letić

Prof. dr sc. Sanja Špirić

Asist. prim. dr Vladimir Mirošljević

Asist. dr Stojislav Konjević

Asist. prim. dr Aleksandra Serdar

Prim. mr sc. med. dr Đurđica Stevanović Papić

Prim. dr Vesna Novaković

**MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR**

Prof. dr sc. Radovan Bogdanović (Srbija)

Prof. dr sc. Nedeljko Radlović (Srbija)

Prof. dr sc. Jelena Roganović (Hrvatska)

Prof. dr sc. Zoran Krstić (Srbija)

Prim. mr sc. med. dr Dragana Lozanović (Srbija)

**Adresa redakcije:**

Klinika za dječije bolesti, UKC Republike Srpske;

Ulica 12 beba 2a, 78 000 Banja Luka, BiH

Telefon/fax: 00 387 51 342 339

E-mail: scriptapediatrica@gmail.com

Tehnički sekretar: Mr sc. med. dr Želimir Erić

**Lektor za srpski jezik:**

Mladen Keleč

**Štampa:**

Grafid d.o.o. Banjaluka

**Tiraž: 500**

ISSN 2566-4506 (Print)

ISSN 2566-2821 (Online)

Svi članci časopisa Scripta Pediatrca su registrovani pri Narodnoj i Univerzitetskoj Biblioteci Republike Srpske, Banjaluka, BiH.

Sva prava zadržava: Udruženje pedijatara Republike Srpske

**FOUNDER, OWNER AND PUBLISHER**

Pediatrics Association of Republika Srpska

**EDITORIAL BORD**

**Editor in Chief**

Jelica Predojević Samardžić MD, MSc, PhD

**Associate Editors:**

Snežana Petrović Tepić MD, MSc, PhD

Gordana Bukara Radujković MD, MSc, PhD

Svjetlana Stoisavljević Šatara MD, MSc, PhD

Zdenka Krivokuća MD, MSc, PhD

Nela Rašeta MD, MSc, PhD

Nada Letić MSc, PhD

Sanja Špirić MD, MSc, PhD

Vladimir Mirošljević MD

Stojislav Konjević MD

Aleksandra Serdar MD

Đurđica Stevanović-Papić MD, MSc

Vesna Novaković MD

**International Editorial Bord**

Radovan Bogdanović MD, MSc, PhD (Serbia)

Nedeljko Radlović MD, MSc, PhD (Serbia)

Jelena Roganović MD, MSc, PhD (Croatia)

Zoran Krstić MD, MSc, PhD (Serbia)

Dragana Lozanović MD, MSc (Serbia)

**Editorial and Publisher Address and Contact:**

Children's Hospital, University Clinical Centre of the Republic of Srpska;

Street 12 beba 2a, 78 000 Banjaluka, BiH

Phone/fax: 00 387 51 342 339

E-mail: [scriptapediatria@gmail.com](mailto:scriptapediatria@gmail.com)

Technical secretary: Želimir Erić MD, MSc

**Lecturer:**

Mladen Keleč

**Printed by:**

Grafid d.o.o. Banjaluka

**Printing:** 500

ISSN 2566-4506 (Print)

ISSN 2566-2821 (Online)

All articles of the Scripta Pediatrca journal are registered at the National and University Library of the Republic of Srpska, Banjaluka, BiH.

Copyright: Pediatrics Association of Republika Srpska



## PISMO UREDNIKA

Poštovane kolegice i kolege, dragi čitaoci

u uvodniku novog broja *Scripte Pediatricae* koji objavljuje originalne, stručne i pregledne članke iz svih oblasti pedijatrije pa tako i socijalne pedijatrije, koristim priliku da se podsjetimo na potrebu sveobuhvatnog (*unitarističkog*) pristupa u radu na očuvanju i unapređenju zdravlja djece. Dijete treba posmatrati ne samo kao biološku jedinku nego u kontekstu porodice, društvene sredine i fizičke okoline u kojoj dijete živi i razvija se. Da bi mogao ispuniti svoju profesionalnu obavezu i odgovornu ulogu u društvu, svaki pedijatar mora, u području svoje djelatnosti, poznavati povezanost djeteta i njegove okoline.

Zbog brzog napretka medicinske tehnologije koji, htjeli mi to ili ne, prijete doslovnom dezintegracijom djeteta na bezbroj organa i funkcijskih sistema, tkiva i ćelija, unitaristički stav je – što dalje razvoj pedijatrije odmiče – sve potrebniji i značajniji.

Dakle prema mudroj latinskoj izreci : “*Primum humanitas, alterum scientia*” (*Prvo humanost, a onda nauka*).

Glavni i odgovorni urednik  
Prof. dr Jelica Predojević Samardžić



## SADRŽAJ:

*Originalni rad***Radovan Bogdanović, Dragana Lozanović****TOKSIČNI STRES U DETINJSTVU I RIZIK ZA****DUGOROČNE ZDRAVSTVENE POSLEDICE..... 1**

UDK 547.281.2:159.944.4-053.2 DOI 10.7251/SCEPED1902001B COBISS-ID

*Originalni rad***Dragica Jojić, Dragica Draganović****KORELACIJA PATOHISTOLOŠKIH KARAKTERISTIKA I ISHODA****KOD ATREZIJE EKSTRAHEPATIČNIH ŽUČNIH VODOVA .....14**

UDK 616.36-002:616.366-002-089.5 DOI 10.7251/SCEPED1902008J COBISS-ID

*Pregledni članak***Nedeljko Radlović****DEFICIT ALFA-1 ANTITRIPSINA .....22**

UDK 616-008.9-056.7:577.122 DOI 10.7251/SCEPED1902023R COBISS-ID

*Pregledni članak***Dragana Janić****KAVASAKIJEVA BOLEST .....27**

UDK 616.83-005-053.4 DOI 10.7251/SCEPED1902029J COBISS-ID

*Pregledni članak***Jelica Predojević Samardžić****SIDEROPENIJSKA ANEMIJA U ADOLESCENCIJI.....34**

UDK 616.155.194-053.6-039.71 DOI 10.7251/SCEPED1902038P COBISS-ID

*Pregledni članak***Nada Krstovski****SIMPTOMATSKO LEČENJE POVIŠENE TEMPERATURE U DECE .....51**

UDK 612.53-053.2:615.2 DOI 10.7251/SCEPED1902055K COBISS-ID

*Pregledni članak***Nada Krstovski****INICIJALNO ZBRINJAVANJE NOVOROĐENČETA, ODOJČETA I MALOG****DETETA SA POVIŠENOM TEMPERATUROM BEZ FOKUSA INFEKCIJE .....60**

UDK 612.53-053.2:616.2-022.6-053.2 DOI 10.7251/SCEPED1902069K COBISS-ID

*Pregledni rad*

**Saša Vujnović, Siniša Vujmilović, Dragana Roganović**

**ULTRAZVUK U HITNIM NETRAUMATSKIM ABDOMINALNIM  
PEDIJATRIJSKIM STANJIMA, POGLED IZ UGLA RADIOLOGA.....69**

UDK 616-073:616-07-053.2 DOI 10.7251/SCEPED1902081V COBBISS-ID

*Prikaz slučaja*

**Mišanović Verica, Anić Duško, Zvizdić Zlatan, Mešić Amira, Bukvić Melika,  
Nuhanović Jasmina**

**FEOHROMOCITOM KOD DESETOGODIŠNJEG DJEČAKA  
- PRIKAZ SLUČAJA .....80**

UDK 616.45-006.44-06:616.12-053.2 DOI 10.7251/SCEPED1902095M COBBISS-ID

*Prikaz slučaja*

**Nina Marić, Dario Đukić, Olivera Ljuboja, Stojislav Konjević, Ljilja Solomun  
SAY-BARBER-BIESECKER-YOUNG-SIMPSON SINDROM**

**- PRIKAZ SLUČAJA .....86**

UDK 616.89-008.48:575.113 DOI 10.7251/SCEPED1902100M COBBISS-ID

*Prikaz slučaja*

**Barbara Stanimirović, Dario Đukić, Vanja Bobić**

**PANDAS SY (PEDIJATRIJSKI AUTOIMUNI NEUROPSIHIJATRIJSKI  
POREMEĆAJ UDRUŽEN SA STREPTOKOKNOM INFEKCIJOM) .....92**

UDK 616.894-053.6: 579.862 DOI 10.7251/SCEPED1902115S COBBISS-ID

*Prikaz slučaja*

**Olivera Ljuboja, Slaviša Udovičić, Vladimir Mirošljević, Tatjana Mamić**

**STRANO TIJELO U DISAJNIM PUTEVIMA .....99**

UDK 616.2-022:001.891 DOI 10.7251/SCEPED1902121L COBBISS-ID

*Osvrt iz struke*

**Milijana Kuzmić Trubajić, Ljubo Višekruna, Duška Savić,**

**Veroslava Milošević, Miroslav Gajić, Draško Rajin**

**NAŠE DVADESETOGODIŠNJE ISKUSTVO U PROVOĐENJU  
BABY-FRIENDLY PROGRAMA .....104**

UDK 618.63-055.26(497.16Banja Luka)1998/2018” DOI 10.7251/SCEPED1902130K COBBISS-ID



UDK 547.281.2:159.944.4-053.2  
DOI 10.7251/SCEPED1902001B  
COBISS-ID

ORIGINAL ARTICLE

## TOXIC STRESS IN CHILDHOOD AND THE RISK OF ADVERSE LONG-TERM HEALTH EFFECTS

Radovan Bogdanović<sup>1,2</sup> i Dragana Lozanović<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Pediatric Association of Serbia*

<sup>2</sup> *Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society;*

<sup>3</sup> *Institute for Mother and Child Healthcare of Serbia Dr Vukan Čupić, Belgrade*

### Abstract

Adverse childhood experiences (ACEs), including abuse and neglect, family dysfunction, and other stressful or traumatic childhood adversities are associated with long-term negative health consequences. A toxic stress response has been included as a contributing factor to numerous negative outcomes. The physiological response to stressors is determined by a number of factors, including duration and severity of exposure, protective factors or vulnerability and development factors. Stress responses may be adaptive (physiological) or maladaptive (pathological). In response to stress, the nervous, endocrine and immune systems communicate in an integrated way into a singular neuro-endocrine-immune system. If time-limited stressor involves a short-term challenge and if a person possesses appropriate mechanisms to counteract it, then these systems undergo time-limited adaptation to restore the body to a state of homeostasis. However, a prolonged or severe exposure to stress can cause dysregulation of the neuro-endocrine-immune system, damaging the inhibition feedback and regulatory mechanisms and resulting in a maladaptive and toxic stress response. Toxic stress can cause either excess or lack of stress-induced hormones or neurotransmitters, which again, when experienced during the sensitive period, may be incorporated into a child's developing biological systems. Impaired functioning of hormones and neurotransmitters causes lasting changes that may affect numerous body systems and their functions, including brain structure and endocrine and immune system regulation. Changes in multiple organ systems, associated with genetic susceptibility and epigenetic regulation, may put a person at risk of adverse effects on physical, mental and behavioral health in adulthood.

**Key words:** toxic stress; adverse childhood experiences; neuro-endocrine-immune system; multisystemic change; chronic illness

## TOKSIČNI STRES U DETINJSTVU I RIZIK ZA DUGOROČNE ZDRAVSTVENE POSLEDICE

Radovan Bogdanović<sup>1,2</sup> i Dragana Lozanović<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Udruženje pedijatara Srbije;

<sup>2</sup>Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva

<sup>3</sup>Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije Dr Vukan Čupić, Beograd

### Sažetak

Nepovoljna iskustva u detinjstvu (NID), uključujući zlostavljanje, zanemarivanje, disfunkcionalnu porodicu i druge stresne ili traumatične nedaće u detinjstvu, povezane su sa dugoročnim negativnim zdravstvenim posledicama. Kao doprinoseći činilac u nastanku ovih posledica uključen je toksični stresni odgovor. Fiziološki odgovor na delovanje stresora određen je višestrukim faktorima, uključujući trajanje i jačinu izloženosti, zaštitne faktore ili ranjivosti i razvojne činioce. Odgovor na delovanje stresora može biti adaptacioni (fiziološki) ili maladaptacioni (patološki). U odgovoru na delovanje stresora nervni, endokrini i imunski sistem integrišu se u jedinstven neuro-endokrino-imunski sistem. Ako je izloženost stresoru vremenski ograničena i ukoliko osoba poseduje odgovarajuće mehanizme za suprotstavljanje, ovi sistemi podležu vremenski ograničenoj adaptaciji da bi se organizam vratio u stanje homeostaze. Međutim, dugotrajna ili jaka izloženost delovanju stresora može da prouzrokuje disregulaciju neuro-endokrino-imunskog sistema, oštećujući inhibiciju fidbekom i regulacione mehanizme i stvarajući maladaptacioni, toksični, odgovor na stres. Toksični stres može da prouzrokuje bilo suvišak bilo nedostatak hormona ili neurotransmitera indukovanih stresom, što opet, kada se doživi u toku senzitivnog perioda razvoja u detinjstvu, može da bude ugrađeno u biološke sisteme u razvoju. Poremećena dostupnost hormona i neurotransmitera izaziva trajne promene koje pogađaju brojne organske sisteme i funkcije, uključujući arhitekturu mozga, regulaciju endokrinog sistema i imunski odgovor. Promene u više organskih sistema, u sprezi sa genetičkom osetljivošću i epigenetičkom regulacijom, stavljaju osobu u rizik za negativne posledice po fizičko, mentalno i bihevioralno zdravlje u odraslom dobu.

**Ključne reči:** toksični stres; nepovoljna iskustva u detinjstvu; neuro-endokrino-imunski sistem; multisistemske promene; hronična bolest

## Uvod

Napreci u više naučnih disciplina pružili su snažne dokaze o složenim vezama između socijalnog okruženja, razvoja deteta i dugoročnih posledica po zdravlje. Ova saznanja su u velikoj meri uticala na nova shvatanja u celoj medicinskoj nauci, a posebno u pedijatriji (1). Poznato je da su rano detinjstvo i adolescencija oni osetljivi periodi razvoja tokom kojih su biološki sistemi lako podložni oblikovanju od strane i pozitivnih i negativnih spoljašnjih uticaja i iskustava (2). Izloženost čestim, produženim ili jakim negativnim iskustvima (doživljajima) u detinjstvu, a naročito u prvim godinama života, u vezi je sa dugoročnim negativnim posledicama po fizičko i mentalno zdravlje koje se ispoljavaju u dobu odrasle osobe. Izučavanje preciznih bioloških mehanizama koji objašnjavaju povezanost izlaganjima nepovoljnim iskustvima u detinjstvu sa negativnim zdravstvenim posledicama predstavlja jedno novo polje biomedicinskih istraživanja. Do sada poznata saznanja upućuju na to da maladaptacioni odgovor na stres u detinjstvu, nazvan *toksičnim stresom*, igra značajnu ulogu na putanji koja od nepovoljnih iskustava vodi ka nastanku bolesti. Sada smo naoružani novim saznanjima o štetnim uticajima toksičnog stresa na razvoj mozga, kao i o tome da mnoge bolesti odraslih osoba vode poreklo iz najranijeg doba života, računajući tu i prenatalni period. Iz perspektive životnog ciklusa, neobično je važno da se razume da doživljaji (iskustvo) iz ovog perioda mogu da oblikuju zdravlje tokom celog života s mogućnošću prenosa uticaja i na naredne generacije. Drugim rečima, nepovoljne okolnosti (nedaće, nesreće) u najranijem detinjstvu mogu da budu ugrađene u biološku strukturu organizma. Šire razmatranje uticaja sredine uopšte, uključujući i uticaj na razvoj u ranom detinjstvu i na dugoročne posledice po zdravlje bilo je predmet našeg ranijeg saopštenja (3).

### Nepovoljne okolnosti (nedaće, nesreće) u ranom životnom dobu i posledice po zdravlje

Stresni ili traumatični događaji koji se dožive u detinjstvu ili adolescenciji označavaju se raznim terminima, ali se sada, najviše zahvaljujući jednoj studiji u SAD, u anglosaksonskoj literaturi najčešće koristi termin *adverse childhood experiences* (ACE), što bi u prevodu značilo *nepovoljna (štetna) iskustva u detinjstvu* (NID). U spomenutoj, Adverse Childhood Experience Study, ispitivana je povezanost između negativnih iskustava u detinjstvu sa docnijim posledicama po bihevioralno, mentalno i fizičko zdravlje (4). Procenjavani su uticaji tri vrste nedaća: (1) zlostavljanje (psihološko, fizičko i seksualno), (2) zanemarivanje (emocionalno i fizičko) i (3) disfunkcija porodice (razvod ili razdvojenost roditelja, nasilje nad majkom, zloupotreba psihoaktivnih supstancija, mentalna bolest člana porodice, kriminalno ponašanje člana porodice). Dodatna traumatska ili stresna iskustva sa dokazanim dugoročnim uticajima na zdravlje uključuju: izloženost nasilju u zajednici, zastrašivanje, beskućništvo, stres roditelja, ekonomske teškoće i diskriminaciju. Podaci iz ACE Study pokazali su da je 63,5% odraslih osoba u detinjstvu imalo barem jedno, a 12% četiri ili više nepovoljnih iskustava (4). Slični

podaci dobijeni su i u jednoj drugoj studiji u SAD: 62% ispitanika imali su najmanje jedno, a 17% 4 ili više nedaća u detinjstvu) (5). Kod dece prosečnog uzrasta oko sedam godina, 67,2% su iskusili jedno ili više NID (zlostavljanje, zanemarivanje, disfunkcionalna porodica), a 12% četiri ili više (6).

## **Dugoročne zdravstvene posledice povezane sa nedaćama u ranom životnom dobu**

Većina ispitivanja o povezanosti NID-a i zdravstvenih posledica u adultnom dobu zasnivaju se na podacima o NID-u do 18 godina, retrospektivno dobijenim od odraslih osoba i pokazuju da je za kliničko ispoljavanje posledica NID-a u detinjstvu potreban duži vremenski period. Podaci iz ACE Study ukazuju da broj negativnih zdravstvenih posledica zavisi od broja NID-a do 18 godina: u poređenju s osobama koje nisu navele nijedan NID, osobe sa četiri ili više NID-a imale su signifikantno veću šansu da obole od jednog od 6 iz reda 10 vodećih uzroka smrti u SAD-a: ishemijsku bolest srca, kancer, šlog, hronični bronhitis ili emfizem, dijabetes i pokušaj suicida (4). Desetogodišnji nadzor populacije dece takođe je pokazao udruženost NID-a i povećane incidencije bolesti u detinjstvu među kojima su dermatitis i ekcema, bolesti gornjih disajnih puteva, otitis, i virusne infekcije (7). S druge strane, nađeno je da osobe sa 6 ili više NID-a žive skoro 20 godina kraće nego osobe bez NID-a (60,6 vs 79,1 godina) (5). Skorašnji sistematski pregled literature sa meta-analizom pokazao je da u poređenju s osobama bez ijednog NID-a osobe sa najmanje 4 NID-a imaju povećan rizik za negativne zdravstvene posledice, a ta povezanost je bila u rasponu od slabe (gojaznost, dijabetes), umerene (pušenje, kancer, bolesti srca), jake (rizično seksualno ponašanje, mentalni poremećaji, alkoholizam), do veoma jake (upotreba psihoaktivnih supstancija, interpersonalno nasilje i samopovređivanje) (8). Kod odraslih osoba, lista negativnih zdravstvenih posledica koje su u vezi sa NID-om veoma je duga. Među biheviornalnim i mentalnim posledicama navode se, između ostalih: alkoholizam, pušenje, zloupotreba psihoaktivnih supstancija, anksioznost, bipolarni poremećaj, depresija, suicid, panične reakcije, posttraumatski stresni poremećaj i druge. Iz veoma duge liste poremećaja fizičkog zdravlja izdvajamo: kancer, autoimunske bolesti, kardiovaskularne bolesti, dijabetes, hronične bolesti pluća, šlog, loše opšte zdravstveno stanje, gojaznost. U populaciji dece i adolescenata, ispoljavaju se: (1) biheviornalni i mentalni poremećaji: zlostavljanje, nasilje u vezama, delinkventno ponašanje, poremećaji učenja, fizički obračuni, nošenje oružja, kao i (2) brojni poremećaji fizičkog zdravlja, od kojih izdvajamo: respiratorne infekcije, trudnoća u adolescenciji, astma, dermatitis ili ekcem, otitis, bolesti zuba, pneumonija, loše opšte zdravstveno stanje, gojaznost... (2). U skorašnjem sistematskom pregledu literature zaključeno je da NID deluju na razvoj mozga i na brojne organske sisteme, a da fiziološke i kliničke manifestacije poremećaja mogu da se otkriju i u detinjstvu (9).

## Nedaće u ranom uzrastu i toksični stres

Mada nisu potpuno razjašnjeni putevi i biološki mehanizmi pomoću kojih NID postaju ugrađena u mozak i u druge organske sisteme deteta, dosadašnja istraživanja daju osnova za postavku da disregulacija fiziološkog odgovora na stres igra odlučujuću ulogu u nastanku negativnih zdravstvenih posledica. Izgleda da NID deluju na organizam kao stresori, mada pritom treba imati u vidu i uticaje genetičke varijabilnosti i protektivnih bioloških i socijalnih činilaca. Fiziološki odgovor na stresore predstavlja složenu međuigru više činilaca, kao što su jačina i ozbiljnost stresa, individualne genetičke osobine, interakcija gena i okruženja, činioci porodične sredine i iskustva tokom razvoja. Na odgovor tela na stresore iz okruženja utiču i biološka i socijalna otpornost (29).

Stres je neizbežni i neophodni sastavni deo života svake jedinke i doprinosi boljem prilagođavanju organizma svakodnevnim zahtevima koje svojim delovanjem nameću činioci okoline – stresori. Nagle promene uslova življenja dovode do prilagođavanja na dejstvo stresora koje se ispoljava u vidu stresne reakcije u kojoj se svi polifunkcijski sistemi tela organizuju u jedinstven reaktivni psiho-neuro-endokrino-imunski sistem. Posledice stresa mogu se ispoljiti na sve ćelije, tkiva, organe i sisteme tela. Stresni odgovori mogu biti prilagođavajući (fiziološki) ili neprilagođavajući (patološki, distresni). U stresnoj reakciji učestvuju svi sistemi organizma, sa preovlađujućim delovanjem nervnog, endokrinog i imunskog sistema (11, 12).

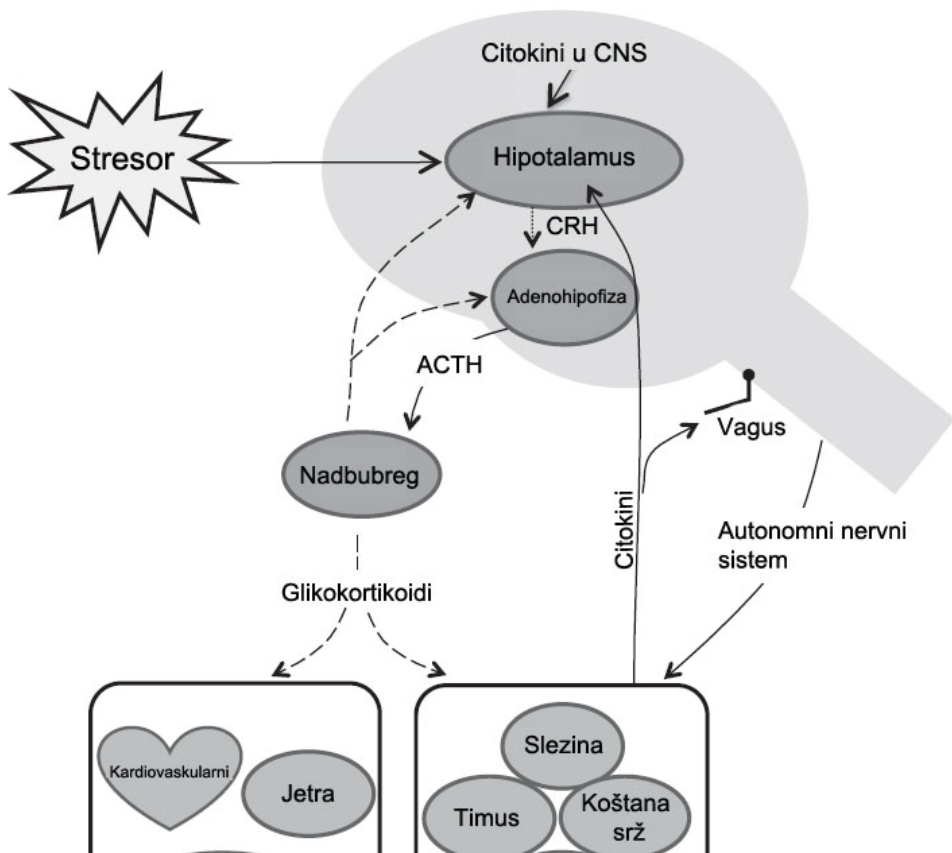
Mozak je ključni organ u stresnoj reakciji jer on određuje da li je nešto ugrožavajuće, tj. stresno za jedinku. Hipotalamus, n. amygdale i deo prefrontalnog korteksa regulišu fiziološke i biheviornalne stresne reakcije, koje kratkoročno mogu biti adaptacione, a dugoročno maladaptacione. Procesu uključeni u stresnu reakciju su dvosmerni i ostvaruju se komunikacijom između mozga i autonomnog, kardiovaskularnog i imunskog sistema, preko neuralnih i endokrinih mehanizama (13).

Stresni odgovor nastaje, dakle, aktivacijom tri sistema: (1) nervnog, sa brzim i kratkotrajnim učincima, (2) hormonskog, sa sporijim i dugotrajnim učincima i (3) imunskog sistema, sa akutnim i hroničnim učincima. Ključnu ulogu igraju jedra hipotalamusa, posebno n. paraventricularis, koje je odgovorno za izvršavanje objedinjenog sistemskog odgovora na stres, a koje aktiviraju (1) oksitocinske i vazopresinske neurone; (2) vegetativne neurone (aktivacija simpatoadrenalne osovine, SAM) i (3) kortikotropinske neurone (aktivacija hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine, HHA, preko CRH i ACTH). Kortizol deluje kao posrednik stresne reakcije a i kao njen inhibitor u slučaju preteranog odgovora (negativna povratna sprega inhibicijom CRH). Osnovu imunskog odgovora na stres čini endokrino-imunska osovina. Glavni hormoni stresa, kateholamini i glikokortikoidi, utiču na preraspodelu i umnožavanje leukocita, stvaranje i lučenje antitela i citokina i izbor T-limfocitnog odgovora (11,12).

Na shemi 1 prikazana je povezanost neuro-endokrino-imunskog sistema i drugih organskih sistema u reagovanju na stres.

U tumačenju adaptacije na stres koristi se i pojam *alostaza* – proces koji podržava održavanje homeostaze, a često se definiše sintagmom *stabilnost kroz promene/adaptaciju*. Ovim procesom, reagujući na eksterne i interne stresore, autonomni nervni si-

stem, osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubreg (HHN) i kardiovaskularni, metabolički i imunski sistem štite organizam kratkoročnom adaptacijom na novonastale uslove. Kada opasnost prođe, reagujući sistemi se vraćaju na bazalni nivo. Međutim, ako je izloženost stresnim situacijama intenzivna, hronična ili se često ponavlja i ako se odigrava u vreme senzitivnih perioda razvoja, a bez ublažavajućih činilaca, dolazi do produžene ili učestale neregulisane aktivacije procesa alostaze koji mogu da postaju maladaptacioni a vremenom i toksični. Drugim rečima, u toksičnom stresu organizam deteta može, u nedostatku podrške roditelja, da postane nesposoban da reguliše stresni odgovor mehanizmima negativne povratne sprege. Disregulacija odgovora na hronični stres može da prouzrokuje hroničnu hiper- ili hipoaktivnost alostaznih sistema pa hormoni i kateholamini koji učestvuju u adaptaciji na stres mogu da budu u hroničnom manjku ili u višku. Najosetljivije mesto u regulaciji osovine HHN jeste hipokampus i iscrpljenje ovog regiona mozga dovodi do poremećaja regulacije osovine i oštećenja kognicije (2,13,14). Uticaji hroničnog stresa mogu da se pojačaju obilnom ishranom, fizičkom neaktivnošću, upotrebom alkohola i duvana.



Shema 1. Povezanost neuro-endokrino-imunskog sistema i drugih organskih sistema u reagovanju na stres

U reagovanju na stres postoji individualna varijabilnost koja je rezultat interakcije koja se vremenom odigrava između gena i sredine. Nervni putevi koji se aktiviraju u odgovoru na česte sredinske stimuluse vremenom ojačavaju. Na taj način jaki, produženi i česti stresni odgovori u ranom detinjstvu u stanju su da *podese* relativno niži prag za buduće odgovore na stres i da podstaknu viši stepen reagovanja. Osim toga, uticaji iz okruženja mogu da deluju i prenatalno: izučavanja kod eksperimentalnih životinja i u humanoj populaciji su pokazala da stres majke u toku trudnoće može da utiče na somatsko i mentalno zdravlje njenog potomstva (1,15). Prema tome, mada reagovanje na stres može da predstavlja genetsku predispoziciju, ono je takođe uslovljeno i individualnim iskustvom u ranom detinjstvu, što dovodi do individualne varijabilnosti u odgovoru na nedaće. Dakle, od većeg značaja je tip stresnog odgovora individue nego stresor sam po sebi.

O fiziološkom reagovanju na stres je bilo već reči. Ovde ponovo ističemo da i aktivacije simpatoadrenalnog i sistema HHN iniciraju aktivaciju mreže drugih medijatora, kao što su inflamatorni citokini na jednoj i parasimpatički sistem, na drugoj strani, koji predstavlja protivtežu aktivaciji simpatikusa i inflamatornom odgovoru. Poremećaj regulacije mreže medijatora, uslovljen čestim, jakim ili produženim nadražajima (kao što su nepovoljni psihološki, socijalni i fizički uticaji okruženja) može da dovede do *biološkog habanja* (*trošenja*) mnogih organskih sistema, uključujući i mozak (11,16).

## Vrste stresa

U cilju razjašnjenja složenih odnosa između štetnih uticaja okoline i stresa, učinjena je podela na *pozitivni*, *tolerantni* i *toksični* stres. Ona je zasnovana na različitim tipovima reagovanja na stres u ranom detinjstvu i njihovog potencijala da na osnovu jačine i trajanja reakcija prouzrokuju trajne fiziološke i strukturne poremećaje (1,17).

*Pozitivni stres* jeste fiziološki odgovor na blag ili stresor srednje jačine, nije čest, sa kratkotrajnom aktivacijom stresnog odgovora (ubrzanje frekvencije srca, povišenje krvnog pritiska i nivoa hormona). Odlikuje ga snažna socijalno-emocionalna podrška odrasle osobe koja pomaže detetu da se suprotstavi stresoru i da na taj način deluje protektivno, omogućavajući da se stres-reagujući sistemi vrate na osnovni nivo funkcionisanja. Primeri pozitivnog stresa su bezazleni padovi, imunizacija, prvi dani u vrtiću ili u školi. U sredini sa stabilnim i podržavajućim odnosima, pozitivni stres je važan deo normalnog razvoja i obezbeđuje mogućnosti za usvajanje zdravog adaptacionog odgovora na nepovoljna iskustva.

*Tolerantni stres* jeste adaptacioni odgovor na vremenski ograničeno delovanje stresora koje je učestalo ili trajno i intenzivnije od prethodnog, sa vremenski ograničenom aktivacijom odgovora i sa kratkotrajnim sistemskim promenama. On ima potencijal da preraste u hronični ili toksični stres. Primeri: smrt roditelja ili drugog člana porodice, ozbiljna bolest ili povreda, razvod roditelja, prirodna katastrofa, teroristički akt. Tolerantni stres se od toksičnog razlikuje po angažovanju odraslih u socio-emocionalnoj

podrsci od čijeg obima i kvaliteta zavisi da li će dete uspostaviti adekvatan adaptacioni odgovor, redukovati stresni odgovor i vratiti stres-reagujuće sisteme na bazalni nivo.

*Toksični stres* jeste maladaptacioni odgovor na učestalo ili produženo delovanje jakog stresora, sa snažnom i prolongiranim aktivacijom stres-reagujućih sistema koja dovodi do disregulacije neuroendokrino i imunskog sistema i do poremećaja u nivoima značajnih hormona i neurotransmitera i, konačno, do promena arhitekture mozga i više organskih sistema. Pošto se maladaptacioni odgovor na stres dešava u senzitivnom periodu razvoja, njegovi učinci bivaju inkorporisani u dugoročne fiziološke regulacione procese pa, shodno tome, može da poveća osetljivost za nastanak nepovoljnih razvojnih, bioloških, mentalnih i bihevioralnih posledica, sa rezultujućim povećanim rizikom za hronične bolesti u odraslom dobu (12,14). Primeri: zlostavljanje i zanemarivanje, zloupotreba supstancija od strane roditelja, depresija majke, mentalna bolest člana porodice, nasilje u porodici, razdvojenost ili razvod roditelja, zatvor člana porodice. Bitna karakteristika je da socijalno-emocionalna podrška odraslih ne postoji ili je nedovoljna da se stres-reagujući sistemi deteta vrata na bazalni nivo. Na taj način dolazi do poremećaja u regulaciji koji u senzitivnom periodu razvoja mogu da dovedu do fizioloških i anatomskih poremećaja i promena, naročito u arhitekturi mozga. Ovi poremećaji, pak, mogu da budu preteče docnijih oštećenja u učenju i ponašanju ili su preteče hroničnih, somatskih i mentalnih bolesti, povezanih sa delovanjem stresa. Ne podržavajuća sredina može da bude osnov za nastanak vulnerabilnosti dok, nasuprot tome, podržavajuća sredina predstavlja značajan činilac za razvoj otpornosti na stres.

Toksični stres, praćen poremećajem regulacije odgovora na stres, može da prouzrokuje značajne biološke promene koje mogu da naruše arhitekturu mozga i da utiču na nervni, endokrini i imunski sistem, koji interaktivno reaguju kao medijatori odgovora na stres. Ukratko ćemo navesti promene u endokrinom i imunskom sistemu, a uticaj toksičnog stresa na mozak u razvoju biće detaljnije razmotren (1,12,14).

Prolongirana ili jaka izloženost NID udružena je sa hroničnom aktivacijom HHA osovine, poremećajem ritma sekrecije kortizola i prekidom negativne povratne sprege. Ova hiperaktivnost može vremenom da opadne i da pređe u stanje hipoaktivnosti (1,12,14).

Pošto su sve komponente imunskog odgovora pod uticajem glikokortikoida, hronična disregulacija HHA ose ima snažan uticaj na imunski i inflamacioni odgovor. Neuroendokrini i imunski sistem *komuniciraju* međusobno preko citokina, koji igraju ključnu ulogu u regulisanju i urođenog i stečenog imuniteta. Aktivacija simpatikusa u stresu dovodi do sekrecije proinflamacionih citokina u sistemsku cirkulaciju i do povećanja inflamacionog odgovora. Ovi citokini aktivišu osovinu HHA pa se sekrecijom kortizola ostvaruje negativna povratna sprega na HHA osu, čime se po prestanku opasnosti inflamacioni odgovor suprimuje. Produžena disregulacija inhibiše antiinflamacione puteve i dovodi do povećanja inflamacije, kao što su povišeni nivoi CRP i proinflamacionih citokina. Osim toga, dolazi do oštećenja stečenog celularnog i do stimulacije humoralnog imuniteta (1,12,14).



## Toksični stres i mozak u razvoju

Razvoj mozga odvija se u dinamičnoj interakciji između genoma i sredine. Epigenetičkim mehanizmima zbivanja iz okruženja mogu se pretvoriti u dugoročne, čak i međugeneracijske promene u ekspresiji gena. Uticaji iz sredine mogu da modifikuju genetički ustanovljenu šemu razvoja mozga. Za razumevanje delovanja štetnih iskustava na razvoj mozga u prenatalnom i u periodu ranog detinjstva treba da imamo na umu da su receptori za medijatore toksičnog stresa, u prvom redu glikokortikoide, veoma zastupljeni u tri strukture: n. amygdale, hipokampusu i prefrontalnom korteksu (12-14).

N. amygdale, deo limbičkog sistema, aktivnije se u toku stresa i smatra se da ima važnu ulogu u impulsivnom i agresivnom ponašanju. Stimulacija n. amygdale aktivnije i simpatikus i osovinu HHN (preko CRH). U hroničnom stresu se nalazi hipertrofija i hiperaktivnost n. amygdale, što znači da se neuralni putevi, koji se nalaze u osnovi stresne reakcije, izgrađuju i ojačavaju pomoću štetnih iskustava, čime se stvara začarani krug (13).

Toksični stres remeti strukturu i funkciju hipokampusa, koji ima značajnu ulogu u supresiji impulsa i emocija koji potiču iz n. amygdale i drugih delova limbičkog sistema. Hronični stres i stalno povišeni nivoi kortizola inhibišu neurogenezu u hipokampusu (koja se odvija i kod odrasle osobe), a novi neuroni igraju značajnu ulogu u učenju i memorisanju novih sadržaja. Toksični stres ograničava sposobnost hipokampusa da podržava kontekstualno mišljenje, čime se otežava sposobnost diskriminacije stanja opasnosti i stanja bezbednosti. Poremećena arhitektura mozga, nastala u odgovoru na toksični stres u ranom detinjstvu, mogla bi da objasni zaostajanje i probleme u razvoju jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih veština. S druge strane, primer hipokampusa ističe važnost socio-emocionalne potpore, pošto je utvrđeno da je podržavajuće roditeljstvo u ranom detinjstvu praćeno povećanim volumenom hipokampusa u srednjem periodu detinjstva (2).

Prefrontalni korteks igra ulogu u regulaciji ponašanja i to preko supresije impulsa iz n. amygdale i drugih delova limbičkog sistema. Takođe učestvuje i u prigušenju sekrecije kortizola, u nishodnoj regulaciji ravnoteže autonomnog sistema i u razvoju izvršnih funkcija (donošenje odluka, samoregulacija ponašanja, kontrola raspoloženja i impulsa). Izlaganje hroničnom stresu i glikokortikoidima remeti sinaptogenezu u prefrontalnom korteksu i na taj način ograničava njegovu sposobnost da suprimira impulsivnost i agresiju limbičkog sistema i sposobnost za izvršenje adaptacione (pre nego maladaptacione) reakcije na stres (1,13,14,15).

Promene u strukturi mozga, koje su indukovane stresom, imaju korelat u promenama niza funkcija, nastalih pod uticajem štetnih događaja, kao što su modulacija fizioloških reakcija (preterano reagovanje ili hronično aktivna reakcija na stres), učenje (poremećaj memorije) i regulacija ponašanja (sposobnost adekvatne reakcije na stres) (1,13,15).

Na shemi 2 rezimirana je složena međuigra mehanizama uključenih u toksični stres i pridružene kliničke implikacije.

## Genetički faktori i epigenetičke modifikacije

Individualni odgovor na stres određen je nizom činilaca, od kojih su neki nasledni. Polimorfizam gena za hormone stresa ili za njihove receptore ili regulatore umnogome je odgovoran za interindividualnu varijabilnost u odgovoru na stres. Polimorfizam se eksprimuje u širokom opsegu, od ekstremne otpornosti pa do ekstremne osetljivosti na stres i nedaće. Budući da neki geni mogu da budu epigenetički modifikovani samo za vreme senzitivnog perioda razvoja, epigenetička regulacija u detinjstvu, naročito u senzitivnom periodu, igra ulogu u oštećenju sistema uključenih u odgovor na stres u adultnom dobu. Epigenetička regulacija prouzrokovana toksičnim stresom za vreme senzitivnog perioda razvoja utiče na način odgovora na stres u adultnom dobu i može da bude skopčana s povećanim rizikom za hronične bolesti. Nasuprot tome, podržavajuće okruženje (pozitivna interakcija deteta i osobe koja ga neguje) može da generiše pozitivne epigenetičke promene pa čak da dovede i do reverzije postojećih negativnih epigenetičkih modifikacija i da uspostavi normalno fiziološko reagovanje (2). Za opširnije razmatranje o epigenetici zainteresovanog čitaoca upućujemo na naš raniji rad (3).

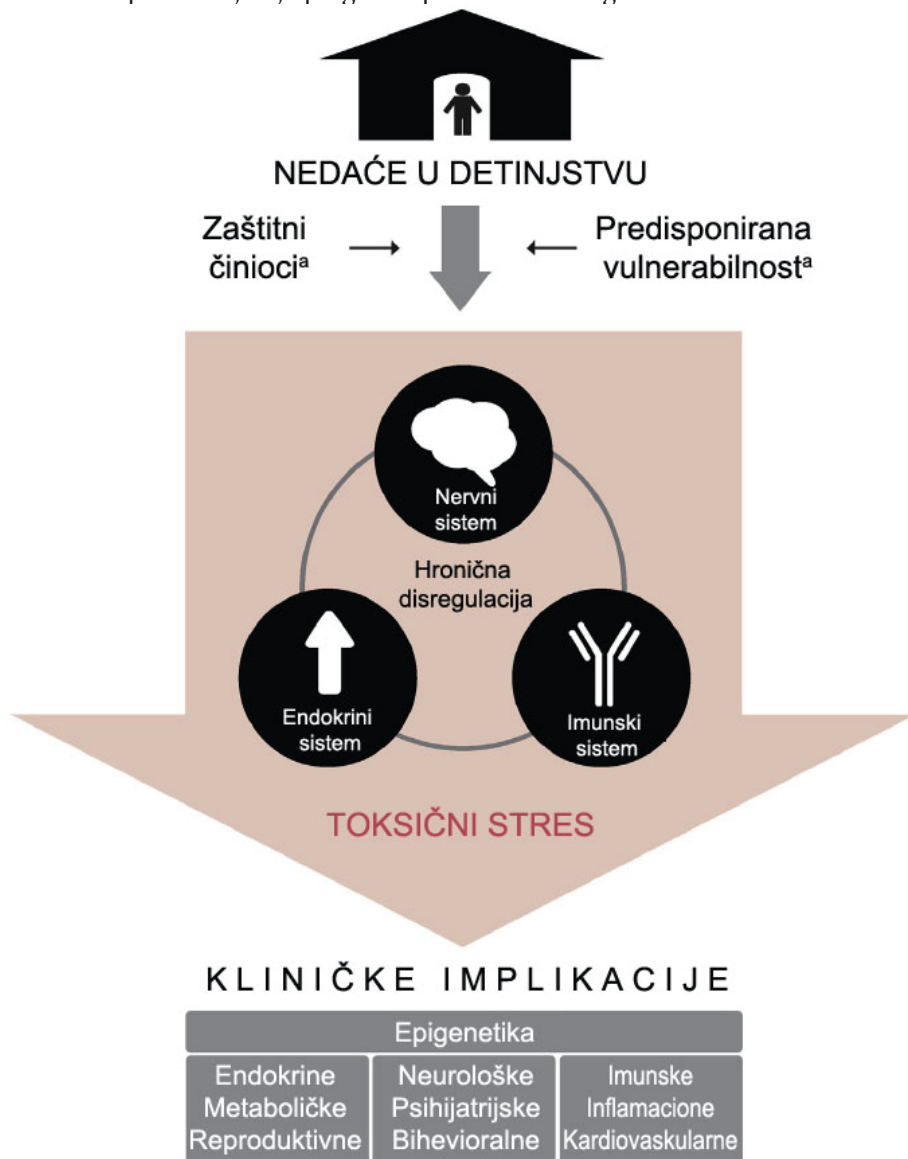
## Toksični stres u ranom detinjstvu kao uzrok doživotnih poremećaja fizičkog i mentalnog zdravlja

Veoma su značajne potencijalne posledice toksičnog stresa u ranom detinjstvu za patogenezu bolesti kod odraslih osoba. U domenu ponašanja, postoje brojni dokazi o povezanosti između štetnih iskustava u ranom detinjstvu i širokog spektra obrazaca ponašanja štetnih po zdravlje. Adolescenti i odrasle osobe koji su u detinjstvu bili izloženi štetnim iskustvima češće posežu za alkoholom, duvanom, preobilnom ishranom, psihoaktivnim supstancijama kao sredstvima za suprotstavljanje stresu. Ovome treba dodati i promiskuitet i patološko kockanje. Nezdravi obrasci ponašanja utiču i na to da ove osobe imaju poteškoće da uspostave podržavajuće socijalno *umrežavanje* pa su stoga u većem riziku za neuspeh u školi, gubitak posla, siromaštvo, beskućništvo, nasilničko ponašanje, kriminal. Kao roditelji, ove osobe će verovatno biti nesposobne da uspostave stabilan i podržavajući odnos, neophodan za njihovu decu kao zaštita od delovanja toksičnog stresa. Na taj način se u narednu generaciju prenose rizici za slabija postignuća u edukaciji i za lošije zdravstveno stanje. Čak 40% preranih smrtnih ishoda rezultat je nezdravih obrazaca ponašanja koji su često prouzrokovani toksičnim stresom u detinjstvu odnosno usvajanjem takvih obrazaca kao načina borbe protiv stresa (1).

Toksični stres u ranom detinjstvu nije samo činilac rizika za docnije rizično ponašanje, već može biti i direktan uzrok bioloških oštećenja sa doživotnim posledicama, nezavisno od uslova u docnijem životu. Biološke manifestacije toksičnog stresa su mnogobrojne: poremećaji funkcije imunskog sistema praćeni hroničnom inflamacijom za koju se zna da je udružena sa nizom zdravstvenih posledica kao što su kardiovaskularne bolesti, virusni hepatitis, ciroza, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), autoimunske bolesti, dijabetes, bolesti usta i zuba i depresija. Prema tome, toksični stres

se može posmatrati kao precipitujući činilac fiziološke memorije ili kao *biološki potpis* koji nosi doživotni rizik, a koji seže daleko izvan vremena njegovog nastanka (12,15).

Na shemi 2 predstavljen je pregledni prikaz toksičnog stresa.



**Shema 2. Pregledni prikaz toksičnog stresa <sup>a</sup> socijalni, biološki i genetički činioci. Modifikovano iz ref. (2)**

## Skrining, prevencija i lečenje toksičnog stresa

Identifikovanje dece u visokom riziku za toksični stres jeste prvi korak neophodan za preduzimanje preventivnih, a po potrebi i terapijskih mera. Pošto se faktori koji izlažu dete riziku za zlostavljanje, zanemarivanje i druge nedaće poklapaju sa faktorima rizika za toksični stres, preporučuje se skrining tih činilaca: siromaštvo, nezaposlenost, socijalna izolacija, nizak obrazovni nivo, nekompletna porodica, nasilje u porodici odnosno među partnerima, mladi roditelji, kao i činilaca koji se odnose na roditelje, kao što su nizak stepen samopoštovanja, upotreba psihoaktivnih supstancija i depresija. Ovaj skrining može da se izvrši u toku rutinskih preventivnih pregleda od prve do treće godine života. Do sada nisu ustanovljeni specifični instrumenti za ovu namenu, ali se ubrzano radi na izradi takvih preporuka (2,16,17). Veoma važan naredni korak jeste uspostavljanje kriterijuma za kliničku dijagnozu toksičnog stresa koji će biti od velike pomoći u prevenciji i lečenju toksičnog stresa i njegovih doživotnih posledica (2).

Toksični stres nastaje zbog nedostatka *amortizera* koji će vratiti stresni odgovor na bazalni nivo te je stoga značajno da se imaju na umu preventivne mere koje promovišu pozitivne uticaje iz okruženja i interakcije sa podržavajućim negovateljem. Uputstva koja ohrabruju pozitivno roditeljstvo, osnažuju podršku porodici i izgrađuju otpornost pomažu da se razviju *amortizeri* potrebni za rukovanje stresom i za izbegavanje toksičnog stresa. Primer takvih preporuka su one koje je izdala Američka akademija za pedijatriju (18). Preventivne intervencije treba preduzeti samo kod dece kod koje je skriningom utvrđen rizik za NID. Značajne su preventivne mere kojima se povećava otpornost deteta prema stresu što predstavlja i pomoć negovatelju. Ublažavanje toksičnog odgovora na stres postiže se i fokusiranjem na stresore negovatelja i poboljšavanjem njegove sposobnosti da obezbedi stabilan, siguran i negujući odnos (19).

Integrativni pristup je od vitalnog značaja za prevenciju i lečenje toksičnog stresa u detinjstvu. Lečenje toksičnog stresa zahteva da se intervencije preduzmu na vreme, a ciljevi su da se ublaže stresori i individualni odgovor na stresore, da se minimizuje vulnerabilnost a da se ojača otpornost. Efekti toksičnog stresa su široko rasprostranjeni i obuhvataju, osim pojedinca i porodice i zajednicu i tiču se i zdravstvene zaštite na nacionalnom nivou. Stoga je i terapijski pristup stratifikovan na isti način ? od individualnog, porodičnog i nivoa zajednice, do nacionalnog nivoa (19).

### Literatura:

1. Shonkoff JP, Garner AS: The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics* 2012;129:e232-e246.
2. Bucci M, Marques SS, Oh D, Harris NB. Toxic stress in childhood and adolescence. *Adv Pediatr* 2016;63:403-428.
3. Bogdanović R. Kako se uticaji socijalne sredine ugrađuju u biološku strukturu organizma. *Pedijatrijska škola Srbije, XIX seminar. Zbornik predavanja. Udruženje pedijatara Srbije, Beograd: 2016;3-29.*

4. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The adverse childhood experience ACE) study. *Am J Prev Med* 1998; 14:245-258.
5. Brown DW, Anda RF, Tiemeier H, et al. Adverse childhood experiences and the risk of premature mortality. *Am J Prev Med* 2009;37:389-96.
6. Burke NJ, Hellman JL, Scott BG, et al. The impact of adverse childhood experiences on an urban pediatric population. *Child Abuse Negl* 2011;350:408-13.
7. Karlen J, Luduvigsson J, Hedmark M, et al. Early psychosocial exposures, hair cortisol levels, and disease risk. *Pediatrics* 2015;135:e1450-7.
8. Hughes K, Bellis M, Hardcastle KA, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017; 2:e356-66.
9. Oh DL, Jertman P, Marques SS, et al. Systemic review of pediatric health outcomes associated with childhood adversity. *BMC Pediatr* 2018;18:83.
10. Ellis BJ Boyce WT. Biological sensitivity to context. *Curr Dir Psychol Sci* 2008;17:183-7.
11. Đorđević DM, De Lika S, Pešić BČ: Stres. U: Pešić BČ (ured.) Patofiziologija. Medicinski fakultet. Beograd:2015;25-33.
12. Johnson SB, Riley AW, Granger DA, et al. The science of early life toxic stress for pediatric practice and advocacy. *Pediatrics* 2013;131:319-327.
13. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1168:190-222.
14. Danese A, McEwen BS. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Psychol Behav* 2012: 106:29-39.
15. Garner AS. Home visiting and the biology of the toxic stress: opportunities to address early childhood adversity. *Pediatrics* 2013; 132:S65-S73.
16. American Academy of Pediatrics. Early childhood adversity, toxic stress, and the role of the pediatrician: translating developmental science into lifelong health. *Pediatrics* 2012;129:e224-e231.
17. Shonkoff JP, Boyce WT, McEwan BS. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. *JAMA* 2009;301:2252-9.
18. Flaherty EG, Stirling J. The Committee on child abuse and neglect: The pediatrician's role in child maltreatment prevention. *Pediatrics* 2010;126:833-41.
19. Franke HA. Toxic stress: effects, prevention, and treatment. *Children* 2014;1:390-402.

UDK 616.36-002:616.366-002-089.5  
DOI 10.7251/SCEPED1902008J  
COBISS-ID

ORIGINAL ARTICLE

## CORRELATION OF HISTOPATHOLOGICAL FEATURES AND OUTCOMES IN EXTRAHEPATIC BILIARY ATRESIA

Dragica Jojić<sup>1</sup>, Dragica Draganović<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Children's Clinic of the University Clinical Centre of the Republic of Srpska

<sup>2</sup> Obstetrics and Gynecology Clinic, University Clinical Centre of RS

### Abstract

**Introduction:** Extrahepatic biliary atresia (EHBA) is characterized by a disorder or obstruction of the extrahepatic biliary system which prevents the biliary flow. The indicators of poor prognosis in cases of extrahepatic biliary atresia (EHBA) continue to remain controversial.

**Aims:** Correlation of histopathological findings of wedge biopsy from liver and tissue obtained from the shaving at the porta hepatis, during hepatic portoenterostomy, with the clinical outcome.

**Material and Methods:** All EHBA cases were treated at the Institute for Mother and Child Healthcare of Serbia *Dr Vukan Čupić* over a seven-year period. Percutaneous liver biopsies and biopsies from the porta hepatis were analyzed with PAS stain (periodic acid Schiff). The histopathological parameters correlated with the clinical outcome were defined as: presence of large bile ducts (> 150µm diameter) in the portal tissue plaque, degrees of fibrosis, cirrhosis, cholestasis, giant cell transformation, duct proliferation and age at the time of surgery.

**Results:** Out of 29 children with EHBA, 25 (86.2%) were operated on. Survival rate is higher when surgery is performed earlier ( $p < 0.05$ ). There was a significant correlation between the degree of fibrosis, cirrhosis and poor clinical outcome ( $p < 0.001$ ). At the end of our follow-up period, 13 children were alive, 68.2% (15/22) survived for 2 years or more, and 27.3% (6/22) patients survived for 5 years or more.

**Conclusion:** In patients with EHBA, a biopsy is useful for assessing the stage and severity of disease and predicting the probable course and outcome of the disease. A greater degree of fibrosis, cirrhosis at the time of hepatic portoenterostomy and presence of ductal plate malformation is associated with significantly poorer clinical outcome.

**Key words:** ductal plate malformations, extrahepatic biliary atresia, prognosis

# KORELACIJA PATOHISTOLOŠKIH KARAKTERISTIKA I ISHODA KOD ATREZIJE EKSTRAHEPATIČNIH ŽUČNIH VODOVA

Dragica Jojić<sup>1</sup>, Dragica Draganović<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

<sup>2</sup> Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

## Sažetak

**Uvod:** Ekstrahepatična bilijarna atresija (EHBA) karakteriše oboljenje ili opstrukciju ekstrahepatičnog bilijarnog sistema, što rezultira opstrukcijom žučnog toka. Indikatori loše prognoze u slučajevima ekstrahepatične bilijarne atresije i dalje ostaju kontroverzni.

**Ciljevi:** Korelacija histopatoloških nalaza kliničke biopsije jetre i tkiva dobijenih iz porte hepatis, tokom hepatične portoenterostomije, sa kliničkim ishodom.

**Materijal i metodi rada:** Svi slučajevi EHBA su lečeni u Institutu za zaštitu zdravlja majke i dece Srbije *Dr Vukan Čupić* u sedmogodišnjem periodu. Perkutane biopsije jetre i biopsije iz porta hepatisa su analizirane sa bojenjem PAS (periodična kiselina Schiff). Patohistološki parametri u korelaciji sa kliničkim ishodom bili su: prisustvo velikih žučnih kanala (prečnika > 150µm) u pločici tkiva porte, stepena fibroze, ciroze, holestaze, transformacije gigantske ćelije, duktalne proliferacije i starosti u vreme operacije.

**Rezultati:** Od 29 decesa EHBA operisano je 25 (86,2 %). Preživljavanje je bolje ako se operacija uradi ranije ( $p < 0,05$ ). Postojala je značajna korelacija između stepena fibroze, ciroze i lošeg kliničkog ishoda ( $p < 0,001$ ). Na kraju našeg perioda praćenja, živo je 13-oro dece, 2 i više godine je preživelo 68,2 % (15/22), a 5 godina i više 27,3 % (6/22) pacijenata.

**Zaključak:** Kod pacijenata sa EHBA sa velikom verovatnoćom, biopsijom se može ustanoviti stadijum bolesti, oceniti težina i predvideti dalji tok i ishod bolesti. Veći stepen fibroze, ciroze u vreme operacije, hepatične portoenterostomije i prisustvo malformacije duktalne ploče povezan je sa značajno slabijim kliničkim ishodom.

**Ključne reči:** malformacije duktalne ploče, ekstrahepatična bilijarna atrezija, prognoza

## Uvod

Ekstrahepatička bilijarna atrezija (Extrahepatic biliary atresia ? EHBA) je heterogeno oboljenje čija etiologija nije poznata. Destruktivni inflamatorni proces pogađa intra- i ekstrahepatičke žučne vodove, štetni efekat bilijarne opstrukcije je dodatni faktor, a kasnije dolazi do razvoja ciroze. Morfološke promene na ekstrahepatičkim bilijarnim vodovima i u jetri zavise od stadijuma bolesti. Mikroskopskim ispitivanjem se registruje kompletna fibrozna obliteracija bar dela ekstrahepatičnih žučnih vodova (1). Opšta incidencija EHBA se kreće od 1/10000 do 1/15000 živorođene dece, a rasna predilekcija nije zabeležena (2). Bolest počinje intrauterino i progredira nakon rođenja sa žuticom holestaznog tipa hepatomegalijom i splenomegalijom. Lečenje je pravovremena operacija, hepatoportoenterostomija (HPE) po tehnici koju je opisao Kasai, a u kasnijem stadijumu indikovana je transplantacija jetre (3-5).

## Ciljevi istraživanja

Naš cilj istraživanja je bio da označimo patohistološke parametre koji su značajni za predviđanje ishoda bolesti u bolesnika sa EHBA. Takođe, da procenimo vezu fibrotičnog hepatičkog duktusa u nivou porte hepatis i preživljavanja pacijenata.

## Materijal i metode

U sedmogodišnjem periodu analizirali smo 29-toro dece sa EHBA, lečenih u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije *Vukan Čupić*. U ovom vremenskom intervalu, kod 258 pacijenata je dijagnostikovana hronična bolest jetre u dečijem uzrastu. 25-toro dece je operisano u Hirurškoj klinici Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta zbog EHBA.

Za postavljanje dijagnoze uzet je biopsijski materijal Menghini iglom, standardnom tehnikom. Analiziran je i/ili intraoperativni biopsijski uzorak jetre i resecirani fibrozni ostatak u području ekstrahepatičkog bilijarnog stabla (*fibrozno dugme*). Nakon standardne fiksacije, dehidratacije i serijskog rezanja uzoraka tkiva primenjeno je standardno hematoksilin-eozin bojenje, kao i specijalne metode bojenja: PAS (periodic acid Schiff) i d-PAS (dijastaza-PAS), Van Gieson i bojenje retikulina po Gomoriju. Za bitne patohistološke promene uzete su: holestaza, gigantska ćelijska transformacija, upalni infiltrat u portnim/periportnim prostorima, fibroza, proliferacija žučnih duktusa, žučni čepovi u holangioluma, žučna jezerca, degeneracija i upala žučnih vodova, fokalna nekroza, ekstramedularna hematopoeza, ciroza, malformacije duktalne ploče, *ductal paucity*. Intenzitet pojedinih patohistoloških promena je određivan semikvantitativno (-, 1+, 2+, 3+) (20).



Klinički tok bolesti praćen je kod sve dece. Svi pacijenti su praćeni do završetka studije, ili do njihove smrti. Prosečan period praćenja bio je 39,4 meseca, najkraći 5 a najduži 81 mesec.

U testiranju statističke značajnosti i provere hipoteza su korišćeni statistički testovi: Studentov t test, značajnim je smatrano  $p < 0,05$ . Korišćen je i Fisherov test tačne verovatnoće nulte hipoteze.

## Rezultati

U našem radu obrađeno je 29 pacijenata, bolest je dijagnostikovana u uzrastu od 0,9 do 19 nedelja, a srednja vrednost uzrasta je  $6,1 \pm 3,9$  nedelja. Kod 6 pacijenata sa EHBA prisutne su udružene kongenitalne anomalije srčane, abdominalne i genitourinarnog trakta. Zastupljenost ženskog pola u odnosu na muški pol je 1,9:1 (Ž:M).

Patohistološkim pregledom tkiva jetre dobijenog perkutanom biopsijom nađeno je da je najčešće dominirala holestaza, proliferacija žučnih duktulusa, progresivna periduktalna fibroza, prisustvo žučnih čepova u holangiolama i interlobularnim žučnim vodovima, gigatnocelularna transformacija hepatocita i ciroza (6). Intenzitet navedenih promena je bio veoma različit od jednog pacijenta do drugog.

Operativna biopsija je urađena u 80% (20/25) pacijenata. Primenom Fišerovog testa tačne verovatnoće za procenu korelacije uzrasta u vreme operacije i ispoljavanja histoloških promena, utvrđeno je da postoji visok statistički značaj ( $p < 0,001$ ) ispoljavanja ciroze, fibroze i holestaze sa kasnije urađenom operacijom, dok proliferacija žučnih puteva i žučni čepovi u holangilama nemaju statistički značajnu razliku ( $p > 0,05$ ). Može se zaključiti da se sa starošću pacijenta znatno pojačava stepen ciroze, fibroze i holestaze, dok drugi histološki parametri ne zavise od uzrasta pacijenta (Tabela 1).

**Tabela 1. Intenzitet promena u operativnoj biopsiji u zavisnosti od uzrasta u vreme biopsije**

Uzrast (nedelje)	Ciroza		fibroza				prolif. ž. vod.			gigant. trans.		Žučni čep.			holestaza			
	da	ne	0	1	2	3	1	2	3	da	ne	1	2	3	0	1	2	3
<6	-	1	-	1	-	-	1	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	1
6-8	1	5	-	6	-	0	6	-	0	2	4	6	-	0	-	6	0	0
>8	1	12	-	2	3	8	7	1	5	8	5	8	-	5	-	0	3	10

Disekcija hepatoduodenalnog ligamenta pokazuje fibrotičan hepaticki duktus u nivou porte hepatis kod svih naših pacijenata. Dijametar duktusa je određen u 20 od 25 pacijenata. Kod 12 pacijenata veličina duktusa manja od 150  $\mu\text{m}$ , od toga je 16,66% (2/12) anikterično, 16,66% (2/12) ikterično i 66,66% (8/12) je umrlo. U dva slučaja je registrovana kompletna fibroza, duktusi nisu viđeni i ti pacijenti su tokom praćenja umrli (Tabela 2). Kod 40% (8/20) ima duktuluse veće od 150  $\mu\text{m}$ , 7 pacijenata su živi i anikterični, dok je jedan umro u ranom postoperativnom toku zbog urođene srčane mane. Korelacija između dijametra duktusa u porti hepatis i preživljavanja je statistički značajna ( $p < 0,05$ ) za pacijente koji imaju dijametar duktusa veći od 150  $\mu\text{m}$  ( $p = 0,023$ ).

**Tabela 2. Korelacija dijametra duktusa u fibroznom dugmetu i preživljavanja.**

dijametar μm	Ž I V I		MRTVI
	anikterični	ikterični	
< 150	2	2	8
> 150	7	0	1

Kod svih pacijenata je prisutna fibroza, minimalna kod 9 slučajeva (45%), dok je umerena i izražena prisutna kod 55% (11/20) pacijenata. Među pacijentima sa izraženom fibrozom ili cirozom u toku praćenja umrlo je njih 75% (6/8), a samo jedan pacijent je anikteričan, dok je sa minimalnom fibrozom umrlo njih 11,1% (1/9), među živima jedan pacijent je ikteričan. Proliferacija žučnih vodova blagog stepena viđena je kod 70% (14/20), a izraženog stepena kod 25% (5/20). Zbog prirode bolesti holestaza je prisutna kod svih pacijenata, minimalna kod 30% (6/20), a kod ostalih izražena (Tabela 3).

**Tabela 3. Veza histopatoloških promena u operativnoj biopsiji i ishoda**

Ishod	ciroza		fibroza				prolif. ž. vod.			gigant. trans.		žučni čep.			holestaza			
	Da	ne	0	1	2	3	1	2	3	da	ne	1	2	3	0	1	2	3
Živi	3	8	-	8	1	2	9	1	1	7	4	10	-	1	-	6	1	4
mrtvi	9	-	-	1	2	6	5	-	4	4	5	5	-	4	-	-	2	7

Primenom Fišerovog neparametrijskog testa tačne verovatnoće dobili smo da je visoko statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ) pojave ciroze i fibroze za preživljavanje, a holestaza je statistički značajna ( $p > 0,05$ ), dok drugi histološki parametri nemaju korelaciju sa ishodom. Drugi histološki parametri nemaju značaja za preživljavanje.

Preživljavanje operisanih pacijenata prosečno se kretalo oko 39,4 ? 41,5 meseci (3,3 godine), odnosno od 5 do 81 meseci (6,7 godina). Od 29 obrađenih pacijenata umrlo je tokom perioda praćenja 55,2 % (16/29), a od operisanih 48 % (12/25), pri čemu 12 % (3/25) dece nije umrlo od posledica EHBA, što znači da je ukupno od operisanih od posledica atrezije umrlo 40,9 % (9/22) (Tabela 4).

**Tabela 4. Vreme preživljavanja operisane dece posle HPE.**

	Živi pacijenti	Umrli pacijenti*	Ukupno
x ? Sd (meseci)	57,8 ? 30,8	13 ? 16	39,4 ? 41,5
min	27	5	5
max	81	29	81

## Diskusija

EHBA je dijagnostikovana kod 29-oro dece, a kod 25-oro je urađena Kasaijeva operacija. Na kraju našeg perioda praćenja, živo je 13-oro dece, dve i više godine preživelo je 68,2 % (15/22), a 5 godina i više 27,3 % (6/22) pacijenata. Glavni kriterijum za po-

stavljanje dijagnoze je laparotomija sa operativnom holangiografijom (senzitivnost 100%) koja daje uvid u anatomsko stanje ekstrahepatičkih i intrahepatičkih žučnih vodova (7). Većina autora ističe potrebu za ranom dijagnozom i lečenjem (8). Kod dijagnostikovanih slučajeva sa EHBA se preporučuje hitna operacija.

Ekstrahepatički žučni vodovi mogu biti pogođeni sami ili zajedno sa intrahepatičkim vodovima. Kod svih naših pacijenata koji su operisani prisutna je obliteracija svih ekstrahepatičkih žučnih vodova što je u 85-90% slučajeva (9). Sa velikom verovatnoćom, biopsijom se može ustanoviti stadijum bolesti, oceniti težina i predvideti dalji tok i ishod bolesti (10).

Opšte preživljavanje i operativni uspeh su pokazali da postoji zavisnost od morfologije u *fibroznom dugmetu* porte hepatis (11). Ovaj naš rad pokazuje razliku u postoperativnoj žučnoj drenaži u pacijenata koji imaju žučne duktuse viđene u operativnoj biopsiji u *fibroznom dugmetu* i one sa drugim tipovima struktura. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima ispitivanja koje je proveo Ohi sa saradnicima (12) i oni su identifikovali tri tipa mikroskopskih struktura u fibroznom dugmetu i istakli su da samo žučni duktusi mogu ekskretovati pravu žuč. Howard i Iwami sa saradnicima (13, 14) su takođe, uočili bolje postoperativno uspostavljanje žučnog protoka kod pacijenata čiji su žučni duktusi veći od 150  $\mu\text{m}$ .

Naši podaci pokazuju bolje preživljavanje onih pacijenata sa minimalnom fibrozom u operativnoj biopsiji jetre. Mnogi autori se slažu da je stepen fibroze u direktnoj vezi sa prognozom (15). Dugogodišnjim praćenjem uočeno je da se ciroza jetre sa portnom hipertenzijom često razvija uprkos isčezavanju holestaze i uspostavljenom žučnom protoku (16). Teška intrahepatička bilijarna holangiopatija i izražen stepen hepatičkog oštećenja u smislu gigantske ćelijske transformacije i lobularni nered su značajni faktori udruženi sa lošim ishodom. Ponavljani napadi ascendentnog bakterijskog holangitisa mogu dodatno oštetiti žučne duktuse i mogu čak voditi reopstrukciji (17).

U našoj seriji uzrast u vreme operacije i dijametar žučnih duktusa u fibroznom dugmetu imaju statistički značaj ( $p < 0,05$ ), a histopatološke promene ciroza i fibroza imaju visok statistički značaj ( $p < 0,001$ ), te su najznačajniji prognostički faktori. Većina autora se slaže da je uzrast u vreme operacije značajan (3,18), naši podaci su saglasni sa ovim tvrđenjem.

McEvoy i saradnici su tvrdili da uspešna žična drenaža može voditi prekidu proliferacije žučnih vodova i poboljšanju jetrene arhitekture (19). Značajni su sledeći prognostički faktori: (1) uzrast u vreme operacije, (2) dijametar žučnih duktulusa, (3) stepen fibroze u jetri, (4) hirurška tehnika, i (5) incidenca ascendentnog holangitisa (20-22). Kod pacijenata sa ovim povoljnim faktorima, 90% će imati tehnički uspešnu operaciju, ali će 50% imati neku žučnu drenažu, kod 30% biće sa normalizacijom bilirubina, ali samo 25-30% će imati dugogodišnje odsustvo tegoba (23). Pete Altman je u dugogodišnjem praćenju uočio da polovina pacijenata posle inicijalne Kasaijeve operacije ima dobru drenažu (24), ovaj podatak ohrabruje pedijatrijske hirurge da rade reviziju PES-a u slučaju prekida žučne drenaže, jer transplantacija sa sobom nosi niz problema.

U našoj seriji srednji uzrast u vreme operacije je 8,7 6,6 nedelja. Pri poređenju vremena operacije sa drugim velikim serijama ono je povoljno (4,20,21). Kod nekih paci-

jenata sa rano ispoljenom bolešću i pored rano urađene operacije, pre 4-te nedelje života, operativni uspeh je loš. To je grupa pacijenata sa histološkim promenama u smislu kongenitalne fibroze (25).

Naše opšte preživljavanje je 40,9 % (9/22) sa praćenjem od 5 do 81 meseci (6,7 godina) (prosečno 4,8 godina). Od 13 preživelih pacijenata, 11 je anikterično. Anikteričnih pacijenata ima 50% (11/22), što predstavlja operativni uspeh i sličan je drugim serijama (5,26). Najznačajniji parametri za dugogodišnje uspešno preživljavanje su: rana operacija pre 3 meseca života, uspostavljanje žučnog protoka posle operacije, povoljna histopatologija jetre (odsustvo fibroze i ciroze), prevencija postoperativnih holangitisa (27, 28), rana reoperacija kada je neophodna i odgovarajući nutricionisti i vitaminski status (29).

## Zaključak

Morfološke promene na ekstrahepatičkim bilijarnim vodovima kod pacijenata sa ekstrahepatičkom bilijarnom atrezijom značajno utiče na ishod. Na osnovu dobijenih rezultata u ovom istraživanju histološke promene nađene u pacijenata sa EHBA kao što su stepen ispoljavanja ciroze i fibroze imaju visok statistički značaj kao prognostički faktori za lošije preživljavanje. Veći dijametar duktusa u disciranom hepatoduodenalnom ligamentu gde je fibrotičan hepatički duktus u nivou porte hepatitis je statistički značajan za uspostavljanje žučnog protoka, a samim tim i na dugogodišnju dobru prognozu.

## Literatura:

1. McEvoy CF, Suchy FJ. Biliary tract disease in children. *Pediatr Clin N Am* 1996; 43: 75-98.
2. A-Kader HH, Balistreri WF. Neonatal hepatobiliary disease. *Sem Gastrointest Dis* 1994;5:65-77.
3. Hays DM, Kimura K, ed. Biliary atresia: The Japanese Experience. Cambridge: Harvard University Press; 1980.
4. Kham LN, Rokonzaman MD, Asm BK, Kaniz F, Azmeri S. Management of Biliary Atresia: A Review. *Bangladesh J Child Health* 2015; 39(1):38-45
5. Schwarz KB, Haber BH, Rosenthal P, Mack CL, Moore J, Bove K, et al. Extrahepatic anomalies in infants with biliary atresia: results of a large prospective North American multicenter study. *Hepatology* 2013; 58:1724-31.
6. Dillon P, Belchis D, Tracy T, et al: Increased expression of intercellular adhesion molecules in biliary atresia. *A J P* 1994;145:263-267.
7. Yamamoto H, Yoshida M, Ikeda S, et al: Laparoscopic cholecystcholangiography in a patient with biliary atresia. *Surg Laparosc Endosc* 1994; 4:370-2.
8. Mowat AP, Davidson LL, Dick MC. Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of life. *Arch Dis Child* 1995;72:90-92.
9. Houwen RH, Zwierstra RP, Severijnen RSV, et al: Prognosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child* 1989; 64: 214-8.

10. Silveira TR, Salzano FM, Howard ER, et al: Congenital structural abnormalities in biliary atresia: evidence for etiopathogenic heterogeneity and therapeutic implications. *Acta Paediatr Scand* 1991;80: 1192-9.
11. Howard ER, MacLean G, Nio M, et al: Survival patterns in biliary atresia and comparison of quality of life of long-term survivors in Japan and England. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 892-7.
12. Ohi R, Kasai M, Mochizuki I, Ohkohchi N, et al: Surgical limitation for biliary atresia: Indication for liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1988; 24: 851-4.
13. Howard E, Koukoulis G, Mieli-Vergani G, Portmann B. Infantile liver giant cells: Immunohistological study of their proliferative state and possible mechanisms of formation. *Pediatr Devel Pathol* 1999;2: 353-9.
14. Iwami D, Ohi R, Nio M, et al: Abnormal distribution of nerve fibers in the liver of biliary atresia. *Tohoku J Exp Med* 1997;181:57-65.
15. Dimmick JE. Intrahepatic bile duct paucity and cytomegalovirus infection. *Pediatr Pathol* 1993;8:47-52.
16. Ho CW, Shioda K, Shirasaki K, et al: The pathogenesis of biliary atresia: a morphological study of the hepatobiliary system and the hepatic artery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16 :53-60.
17. Yamamoto H, Yoshida M, Ikeda S, et al: Laparoscopic cholecystcholangiography in a patient with biliary atresia. *Surg Laparosc Endosc* 1994; 4:370-2.
18. Hussain H, Howard ER, Mieli-Vergani G, et al: Jaundice at 14 days of age: exclude biliary atresia. *Arch Dis Child* 1991;66:1177-9.
19. McEvoy CF, Suchy FJ. Biliary tract disease in children. *Pediatr Clin N Am* 1996;43:75-98.
20. Shneider BL, Brown MB, Haber B, Whittington PF, Schwarz K, Squires R, et al. A multi-center study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2006; 148:467-74.
21. Lin JN, Wang KL, Chuang JH. The efficacy of Kasai operation for biliary atresia: A single institutional experience. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 704-6.
22. Lugo-Vicente HL. Biliary atresia: An overview. *Boletin Asociacion Medica de Puerto Rico* 1995; 87:147-53.
23. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, et al: Biliary atresia: Current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology* 1996;23:1682-92.
24. Altman RP. Biliary atresia. *Pediatr* 1981;68:896-8.
25. Volpert D, White F, Finegold MJ. Outcome of early hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:265-9.
26. Laurent J, Gauthier F, Bernard O, et al: Long-term outcome after surgery for biliary atresia. Study of 40 patients surviving for more than 10 years. *Gastroenterol* 1990;99:1793-97.
27. Chardot C, Buet C, Serinet MO, Golmard JL, Lachaux A, Roquelaure B, et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. *J Hepatol* 2013; 58:1209-17.
28. Houwen RH, Zwierstra RP, Severijnen RSV, et al: Prognosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child* 1989;64:214-8.
29. Fukui Y, Okada A, Kawahara H, et al: Vitamin A status in biliary atresia: intestinal absorption and liver storage retinol. *J Pediatr Surg* .1993;28:1502-4.

UDK 616-008.9-056.7:577.122  
DOI 10.7251/SCEPED1902023R  
COBISS-ID

REVIEW ARTICLE

## ALPHA-1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY

Nedeljko Radlović

*University of Belgrade - Faculty of Medicine, Serbia  
Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society, Serbia*

### Abstract

Alpha-1 antitrypsin deficiency is a relatively rare and clinically very heterogeneous autosomal recessive disorder of serpinopathy group. It occurs in all populations, but it is most common in individuals of European ancestry (1: 2000-5000), particularly of Northern European descent (1: 1600). Clinical manifestations of the disease are progressive degenerative and destructive changes in the liver and lungs, with other rare signs and symptoms. Despite the fact that the low serum levels of alpha-1 antitrypsin in the absence of hypoproteinemia and inflammation almost regularly indicate the presence of the disease, phenotyping or genotyping are required for a reliable diagnosis. The therapy is quite complex and depend on the type of deficit. The most common form of the disease requires the application of appropriate measures aimed at suppressing the development of pulmonary and hepatic lesions. Severe pulmonary disease requires aerosol or intravenous administration of alpha-1 antitrypsin, while the hepatic one requires adequate nutrition therapy. The only solution in patients with terminal liver and lung failure is transplantation of these organs. Liver and lung transplantation is the only curative option for patients with the end-stage lung and liver failure.

**Key words:** alpha-1 antitrypsin, deficiency, clinical manifestations, treatment

## DEFICIT ALFA-1 ANTITRIPSINA

Nedeljko Radlović

*Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija*

*Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva, Srbija*

### Sažetak

Deficit alfa-1 antitripsina je relativno retko i klinički veoma heterogeno autozomno recesivno oboljenje iz grupe serpinopatija. Javlja se u svim populacionim grupacijama, a najčešće kod naroda evropskog porekla (1:2000-5000), posebno severnoevropskog (1:1600). Klinički ispoljene oblike bolesti karakteriše progresivna destrukcija jetre i pluća, a ređe druge manifestacije. Iako nizak serumski nivo alfa-1 antitripsina u odsustvu hipoproteinemije i inflamacije gotovo redovno ukazuje na prisustvo bolesti, za pouzdanu dijagnozu je neophodna njegova fenotipizacija ili genotipizacija. Terapija bolesti je dosta kompleksna i zavisna od tipa deficita. Najčeći oblik bolesti zahteva primenu odgovarajućih mera usmerenih na supresiju progresije pulmonalnih i hepatičnih lezija. Teška forma plućne bolesti iziskuje aerosol ili intravensku primenu alfa-1 antitripsina, a hepatična adekvatan dijetetsko-terapijski tretman. Jedino rešenje kod bolesnika sa terminalnom insuficijencijom jetre i pluća je transplantacija ovih organa.

**Ključne reči:** alfa-1 antitripsin, deficit, kliničke manifestacije, tretman

Deficit alfa-1 antitripsina je relativno retko i klinički veoma heterogeno autozomno recesivno oboljenje iz grupe serpinopatija (1). Javlja se u svim populacionim grupacijama, a najčešće kod naroda evropskog porekla (1:2000-5000), posebno severnoevropskog (1:1600) (2-4). U skladu sa vrstom molekularnog defekta, klinički ispoljene oblike bolesti karakteriše progresivna destrukcija jetre i pluća, a retko nekrotizirajući panikulitis, rekurentni pankreatitis, IgA nefropatija, membranoproliferativni glomerulonefritis, sistemski vaskulitis, hemoragijski sindrom i druge manifestacije (4-7). Zbog varijabilne ekspresije i nespecifične simptomatologije, deficit alfa-1 antitripsina spada u red nisko identifikovanih oboljenja (3, 4, 6).

Alfa-1 antitripsin je glikoprotein molekulske težine 52 kDa iz familije serin proteaza inhibitora (serpin) sa posebnim afinitetom prema granulocitnoj elastazi (2, 6-8). Primarno nastaje u hepatocitima (~80%) iz kojih se pod uticajem proinflamatornih citokina eksportuje u krvotok gde čini 80% alfa-1 globulinske frakcije (2, 7). Spada u reaktante prva faze inflamacije sa cirkulacijskim poluživotom od 4-5 dana i osnovnom ulogom da neutralizacijom granulocitne elastaze suprimira autodestruktivno oštećenje tkiva, pre svega pluća, tokom različitih infektivnih i neinfektivnih zapaljenskih procesa (9). Sem protektivnog efekta, alfa-1 antitripsin je važan imunomodulator i induktor reparacije

tkiva (2). Manji deo alfa-1 antitripsina, primarno namenjen za lokalne potrebe, nastaje u makrofazima, monocitima, bronho-alveolarnom epitelu, enterocitima, kolonocitima, epitelu korneje i ćelijama pankreasa (2, 4, 7).

Alfa-1 antitropsin kodira SERPINA1 gen lociran na dugom kraku hromozoma 14 (14q31–32.3) (7). Do sada je otkriveno preko 120 varijacija ovog gena od kojih 80, u homozigotnom stanju ili međusobnoj kombinaciji, prati defektna ekspresija alfa-1 antitripsina (4, 6). Najčešći normalni alel, prisutan kod 95% evropske populacije je M, a deficitni S i potom Z (4). Ove dve mutacije, bilo u homozigotnom (PiZZ) ili heterozigotnom (PiZS) stanju, su odgovorne za oko 95% klinički ispoljenih oblika bolesti (2, 6, 8). F, Null, Siyama, Mmalton, Mduarte, Mprocida, Mheerlen, Mmineral springs, Mnichinan, Pduarte, Wbethesda Zaugsberg, Zbristol, Pittsburgh i druge patološke mutacije su mnogo ređe ili izuzetno retke (2, 4).

Patogenetsku osnovu najčešćeg kliničkog oblika bolesti čini defekt u hepatocitnoj ekspresiji alfa-1-antitripsina praćen oštećenjem jetre i/ili pluća, a ređe i drugih telesnih struktura (2). Promene u jetri nastaju usled intrahepatocitne retencije i polimerizacije alfa-1 antitripsina, a plućne i druge kao rezultat nedostatka njegovog protektivnog efekta, kao i regulatornog učešća u procesu inflamacije i reparacije tkiva (2). Intrahepatocitnu akumulaciju defektnog alfa-1 antitripsina, karakterističnu za PiZZ, kao i homozigotnu i heterozigotnu kombinaciju Mmalton, Mduarte, Pduarte i Siyama genotipova, posredstvom proinflamatornih citokina indukuje bilo koje zapaljensko oboljenje, posebno ako je praćeno visokom febrilnošću (1, 4). Sem odsustva protektivnog efekta alfa-1 antitripsina koji potiče iz jetre, akumulacija polimera alfa-1 antitripsina koji nastaje u alveolarnom epitelu u ovom tipu bolesti dovodi do nekontrolisane intracelularne aktivacije kaspaze-3 koja indukuje epitelnu apoptozu i time dodatno doprinosi destrukciji plućnog parenhima i razvoju emfizema (2). U drugim patološkim mutacijama, kao što su S, F, Psalt like, Null i Pittsburgh, hepatocitna retencija alfa-1 antitripsina izostaje, te se ispoljavaju samo ekstrahepatične manifestacije bolesti, u prvom slučaju zbog njegovog kratkog poluživota, u drugom i trećem zbog slabe aktivnosti, u četvrtom zbog kompletnog bloka u sintezi i u petom zbog antitrombinskog efekta (4). Pored toga, sreću se i različite kombinacije patoloških alela, kao što su ZNull, SZ, ZF, SF i druge, te u skladu sa tipom i stepenom njihove manjkavosti i veoma varijabilne kliničke manifestacije (2).

Posmatrano sa kliničkog aspekta, deficit alfa-1-antitripsina može biti simptomatski ili dugo, pa i trajno, asimptomatski (2). Kakva će biti njegova ekspresija zavisi od genotipa, ali i brojnih egzogenih činilaca, kao što su različita infektivna, toksična i druga oboljenja jetre i/ili pluća (6-8). Pored osnovnog genotipa i spoljašnjih činilaca, na stopu i stepen ekspresije bolesti verovatno utiču i druge genske varijacije (7). Znaci oštećenja jetre u homozigotnim ili kombinovanim mutacijama praćenim intrahepatocitnom retencijom alfa-1 antitropsina se sreću u svim životnim dobima, uključujući prve mesece po rođenju, a pluća obično posle 40. ili 50. godine (1, 2). Osnovu rane ekspresije bolesti čini progresivniolestazni sindrom koji se registruje kod 10-20% nosilaca PiZZ genotipa, odnosno kod 5-10% bolesnika sa sindromom neonatalnog hepatitisa (5). U 1-2% slučajeva bolest ima fulminantni tok, te deficit alfa-1 antitripsina predstavlja najčešće genetski uzrokovano oboljenje koje iziskuje transplantaciju jetre u detinjstvu (6, 10).



Potreba za transplantacijom jetre je dvostruko veća kod dečaka u odnosu na devojčice, što ukazuje da polna pripadnost ima bitno učešće u ekspresiji bolesti. U odrasloj dobi, a posebno u poznijim godinama, sem veće učestalosti bilijarne ciroze (20-40%) i portne hipertenzije i hepatične insuficijencije kao njenih komplikacija, kod nekih bolesnika se javlja hepatocelularni ili holangiocelularni karcinom (2, 4, 8). Plućnu komponentu bolesti, koja se, sem u slučajevima izloženosti duvanskom dimu ili aerozagadenju druge vrste, obično ispoljava u kasnijem adultnom dobu, karakteriše panacinusni emfizem, odnosno progredirajuća opstruktivno-restruktivna pneumopatija (2, 4). Izuzetak su Null homozigoti koji respiratorne smetnje manifestuju već u detinjstvu. Relativno česte posledice hroničnog plućnog oštećenja su bronhiektazije i rekurentni pneumotoraks, kao i povećan rizik od karcinoma pluća (2, 4).

Potvrda deficita alfa-1 antitripsina se zasniva na određivanju njegovog serumskog nivoa, fenotipizaciji i genotipizaciji (2). Normalna serumska vrednost alfa-1 antitripsina varira od 20-53  $\mu\text{mol/L}$  (1,5-3,5 g/L), pri čemu se patološkom, tj. neprotektivnom smatra nivo ispod 11  $\mu\text{mol/L}$  (0,57 g/L) (4). Pri tumačenju ovog nalaza treba imati u vidu činjenicu da njegova serumska koncentracija kod deficitnih osoba može biti normalna u stanjima inflamacije, odnosno kod nedeficitnih niska, u oboljenjima praćenim hipoproteinemijom, kao što su teška malnutricija, nefrotski sindrom, eksudativna enteropatija i druga. Takođe, treba uzeti u obzir i to da zadovoljavajući nivo alfa-1 antitripsina u serumu ne isključuje disfunkcionalni oblik bolesti. Otuda pouzdana dijagnoza ovog patološkog stanja iziskuje fenotipizaciju ili genotipizaciju alfa-1 antitripsina (2).

Lečenje deficita alfa-1 antitripsina je dosta ograničeno i zavisno od molekularnog tipa poremećaja. Tretman klinički klasičnog i najčešćeg oblika bolesti je primarno usmeren na prevenciju i adekvatno lečenje oboljenja jetre i pluća, kao i svih patoloških stanja koja po svojoj prirodi angažuju hiperprodukciju i time hepatičnu akumulaciju alfa-1 antitripsina (3). U tom smislu ovi bolesnici zahtevaju uslove života bez aktivnog i pasivnog pušenja i aerozagadenja, kao i revnosnu vakcinaciju, posebno protiv hepatitisa A i B, gripa, pneumokoka i pertusisa (3, 4, 6). Takođe, obezitet i konzumiranje alkohola doprinose kliničkoj ekspresiji bolesti. Prisustvo holestaznog sindroma zahteva odgovarajući režim ishrane, tj. redukciju dugolančanih zasićenih masnih kiselina uz kalorijsku kompenzaciju ugljenim hidratima i srednjelančanim trigliceridima, kao i optimalni dodatak esencijalnih masnih kiselina i liposolubilnih vitamina. Bolesnici sa teškom plućnom bolešću iziskuju intravensku ili lokalnu (aerosol) primenu alfa-1 antitripsina, dok je u stanjima terminalne hepatične i respiratorne insuficijencije jedino rešenje transplantacija ovih organa (1, 2, 4, 6-8). Istraživanja na polju genske terapije bolesti su, za sada, samo obećavajuća (2, 4, 6, 8).

Na kraju treba istaći značaj testiranja srodnika prvog reda bolesnika sa deficitom alfa-1 antitripsina, jer se blagovremenim otkrivanjem supkliničkih oblika bolesti i primenom odgovarajućih mera može bitno uticati na njenu progresiju (3, 5, 6).

**Literatura:**

1. Lomas DA. New therapeutic targets for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2018;5(4):233-43.
2. de Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med.* 2014;276(4):311-35.
3. Stoller JK. Detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13 Suppl 4:S317-25.
4. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3):246-59.
5. Radlović N, Leković Z, Radlović V, Simić D, Topić A, Ristić D, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency in children: clinical characteristics and diagnosis. *Srp Arh Celok Lek.* 2014;142(9-10):547-50.
6. Torres-Durán M, Lopez-Campos JL, Barrecheguren M, Miravittles M, Martinez-Delgado B, Castillo S, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):114.
7. Kelly E, Greene CM, Carroll TP, Carroll TP, McElvaney NG, O'Neill SJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med.* 2010;104(6):763-72.
8. Mitchell EL, Khan Z. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: Current approaches and future directions. *Curr Pathobiol Rep.* 2017;5(3):243-52.
9. Blanco I, Bueno P, Diego I, Pérez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Esquinas C, et al. Alpha-1 antitrypsin PiZ gene frequency and PiZZ genotype numbers worldwide: an update. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:561-9.
10. Khan Z. Pathogenesis of alpha-1 antitrypsin deficiency in the liver: new approaches to old questions. *J Liver Res Disord Ther.* 2016;2:00023.

UDK 616.83-005-053.4  
DOI 10.7251/SCEPED1902029J  
COBISS-ID

REVIEW ARTICLE

## KAWASAKI DISEASE

**Dragana Janić**

*University Children's Clinic, Belgrade, Serbia*

### **Introduction**

Kawasaki disease (KD) is an acute systemic vasculitis that mainly affects medium-sized vessels, occurring predominately in children under 5 years of age. (Hedrich et al., 2018). It is one of the most frequent types of systemic vasculitis in childhood (after Henoch- Schönlein purpura). The disease is named after Dr Tomisaku Kawasaki who gave the detailed description of 50 children experiencing this form of vasculitis (Kawasaki, 1967). The Main symptoms include a high fever, changes to the skin and mucous membranes, conjunctivitis, and cervical lymphadenopathy. Although the inflammation tends to affect all blood vessels throughout the body, this process is most pronounced in the damage to coronary arteries, which subsequently leads to the formation of coronary aneurysms resulting in serious cardiovascular sequelae.

Kawasaki disease affects boys more often than girls. The mean annual incidence rate of KD in Europe is 5-10 per 100,000 children under the age of 5 (Singh et al., 2015), while the incidence rate in Japan have reached a plateau at around 250 per 100,000 children (Makino et al., 2015).

## KAVASAKIJEVA BOLEST

Dragana Janić

Univerzitetna dečja klinika, Beograd, Srbija

### Uvod

Kavasakijeva bolest (KB) je akutni sistemski vaskulitis krvnih sudova srednjeg kalibra koji prevashodno pogađa decu uzrasta do 5 godina (Hedrich i sar., 2018). Reč je o jednom od najčešćih oblika vaskulitisa u dečjoj dobi (uz Henoh-Šenlajnovu purpuru). Oboljenje je dobilo ime po Tomakisuu Kavasakiju, koji je 1967. godine izvorno opisao pedesetoro dece s ovim oblikom vaskulitisa (Kawasaki, 1967). Glavne odlike KB su povišena telesna temperatura, promene na koži i sluzokožama, konjunktivitis i vratna limfadenopatija. Mada svi arterijski krvni sudovi u organizmu mogu da budu zahvaćeni zapaljenjskim procesom, oboljenje najčešće pogađa koronarne arterije, čijim oštećenjem može da izazove ozbiljne sekvele usled stvaranja aneurizme.

KB češće pogađa dečake nego devojčice. Prosečna incidencija u Evropi iznosi 5-10 na 100.000 dece uzrasta do 5 godina (Singh i sar., 2015), dok u Japanu dostiže oko 250 na 100.000 (Makino i sar., 2015).

### Etiologija i patogeneza

Etiologija KB je nepoznata i najverovatnije složena. Napori da se identifikuje infektivni uzročnik ostali su bez rezultata. Danas se u načelu smatra da ovo oboljenje nastaje usled specifičnih karakteristika imunskog odgovora na određeni mikroorganizam ili mikroorganizme kod posebno predisponiranih osoba (Nakamura, 2018). O genetičkoj komponenti etiologije svedoče grupisanje obolevanja u porodicama i upadljive razlike u geografskoj raspodeli incidencije (Dergun i sar., 2005). Studijama povezanosti u celokupnom genomu (*genome-wide association study*, GWAS) otkriveno je da polimorfizmi u mnogim genima (*FCGR2A*, *BLK*, *CD40*, *NAA-LADL2*, *ZFHX3*, *COPB2*, *ERAP1*, *IGH*, *SLC8A1*, MHC klase II) mogu da budu udruženi sa Kavasakijevom bolešću (Onouchi, 2018). Varijante gena za transformišući faktor rasta ( $TGF\beta$ ), njegov receptor ili komponente signalnog puta ( $TGF\beta2$ ,  $TGF\beta R2$ , *SMAD3*) su kod evropskih pacijenata obolelih od KB udružene s povećanim rizikom razvoja aneurizmi koronarnih arterija (Shimizu i sar., 2011), te se pretpostavlja da  $TGF\beta$  ima značajnu ulogu u imunopatogenezi arterijskih lezija. O potencijalnom infektivnom okidaču u nastanku KD, pak, svedoči zabeleženo sezonsko javljanje oboljenja i grupisanje incidencije u teritorijalne klastere (Kao i sar., 2008). Sumnja ponajpre pada na RNK viruse. Međutim,

pokušaji da se iz bioloških uzoraka pacijenata izoluje uzročni organizam ostali su bezuspešni (Rowley i sar., 1994), što bi posredno govorilo u prilog rasprostranjenom gledištu da KB nastaje usled izmenjenog individualnog imunskog odgovora na ubikvitarne mikroorganizme niske virulencije na terenu jake genetičke predispozicije. Druga mogućnost, koja se zasad ne može isključiti, glasila bi da je reč o primarnom autoinflamatornom oboljenju složene geneze.

S obzirom da je KB kod pojedine dece zabeležena nakon vakcinacije (posebno protiv rotavirusa), ispitivana je i potencijalna uloga vakcinacije kao okidača oboljenja. Uzročno-posledična veza, međutim, nije nađena u studijama odgovarajuće metodološke moći (Abrams i sar., 2015; Chang i Islam, 2018).

## Kliničke manifestacije i dijagnoza

KB uvek otpočinje visokom febrilnošću uz poremećaj opšteg stanja. U česte simptome spadaju generalizovana polimorfna ospa, eritem dlanova i tabana, obostrani serozni konjunktivitis, vratna limfadenopatija i zapaljenjske promene na sluzokožama (enantem) uz malinast jezik i ispucale usne (Burns i sar., 1991). Nekada se javljaju i prednji uveitis i artritis koji zahvata male zglobove, dok se u fazi oporavka viđaju perianalna i/ili periungvalna deskvamacija i brazde na noktima (Boove linije; Wang i sar., 2009). Dijagnostički kriterijumi za KB pobrojani su u tabeli 1. Međutim, svi simptomi i znaci Kavasakijeve bolesti ne moraju da budu prisutni u početku, te čak i do 36% pacijenata pri inicijalnom javljanju lekaru ne ispunjava navedene dijagnostičke kriterijume (Witt i sar., 1999; Hsieh i sar., 2002). Posebno zabrinjava zapažanje da je rizik da se razviju aneurizme koronarnih arterija uvećan kod pacijenata sa nepotpunom prezentacijom, te da je to neretko slučaj kod odojčadi.

U kliničkoj slici KB ponekad postoje i nespecifični simptomi (rinoreja, kašalj, mučnina, povraćanje, dijareja), što može da zavara pedijatra i oteža postavljanje dijagnoze (Baker i sar., 2009). U akutnoj fazi oboljenja, kod većine pacijenata postoji supklinički miokarditis, ali je pojava aritmija ili srčane insuficijencije retka (Dominguez i sar., 2008). U ređe manifestacije KB spadaju pankreatitis, uretritis i pareza facijalnog živca.

Ultrazvučni pregled srca obavezan je u dijagnostičkom ispitivanju deteta kod koga postoji sumnja na KB. Aneurizme na koronarnim arterijama razvijaju se tek nakon više nedelja ili meseci, ali se u akutnoj fazi otkriva zadebljanje njihovog zida, a neretko i perikardni izliv (Lega i sar., 2013). Rezultati laboratorijskih ispitivanja svedoče o akutnom sistemskom zapaljenju (povišena sedimentacija eritrocita, povišen nivo C-reaktivnog proteina). U krvnoj slici se zapažaju leukocitoza i, što je posebno indikativno, trombocitoza. Nivo albumina u plazmi je po pravilu niži od 3 g/dl, a vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) mogu da budu povišene. Tipično se uočavaju i biohemijski znaciolestaze (povišen nivo  $\gamma$ -glutamilttransferaze, hiperbilirubinemija). Pleocitoza u cerebrospinalnoj tečnosti susreće se kod oko trećine pacijenata sa KB (Tremoulet et al., 2011).

Ponekad, kao komplikacija KB, može da nastupi sindrom aktivacije makrofaga – jedan vid sekundarne hemofagocitne histiocitoze (HLH), u čijoj podlozi počiva nekon-

trolisano lučenje proinflamatornih citokina iz mononuklearnih fagocita („citokinska oluja“). Blagovremeno prepoznavanje ove komplikacije životno je važno, s obzirom da prognoza ponajpre zavisi od ranog započinjanja imunosupresivne terapije. S obzirom da između odlika HLH i kliničke slike KB postoji preklapanje, kao i da je nivo solubilnog receptora za interleukin 2 u plazmi (važnog dijagnostičkog markera HLH) po pravilu izrazito povišen kod dece sa KB (Barron i sar., 1990), u postavljanju dijagnoze sekundarne HLH veoma je korisno određivanje N-terminalnog pro-moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP), s obzirom na to da je njegov nivo znatno viši u slučaju HLH nego kod nekomplikovane KB (Choi i sar., 2018). Određivanje nivoa NT-BMP moglo bi da pomogne i u proceni rizika da se razviju aneurizme koronarnih arterija (Adjagba i sar., 2015).

## Diferencijalna dijagnoza

Najznačajnije mesto u diferencijalnoj dijagnozi KB zauzimaju virusne infekcije, poglavito izazvane Adenovirusima, Parvovirusima i Herpesvirusima (na prvom mestu Epstein-Barovim virusom). Egzantem i enantem kod malih boginja može da podseća na promene karakteristične za KB, što dobija na značaju u svetlu povratka epidemijskog javljanja ove nekada eliminisane virusne osipne groznice u našoj sredini. Preklapanje sa kliničkom slikom KB takođe postoji i kod šarlaha, a u razgraničavanju mogu da pomognu gnojni tonzilitis i nepostojanje konjunktivitisa (Cox i Sallis, 2008). Diferencijalnoj dijagnozi KB pripadaju i sistemska (auto)inflamatorna oboljenja, među kojima se ističe sistemski oblik juvenilnog reumatoidnog artritisa. I tu nepostojanje konjunktivitisa može da bude dragocena naznaka.

## Lečenje

Okosnicu lečenja KB čini intravensko davanje imunoglobulina (IVIG) u dozi od 2 g/kg (Lo i Newburger, 2018). Ukoliko se primeni u roku od 10 dana od nastupanja febrilnosti, terapija IVIG petostruko smanjuje rizik da se razviju aneurizme koronarnih arterija: sa oko 25% na oko 5% (Newburger i sar., 1986). Preporučuje se istovremeno davanje acetil-salicilne kiseline (ASA) u dozi 80-100 mg/kg/dan podeljeno u četiri doze. Po pravilu, nakon što je pacijent afebrilan 48-72 sata prelazi se na dozu održavanja (3-5 mg/kg/dan), koja se zatim daje 6-8 nedelja. Upotreba ASA u lečenju KB nedavno je dovedena u pitanje, s obzirom na pomanjkanje definitivnih dokaza da ovaj lek doprinosi smanjenju rizika nastanka komplikacija (Sakulchit i sar., 2017).

Kod oko 30% pacijenata izostaje odgovarajući odgovor na terapiju, te febrilnost traje i nakon 48-72 sata. Ti pacijenti imaju uvećan rizik koronarnih aneurizmi (Wallace i sar., 2000). Mnogi od njih odgovoriće na ponovljenu dozu IVIG. Ostale opcije za lečenje refrakterne KB obuhvataju pulsnu primenu glukokortikoida (Miura, 2018), ciklosporin A, rapamicin ili biološke (anticitokinske) agense, na prvom mestu antagoniste faktora ne-

kroze tumora (Newburger, 2017). Svi pobrojani agensi pokazali su učinak u pojedinim slučajevima, ali i dalje postoji problem pomanjkanja randomizovanih kliničkih studija odgovarajućeg obima koje bi omogućile obrazovanje čvrstih i ujednačenih preporuka za terapijski pristup kod refrakterne KB. Ipak se preporučuje da svi pacijenti kod kojih je srce zahvaćeno već na početku bolesti ili postoji kardiogeni šok pored IVIG i ASA obavezno dobiju i glukokortikoide (Eleftheriou i sar., 2014).

Kontrolni ultrazvučni pregled radi otkrivanja koronarnih aneurizmi obavezno je obaviti 4-6 nedelja nakon početka bolesti (McCrindle i sar., 2014). Pojedini autori preporučuju redovne preglede kardiologa na svakih 5 godina radi blagovremenog otkrivanja eventualnih patoloških promena vezanih za arterosklerozu, kao i savetovanje pacijenta u vezi sa ublažavanjem ili otklanjanjem faktora rizika vezanih za način života (Cheung i sar., 2004).

## Prognoza

Uz blagovremeno lečenje, aneurizme koronarnih arterija razvijaju se kod oko 5% dece koja prebole KB, dok ukupna stopa mortaliteta iznosi približno 0,1% (Nakamura i sar., 1998).

### *Tabela 1. Dijagnostički kriterijumi za Kawasakijevu bolest.*

(Prema: Newburger i sar., 2004).

Groznica nejasnog uzroka tokom 5 dana ili duže, plus četiri od navedenih pet kriterijuma:

- Obostrani konjunktivitis
- Promene na sluzokoži orofarinksa i/ili usne duplje
- Palmoplantarni eritem i/ili periungvalna deskvamacija
- Polimorfna ospa, pretežno na trupu, NE vezikularna
- Vratna limfadenopatija (barem jedan limfni čvor promera 1,5 cm ili veći)

Dijagnoza se može postaviti i nakon 4 dana ako su ispunjena najmanje 4 kriterijuma, naročito ako postoji crvenilo i otok šaka i stopala.

## Literatura:

1. Abrams JY, Weintraub ES, Baggs JM, McCarthy NL, Schonberger LB, Lee GM. Childhood vaccines and Kawasaki disease, Vaccine Safety Datalink, 1996-2006. *Vaccine* 2015; 33(2):382-7. Doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.044.
2. Adjagba PM, Desjardins L, Fournier A, Spigelblatt L, Montigny M, Dahdah N. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute Kawasaki disease correlates with coronary artery involvement. *Cardiol Young* 2015; 25(7):1311-8. Doi: 10.1017/S1047951114002431.

3. Baker AL, Lu M, Minich LL, Atz AM, Klein GL, Korsin R. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2009; 154(4):592-595.e2. Doi: 10.1016/j.jpeds.2008.10.006.
4. Barron KS, Montalvo JF, Joseph AK, Hilario MO, Saadeh C, Giannini EH, et al. Soluble interleukin-2 receptors in children with Kawasaki syndrome. *Arthritis Rheum*. 1990; 33(9):1371-7.
5. Burns JC, Mason WH, Glode MP, Shulman ST, Mellish ME, Meissner C, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *J Pediatr* 1991; 118(5):680-6.
6. Chang A, Islam S. Kawasaki disease and vasculitis associated with immunization. *Pediatr Int*. 2018; 60(7):613-617. Doi: 10.1111/ped.13590.
7. Cheung YF, Yung TC, Tam SC, Ho MH, Chau AK. Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease: implications for premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(1):120-4.
8. Choi JE, Kwak Y, Huh JW, Yoo S, Ryu KH, Sohn S, et al. Differentiation between incomplete Kawasaki disease and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis following Kawasaki disease using N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Korean J Pediatr* 2018; 61(5):167-173. Doi: 10.3345/kjp.2018.61.5.167.
9. Cox JR, Sallis RE. Recognition of Kawasaki disease. *Perm J*. 2009; 13(1):57-61.
10. Dergun M, Kao A, Hauger SB, Newburger JW, Burns JC. Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159(9):876-81.
11. Dominguez SR, Friedman K, Seewald R, Anderson MS, Willis L, Glode MP. Kawasaki disease in a pediatric intensive care unit: a case-control study. *Pediatrics* 2008; 122(4):e786-90. Doi: 10.1542/peds.2008-1275.
12. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014; 99(1):74-83. Doi: 10.1136/archdischild-2012-302841.
13. Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. Kawasaki disease. *Front Pediatr*. 2018; 6:198. Doi: 10.3389/fped.2018.00198.
14. Hsieh YC, Wu MH, Wang JK, Lee PI, Lee CY, Huang LM. Clinical features of atypical Kawasaki disease. *J Microbiol Immunol Infect*. 2002; 35(1):57-60.
15. Kao AS, Getis A, Brodine S, Burns JC. Spatial and temporal clustering of Kawasaki syndrome cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(11):981-5. Doi: 10.1097/INF.0b013e31817acf4f.
16. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967; 16(3):178-222.
17. Lega JC, Bozio A, Cimaz R, Veyrier M, Floret D, Ducreux X. Extracoronary echocardiographic findings as predictors of coronary artery lesions in the initial phase of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2013; 98(2):97-102. Doi: 10.1136/archdischild-2011-301256.
18. Lo MS, Newburger JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018; 21(1):64-69. Doi: 10.1111/1756-185X.13220.
19. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol* 2015; 25(3):239-45. Doi: 10.2188/jea.JE20140089.
20. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135(17):e927-e999. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.



21. Miura M. Role of glucocorticoids in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018; 21(1):70-75. Doi: 10.1111/1756-185X.13209.
22. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Eng J Med.* 1986; 315(6):341-7.
23. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114(6):1708-33.
24. Newburger JW. Kawasaki disease: medical therapies. *Congenit Heart Dis* 2017; 12(5):641-643. Doi: 10.1111/chd.12502.
25. Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H. Cardiac sequelae in recurrent cases of Kawasaki disease: a comparison between the initial episode of the disease and the recurrence in the same patients. *Pediatrics* 1998; 102(2):E66.
26. Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis* 2018; 21(1):16-19. Doi: 10.1111/1756-185X.13211.
27. Onouchi Y. The genetics of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 21(1):26-30. Doi: 10.1111/1756-185X.13218.
28. Rowley AH, Wolinsky SM, Relman DA, Sambol SP, Sullivan J, Terai M, et al. Search for highly conserved viral and bacterial nucleic acid sequences corresponding to an etiologic agent of Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 1994; 36(5):567-71.
29. Sakulchit T, Benseler SM, Goldman RD. Acetylsalicylic acid for children with Kawasaki disease. *Can Fam Physician* 2017;63(8):607-609.
30. Shimizu C, Jain S, Davila S, Hibberd ML, Lin KO, Molkara D, et al. Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011; 4(1):16-25. Doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.940858.
31. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child.* 2015; 100(11):1084-8. Doi: 10.1136/archdischild-2014-307536.
32. Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, Sun X, Sato Y, Burns JC. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(12):1022-6. Doi: 10.1097/INF.0b013e31822d4f56.
33. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous immunoglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000; 105(6):E78.
34. Wang S, Best BM, Burns JC. Periungual desquamation in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28(6):538-9. Doi: 10.1097/INF.0b013e3181945984.
35. Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, Young PC. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Pediatrics* 1999; 104(1):e10.

UDK 616.155.194-053.6-039.71  
DOI 10.7251/SCEPED1902038P  
COBISS-ID

REVIEW ARTICLE

## IRON DEFICIENCY ANEMIA IN ADOLESCENCE

**Jelica Predojević Samardžić**

*Children's Hospital, University Clinical Centre of Republic Srpska  
Medical Faculty, University of Banjaluka*

Iron deficiency anemia (IDA) is the most common health problem that affects infants and young children worldwide. According to the World Health Organization, the global prevalence of Iron deficiency anemia was 32.9% (1). There is an increase in the need for iron among the adolescent population and they are more likely to have low iron stores and sideropenic anemia, which is often unrecognized and/or detected later in life. When the symptoms occur, they are caused primarily by anemia and may include weakness, headache, irritability, different types of fatigue as well as exhaustion occurring after strong physical effort. Furthermore, long-term iron deficiency can lead to impaired cognitive functions, learning capacity and reduced ability to concentrate. The symptoms develop gradually and may go unnoticed over a long period of time. The manifestation of iron deficiency occurs in several stages and is characterized by a progressive form of anemia. Risk factors for the development of sideropenia and then IDA include: an increase in muscle and total body weight and an increase in hemoglobin mass, the loss of blood through heavy menstrual bleeding, malnutrition, intense physical activity, vegetarian diets, obesity, infection with *Helicobacter pylori* bacteria as well as chronic diseases. Criteria for anemia in children depend on their age and for adolescents are: Girls: 12 years and older: ferritin <15 µgr/L i hemoglobin <12 g/dL; Boys: 12 to 15 years: ferritin <15 µgr/L i hemoglobin <12 g/dL Boys: 15 years and older: ferritin <15 µgr /L i hemoglobin <13 g/dL.

Adolescents should be screened at least once a year for iron deficiency and if any of the risk factors are diagnosed, laboratory tests should be performed. Follow-up is very important to confirm the diagnosis and should start at the age of 12 (puberty), and be repeated annually for the next five years. This is especially important for adolescent girls between the ages of 12 and 15, as they often have anemia due to monthly blood loss through menstruation, but there is also a significant number of adolescents who have suboptimal dietary iron intake. The recommended therapeutic dose for adolescents varies from 65 mg to 130 mg of elemental iron per day.

Key words: iron deficiency anemia, syderopenia, adolescence

## SIDEROPENIJSKA ANEMIJA U ADOLESCENCIJI

Jelica Predojević Samardžić

*Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske  
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci*

Sideropenijska anemija je najčešći zdravstveni problem dojenčadi i male djece u cijelom svijetu. Globalna prevalencija sideropenijske anemije prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji iznosi 32,9% (1). Adolescencija je vrijeme povećanih potreba za željezom i adolescenti imaju često neprepoznatu i/ili kasno otkrivenu sideropenijsku anemiju. Kada se pojave simptomi, oni su uzrokovani prvenstveno anemijom i uključuju slabost, glavobolju, razdražljivost i različit stepen umora te brzo zamaranje u fizičkom naporu. Osim toga, dugotrajni manjak željeza može narušiti kognitivnu funkciju, koncentraciju i sposobnost učenja. Simptomi se razvijaju postupno i dugo se zanemaruju. Laboratorijske manifestacije nedostatka željeza javljaju se u nekoliko faza i karakteriše ih progresivno nastajanje anemije. Faktori rizika za razvoj sideropenije a potom i sideropenijske anemije su: povećanje mišićne i ukupne tjelesne mase te povećanje volumena krvi, obilni menstrualni gubici krvi, pothranjenost, teški tjelesni naponi, vegetarijanska prehrana ali i pretilost i infekcija s *Helicobacter pylori* kao i hronične bolesti. Kriteriji za anemiju zavise od životne dobi i za adolescente iznose: djevojčice: 12 godina i starije: feritin <15 µgr/L i hemoglobin <12 g/dL; a za dječake: od 12 do 15 godina: feritin <15 µgr/L i hemoglobin <12 g/dL a za dječake koji su 15 godina i stariji: feritin <15 µgr /L i hemoglobin <13 g/dL.

Adolescenti trebaju biti ispitani najmanje jednom godišnje na faktore rizika za nedostatak željeza i ako se utvrdi da postoje neki od faktora rizika, potrebno je provesti laboratorijsko ispitivanje. Praćenje u adolescenciji treba početi sa 12 godina (pubertet) i ponavljati jedan put godišnje u sljedećih pet godina. Ovo je posebno važno za djevojčice-adolescentkinje u dobi od 12 do 15 godina jer imaju često anemiju zbog većeg gubitka krvi u toku mjesečnog ciklusa, a značajan broj adolescenata ima i suboptimalni unos željeza prehranom. Preporučena terapijska doza za adolescente je od 65 do 130 mg elementarnog željeza dnevno.

Key words: sideropenijska anemija, sideropenija, adolescencija

### Uvod

Nedostatak željeza je najčešći nutritivni deficit u prehrani djece, od rođenja do 18 godine. Globalna prevalencija sideropenijske anemije (u daljnjem tekstu SA) u 2010. godini u svijetu iznosila je 32,9 %, s najvećom učestalošću kod djece do pet godina. I

ako je najveća učestalost deficita željeza i SA kod manje djece, često se previđa da je adolescencija vrijeme povećanih potreba za željezom i da adolescenti često imaju neprepoznatu sideropeniju i kasno otkrivenu SA.

**Adolescencija** je razdoblje razvoja i odrastanja čovjeka. Označava prelaz iz djetinjstva u svijet odraslih i uobičajeno traje od 13-te do 20-te godine života. Ta životna faza se odlikuje konsolidovanjem mentalnog života, kristalizacijom stavova i mišljenja, a posebno racionalnim mentalnim sazrijevanjem i mnogobrojnim tjelesnim promjenama. Adolescencija je vrijeme povećanih potreba za željezom zbog povećanja volumena krvi i povećanja mišićne mase. Mlade djevojke su u posebnoj opasnosti od pojave nedostatka željeza zbog menstrualnog gubitka krvi. Osim toga, u opasnosti su i adolescenti koji ograničavaju unos mesnih proizvoda ili provode različite dijetske režime zbog *fit* izgleda. Manjak željeza utiče i na fizičku izdržljivost i na kognitivne performanse kod adolescenata.

## Definicija

Manjak željeza odnosi se na stanje u kojem nema dovoljno ukupnog tjelesnog željeza za održavanje normalnih fizioloških funkcija, što se ponekad definiše nivom serumskog feritina  $<15 \mu\text{g/L}$  kod djece sa pet i više godina [1]. Anemija se definiše kao koncentracija hemoglobina koja je za dvije standardne devijacije (SD) ili više ispod srednje vrijednosti za zdravu populaciju istog pola i dobi. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) koristi sljedeće pragove hemoglobina za definisanje anemije u adolescenata [2]:

- Djevojčice: mlađe od 12 godina hemoglobin  $<12 \text{g/dL}$  a za pretile djevojčice: hemoglobin  $<11 \text{g/dL}$ ,
- Dječaci od 12 do 15 godina: hemoglobin  $<12 \text{g/dL}$ , a 15 godina i stariji: hemoglobin  $<13 \text{g/dL}$

Vrlo često se ipak u definiciji sideropenijske anemije koriste 2 kriterija ? hemoglobin i feritin pa prema tome, anemija zbog nedostatka željeza u adolescenata može se definisati sljedećim vrijednostima:

- Djevojke: 12 godina i starije: feritin  $<15 \mu\text{g/L}$ , a hemoglobin  $<12 \text{g/dL}$  a za pretile adolescentkinje: feritin  $<15 \mu\text{g/L}$  i hemoglobin  $<11 \text{g/dL}$  (trudnica)
- Dječaci ; od 12 do 15 godina: feritin  $<15 \mu\text{g/L}$ , a hemoglobin  $<12 \text{g/dL}$  a za dječake 15 godina i stariji: feritin  $<15 \mu\text{g/L}$ , a hemoglobin  $<13 \text{g/dL}$

Ove vrijednosti su uobičajene, ali nisu univerzalno korištene; neki stručnjaci koriste veće feritinske granične vrijednosti za definisanje SA-e. Opseg ispitivanja koji je potreban da bi se utvrdilo da li je anemija posljedica nedostatka željeza zavisi od vjerovatnosti SA u populaciji određenog regiona i o kliničkim karakteristikama pojedinog pacijenta, što znači da u područjima gdje je SA česta i vjerovatnost njene pojave je velika, potrebna laboratorijska ispitivanja su manja, i obrnuto, u zemljama i regionima sa malom incidencijom SA opseg laboratorijskih ispitivanja za postavljanje dijagnoze SA je veći.

## Epidemiologija

Globalno gledano, anemija zbog nedostatka željeza (SA) vodeći je uzrok obolijevanja kod više od 600 miliona djece i adolescenata širom svijeta u 2013. godini [3]. U Sjedinjenim Državama SA je prisutna kod 9 do 16% adolescentkinja dok je kod adolescenata prisutna u manje od 1% [4]. Studije u drugim zemljama otkrile su višu stopu nedostatka željeza i u muških i ženskih adolescenata [5,6]. Neke od varijacija u incidenciji SA širom svijeta primijećene su u različitim studijama i povezane su s neujednačenim stavovima za normalne, odnosno snižene vrijednosti hemoglobina i feritina.

## Rizične grupe

Faktori za nastanak sideropenije u adolescenata kao i razvoj SA su: hronična bolest, veliki menstrualni gubitak krvi (> 80 ml/mjesečno), bilo kakav gastrointestinalni ili drugi gubitak krvi, niska tjelesna težina ili pothranjenost ili ranije postojanje dijagnoze anemije nedostatka željeza (tabela 1). Adolescenti s bilo kojim od ovih faktora rizika trebali bi biti pod ljekarskim i laboratorijskim nadzorom (KKS) [7,8].

**Tabela 1. Faktori rizika za deficit željeza u adolescenciji**

<b>Glavni faktori rizika</b>
Obilna menstrualna krvarenja
Mršavost i pothranjenost
Primjena alternativnih dijetnih režima (vegeterijanstvo npr)
Raniji podatak o sideropenijskoj anemiji
Dobrovoljno davalaštvo krvi*
<b>Sporedni i rjeđi faktori rizika</b>
Ženski pol
Hronične upalne bolesti
Iscrpljujuće sportke aktivnosti
Period brzog rasta

Adolescenti s prekomjernom težinom imaju povećani rizik od nedostatka željeza i trebaju biti pod nadzorom. [9,10]. U studiji Nead-a i saradnika iz 2004. godine učestalost nedostatka željeza bila je 2,1% među djecom sa normalnom težinom i 5,5% među pretilom djecom [10]. Pretilost je bila faktor rizika za anemiju nedostatka željeza i kod dječaka i kod djevojčica, ali stope su bile približno tri puta veće kod ženskog pola. Etiologija anemije kod pretilih pojedinaca nije sigurna, ali je najvjerovatnije povezana sa nekvalitetnom ishranom ili povećanim potrebama za željezom u odnosu na tjelesnu težinu [9,10]. Sportisti-adolescenti, posebno oni koji imaju iscrpljujuće treninge-treninge izdržljivosti, kao i vegeterijanci ili/i adolescentkinje sa obilnim menstrualnim ciklusima su izloženi većem riziku od sideropenije i svakako bi trebali pregledati KKS prije odobrenja za bavljenje sportom [11-13]. Oni mogu ispoljiti manju toleranciju na fizički napor ali mogu biti i bez simptoma.

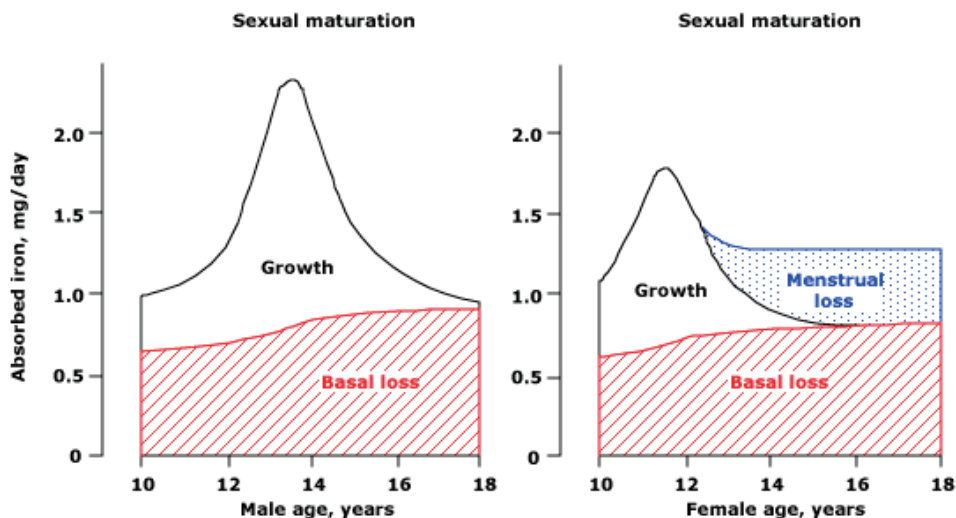
## Potrebe za željezom u toku adolescencije

Preporučeni dnevni unos (RDA) za elementarno željezo procjenjuje se na osnovu potreba za apsorbovanim željezom, udjelu željeza iz hrane koje se apsorbuje i procijenjenim gubicima željeza (npr. zbog menstrualnog ciklusa). Zbog povećanja tjelesne mase i mase hemoglobina znatan broj adolescenata ima veće dnevne potrebe za željezom. Preporučeni dnevni unos za željezo tokom adolescencije je [14]:

- U dobi od 9 do 13 godina: 8 mg za dječake i djevojčice
- U dobi od 14 do 18 godina: 11 mg za adolescente i 15 mg za adolescentkinje

Ispitivanja ishrane koje je provedeno među adolescentima širom Evrope otkrilo je da je prosječna potrošnja željeza 13,8 mg/dan među muškim adolescentima, a 11 mg/dan među adolescentkinjama [15]. Većina adolescenata (72,4%) zadovoljila je procijenjeni prosječni zahtjev za unosom željeza dok je taj procenat značajno manji kod adolescentkinja samo 13,7%. Zahtjevi za apsorbovanim željezom znatno su niži od prehrambenih potreba zbog niske apsorpcije dijetalnog željeza. U dječaka se zahtjevi za apsorbovanim željezom povećavaju s približno 1 mg/dan prije puberteta do približno 2,5 mg dan tokom puberteta (slika 1) To povećanje je zbog porasta volumena krvi u adolescenciji, ali i zbog povećanja koncentracije hemoglobina. Na kraju adolescencije potreba za željezom se smanjuje na prethodni nivo od 1 mg/dan [16]. Podaci iz studije u kojoj su korištene izotopske metode sugerišu da je prosječna dnevna potreba za željezom u hrani oko 1,46 mg/dan tokom adolescencije [17].

Slika 2. Potrebe za željezom u adolescenciji kod adolescenata i adolescentkinja



Iz: Dallman, PR. Changing iron needs from birth through adolescence. In: Nutritional anemias, Fomon, SJ, Zlotkin, S (Ed), Nestle Nutrition Workshop Series, vol 30, Nestec, Ltd. Vevey/Raven Press, Ltd, New York 1992. p. 34.

U djevojčica, najviša potreba za apsorbovanim željezom dostiže maksimum od otprilike 1,15 do 1,5 mg dnevno tokom puberteta i ostaje na oko 1,3 mg dnevno nakon puberteta da bi se nadomjestio menstrualni gubitak krvi (slika 1). Međutim postoje velike varijacije u gubitku željeza putem ciklusa; oko 20% djevojčaka zahtijeva 2 mg ili više željeza dnevno.

## Faza sideropenije

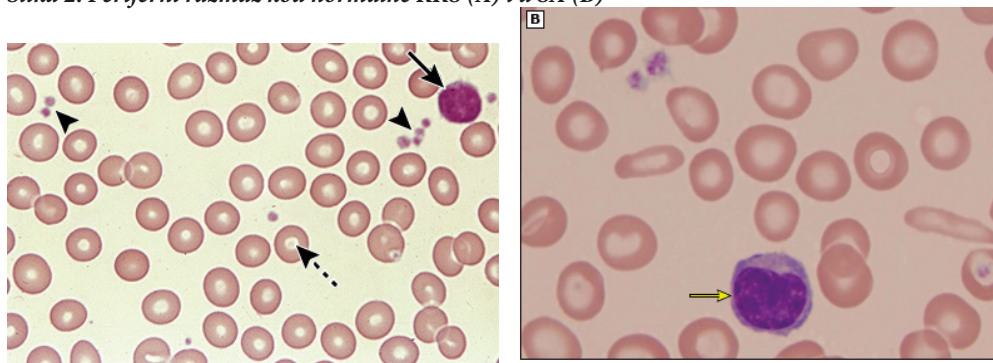
Laboratorijske manifestacije sideropenije javljaju se u nekoliko faza (tabela 2) [18-21]. One se definišu stepenom iscrpljenosti najprije zaliha željeza, a potom i željeza dostupnog za sintezu hemoglobina [22]. Na kraju, nedostatak željeza i hemoglobina je toliko ozbiljan da dolazi do stvaranja hipohromnih i mikrocitnih eritrocita [18,20]. U prvoj fazi zalihe željeza mogu se potpuno isprazniti, a da ne izazovu anemiju. (npr. kod akutnog gubitka krvi ili brzog tjelesnog rasta adolescenata). Nakon što se ove zalihe isprazne, željezo je i dalje prisutno u tijelu unutar *labilne* rezerve željeza (recikliranje Fe iz raspadnutih eritrocita) koja se upotrebljava za normalnu sintezu hemoglobina, ali je sada pacijent *ranjiv* na razvoj anemije ukoliko nastanu daljnji gubici željeza. U tablici 2 prikazano je *napredovanje u nedostatku Fe* od normalnog stanja preko sideropenije do teške anemije kroz praćenje laboratorijskih nalaza. Smanjeni serumski ferritin i odsutno željezo iz koštane srži su najranije promjene, nakon čega slijedi smanjenje zasićenja transferinom.

**Tabela 2. Laboratorijski nalazi u toku razvoja sideropenijske anemije**

	Normalne vr.	Sideropenija	Blaga SA	Teška SA
Hemoglobin	Normalne vr za dob	Normalne vr. za dob	9 to 12 g/dL	6 to 7 g/dL
Izgled i veličina eritrocita	Normalna	Normalna	Normalni ili blaga hipohromija (blago snižen MCHC)	Microcitoza (snižen MCV) i hipohromia (snižen MCHC)
Serumski ferritin µg/L	40 to 200	<40	<20	<10
Fe u serumu microM/L	10.7 to 26.7)	10.7 to 26.7	<10.7	<7.1
TIBC; transferrin	300 to 360 mcg/dL (53.7 to 64.4 microM/L)	300 to 390 mcg/dL (53.7 to 69.8 microM/L)	350 to 400 mcg/dL (62.6 to 71.6 microM/L)	>410 mcg/dL (>73.4 microM/L)
Saturacija transferina (Fe/TIBC)	20 to 50%	20%	<15%	<10%
Koštana srž-bojenje na Fe	Adekvatna	<b>Fe odsutno</b>	<b>Fe odsutno</b>	<b>Fe odsutno</b>
Eritrocitni Zn protoporfirin, ng/mL Er	30 to 70	30 to 70	>100	100 to 200

Nivo serumskog željeza se ne može koristiti kao parametar u dijagnozi anemije jer podliježe dnevnim varijacijama, može pokazati lažno visoke vrijednosti nakon obilnog mesnog obroka ili je povišen u slučaju hronične bolesti. Serumski feritin se može povećati i drugim stanjima kao što su akutna upala, bolest jetre i idiopatska plućna hemosideroza. Bojenje koštane srži na željezo kao i određivanje Zn protoporfirina u eritrocitima se ne koriste u rutinskoj dijagnostici SA. Dodatni gubici željeza uzrokuju eritropoezu sa nedovoljnom količinom željeza, što rezultira produkcijom eritrocita sa malim MCV-om i niskim ekvivalentom Hb u retikulocitima. Konačno, nedostatak Fe rezultira klasičnom hipohromnom i mikrocitnom anemijom, sa smanjenjem koncentracije hemoglobina kao krajnjim pokazateljem nedostatka željeza (slika 2). Koncentracija eritropoetina (EPO) je povišena kod SA, ali se apsolutni broj retikulocita obično se ne povećava, jer manjak željeza postaje ograničavajući za eritropoezu.

Slika 2. Periferni razmaz kod normalne KKS (A) i u SA (B)



## Klinička slika

Mnogi adolescenti s sideropenijom su asimptomatski ili imaju neprepoznate ili nespecifične simptome i otkrivaju se slučajno prilikom izvođenja rutinske KKS u kojoj nalazimo niske vrijednosti hemoglobina a u serumu snižene vrijednosti feritina. Simptomi, uzrokovani anemijom su slabost i malaksalost, glavobolja, razdražljivost, slab apetit, sinkopa i/ili različit stepen umora i nepodnošenje fizičkog napora. Pacijenti mogu takođe ispoljiti simptome *pika*. Povezanost između simptoma i težine SA nije dobro proučena. Generalno, simptomi nisu pouzdan prediktor ozbiljnosti nedostatka željeza unutar populacije, jer se SA razvija postepeno, a simptomi variraju. Kod vrlo teške anemije simptomi su tahikardija, slabost, glavobolja ili sinkopa. Sideropenija (manjak željeza bez anemije) može biti povezana sa kliničkim simptomima kao što su umor, smanjenje kognitivne funkcije, sindrom nemirnih nogu i pika [7].

Kognitivna funkcija: manjak željeza može oslabiti kognitivne funkcije kod adolescenta. Ovo je oštećenje dokazano je u studiji u kojoj je 81 adolescentkinji sa sideropenijom (feritin  $\leq 12 \mu\text{g/L}$  i normalnim hemoglobinom) nasumično davano oralno  $\text{FeSO}_4$  (130 mg elementarnog željeza dva puta dnevno) ili placebo tokom osam sedmica [23].



Djevojke koje su primale željezo pokazale su porast serumskog feritina (27,3 naspram 12,1  $\mu\text{g/L}$  u grupi koja je primala placebo) i pokazale su značajno bolje rezultate na testu verbalnog učenja i pamćenja. U drugom randomiziranom ispitivanju adolescentkinje koje su unosile Fe u poređenju s kontrolnom grupom ispoljile su bolju koncentraciju u školi i bolje raspoloženje [25]. Podaci iz Nacionalne ankete o zdravlju i prehrani (NHANES) III (1988-1994) pokazali su da djeca s nedostatkom željeza, sa i bez anemije, imaju niže prosječne rezultate u matematici u odnosu na vršnjake sa normalnim statusom Fe [26].

Fizički rad i umor: SA smanjuje sposobnost vježbanja kod adolescenata; sličan učinak kao i lako zamaranje može se primijetiti i kod izolovane sideropenije [27,28,29].

Pika i pagofagija: pika je potreba da se jedu nejestive materije. S nedostatkom željeza povezani su različiti oblici pike, uključujući *jedenje* gline ili prljavštine, kamenja, skroba, krede, sapuna, papira, kartona ili sirove riže [30]. Pagofagija, ili pika za led, posebno je česta i prilično specifična za stanje nedostatka željeza [31,32]. Treba je razlikovati od pike kod djece s intelektualnim teškoćama ili autizmom [33]. Povezanost pike s težinom nedostatka željeza nije dobro proučena. Međutim, za pacijente koji prijavljuju da imaju piku s SA, takvi se simptomi mogu upotrijebiti kao *rani znak upozorenja* za SA. Povremena manifestacija nedostatka željeza je izlučivanje crvene mokraće prilikom jedenja cvekle [34]. Ovaj nalaz je uzrokovan povećanom crijevnom apsorpcijom i naknadnim izlučivanjem crvenkastog pigmenta betalaina (betanina) i u literaturi je poznata pod nazivo *betaturija* od engleskog naziva za cveklu.

Sindrom nemirnih nogu: za sindrom nemirnih nogu karakterističan je neugodan nagon za pomicanjem nogu koji se javlja tokom razdoblja neaktivnosti, posebno u večernjim satima, a privremeno se olakšava pokretom. Sindrom je povezan s niskim zalihamo željeza i često reaguje pozitivno na nadoknadu željeza.

## Dijagnoza

Svi stručnjaci su saglasni sa preporukom da je potrebno detektovati adolescente sa faktorima rizika za nedostatak željeza. Međutim, postoje neslaganja u primjeni univerzalnog skrininga na SA i sideropeniju svih adolescenata bez obzira na faktore rizika kao i o vremenu kada bi trebalo raditi skrining [6,23]. Američka akademija za pedijatriju (AAP) preporučuje godišnje procjenjivanje faktora rizika za nedostatak željeza kod svih adolescenata, nakon čega slijedi laboratorijski pregled KKS kod onih sa pozitivnim faktorima rizika [8,35]. Ovo se smatra racionalnim pristupom koji treba primijeniti i u našoj sredini ali mi pored toga savjetujemo izvođenje 1 rutinske KKS svake dvije godine u periodu adolescencije. Adolescentkinje trebaju biti, zbog češće SA pod rigoroznijom kontrolom [35]. Ove preporuke su u skladu s preporukama AAP-a. Predlažemo univerzalni laboratorijski pregled za adolescentkinje zbog visoke učestalosti nedostatka željeza u ovoj populaciji a takođe i zbog toga što većina njih ima barem jedan faktor rizika (npr. mali unos željeza u prehrani, obilne menstrualne gubitke krvi ili prenisuku tjelesnu težinu). [36].

I ako je samo mjerenje hemoglobina dovoljno za dijagnozu SA (koja je definisana kao nivo hemoglobina  $<12$  g/dL za djevojčice, ili  $<13$  g/dL za dječake) [35], istovremeno nije dobar i osjetljiv pokazatelj za postojanje sideropenije, kao uvoda u SA. [37].

Zato se preporučuje skrining s KKS koja uključuje i eritrocitne parametre kao što su MCV (srednji volumen eritrocita) i RDW (mjera varijabilnosti u veličini eritrocita), koji pomažu u procjeni nedostatka željeza. Mjerenje serumskog feritina olakšava dijagnozu i otkriva adolescente koji imaju sideropeniju bez anemije ali se ipak ne preporučuje u rutinskoj praksi, ponajviše iz ekonomskih razloga. [38].

Dakle, dijagnoza SA je jednostavna, za postavljanje radne dijagnoze dovoljna je uz dobru amanezu i kl. pregled KKS sa eritrocitnim parametrima, a konačna potvrda dijagnoze SA se dobija kada se dobije i pozitivan odgovor na terapiju željezom ? a to je porast Hb i normalizacija feritina.

Sideropenija se prepoznaje po niskoj vrijednosti feritina u serumu ispod  $15 \mu\text{g/L}$ . Manjak željeza povezan je s štetnim učincima po organizam adolescenta, bez obzira da li u početnoj fazi ispoljava simptome ili ne i stav je da ga treba liječiti. Nizak serumski feritin uvijek je u korelaciji s nedostatkom željeza, ali normalan ili povišeni feritin ne isključuje nedostatak željeza jer je feritin reaktant akutne faze, i nivo mu se povećava u bolestima jetre, upali ili malignitetu. Dakle, adolescent s nedostatkom željeza i akutnom infekcijom ili hroničnom upalom može imati *lažno* normalnu koncentraciju feritina.

Čak i blage sideropenije (Feritin  $<50 \mu\text{g/L}$ ) također mogu biti povezane s nepodnošljivošću tjelesnog napora, umorom, nemirnim nogama i drugim neurološkim simptomima pa i poremećajima spavanja. Pacijenti s tim karakteristikama mogu imati koristi od dodavanja željeza čak i ako nisu anemični, mada ti podaci za ovu populaciju nisu u potpunosti potvrđeni [39-45]. Dijagnoza anemije zbog nedostatka željeza (SA) se može postaviti na osnovu niskog serumskog feritina u kombinaciji s niskom koncentracijom hemoglobina. SA je tipično mikrocitna i hipokromna, s anizocitozom (MCV  $<80$ , i RDW  $> 17$ ) i daje tipičnu sliku u razmazu periferne krvi (slika 2). Promjer normalnog eritrocita odgovara približno promjeru jezgre malog limfocita uz centralno prosvjetljenje koje odgovara trećini promjera. U perifernom razmazu kod SA nalaze se sitni, mali i blijedi eritrociti. Ako se sumnja na drugi uzrok anemije, poput anemije hronične bolesti, gubitka krvi u gastrointestinalnom traktu ili porodične anamneze talasemije potrebna je daljnja obrada. Dijagnoza SA se potvrđuje provođenjem terapije željezom i dokazivanjem porasta serumskog hemoglobina od  $> 1$  g/dL u nastavku praćenja pacijenta. U diferencijalnoj dijagnozi SA treba misliti na sve bolesti koje mogu uzrokovati blagu hipokromnu, mikrocitnu anemiju. Tu spadaju blage nasljedne anemije (talasemije, hemoglobinopatije E) i anemija hronične bolesti. Razlikovanje tih poremećaja navedeno je u tablici (tablica 3). Kombinovane nutritivne anemije (nedostatak vitamina B12 ili folata s malapsorpcijskim stanjima) također mogu otežati dijagnozu SA.

Mnoge bolesti gastrointestinalnog sistema mogu biti povezane s anemijom: celijakija ? može uzrokovati nedostatak željeza zbog malapsorpcije željeza, kao i gastrointestinalnih simptoma; upalne bolesti crijeva ? mogu uzrokovati nedostatak željeza zbog gastrointestinalnog gubitka krvi, malapsorpcije željeza i anemije hronične bolesti.

**Tabela 3. Zbunjujuće kl. stanja i faktori u laboratorijskim ispitivanjima anemije nedostatka željeza u djece i adolescenata**

Test	Očekivane vrijednosti u SA	Zbunjujuće situacije
Hemoglobin <sup>[1]</sup>	<11 g/dL (6 mj <5 god)<11.5 g/dL (5 to <12 god)<12 g/dL (12 to <15 god, <13 g/dL (Mladići 15 god.i	Virusne infekcije mogu uzrokovati prolazno smanjenje Hb
MCV	<70 fL (1 to <12 god)<80 fL (12 god I stariji)	Talasemija; hemoglobinopatija E
RDW	>15.8 %	Infekcija I upala, hemoliza
Erithrocitni protoporphyrin <sup>f</sup>	>70 to 80 µg/dL	Trovanje olovom
TIBC	>450 µg/dL	Bolesti jetre, upale ili hemoliza mogu smanjiti TIBC
Saturacija transferina	<12 to 15 %	Infekcija ili upala
Serum feritin <sup>[2]</sup>	<12 ng/mL (do 5 god.)<15 ng/mL (5 god I stariji)	Infekcija upala, bolesti jetre
Serum iron	<30 µg/dL	Dnevne varijacije; unos fe; infekcija I upalne bolesti

## Liječenje

Uspješna terapija SA podrazumijeva liječenje oralnim preparatima željeza i savjetovanje o pravilnoj ishrani kao i praćenje odgovora na suplementaciju Fe što je i potvrda tačne dijagnoze. Kod adolescenata sa sideropenijom bez anemije korekcija prehrambenih navika može riješiti sideropeniju i bez oralne suplementacije preparatima željeza mada upotreba oralnih preparata željeza generalno brže rješava nedostatak željeza.

## Oralna terapija željezom

Za adolescente s nedostatkom željeza, sa ili bez anemije, predlažemo liječenje željeznim sulfatom, koje obezbjeđuje 65 do 130 mg elementarnog željeza (obično jedna do dvije tablete) jednom dnevno, tokom najmanje tri mjeseca. Standardno preporučeno doziranje kod adolescenata varira, u rasponu od 60 do 300 mg elementarnog željeza dnevno primijenjenog u jednoj ili podijeljeno u tri doze [22]. Najjeftiniji preparat je željezni sulfat, on je efikasan, i dobro tolerisan u randomiziranim kliničkim ispitivanjima na manjoj djeci s SA [46]. Preporučuje se doziranje manjim doznim režimima (65 do 130 mg elementarnog željeza dnevno), jer su ispitivanja u odraslih pokazala efikasnost, poboljšanu toleranciju i veću frakcijsku apsorpciju oralnog željeza kod osoba liječenih s relativno malim dozama oralne terapije željezom [47-50]. Ako se koriste drugi oblici terapije željezom, dozu treba izračunati tako da dobije sličnu količinu elementarnog željeza. Veće doze Fe su rijetko potrebne i mogu izazvati gastrointestinalnu intoleranciju.

U adolescenata s blagim nedostatkom željeza koji navode lošu toleranciju svakodnevne terapije željezom, potrebno je prilagoditi režim doziranja svaki drugi dan ili tri

puta nedjeljno (npr. ponedjeljak, srijeda i petak). Ova terapijska strategija je zasnovana na istraživanjima na odraslim osobama s blagim nedostatkom željeza u kojima je alternativno dnevno doziranje (npr. 60 mg svaki drugi dan tokom 28 dana) u poređenju s dnevnim doziranjem (npr. 60 mg dnevno tokom 14 dana zaredom) poboljšalo ukupnu apsorpciju željeza i dovelo do smanjenja nuspojava poput mučnine [49]. U izuzetno siromašnim zemljama sa slabo razvijenim zdravstvom kao efikasna sredstva u borbi sa teškim nedostatkom željeza preporučena je upotreba željeznih lonaca za kuhanje hrane [51] ili primjena *željezne ribice* (Lucky Iron Fish) u toku kuhanja. [52,53].

Druga alternativa redovnom, svakodnevnom uzimanju željeza je terapija sa preparatima Fe jedanput nedjeljno. U jednom istraživanju na indonezijskim adolescentima, terapija sa 60 mg elementarnog željeza uz vitamin C jednom nedjeljno bila je isto efikasna kao i svakodnevna suplementacija istom dozom, ali se bolje podnosila [54]. Slične rezultate pokazale su još neke studije [55-57]. Međutim, ovi terapijski pristupi se temelje na relativno malim dozama željeza (npr. 70 do 100 mg elementarnog željeza jednom nedjeljno) za adolescente što nije dovoljno za liječenje bolesnika s klinički značajnom anemijom. Zbog toga se daje prednost jednom dnevnom doziranju tamo gdje je god to moguće, koristeći relativno male doze elementarnog željeza.

## Apsorbcija željeza

Željezo se najbolje apsorbuje u duodenumu i proksimalnom jejunumu te su obložene kapsule željeza ili kaspule sa produženim oslobađanjem, koje željezo ispuštaju u donjim partijama gastrointestinalnog trakta manje efikasna, skupa i nepotrebna terapijska alternativa. Željezo se apsorbuje kao hem željezo (iz hemoglobina i mioglobina u mesu) i nehemsko željezo (soli željeza iz biljne i mliječne hrane) [58]. Hem željezo je visoko bioraspoloživo, ali veliki broj dijeta sadrži malo hem željeza. Zbog toga vegetarijanci imaju veće potrebe za željezom. Na bioraspoloživost željeza utiču i drugi faktori kao što su kalcijum, fitati i tanini u hrani koji smanjuju apsorpciju željeza (tabela 4 i 5). Kalcijum inhibira apsorpciju željeza za čak 60%. Fitati su prisutni u mahunarkama, riži i žitaricama. Optimalno je uzimanje željeza odvojeno od obroka. Istovremena primjena askorbinske kiseline može poboljšati apsorpciju željeza sa ili bez obroka [59,60]. Željezo treba davati dva sata prije, ili četiri sata nakon upotrebe antacida [61].

**Tabela 4. Faktori koji utiču na apsorbciju i bioiskoristivost željeza**

Apsorbcija hem Fe
Količina hem Fe
Sadržaj Ca u obroku
Apsorpcija nonheme Fe
Status Fe u organizmu
Balans između pozitivnih i negativnih faktora
Pozitivni faktori;
Askorbinska kiselina
Meso ili riba (zajednička konzumacija mesa i dr. namirnica)

**Tabela 5. Negativni faktori za apsorpciju i bioiskoristivost željeza**

Fitati (u žitaricama)
Polifenoli (čaj, povrće)
Calcium (mlijeko)
Sojini proteini

## Intolerancija željeza

Terapija željezom može uzrokovati neugodne gastrointestinalne simptome, kao što su mučnina i opstipacija. Gastrointestinalna intolerancija se često može smanjiti promjenom režima suplementacije. Intolerancija je direktno povezana s količinom unesenog elementarnog željeza. Ispitivanja su pokazala da uzimanje malih doza željeza (npr. 3 mg/kg) rijetko uzrokuje gastrointestinalne simptome [62]. Veće doze su rijetko potrebne i mogu proizvesti veći ili manji stepen intolerancije. Kod izražene intolerancije može se preporučiti uzimanje željeza s hranom, što može umanjiti ili ukloniti gastrointestinalne nuspojave. Naravno u tom slučaju hrana može smanjiti apsorpciju nehemskog željeza, ali ovaj se učinak može umanjiti istovremenom primjenom askorbinske kiseline [59].

## Toksičnost

Rizik od preopterećenja željezom tokom liječenja standardnim dozama željeza vrlo je nizak kod djece i adolescenata. Bolesnici s juvenilnom hemokromatozom izloženi su riziku od preopterećenja željezom, no to je vrlo rijedak poremećaj koji se može isključiti prisustvom niske ili normalne vrijednosti feritina u serumu [63]. Akutna intoksikacija željezom može se pojaviti kod male djece nakon slučajnog predoziranja i može biti opasna po život [63].

## Savjet o ishrani

Prehrambeni izvori željeza nalaze se u mesu, žitaricama, voću i povrću. Žitarice s obogaćenim željezom većinom doprinose unosu željeza kod sve djece i obično daju dva do tri puta više željeza po obroku u odnosu na meso. Kako bi ispunili svoj preporučeni unos željeza (11 mg za dječake i 15 mg za djevojčice), adolescentima je obično potrebno dva do četiri obroka dnevno koji su bogati željezom. Ako prehrana adolescenta ne ispunjava ove zahtjeve preporučuje se uzimanje multivitamina s željezom. S obzirom da hem izvori željeza (meso, riba) imaju veću bioraspoloživost od izvora koji nisu hem (30% prema 10%), nedostatak željeza može biti posebno čest problem kod vegetarijanaca.

## Utvrđivanje etiologije sideropenije i SA

Mnogi adolescenti s SA ili sideropenijom bez anemije pored prehrane sa malom količinom hem željeza imaju i dodatne faktore rizika. Kod svakog adolescenta sa SA treba isključiti gubitak krvi jer u slučaju da postoji klinički nevidljiv gubitak krvi liječenje SA neće biti uspješno. Posebno je izražen taj rizik kod adolescentkinja zbog menstrualnog gubitka krvi. Adolescente (mladiće) s SA treba obavezno ispitati na gastrointestinalni gubitak krvi.

### Praćenje pacijenta na terapiji

Kompletnu krvnu sliku sa eritrocitnim parametrima treba provjeriti četiri nedjelje nakon započinjanja terapije željezom kako bi se procijenilo kliničko poboljšanje i terapijska efikasnost. Ovo testiranje treba obaviti kada je pacijent zdrav (bez znakova nedavne bolesti jer virusna infekcija može uzrokovati prolazno smanjenje hemoglobina). Ako se hemoglobin povećao za 1 g/dL (ili 2g/ dL ako je hemoglobin u dijagnozi <10 g / dL), terapija se nastavlja i KKS se ponovno kontroliše jedanput mjesečno do dobitanja normalnih vrijednosti hemoglobina. Terapija se treba nastaviti do ukupnog trajanja od oko 3 mjeseca, jer za to vrijeme će se popuniti i rezerve željeza u organizmu. Za adolescente koji samo imaju sideropeniju, bez SA (Feritin <15 µg/L, s normalnim hemoglobinom), predložena je kontrola KKS i feritina nakon 3 mjeseca. Preporučuje se kontrola nivoa feritina jedanput godišnje.

### Slaba saradnja sa pacijentom

Slaba saradnja od strane pacijenta, tj. izostanak ili neredovno i neadekvatno uzimanje terapije su česta pojava u adolescentnoj dobi i na to treba pomisliti u slučaju da se mikrocitna anemija ne popravi nakon četiri nedjelje propisane terapije. Prvi je korak dobro ispitati pacijenta i porodicu kako bi se utvrdilo da li je terapija korištena ili je možda došlo do npr. infekcije u međuvremenu koja je mogla uzrokovati prolazno smanjenje hemoglobina.

### Dodatno ispitivanje

U slučaju izostanka odgovora na terapiju potrebno je uraditi i dodatna ispitivanja uključujući serumski feritin, elektroforezu hemoglobina, nivo vitamina B12 i folata kao i testiranje nekoliko stolica na okultnu krv. Ovi će rezultati pomoći da se isključe neke druge vrste anemije koje mogu oponašati SA ili kompromitovati njeno liječenje. Rezultati elektroforeze hemoglobina mogu biti lažno negativni kod pacijenta s istovremenom SA i beta talasemijom.

Postavljanje dijagnoze SA u adolescenciji podrazumijeva i razjašnjenje uzroka njenog nastanka te se ispitivanje može proširiti u smislu dokazivanja drugih poremećaja ili bolesti koje su dovele do nastanka SA ( npr: celijakija, bolesti gastrointestinalnog trakta koje su praćenje krvarenjem itd.)

## Indikacije za parenteralnu terapiju željezom

Parenteralna primjena željeza uglavnom se smatra drugom linijom terapije za većinu bolesnika s SA zbog visokih troškova, kao i zbog potencijalnih štetnih učinaka [73]. Indikacije za IV terapiju željezom uključuju trajnu anemiju s oralnom intolerancijom željeza ili malapsorpciju a vrlo rijetko i nemogućnost saradnje sa pacijentom i njegovom porodicom. Adolescenti s gastrointestinalnim bolestima, poput sindroma kratkog crijeva ili upalnih bolesti crijeva, mogu imati posebne poteškoće u primjeni peroralnog željeza kao i izostanak terapijskog učinka zbog čega zahtijevaju parenteralnu terapiju željezom. Postoji nekoliko novih oblika intravenske terapije željezom s poboljšanim sigurnosnim profilom. Najčešće se koriste željezna saharoza, željezo dekstran s niskomolekularnom masom i željezna karboksmaltoza [74-77].

## Transfuziona terapija

Transfuzijska terapija rijetko je potrebna čak i kod teške SA kod adolescenata, izuzev ako koncentracije hemoglobina nisu ispod 4 do 5 g/dL. Adolescenti mogu imati više poteškoća u podnošenju anemije i mogu imati koristi od transfuzije pri koncentraciji hemoglobina manjoj od 7 g/dL. Transfuzije treba primijeniti kod pacijenata koji ispoljavaju tahikardiju (tahikardija veća 160/min, broj respiracija veći od 30/min, letargija, sinkopa) i treba ih koristiti oprezno (količina transfuzije od 5 ml/kg tokom tri do četiri sata) da bi se spriječila srčana insuficijencija. U odraslih osoba ne preporučuje se transfuzija kod hemodinamski stabilnih bolesnika bez ishemije vitalnih organa, osim ako hemoglobin nije manji od 7 g/dL.

## Literatura

1. World Health Organization. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization; 2011. Publication No. WHO/NMH/NHD/MNM/11.2. Available at: [http://www.who.int/vmnis/indicators/serum\\_ferritin.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin.pdf). (Accessed on January 11, 2016).
2. DeBenoist, B, McLean, E, Egli, I, et al. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anemia. World Health Organization, Geneva, 2008. Available at: <http://www.who.int/vmnis/anaemia/prevalence/en/> (Accessed on July 11, 2017).

3. Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration, Kyu HH, Pinho C, et al. Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013: Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatr* 2016; 170:267.
4. From the Centers for Disease Control and Prevention. Iron deficiency--United States, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288:2114.
5. Hallberg L, Hultén L, Lindstedt G, et al. Prevalence of iron deficiency in Swedish adolescents. *Pediatr Res* 1993; 34:680.
6. Eskeland B, Hunskaar S. Anaemia and iron deficiency screening in adolescence: a pilot study of iron stores and haemoglobin response to iron treatment in a population of 14-15-year-olds in Norway. *Acta Paediatr* 1999; 88:815.
7. Johnson S, Lang A, Sturm M, O'Brien SH. Iron Deficiency without Anemia: A Common Yet Under-Recognized Diagnosis in Young Women with Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016; 29:628.
8. Bright Futures/American Academy of Pediatrics. Recommendations for Preventive Pediatric Health Care - Periodicity Schedule. [www.aap.org/en-us/professional-resources/practice-support/Pages/PeriodicitySchedule.aspx](http://www.aap.org/en-us/professional-resources/practice-support/Pages/PeriodicitySchedule.aspx) (Accessed on March 14, 2019).
9. Pinhas-Hamiel O, Newfield RS, Koren I, et al. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:416.
10. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, et al. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics* 2004; 114:104.
11. Beard JL. Iron requirements in adolescent females. *J Nutr* 2000; 130:440S.
12. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Iron in: Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and Zinc. National Academy Press, Washington DC, 2000; p. 339.
13. Vandevijvere S, Michels N, Verstraete S, et al. Intake and dietary sources of haem and non-haem iron among European adolescents and their association with iron status and different lifestyle and socio-economic factors. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67:765.
14. Dallman, PR. Changing iron needs from birth through adolescence. In: Nutritional Anemias, Fomon, SJ, Zlotkin, S (Ed), Nestle Nutrition Workshop Series, vol 30, Nestec, Ltd. Vevey/Raven Press, Ltd, New York 1992. p. 29.
15. Fomon SJ, Drulis JM, Nelson SE, et al. Inevitable iron loss by human adolescents, with calculations of the requirement for absorbed iron. *J Nutr* 2003; 133:167.
16. Brittenham, GM. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. In: Hematology Basic Principles and Practice, 2nd ed, Hoffman, R, Benz, EJ Jr, Shattil, SJ, et al (Eds), Churchill Livingstone, New York 1995.
17. Powers JM, Buchanan GR. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014; 28:729.
18. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, et al. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996; 348:992.
19. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:778.
20. Ballin A, Berar M, Rubinstein U, et al. Iron state in female adolescents. *Am J Dis Child* 1992; 146:803.
21. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, et al. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2001; 107:1381.



22. Sharma R, Stanek JR, Koch TL, et al. Intravenous iron therapy in non-anemic iron-deficient menstruating adolescent females with fatigue. *Am J Hematol* 2016; 91:973.
23. Yadav D, Chandra J. Iron deficiency: beyond anemia. *Indian J Pediatr* 2011; 78:65.
24. Rector WG Jr. Pica: its frequency and significance in patients with iron-deficiency anemia due to chronic gastrointestinal blood loss. *J Gen Intern Med* 1989; 4:512.
25. Haoui R, Gautie L, Puisset F. [Pica: a descriptive study of patients in a speciality medical center]. *Encephale* 2003; 29:415.
26. Tunnessen WW, Smith C, Oski FA. Beeturia. A sign of iron deficiency. *Am J Dis Child* 1969; 117:424.
27. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47:1.
28. Samardžić Predojević J, Hotić Čovičković LJ, Petrović Tepić S, Lolić B.: Primjena humanog rekombinantnog eritropoetina u terapiji anemije prematuriteta, *Bilten Jugoslovenske hematologije* 1997 25/1/76-80.
29. Predojević Samardžić J, Petrović Tepić S. Procjena efikasnosti humanog rekombinantnog eritropoetina u terapiji anemije prematuriteta. *Scripta Medica* 1999 (2):59- 65.
30. Sekhar DL, Murray-Kolb LE, Schaefer EW, Paul IM. Risk-Based Questionnaires Fail to Detect Adolescent Iron Deficiency and Anemia. *J Pediatr* 2017; 187:194.
31. White KC. Anemia is a poor predictor of iron deficiency among toddlers in the United States: for heme the bell tolls. *Pediatrics* 2005; 115:315.
32. Sekhar DL, Murray-Kolb LE, Kunselman AR, Paul IM. Identifying factors predicting iron deficiency in United States adolescent females using the ferritin and the body iron models. *Clin Nutr ESPEN* 2015; 10:e118.
33. Dosman C, Witmans M, Zwaigenbaum L. Iron's role in paediatric restless legs syndrome - a review. *Paediatr Child Health* 2012; 17:193.
34. Dye TJ, Jain SV, Simakajornboon N. Outcomes of long-term iron supplementation in pediatric restless legs syndrome/periodic limb movement disorder (RLS/PLMD). *Sleep Med* 2017; 32:213.
35. Jarjour IT, Jarjour LK. Low iron storage and mild anemia in postural tachycardia syndrome in adolescents. *Clin Auton Res* 2013; 23:175.
36. Powers JM, Buchanan GR, Adix L, et al. Effect of Low-Dose Ferrous Sulfate vs Iron Polysaccharide Complex on Hemoglobin Concentration in Young Children With Nutritional Iron-Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317:2297.
37. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005; 118:1142.
38. Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015; 126:1981.
39. Adish AA, Esrey SA, Gyorkos TW, et al. Effect of consumption of food cooked in iron pots on iron status and growth of young children: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:712.
40. Armstrong GR, Dewey CE, Summerlee AJ. Iron release from the Lucky Iron Fish®: safety considerations. *Asia Pac J Clin Nutr* 2017; 26:148.
41. Angeles-Agdeppa I, Schultink W, Sastroamidjojo S, et al. Weekly micronutrient supplementation to build iron stores in female Indonesian adolescents. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:177.
42. Shah BK, Gupta P. Weekly vs daily iron and folic acid supplementation in adolescent Nepalese girls. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:131.

44. Joshi M, Gumashta R. Weekly iron folate supplementation in adolescent girls--an effective nutritional measure for the management of iron deficiency anaemia. *Glob J Health Sci* 2013; 5:188.
45. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Iron in: Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and Zinc. National Academy Press, Washington DC, 2000; p. 292-294.
46. Siegenberg D, Baynes RD, Bothwell TH, et al. Ascorbic acid prevents the dose-dependent inhibitory effects of polyphenols and phytates on nonheme-iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:537.
47. Boggs DR. Fate of a ferrous sulfate prescription. *Am J Med* 1987; 82:124.
48. Zavaleta N, Respicio G, Garcia T. Efficacy and acceptability of two iron supplementation schedules in adolescent school girls in Lima, Peru. *J Nutr* 2000; 130:462S.
49. Kelly AL, Rhodes DA, Roland JM, et al. Hereditary juvenile haemochromatosis: a genetically heterogeneous life-threatening iron-storage disease. *QJM* 1998; 91:607.
50. Mantadakis E. Advances in Pediatric Intravenous Iron Therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:11.
51. Plummer ES, Crary SE, McCavit TL, Buchanan GR. Intravenous low molecular weight iron dextran in children with iron deficiency anemia unresponsive to oral iron. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:1747.
52. Powers JM, Shamoun M, McCavit TL, et al. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Children with Iron Deficiency Anemia Who Respond Poorly to Oral Iron. *J Pediatr* 2017; 180:212.
53. Laass MW, Straub S, Chainey S, et al. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose treatment in children and adolescents with inflammatory bowel disease and other gastrointestinal diseases. *BMC Gastroenterol* 2014; 14:184.

UDK 612.53-053.2:615.2  
DOI 10.7251/SCEPED1902055K  
COBBISS-ID

REVIEW ARTICLE

## SYMPTOMATIC TREATMENT OF ELEVATED BODY TEMPERATURE IN CHILDREN

**Nada Krstovski**

*University of Belgrade - Faculty of Medicine, Serbia  
University Children's Clinic, Belgrade, Serbia*

### Abstract

An elevated body temperature/fever, is one of the most common childhood symptoms that pediatricians and other medical staff encounter. Parents are often very concerned and administer antipyretics even when there is minimal or no fever in a child. An elevated temperature is a physiological reaction by the body that exerts beneficial effects against infections and there is no evidence that it may cause neurological complications. The decision to treat fever should be on an individual basis, but with the aim of improving the child's overall comfort rather than lowering body temperature alone. Indications for the treatment of fever are shock and the presence of an associated disease that can also make a child susceptible to a fluid and electrolyte imbalance. Paracetamol and ibuprofen are the most commonly used antipyretics for both groups of children and adolescents. There is no significant difference in the safety profile and efficacy of these two drugs when administered to a previously healthy child with fever. Alternating the two antipyretics in fever management is common and more effective than the administration of each drug separately. However, this type of antipyretic administration can put children at risk from dosing errors and potentially worsen "fever phobia". Physical cooling techniques are used to treat hyperthermia and are not recommended for lowering body temperature in infants and small children. Pediatricians should promote the safe use of medications, properly labeled formulations and clear dosing instructions.

**Key words:** elevated temperature, children, antipyretics

## SIMPTOMATSKO LEČENJE POVIŠENE TEMPERATURE U DECE

Nada Krstovski

*Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu, Univerzitetska dečja klinika, Beograd, Srbija*

### Sažetak

Povišena temperatura jedan je od najčešćih simptoma u detinjstvu sa kojim se sreću pedijatri i drugo medicinsko osoblje. Roditelji su često veoma zabrinuti i daju antipiretike čak iako je temperatura minimalno povišena ili je uopšte nema. Povišena temperatura je fiziološki odgovor koji ispoljava korisne efekte u borbi protiv infekcije i nema dokaza da uzrokuje neurološke komplikacije. Odluka o snižavanju povišene temperature treba da bude individualna sa ciljem da se postigne sveukupna udobnost febrilnog deteta pre nego sama normalizacija temperature. Indikacije za lečenje povišene temperature su šok, prisustvo pridružene bolesti zbog koje su povećani metabolički zahtevi, disbalans tečnosti i elektrolita. Najčešće upotrebljavani antipiretici u dece i adolescenata su paracetamol i ibuprofen. Ne postoji značajna razlika u sigurnosnom profilu i efikasnosti ova dva leka kada se primenjuju u prethodno zdravog deteta sa povišenom temperaturom. Naizmenična primena ova dva leka je česta i efikasnija u odnosu na pojedinačnu primenu svakog leka ponaosob. Međutim ovaj način primene antipiretika može dovesti do uzimanja neadekvatne doze lekova i promovise fobiju od povišene temperature. Fizičke metode snižavanja temperature se koriste za lečenje hipertermije i ne preporučuju se za snižavanje temperature u odojčadi i dece. Pedijatri treba da promovišu sigurnu primenu lekova primenom jednostavnih formulacija leka i jasnim doznim instrukcijama.

**Ključne reči:** povišena temperatura, deca, antipiretici

### Uvod

Povišena temperatura je jedan od najčešćih simptoma koji se viđa u pedijatrijskoj praksi i prema nekim procenama čini jednu trećinu svih simptoma uopšte.<sup>1,2</sup> Ona je jedan od najčešćih razloga za dolazak u hitnu pedijatrijsku ambulantu i prekomernu ili neadekvatnu upotrebu antipiretika.

Upotreba antipiretika u febrilnog deteta bi trebalo da počne razmatranjem koji su ciljevi terapije. Lečenje povišene temperature nema za cilj postizanje normotermije već uspostavljanje boljeg opšteg stanja. Najveći broj pedijatara primećuje da febrilno dete ima poremećaj na nivou aktivnosti, spavanja i ponašanja uz smanjen oralni unos.<sup>3</sup> Osim

toga, antipiretici imaju i druga svojstva, uključujući i analgeziju, koja može poboljšati ukupan klinički efekat. Bez obzira na tačan mehanizam delovanja, mnogi lekari preporučuju antipiretike sa uverenjem da utiču na poboljšanje opšteg stanja sa sledećim poboljšanjem aktivnosti, uzimanja obroka i smanjenje razdražljivosti. Zbog ovih efekata neophodno je savetovati roditelje da se usredsrede na praćenje promena u aktivnosti-ma deteta, znake ozbiljnih bakterijskih infekcija i održavanje odgovarajuće hidracije.

Želju za poboljšanjem ukupne udobnosti febrilnog deteta treba izvagati u odnosu na želju da se temperatura prosto normalizuje. Izvestan broj roditelja je previše zabrinut i ima nerealne strahove od povišene temperature i njenih mogućih neželjenih efekata što se u literaturi definiše kao fobija od povišene temperature.<sup>1</sup> Najveći strahovi su vezani za moguću pojavu konvulzija, oštećenje mozga i smrt.<sup>1,4</sup> Ne postoji jasno uspostavljena korelacija između povišene temperature i ovih komplikacija, ali i pored toga postoji nepotrebna želja kod roditelja za uspostavljanjem normotermije primenom agresivnog lečenja. Nema dokaza da deca sa povišenom temperaturom (ne odnosi se na hipertermiju) imaju povećan rizik od nepovoljnih ishoda, zbog oštećenja mozga.<sup>5</sup> Hipertermija je retka pojava, patofiziološki se radi o neuspehu normalne homeostaze (nema promene u setovanju hipotalamusa) koja dovodi do oslobađanja toplote koja se ne može odstraniti.<sup>6</sup> Karakteristike hipertermija su vruća, suva koža i poremećaj centralnog nervnog sistema koji se manifestuje delirijumom, konvulzijama i komom.<sup>6</sup> Hipertermija se mora hitno lečiti, jer se na temperaturama iznad 41°C do 42°C, javljaju štetni fiziološki efekti.<sup>5</sup>

Većina lekara veruje da je rizik od nepovoljnih ishoda toplote povećan s temperaturom iznad 40°C, iako to nije opravdano.<sup>6</sup> Nema dokaza da samo smanjenje temperature smanjuje morbiditet i mortalitet. Mogući izuzeci su deca sa hroničnim bolestima čije su metaboličke rezerve ograničene ili kritično obolela deca koja ne tolerišu povećane metaboličke zahteve u toku povišene temperature. Takođe nema dokaza da primena antipiretika prevenira rekurentne febrilne konvulzije.<sup>5</sup>

I pored toga što nema dokaza izvestan broj pedijataru rutinski preporučuje antipiretike pre vakcinacije kako bi se smanjile febrilne reakcije.<sup>7</sup> Treba imati u vidu da se u literaturi nalazi podatak da postoji mogućnost smanjenog imunog odgovora u dece koja su preventivno primala antipiretik.<sup>8</sup>

Iako su podaci o stvarnim rizicima povišene temperature i prednostima primene antipiretika ograničeni kao razuman terapijski cilj se postavlja poboljšanje opšteg stanja deteta. U ovom trenutku, ne postoje dokazi da samo snižavanje temperature treba da bude indikacija za primenu antipiretika (prilog 1).

## Primena antipiretika

Paracetamol i ibuprofen su lekovi koji se preporučuju kao antipiretici u dečjem uzrastu.<sup>8</sup> Primena acetilsalicilne kiseline se ne preporučuje u dece mlađe od 15 godina zbog udruženosti sa Rajovim sindromom (prilog 1)<sup>9</sup>.

## Paracetamol

Paracetamol se daje u dozi od 10 do 15 mg/kg po dozi na svakih 4 do 6 sati. Tipično, početak delovanja nastaje u roku od 30 do 60 minuta. U oko 80% dece pad temperature nastaje unutar tog perioda (tabela 1). Nema dokaza da primena inicijalne udarne doze od 30mg/kg peroralno ili 40 mg/kg rektalno povećava efikasnost antipiretika.<sup>10,11</sup> Veće rektalne doze se često koriste intraoperativno, ali se ne preporučuju za upotrebu u rutinskoj kliničkoj praksi.<sup>11</sup> Primena viših udarnih doza može dovesti do konfuzije u doziranju što stvara potencijalne uslove za nastanak hepatotoksičnosti.

## Ibuprofen

Upotreba ibuprofena je u porastu, jer se čini da ima duži klinički efekat (tabela 1). Istraživanja efikasnosti paracetamola i ibuprofena su dala različite rezultate. Nedavno ispitivanje je pokazalo da je antipiretički efekat ibuprofena brži i dugotrajniji nego paracetamol, ali ove razlike nisu bile klinički relevantne. Postoji konsenzus da su oba leka efikasna u snižavanju temperature tela u poređenju sa placebom, da je ibuprofen (10 mg/kg po dozi) barem jednako efikasan kao i paracetamol, pa možda čak i efikasniji.<sup>11</sup> Studije su pokazale da su visina temperature i uzrast primarne odrednice koje utiču na efikasnost antipiretika. Ne postoje studije koje su ispitivale uticaj primene antipiretika na opšte stanje deteta.

**Tabela 1. Karakteristike antipiretika**

	Paracetamol	Ibuprofen
Pad temperature, °C	1-2	1-2
Početak delovanja, h	<1	<1
Maksimum delovanja leka, h	3-4	3-4
Trajanje delovanja leka, h	4-6	6-8
Doza	10-15 mg/kg svakih 4 h do 6 h (ukupno 5 doza)	10 mg/kg svakih 6 h
Maksimalna dnevna doza	90 /mg/kg/dan	40 mg/kg
Maksimalna adultna dnevna doza	4 gr/dan	2,4 gr/dan
Rutinski se ne daje deci mlađoj od:	3 meseca	6 meseci

## Kombinovana terapija

U praksi se često koristi kombinovano davanje paracetamola i ibuprofena za kontrolu povišene temperature.<sup>12</sup> Iako ova istraživanja daju izvesne dokaze da je kombinovana terapija efikasnija u snižavanju temperature, ostaje pitanje u kojoj meri je ona netoksična i u kojoj meri dovodi do poboljšanja opšteg stanja što je primarni cilj lečenja. Mogućnost da roditelji neće dobiti adekvatan savet povećava šansu za predoziranje i toksične pojave.<sup>13</sup> Konačno, ova praksa promovise temperaturnu fobičnost koja je već prisutna. (prilog 1)

## Neželjena dejstva

Paracetamol i ibuprofen spadaju u medikamente sa povoljnim bezbednosnim profilom.<sup>10</sup>

### Paracetamol - neželjena dejstva

Hepatotoksičnost se retko javlja pri primeni paracetamola u preporučenim dozama i najčešće se viđa u slučajevima akutnog predoziranja ili kod hronično primenjivanih viših doza.<sup>13</sup> Davanje paracetamola u obliku koji je predviđen za odrasle je jedan od značajnih razloga za nastanak predoziranja. Jedna studija je pokazala da je čak polovina od 46 ispitivane dece sa hepatotoksičnim efektom paracetamola koristilo formulacije leka predviđene za odrasle.<sup>13</sup> Udruženost astme i paracetamola nije dokazana.

### Ibuprofen - neželjena dejstva

Nema dokaza koji pokazuju da postoji značajna razlika u bezbednosti tokom primene standardne doze ibuprofena u odnosu na paracetamol u generalno zdrave dece sa povišenom temperaturom uzrasta od 6 meseci do 12 godina.

Slično kao i drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), ibuprofen potencijalno može uzrokovati gastritis, mada nema podataka koji ukazuju da to može biti česta pojava kada se koristi na akutnoj osnovi, kao što je tokom febrilne epizode.<sup>14</sup> U odnosu na druge NSAIL, ibuprofen daje najmanji rizik za krvarenje iz digestivnog trakta.

Postoji izvesna zabrinutost zbog nefrotoksičnosti ibuprofena. U brojnim prikazima bolesnika, deca sa febrilnim bolestima razvijaju bubrežnu insuficijenciju, kada se leče ibuprofenom i drugim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima. Dakle, neophodan je oprez u primeni ibuprofena u dece sa dehidracijom i kompleksnim medicinskim problemima.<sup>15,16</sup> Pri primeni ibuprofena u odojčadi mlade od 6 meseci treba imati na umu razlike u farmakokinetici i osobnosti bubrežnog tkiva koje je u razvoju.<sup>17</sup> Nema dovoljno podataka koji bi mogli da daju preporuke za upotrebu ibuprofena u ovom uzrastu (postoje podaci za doziranje ibuprofena u zatvaranju perzistentnog duktusa arteriozusa).<sup>17</sup>

Primena ibuprofena se ne preporučuje u dece sa varicelom zbog potencijalnog rizika od infekcije kože i mekih tkiva i invazivnih streptokoknih infekcija. Ibuprofen treba izbegavati kod dece sa Kavasakijevom bolešću jer inhibira antiagregacioni efekat aspirina.<sup>11</sup>

Ibuprofen izgleda ne pogoršava simptome astme. (prilog 1)

## Fizičke metode za snižavanje temperature

Fizičke metode za snižavanje telesne temperature su tuširanje, kupke sa sunderom, izloženost hladnom vazduhu, primena hladnih obloga i leda i trljanje tela sa alkoholom.<sup>18</sup> Primena ovih metoda može biti paradoksalni porast temperature kao posledica vazokonstrikcije koja je uzrokovana smanjenjem telesne temperature, potom dugotrajna drhtavica praćena povećanom potrošnjom energije, teška hipoglikemija, koma, pa čak i smrt koja je udružena sa alkoholnim frikcijama.<sup>18</sup> Mlake kupke sa sunderom

i vodom nisu povezane sa teškim nuspojavama mada mogu biti povezane sa značajnom nelagodnom.

Primena fizičkih metoda nije korisna kod dece sa povišenom temperaturom i njihov efekat je ograničen i prolazan i ne utiče na centralne mehanizme regulacije telesne temperature. Međutim, upotreba fizičkih metoda se preporučuje u slučajevima hipertermije u kojoj se telesna temperatura povećava nezavisno od centra za temperaturu (npr. toplotni udar i sunčanica). (prilog 1)

## Način primene antipiretika

Kad god je moguće, paracetamol treba dati oralno. Većina pedijatara smatra da oralna i rektalna primena paracetamola imaju isti antipiretički efekat. Međutim, farmakokinetički podaci pokazuju da nakon rektalne primene paracetamola apsorpcija može biti dugotrajna i nepravilna i da varira u zavisnosti od veličine supozitorije, sastava podloge leka, stepena rastvorljivosti, pozicije u rektumu i rektalnog sadržaja.<sup>19</sup> Takođe, efekat antipiretika nije u direktnoj korelaciji sa koncentracijom leka u krvi, već sa koncentracijom u perifernom kompartmentu (tzv. *compartment effect*), tako da maksimalno sniženje temperature nastupa tek nakon 1 do 2 sata po postizanju maksimalne koncentracije leka u krvi. (prilog 1)

## Prevenција toksičnih efekata antipiretika

Toksičnost paracetamola se može pojaviti nakon uzimanja jedne previsoke doze ili nakon multiplih prekomernih doza, čak i nakon samo jednog dana i može biti udružena sa potencijalno fatalnom akutnom nekrozom jetre. Iako se doza paracetamola od 150 mg/kg obično iskazuje kao prag za toksičnost jetre, u pedijatrijskom uzrastu teška toksičnost se može javiti i prilikom uzimanja nižih doza.<sup>20,21</sup> Deca sa dijabetesom, deca sa porodičnim podatkom paracetamolske hepatotoksičnosti, gojazna i pothranjena deca imaju veći rizik za nastanak toksičnih reakcija paracetamola. U literaturi je ekstremno malo podataka o oštećenju jetre nakon terapijskih doza paracetamola. Primena antipiretika bez recepta i/ili bez nadzora lekara povećava rizik od predoziranja. Istraživanja pokazuju da polovina roditelja koji dovode decu mlađu od 10 godina zbog febrilnog stanja daju antipiretike u pogrešnoj dozi.<sup>20</sup> Deca u prvoj godini su u najvećem riziku da dobiju neadekvatnu dozu leka. Greške se najčešće dešavaju zbog pogrešne interpretacije uputstva za doziranje tečnih oblika lekova i upotrebe supenih umesto kafenih kašika. Takođe, veći je rizik za predoziranje pri rektalnoj primeni paracetamola, osobito u male dece.

U literaturi su oskudni podaci vezani za akutno trovanje ibuprofenom.<sup>22</sup> Doze ibuprofena manje od 100 mg/kg retko uzrokuju toksične efekte kod dece, dok su doze preko 400 mg/kg redovno praćene znacima teške intoksikacije. Deca mlađa od 5 godina imaju veću predispoziciju za razvoj apneje, kome i konvulzija. Toksičnost ibuprofena



povećana je kod varičele i kod istovremene primene angiotenzin konvertujućih inhibitora (ACE), ciklosporina, diuretika, metotreksata, litijuma, baklofena i hinolona. Primena ibuprofena povećava antikoagulantni efekat derivata dikumarola. Kod dece sa dehidracijom i/ili prisustvom renalnih poremećaja opisane su bubrežne komplikacije kod primene ibuprofena.

Saveti i informacije koje kliničar treba da da roditeljima kako bi se izbegli rizici za nastanak toksičnosti usled primene antipiretika su:

- Obezbediti detaljne informacije o obliku leka, tačnoj dozi, maksimalnoj dnevnoj dozi, intervalima između dve doze i dužini trajanja terapije.
- Objasniti kako se računa doza leka na osnovu telesne mase deteta u kilogramima.
- Pokazati pravilan način upotrebe dozera, tražeći od pacijenta da ponovi instrukcije i predložiti da na dozeru obeleži neophodnu dozu leka.
- Ne savetovati upotrebu adultnih formulacija leka (npr. deljenje tableta).
- Ne savetovati rektalnu primenu bez prethodnog medicinskog saveta.
- Objasniti razliku u koncentraciji paracetamola u sirupu, supozitorijama i kapima.
- Razbiti predrasudu da se primenom veće količine leka brže obara temperatura.
- Naglasiti da lek uvek daju odrasle osobe.
- Dati informaciju o rizicima predoziranja antipireticima.
- Opisati simptome i znake toksičnosti i naglasiti važnost javljanja hitnoj pedijatrijskoj službi čim se neki od ovih simptoma pojave.

## Antipiretici u novorođenčadi

Iako se ibuprofen koristi u neonatologiji za određena stanja (zatvaranje perzistentnog duktus arteriozusa), paracetamol je jedini lek koji se može preporučiti kao antipiretik.<sup>9</sup> Klirens paracetamola je snižen u prevremeno rođene i terminske novorođenčadi. Novorođenčad ima manji rizik za nastanak hepatotoksičnog metabolita zbog snižene aktivnosti mikrozomnih enzima u jetri (CYP2E1) i povećanog prometa glutationa.<sup>23</sup> Sa druge strane, smanjen klirens lekova i smanjeno vreme za pražnjenje želuca opravdava primenu nižih doza, zavisno od gestacijske dobi.

Preporučeno doziranje paracetamola je 10 mg/kg 3 puta dnevno u novorođenčadi gestacijske dobi od 28 do 32 nedelje (maksimalna doza 30 mg/kg/d), 10-15 mg/kg 3 do 4 puta dnevno u novorođenčadi gestacijske dobi od 32 do 36 nedelja (maksimalna doza 60 mg /kg/d) i 10 do 15 mg/kg 4 do 6 puta dnevno u novorođenčadi sa gestacijskom dobi preko >36 nedelja (maksimalna doza 60 mg/kg/d). (prilog 1)

## Zaključak

Pedijatri bi trebalo da se usmere na traženje znakova ozbiljnih bolesti, poboljšanje opšteg stanja deteta uz održavanje adekvatne hidracije i edukaciju roditelja za adekvatnu primenu antipiretika. Radi promocije bezbedne primene lekova neophodno je založiti

se za ograničen broj formulacija paracetamola i ibuprofena, kao i jasno označavanje, doziranje i samu primenu leka.

### **Prilog 1.**

#### **PREPORUKE**

- Antipiretici se rutinski ne preporučuju za lečenje povišene temperature sem u slučaju lošeg opšteg stanja koje uključuje: plač, iritabilnost, smanjenje aktivnosti, gubitak apetita i poremećaj sna. Antipiretici se preporučuju kada je aksilarna temperatura viša od 39,5°C
- Simptomatsko lečenje povišene temperature preporučuje se u kritično obolele dece i dece sa ozbiljnim medicinskim poremećajima kao što su bolesti srca, pluća, centralnog nervnog sistema i maligniteti.
- U dece sa febrilnim konvulzijama davanje antipiretika ne prevenira ponovne napade
- Paracetamol i ibuprofen su jedini antipiretici koji se preporučuju za upotrebu u dečjem uzrastu.
- Kombinovana i/ili naizmenična primena antipiretika se ne preporučuje u rutinskoj praksi
- Paracetamol i ibuprofen se generalno dobro podnose i efikasni su u preporučanim dozama.
- Dozu antipiretika treba propisati na osnovu telesne težine, a ne godina.
- Upotreba fizičkih metoda za snižavanje telesne temperature se ne preporučuje, sem u slučaju hipertermije.
- Poželjna je oralna primena paracetamola jer je apsorpcija konstantna i daje mogućnost preciznijeg doziranja na osnovu telesne težine.
- Rektalna primena se preporučuje u slučajevima povraćanja i drugih stanja koja onemogućavaju oralnu primenu.
- Primena rektalnih doza paracetamola koje premašuju standardne doze bi trebalo izbegavati kod dece s obzirom na povećan rizik od toksičnosti
- Rektalno primeniti paracetamol na osnovu telesne težine deteta, a ne godina.
- Lekove davati i dozirati uz pomoć originalnih sredstava (sprava) za doziranje.
- Bitno je da kliničar uzme u obzir prisutnost faktora koji povećavaju rizik za pojavu toksičnih efekata ibuprofena ili paracetamola
- Paracetamol je jedini antipiretik indikovani za primenu u novorođenčadi. Dozu i učestalost davanja prilagoditi gestacionoj starosti

### **Literatura:**

1. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years. *Pediatrics*. 2001;107(6):1241-6.
2. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011;127(3):580-7.
3. El-Radhi AS. Why is the evidence not affecting the practice of fever management? *Arch Dis Child*. 2008;93(11):918 –20.

4. Jovanović N, Janić D, Dokmanović L, Lazić J, Rodić P. Febrilno dete Dijagnostičko – terapijski pristup. *Opšta medicina* 2005;11(3-4):212-5.
5. American Academy of Pediatrics, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile seizures: clinical practice guidelines for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121(6):1281–6.
6. Jardine DS. Heat illness and heat stroke. *Pediatr Rev*. 2007;28(7):249–58.
7. Hasday JD, Garrison A. Antipyretic therapy in patients with sepsis. *Clin Infect Dis*. 2000; 31(suppl 5):S234 –41.
8. Richardson M, Lakhanpaul M, for the Guideline Development Group and the technical team. NICE guidelines: Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: Summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007;334: 1163–4.
9. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1302.
10. World Health Organization. Handbook IMCI: Integrated management of childhood illness. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO\\_FCH\\_CAH\\_00.12\\_pp1-82.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_FCH_CAH_00.12_pp1-82.pdf). Accessed November 12, 2011.
11. Goldman RD, Ko K, Linett LJ, Scolnik D. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Ann Pharmacother*. 2004;38(1):146–50.
12. Nabulsi MM, Tamim H, Mahfoud Z, Itani M, Sabra R, Chamseddine F, et al. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study. *BMC Med*. 2006;4:4–12.
13. Heubi JE, Barbacci M, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr*. 1998;132(1):22–7.
14. Berezin SH, Bostwick HE, Halata MS, Feerick J, Newman LJ, Medow MS. Gastrointestinal bleeding in children following ingestion of low dose ibuprofen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(4):506–8.
15. Ulinski T, Guignonis V, Dunan O. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr*. 2004;163(3):148–50.
16. Lesko SM, Mitchell AA. Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics*. 1997;100(6):954–7.
17. Hammerman C, Shchors I, Jacobson S, Schimmel MS, Bromiker R, Kaplan M, Nir A. Ibuprofen versus continuous indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus: is the difference in the mode of administration? *Pediatr Res*. 2008;64(3):291.
18. Pursell E. Physical treatment of fever. *Arch Dis Child*. 2000;82:238–9.
19. Scolnik D, Kozer E, Jacobson S, Diamond S, Young NL. Comparison of oral versus normal and high-dose rectal acetaminophen in the treatment of febrile children. *Pediatrics*. 2002;110:553–6.
20. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics*. 2001;108:1020–4.
21. Kurtovic J, Riordan SM. Paracetamol induced hepatotoxicity at recommended dosage. *J Intern Med*. 2003;253:240–3.
22. Holubek W, Stolbach A, Nurok S, Lopez O, Wetter A, Nelson L. A report of two deaths from massive ibuprofen ingestion. *J Med Toxicol*. 2007;3:52–5.
23. Anderson BJ, van Lingen RA, Hansen TG, Lin YC, Holford NH. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: A pooled population analysis. *Anesthesiology*. 2002;96:1336–45.

REVIEW ARTICLE

## INITIAL CARE OF NEWBORN INFANTS, INFANTS AND YOUNG CHILDREN WITH AN ELEVATED TEMPERATURE AND NO FOCUS OF INFECTION

Nada Krstovski

*University of Belgrade - Faculty of Medicine, Serbia*

*University Children's Clinic of Belgrade, Serbia*

### Abstract

An elevated temperature is a very frequent problem in pediatric practice. Almost all children by the age of three get fever and it is the most common reason for attending an emergency pediatric department. When a cause for fever cannot be identified by history and physical examination in children under 3 years of age, the term "fever with no focus of infection" is used. The most common cause of fever in children is benign viral infection or an easily identified bacterial infection. However, there are groups of children with fever with occult bacteremia who seem well, and some of them may develop serious focal bacterial infection such as pneumonia and meningitis. Although laboratory tests can identify children with increased risk for occult bacteremia, many children receive antibiotic therapy even though they do not have it. Evaluation and treatment of children with fever between the ages of 3 and 36 months need a balance between the risk of failing to identify a serious bacterial infection and the side effects associated with overtesting and overtreatment. The introduction of the vaccine against *Haemophilus influenzae* and pneumococcus significantly reduced the incidence of occult bacteremia and access to the treatment of young infants with fever accordingly. This article provides an overview of procedures for evaluating and treating newborn infants, young infants up to 3 months of age, and children between 3 and 36 months of age with an elevated temperature lasting up to 7 days.

**Key words:** elevated temperature, children, no focus, emergency department

PREGLEDNI ČLANAK

# INICIJALNO ZBRINJAVANJE NOVOROĐENČETA, ODOJČETA I MALOG DETETA SA POVIŠENOM TEMPERATUROM BEZ FOKUSA INFEKCIJE

Nada Krstovski

*Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Univerzitetska dečja klinika, Beograd, Srbija*

## Sažetak

Povišena temperatura je veoma čest simptom u pedijatrijskoj praksi. Skoro sva deca do treće godine života dobiju povišenu temperaturu i ona je najčešći razlog za dolazak u hitnu pedijatrijsku ambulantu. Kada se anamnezom i fizikalnim pregledom ne može ustanoviti uzrok povišene temperature, u dece mlađe od 3 godine, koristi se termin povišena temperatura bez fokusa infekcije. Najčešći uzrok povišene temperature u dece je benigna virusna infekcija ili klinički lako prepoznatljiva bakterijska infekcija. Ipak, postoje grupe dece sa povišenom temperaturom dobrog opšteg stanja koja imaju okultnu bakterijemiju i neka od njih će razviti ozbiljnu fokalnu bakterijsku infekciju kao što su npr. pneumonija i meningitis. Iako se laboratorijskim ispitivanjima mogu identifikovati deca koja su u povišenom riziku za okultnu bakterijemiju, mnoga deca primaju antibiotsku terapiju iako nemaju bakterijemiju. Evaluacijom i lečenjem dece sa povišenom temperaturom uzrasta od 3 do 36 meseci neophodno je izbalansirati rizik između propusta da se identifikuje ozbiljna bakterijska infekcija i neželjenih efekata vezanih za prekomerno ispitivanje i lečenje. Uvođenjem vakcine protiv hemofilus influence i pneumokoka značajno se smanjuje incidenca okultne bakterijemije i shodno tome pristup lečenju malog deteta sa povišenom temperaturom. U ovom članku dat je pregled postupaka za evaluaciju i lečenje novorođenčeta, mladog odojčeta starosti do 3 meseca i deteta starosti od 3 do 36 meseci sa povišenom temperaturom trajanja do 7 dana.

**Ključne reči:** povišena temperatura, deca, bez fokusa, hitna služba

Povišena temperatura je jedan od najčešćih simptoma koji se viđaju u pedijatrijskoj praksi i, prema nekim procenama, čini jednu trećinu svih simptoma uopšte. To je jedan od najčešćih razloga za dolazak u hitnu pedijatrijsku ambulantu i neretko povišena temperatura pedijatra dovodi u nedoumicu šta je potrebno preduzeti da bi se pravovremeno postavila dijagnoza i preduzelo adekvatno lečenje. Povišena temperatura je takođe najčešći razlog za prekomernu ili nesvršishodnu upotrebu antibiotika i antipiretika<sup>1</sup>.

Najčešće je povišena temperatura virusnog porekla, benignog toka i prolazi sponatano. Lečenje dece sa povišenom temperaturom najviše zavisi od uzrasta deteta, koji se uopšteno može podeliti na nekoliko uzrasnih grupa: 0-28 dana, 1-3 meseca, 3-36 me-

seci, 3 godine-odraslo doba. Ova podela odražava razlike u imunološkom i vakcinalnom statusu, kao i spektar različitih patogena specifičnih za uzrast.<sup>2</sup>

Temperatura je od najvećeg kliničkog značaja kod mlađe dece jer su ona imunološki nezrela i nekompletno vakcinisana. Benigne febrilne infekcije u prethodno zdrave dece uključuju bakterijske (otitis media, faringitis, impetigo i sl) i virusne bolesti (rinitis, faringitis, enterokolitis i sl) i leče se odgovarajućom antimikrobnom terapijom ili suportivnim merama i ne spadaju u grupu po život ugrožavajućih oboljenja. Ove infekcije često sem dobro uzete anamneze i fizikalog pregleda, ne zahtevaju dodatna laboratorijska ispitivanja.

**Ozbiljna bakterijska infekcija (OBI)** se definiše kao prisustvo patogenih bakterija u prethodno sterilnoj sredini i tu spadaju infekcije urinarnog trakta, bakterijemija, meningitis, osteomijelitis, bakterijska pneumonija, celulitis i septični artritis. **Okultna bakterijemija** se opisuje kao prisustvo patogenih bakterija u krvi kod febrilnog deteta u odsustvu žarišta infekcije. Termin se tipično odnosi na decu starosti do 36 meseci, visokofebrilnu (temperatura viša od 39°C u dece preko 3 meseca starosti, odnosno preko 38,2 °C rektalno merena u dece do 3 meseca starosti). Prema podacima iz zapadnoevropskih zemalja i Sjedinjenih američkih Država (SAD), pre sistemske primene konjugovanih vakcina protiv hemofilusa influence tipa B (HIB) i streptokoka pneumonije, incidenca bakterijemije u ovoj populaciji je bila od 5% do 12%.<sup>3</sup> Vakcinacija se pokazala kao veoma efikasna, gotovo je iskorenila HIB kao značajan patogen i značajno umanjila težinu pneumokoknih oboljenja. Pored vakcinalnog statusa rizik za OBI je definisan i na bazi uzrasta, pridruženih bolesti, imunog statusa i sl. U dece sa rizikom za pojavu OBI često je neophodno primeniti ekstenzivnu evaluaciju i empirijsku promptnu primenu antibiotika pre nego što je uzročnik identifikovan.<sup>4</sup>

Rizik za ozbiljnu bakterijsku infekciju se povećava sa visinom temperature kao i skokom leukocita. Prema većini autora, skok temperature na vrednosti preko 39°C i broj leukocita viši od 15 do 20 x10<sup>9</sup>/L su faktori rizika za pojavu okultne bakterijemije. Takođe, pojava segmentovanih neutrofila uz prisustvo štapastih granulocita i toksičnih granulacija, povećana sedimentacija, povećan C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin mogu biti pokazatelji bakterijske infekcije.<sup>4</sup>

## Anamneza

Kada je dete febrilno, prilikom uzimanja anamneze treba se usredsrediti na trajanje bolesti, prisustvo lokalnih simptoma i eventualno postojanje ranijih oboljenja. Kod novorođenčadi, veoma je važna anamneza porođaja, naročito prisustvo potencijalno prenosivih infekcija majke (streptokok grupe B, HSV). Takođe su važni i vakcinalni status, prethodni kontakt sa obolelim osobama, kao i upotreba antipiretika i antibiotika. Pad telesne temperature nakon upotrebe paracetamola nije pouzdan pokazatelj koji bi mogao da isključi sumnju na bakterijemiju. Prethodna upotreba antibiotika može da maskira klasične simptome infektivnih oboljenja kao što je meningitis. Kašalj i kongestija mogu da ukazuju na pneumoniju ili virusnu infekciju gornjeg respiratornog trak-

ta, dok je grub kašalj, nalik na lavež pasa, najčešća tegoba u virusnom laringotraheitisu (krup). Povraćanje i dijareja se javljaju kao komponente gastroenteritisa, a bol u ždredu i limfadenopatija kod virusnog ili streptokoknog faringitisa. Smanjen peroralni unos i smanjeno mokrenje se često javljaju u sklopu gastroenteritisa, ali se takođe mogu javiti i kod pacijenta sa stomatitisom, jer bolne aftozne ulceracije u usnoj duplji otežavaju unos tečnosti. Anamnestički podaci o letargiji, iritabilnosti ili na drugi način izmenjenom mentalnom statusu mogu da ukažu na tešku dehidraciju, ali i na meningitis i encefalitis. Osip je često jedna od manifestacija virusnih bolesti, kao što je rozeola, ali se takođe može sresti i u infekcijama opasnim po život (poput meningokokcemije) ili toksičnom šok sindromu. Anamnestički podaci o glavobolji i bolovima u predelu vrata (meningitis, encefalitis), kao i bolovima u uvu (*otitis media*) su takođe važni.

## Fizikalni pregled

Fizikalni pregled febrilnog deteta treba započeti merenjem vitalnih parametara, uključujući i pulsnu oksimetriju. Hipoksija ili teški respiratorni distres koji se manifestuje tahipnejom, otežanim disanjem, lepršanjem ili uvlačenjem nozdrva može se sresti u sepsi ili infekcijama pluća. Stridor može da bude znak krupa, ali i retrofaringealnog apscesa, epiglotitisa ili bakterijskog traheitisa. Potrebno je obratiti pažnju na znake šoka poput hipotenzije i loše periferne perfuzije. Deca često razvijaju tahikardiju kao reakciju na porast telesne temperature, ali stepen tahikardije koji nije srazmeran porastu temperature se može videti kod mioperikarditisa, hipovolemije ili dehidracije. Ustanovljeno je da se kod dece mlađe od 12 meseci srčana frekvenca linearno povećava za 9,6 udara/min za svaki celzijusov stepen porasta telesne temperature. Kada procenimo da su oksigenacija, ventilacija i hidracija uredni, u fizikalnom pregledu se treba dalje usmeriti na traženje žarišta infekcije. Potrebno je napomenuti da kod mlade odojčadi, posebno mlađe od 3 meseca, kao i kod imunokompromitovane dece, povišena telesna temperatura može da bude jedini znak teškog oboljenja kao što je meningitis.

## Dodatni testovi

Brojne laboratorijske i radiološke metode se mogu upotrebiti za evaluaciju febrilnog deteta. Ove metode treba da budu usmerene na identifikaciju izvora infekcije i dijagnostikovanje komplikacija bolesti.

### Broj leukocita

Povišen broj leukocita (više od 15000/ $\mu$ L) može da ukazuje na bakterijemiju, ali je broj leukocita takođe povišen i u brojnim virusnim infekcijama. Leukopenija (manje od 5000/ $\mu$ L) može da bude znak ozbiljne bakterijske infekcije ili sepse. Povišen broj leukocita je karakterističan za pneumokoknu bolest, dok infekcije izazvane *N. meningitidis* i *H. influenzae* mogu da budu praćene i normalnim brojem leukocita. Li (*Lee*) i

saradnici su ustanovili da se rizik pneumokokne bakterijemije kod visoko febrilne dece (temperatura iznad 39°C) povećava sa 0,5% kada je broj leukocita između 10 i 15 hiljada na 3,5%, kada je broj leukocita između 15 i 20 hiljada, do čak 18% ako je njihov broj veći od 30 hiljada/ $\mu\text{L}$ .<sup>5</sup>

Leukocitarna formula se često upotrebljava u različitim protokolima za stratifikaciju febrilne dece. Povećan broj polimorfonukleara i nezrelih štapičastih formi ukazuje na povećanu verovatnoću bakterijske infekcije. Povišen broj polimorfonukleara se takođe može naći i u sklopu nekih virusnih infekcija. Istraživanja su pokazala da apsolutni broj neutrofila (ABN) veći od 10000/ $\text{mm}^3$  ukazuje na povećan rizik pneumokokne bakterijemije kod febrilnog deteta; taj rizik iznosi 0,8% ako je ABN manji od 10000/ $\text{mm}^3$ , a ukoliko je ABN veći od 10000/ $\text{mm}^3$  taj rizik raste na 8%.<sup>6</sup>

### **Hemokultura**

Hemokultura je koristan laboratorijski test u slučaju da postoji sumnja na bakterijemiju. Upotreba automatizovanih sistema za hemokulturu dovela je do brže identifikacije pravih uzročnika (tokom prvih 24h) u odnosu na tradicionalne metode. Smatra se da su patogeni organizmi koji se izoluju tokom prvih 24h kultivacije verovatniji izazivači bolesti od bakterija koje bivaju izolovane po isteku tog intervala.

### **Pregled urina i urinokultura**

Infekcija urinarnog trakta je čest uzrok bakterijske infekcije kod febrilne dece. Pozdana dijagnoza infekcije urinarnog trakta je veoma važna, naročito u periodu odojčeta, kako bi se blagovremeno preduzela ispitivanja (mikciona ureterocistografija i/ili ultrazvučni pregled urinarnog trakta) u cilju otkrivanja kongenitalnih anomalija.

### **Lumbalna punkcija**

Lumbalnu punkciju treba izvršiti svakom detetu sa simptomima i/ili znacima meningitisa. Uzorak cerebrospinalne tečnosti (likvora) treba poslati na citološki, bakteriološki i biohemijski pregled. HSV meningoencefalitis je potencijalni uzrok febrilnosti i uvek kada postoji sumnja na ovo oboljenje indikovano je da se preduzme i testiranje na HSV lančanom reakcijom polimeraze (PCR). Kontraindikacije za lumbalnu punkciju su: celulitis na mestu punkcije, hemodinamska nestabilnost, poremećaj koagulacije, fokalni neurološki ispad i znaci povećanog intrakranijalnog pritiska, uključujući i edem papile optičkog nerva. Kod ovih pacijenata, lumbalna punkcija treba da bude odložena do uspostavljanja stabilnog opšteg stanja deteta.

### **Pregled stolice**

Pregled stolice je indikovano kod pacijenata kod kojih je bakterijski gastroenteritis potencijalni uzrok febrilnosti. Pregled stolice na pojavu okultnog krvarenja može da bude koristan, jer pozitivan nalaz u febrilne dece može da ukaže na prisustvo salmonelle, šigele, kampilobaktera, enterotoksične *E. coli* ili jersinije.

### **Radiografija pluća**



Radiografija pluća može da bude korisna u obradi febrilnog deteta i indikovana je kada su prisutni hipoksemija, respiratorni distres, tahipneja ili lokalni auskultatorni nalaz na plućima. Kod dece mlađe od 6 meseci, tahipneja može da bude jedini nalaz kod bakterijske pneumonije. Pokazano je da u dece bez žarišta infekcije sa temperaturom preko 39°C i brojem leukocita preko 20000/ $\mu$ L učestalost radiografskog nalaza pneumonije iznosi 26%. Treba napomenuti da je ova studija rađena pre uvođenja pneumokokne vakcine.<sup>6</sup>

### **Brzi test na virusni antigen**

Mnoge kliničke laboratorije imaju mogućnost da urade brzi test na najčešće viruse u pedijatrijskom uzrastu (Influenza A i B, RSV). Potvrđivanje „virusnog izvora“ temperature kod bolesnog deteta može smanjiti/otkloniti potrebu za skupim, bolnim i dugotrajnim dijagnostičkim procedurama.

## **Pristup febrilnom odojčetu i detetu bez fokusa**

### **Novorođenče: 0 do 28 dana života**

Deca sa rektalnom temperaturom iznad 38,0°C koja imaju manje od 28 dana života su pod naročito visokim rizikom za bakterijska oboljenja, čija učestalost, prema literaturi, dostiže i do 12%.<sup>7</sup> Često je povišena temperatura jedina manifestacija infekcije koja je potencijalno opasna po život, jer ostali znaci i simptomi bolesti mogu da budu veoma slabo izraženi. Deca ovog uzrasta mogu kao znake infekcije imati nespecifične simptome kao što su iritabilnost, letargija, slabije uzimanje obroka, stenjanje i ječanje.<sup>8</sup> Drugi znaci ozbiljne bakterijske bolesti su napeta fontanela, marmorizirana koža, petehije i tahipneja. Najčešći bakterijski uzročnici u ovom uzrastu su beta-hemolitički streptokok grupe B, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Escherichia coli*, dok su od virusnih uzročnika najzastupljeniji RSV i HSV.

Zbog visokog rizika postojanja bakterijskih uzročnika i teškoća u kliničkoj proceni neophodna je agresivna dijagnostička obrada, koja uključuje kompletnu obradu predviđenu kod sepsa. Ona se sastoji od kompletne krvne slike, hemokulture, analize urina i urinokulture, kao i lumbalne punkcije. Lumbalna punkcija je indikovana čak i kada je prisutna urinarna infekcija, zbog očekivanog rizika od udruženog meningitisa. Rentgen pluća je indikovano u slučaju postojanja simptoma i znakova respiratorne bolesti. Sva deca u ovom uzrastu se hospitalizuju i treba da im se ordinira empirijska antibiotska terapija prema bolničkom protokolu dok rezultati kulture ne stignu (slika 1).<sup>7-10</sup>

### **Odojčad od 29 do 90 dana života**

Nasuprot relativno usaglašenim stavovima po pitanju evaluacije i lečenja febrilnog novorođenčeta, postoje brojne debate o tome kako treba zbrinjavati decu sa povišenom temperaturom uzrasta od 1 do 3 meseca. Smatra se da svako febrilno dete ovog uzrasta koje je lošeg opšteg stanja treba hospitalizovati, izvršiti odgovarajuću bakteriološku obradu i dati empirijski antibiotik. Postoje različite strategije i preporuke za evaluaci-

ju i lečenje dece koja su dobrog opšteg stanja bez jasnog fokusa infekcije. U dece ovog uzrasta neophodno je proceniti da li postoji značajan rizik za pojavu ozbiljne bakterijske infekcije. Nizak rizik po laboratorijskim kriterijumima je normalan broj leukocita (između 5 i  $15 \times 10^9/L$ ) i normalan sediment urina. U dece sa niskim rizikom za OBI se nakon 24h radi reevaluacija bolesti i potom donosi odluka o daljem lečenju. Inicijalno se daje ceftriakson, ali samo nakon izvršene lumbalne punkcije, pregleda likvora i uzete hemokulture. Nakon pristizanja hemokulture (unutar 24 do 48h) i kulture likvora odlučuje se o daljem lečenju. Obzirom da se u ustanovama primarne zdravstvene zaštite ne može obezbediti uzimanje analiza hemokulture i kulture likvora kao ni primena ceftriaksona u ambulantnim uslovima neophodno je kod ove dece individualno sprovesti ispitivanje i lečenje. Odojčad sa visokim rizikom za bakterijsku infekciju se hospitalizuju. Pored laboratorijskih kriterijuma za OBI L neophodno je detaljno uzetom anamnezom isključiti dodatne faktore rizika za prisustvo OBI (prethodna upotreba antibiotika, prenatalna anamneza, anamneza porođaja, kontakti i dr.)(slika1).<sup>7-10</sup>

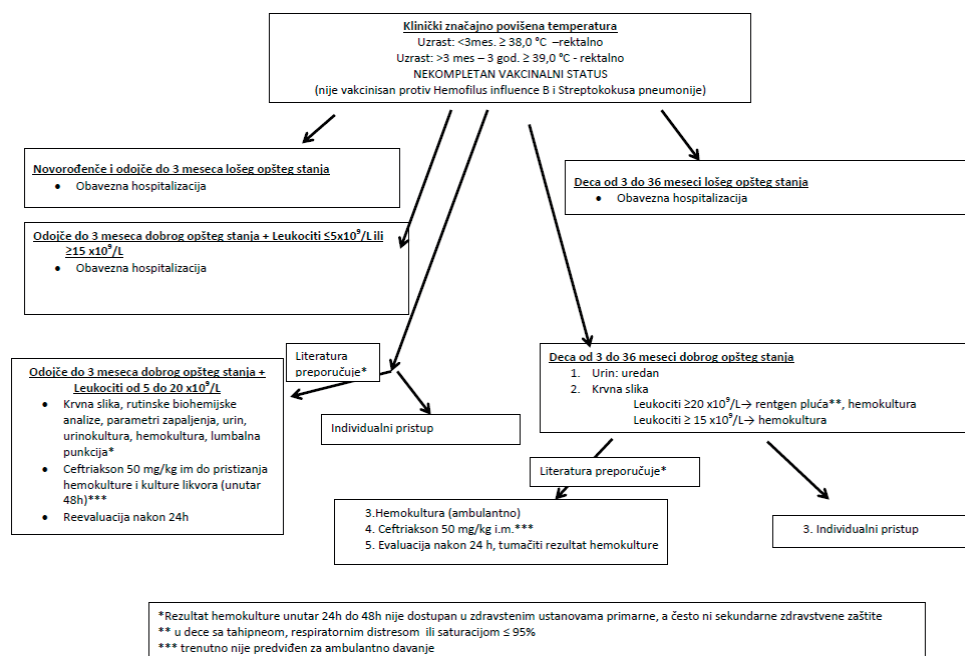
### **Deca uzrasta 3 do 36 meseci**

U zapadnoevropskim zemljama i SAD-u značajno je smanjena incidenca pneumokokne bakterijemije zahvaljujući agresivnoj kampanji obavezne vakcinacije, te se u dece koja imaju povišenu temperaturu bez fokusa infekcije preporučuje samo praćenje, bez dodatne laboratorijske dijagnostike osim pregleda urina u ženske dece mlađe od dve godine i dečaka mlađih od godinu dana. U febrilne dece koja nisu kompletno vakcinisana preporučuje se analiza krvne slike i urina. U dece koja imaju preko 20000 leukocita uz neki od respiratornih simptoma treba uraditi radiografiju pluća, a u dece sa preko 15000 savetuje se uzimanje hemokulture i empirijska primena antibiotika (ceftriakson) do pristizanja rezultata.<sup>4</sup>

Iako konjugovana pneumokokna vakcina sadrži antigene sedam najčešćih serotipova koji uzrokuju invazivnu bolest, postoji oko 90 serotipova pneumokoka koji su sposobni da izazovu oboljenje u humanoj populaciji. Kontinuirani nadzor je neophodan kako bi se osiguralo da serotipovi koji nisu obuhvaćeni vakcinom ne povećaju svoju incidencu kao uzročnici bolesti. Treba takođe notirati da ne postoji klinički algoritam koji može da identifikuje sve pacijente sa meningokoknom infekcijom. Obzirom da se u ustanovama primarne zdravstvene zaštite ne može obezbediti uzimanje analiza hemokulture i kulture likvora kao ni primena ceftriaksona u ambulantnim uslovima neophodno je kod ove dece individualno sprovesti ispitivanje i lečenje (slika1).<sup>4</sup>

**Prim. autora:** Ovo do sada izloženo je ono što savremena medicina preporučuje kao sigurno i odgovarajuće. Međutim, svaka klinička situacija se ne može uvek predvideti protokolima i vodičima dobre kliničke prakse. Oni ne zamenjuju potrebu za slobodnim kliničkim rasuđivanjem u svakom konkretnom slučaju.

## Prilog 1.



Slika 1. Algoritam postupka sa febrilnom decom uzrasta do 36 meseci

## Literatura:

- Jovanović N, Janić D, Dokmanović L, Lazić J, Rodić P. Febrilno dete Dijagnostičko – terapijski pristup. Opšta medicina 2005;11(3-4):212-5.
- Baker MD. Evaluation and management of infant with fever. Pediatr Clin North Am 1999;46(6):1061-72.
- Finkelstein JA, Christiansen CL, Platt R. Fever in pediatric primary care: occurrence, management, and outcomes. Pediatrics 2000;105:260-6.
- Allen CH. Fever without a source in children 3 to 36 months of age [Internet]. 2013 [updated 2012 Jun 25; cited 2013 May 29]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/fever-without-a-source-in-children-3-to-36-months-of-age?source=search\\_result&search=fever+infant&selectedTitle=2%7E150](http://www.uptodate.com/contents/fever-without-a-source-in-children-3-to-36-months-of-age?source=search_result&search=fever+infant&selectedTitle=2%7E150).
- Lee GM, Fleisher GR, Harper MB. Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: a cost-effectiveness analysis. Pediatrics.2001 Oct;108(4):835-44.
- Nathan WM. Pediatric fever. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, Adams JG, Barson WG, editors. Marx: Rosen's emergency medicine. 7th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2009. p. 2094-102.
- Smitherman HF, Macias CG. Definition and etiology of fever in neonates and infants (less than three months of age) [Internet]. 2013 [updated 2012 Jun 28; cited 2013 May 29]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/definition-and-etiology-of-fever-in-neo>

- nates-and-infants-less-than-three-months-of-ge?source=search\_result&search=fever+infant&selectedTitle=8%7E150
8. Ashkenazi S, Samra Z, Konisberger H, Drucker MM, Leibovici L. Factors associated with increased risk in inappropriate empiric antibiotic treatment of childhood bacteraemia. *Eur J Pediatr.* 1996 Jul;155(7):545-50.
  9. Smitherman HF, Macias CG. Evaluation and management of fever in the neonate and young infant (less than three months of age) [Internet]. 2013 [updated 2012 Aug 21; cited 2013 May 29]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-fever-in-the-neonate-and-young-infant-less-than-three-months-of-age?source=search\\_result&search=fever+infant&selectedTitle=3%7E150](http://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-fever-in-the-neonate-and-young-infant-less-than-three-months-of-age?source=search_result&search=fever+infant&selectedTitle=3%7E150)
  10. Smitherman HF, Macias CG. Strategies for the evaluation of fever in neonates and infants (less than three months of age) [Internet]. 2013 [updated 2010 Mar 16; cited 2013 May 29]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/strategies-for-the-evaluation-of-fever-in-neonates-and-infants-less-than-three-months-of-age?source=search\\_result&search=fever+infant&selectedTitle=6%7E150](http://www.uptodate.com/contents/strategies-for-the-evaluation-of-fever-in-neonates-and-infants-less-than-three-months-of-age?source=search_result&search=fever+infant&selectedTitle=6%7E150)

UDK 616-073:616-07-053.2  
DOI 10.7251/SCEPED1902081V  
COBISS-ID

REVIEW ARTICLE

## ULTRASOUND IN NON-TRAUMATIC ABDOMINAL PEDIATRIC EMERGENCIES: THE RADIOLOGIST'S PERSPECTIVE

Saša Vujnović, Siniša Vujmilović, Dragana Roganović

*Institute of Clinical Radiology, University Clinical Centre of the Republic of Srpska (UKC RS),  
Banja Luka*

Appendicitis, intussusception and hypertrophic pyloric stenosis are the most common causes of abdominal pain in pediatric patients that require urgent diagnostic imaging. The use of computed tomography (CT) has increased significantly in the last few decades, but this modality is not recommended in pediatric patients due to the adverse effect of ionizing radiation. Magnetic resonance imaging (MRI), as a primary modality for the evaluation of pediatric patients, is not suitable due to frequent use of sedation and high costs of examination. Unlike other diagnostic techniques, ultrasound does not expose the patient to ionizing radiation and there is no need for sedation, which allows for dynamic assessment of gastrointestinal peristalsis. US is an imaging modality that is widely available, non-invasive, painless and relatively easy to perform in pediatric patients with severe abdominal pain. Any delay in the diagnostic process of all the abovementioned diseases can lead to additional morbidity or even mortality. The role of ultrasound in the diagnosis of appendicitis, intussusception and pyloric stenosis in pediatric patients was analyzed in this study, and key points about ultrasound scans of these diseases were pointed out, as well as other normal and pathological conditions that can mimic these diseases.

**Key words:** ultrasound, acute appendicitis, hypertrophic pyloric stenosis, intussusception

PREGLEDNI ČLANAK

## ULTRAZVUK U HITNIM NETRAUMATSKIM ABDOMINALNIM PEDIJATRIJSKIM STANJIMA, POGLED IZ UGLA RADIOLOGA

Saša Vujnović, Siniša Vujmilović, Dragana Roganović

*Zavod za kliničku radiologiju, UKC RS-a, Banja Luka*

Apendicitis, intususcepcija i hipertrofična stenoza pilorusa su najčešći razlozi abdominalnog bola kod pedijatrijskih pacijenata koji zahtijevaju hitnu radiološku dijagnostiku. Upotreba kompjuterizovane tomografije je u posljednjim decenijama znatno porasla ali zbog neželjenog dejstva jonizujućeg zračenja upotreba ovog modaliteta nije preporučljiva kod pedijatrijskih pacijenata. Magnetna rezonanca kao primarni modalitet u procjeni pedijatrijskih pacijenata nije preporučljiva zbog česte potrebe za sedacijom i visoke cijene pregleda. Za razliku od prethodnih tehnika, ultrazvučna dijagnostika ne uključuje jonizujuće zračenje, nema potrebe za sedacijom pacijenata te omogućuje dinamičku analizu peristaltike gastrointestinalnog trakta. Ultrazvučna dijagnostika je široko dostupna, neinvanzivna, bezbolna i relativno jednostavno se može izvesti i kod pedijatrijskih pacijenata koji trpe velike bolove. Kod svih gore navedenih oboljenja svako kašnjenje u donošenju tačne dijagnoze može dovesti do neželjenog povećanja morbiditeta, pa čak i pojave mortaliteta. U radu je analizirana uloga ultrazvuka u dijagnostici apendicitisa, intususcepcije i stenozе pilorusa kod pedijatrijskih pacijenata, ukazano je na ključne ultrazvučne znakove ovih oboljenja te opisana druga normalna i patološka stanja koja pri ultrazvučnom pregledu mogu da imitiraju ova oboljenja.

**Ključne riječi:** ultrazvuk, akutni apendicitis, hipertrofična stenoza pilorusa, intususcepcija,

### Uvod

Netraumatska hitna abdominalna pedijatrijska stanja se znatno razlikuju od onih u adultnoj populaciji i trebaju biti tretirana sa većim stepenom hitnosti nego ekvivalentna stanja kod odraslih. Postoji veliki broj različitih oboljenja koja spadaju u ovu grupu, počevši od manje-više bezopasnih kao što su blage forme gastroenteritisa pa sve do po život opasnih kao što je na primjer perforirani apendicitis. Najčešći simptomi abdominalnih hitnih stanja kod djece su povraćanje, bol u abdomen i povišena temperatura. Detaljan i pažljiv fizikalni pregled kojem prethodi detaljno uzeta anamneza je ekstremno važan u uspostavljanju tačne dijagnoze što može biti izuzetno zahtijevno kod bolešću iznurenog ili uznemirenog djeteta.

Apendicitis, intususcepcija i hipertrofična stenoza pilorusa (HSP) su najčešći razlozi abdominalnog bola kod pedijatrijskih pacijenata koji zahtijevaju hitnu radiološku dijagnostiku. Upotreba kompjuterizovane tomografije je u posljednjim decenijama znatno porasla ali zbog neželjenog dejstva jonizujućeg zračenja upotreba ovog modaliteta nije preporučljiva kod pedijatrijskih pacijenata. Magnetna rezonanca kao primarni modalitet u procjeni pedijatrijskih pacijenata nije preporučljiva zbog česte potrebe za sedacijom i visoke cijene pregleda. Za razliku od magnetne rezonance, ultrazvučna dijagnostika je jeftina, široko dostupna i ne zahtijeva sedaciju pacijenta<sup>1</sup>

Velika prednost ultrazvučne dijagnostike u komparaciji sa magnetnom rezonancom je i mogućnost prikaza i analize peristaltike u realnom vremenu te mogućnost kompresije gastrointestinalnih struktura što je od esencijalnog značaja kod postavljanja ultrazvučne dijagnoze akutnog apendicitisa<sup>2</sup>

## Akutni apendicitis

Akutni apendicitis se može javiti u bilo kom uzrastu, a maksimalna incidenca je u drugoj dekadi života. Nakon nje, incidenca opada sa godinama<sup>3</sup>. Akutni apendicitis je rijedak kod pacijenata mlađih od 2 godine<sup>4</sup>.

Etiologija i patogeneza akutnog apendicitisa je još uvijek donekle kontroverzna<sup>5</sup>. Najzastupljenija teorija je da je mehanička opstrukcija lumena apendiksa osnovni razlog za nastanak akutnog apendicitisa<sup>6,7</sup>.

Ovakva opstrukcija može biti izazvana različitim uzročnicima, fekalnom stazom, limfoidnom hiperplazijom, stranim tijelima, parazitima, te primarnim (karcinoid, adenokarcinom, Kapošijev sarkom, limfom) ili metastatskim (najčešće debelog crijeva ili dojke) tumorima<sup>8,9,10,11</sup>.

Kod djece u oko 60% slučajeva opstrukcija je posljedica hiperplazije submukoznog limfatičnog tkiva. Hiperplazija je kod djece najčešće posljedica akutnih respiratornih infekcija, infektivne mononukleoze ili drugih bolesti koje prouzrokuju generalizovanu reakciju limfnog tkiva. U 35% slučajeva u dječijoj populaciji opstrukcija je izazvana fekalnom stazom ili fekolitima. Apendicitis prouzrokovan stranim tijelom (zaostali barijum nakon radiološkog pregleda, sjemenke voća ili povrća) ili intestinalnim parazitima se javlja u 4 % slučajeva, dok je u 1% dječije i odrasle populacije uzrok apendiksa tumor zida apendiksa ili cekuma<sup>12,13</sup>.

Tradicionalno, dijagnoza akutnog apendicitisa se donosi na osnovu anamneze i fizikalnog pregleda. Anoreksija, mučnina i povraćanje su simptomi koji su najčešće povezani sa akutnim apendicitisom. Klasična slika je inicijalno nejasno lokalizovani bol u periumbilikalnoj regiji sa naknadnom migracijom bola u donji desni kvadrant te rigidnost abdominalne muskulature<sup>27</sup>. Fizikalni nalaz zavisi od stadijuma bolesti i lokacije apendiksa<sup>14</sup>. Ovakva klasična prezentacija ove bolesti se susreće kod samo 50-60 % pacijenata.

Ultrazvučni pregled apendiksa se izvodi uz pomoć linearne sonde visok rezolucije (5-12 MHz). Prije početka pregleda je dobro, ukoliko je to moguće zamoliti pacijenta

da sa jednim prstom pokaže tačku maksimalnog bola, sa ciljem preciznije lokalizacija apendiksa i skraćivanja vremena pregleda. Ultrazvučni pregled apendiksa se radi tehnikom postepene kompresije (tehnika podrazumijeva postepena povećavanja pritiska sonde na prednji abdominalni zid). Ova tehnika omogućuje da razlikujemo zdrave, kompresibilne vijuge crijeva od inflamiranog, nekompresibilnog apendiksa.

Za identifikaciju apendiksa neophodno je ultrazvukom identifikovati nekoliko anatomskih orijentira kao što su cekum, terminalni ileum i desni mišić psoas.

Ascedentni kolon se prikazuje kao aperistaltična crijeva struktura koja sadrži gas i tečnost. Sljedeći anatomske orijentir je terminalni ileum koji se prikazuje kao lako kompresibilna crijeva struktura koja pokazuje peristaltičke pokrete. Vrh cekuma, gdje se nalazi korijen apendiksa se obično nalazi 1-2 cm ispod terminalnog ileuma. Desni mišić psoas, vanjska ilijačna arterija i vena se nalaze medijalno od ovih crijevnih struktura.

Izvođenjem tehnike postepene kompresije normalne vijuge tankog i debelog crijeva te normalan apendiks bi bili ili komprimovani ili potisnuti iz vidnog polja. S druge strane inflamirani apendiks se prikazuje na longitudinalnim presjecima kao nekompresibilna, aperistaltična crijeva struktura spojena sa cekumom svojim proksimalnim krajom, ispunjena tečnošću i sa slijepim završetkom na distalnom kraju (Slika 1). Na transversalnom presjeku inflamirani apendiks ima izgled mete (target) sa hipoehogenim centrom koji odgovara intraluminalnoj tečnosti, te sa koncentričnim hiper (submukoza) i hipoehogenim (mišićni sloj) parijetalnim slojevima (Slika 2).

Slika 1.



Ultrazvučni prikaz inflamiranog apendiksa, longitudinalni presjek: nekompresibilna, aperistaltična crijeva struktura dijametra preko 6 mm, spojena sa cekumom svojim proksimalnim krajem, ispunjena tečnošću i sa slijepim završetkom na distalnom kraju.

Slika 2.



Ultrazvučni prikaz inflamiranog apendiksa, transversalni presjek: inflamirani apendiks ima izgled mete (target) sa hipoehogenim centrom koji odgovara intraluminalnoj tečnosti, te sa koncentričnim hiper (submukoza) i hipoehogenim (mišićni sloj) parijetalnim slojevima.

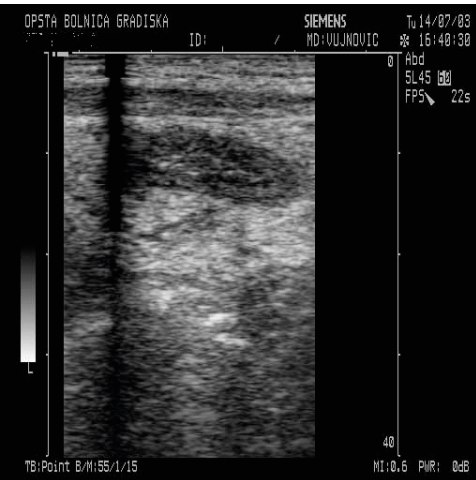


Najsigurniji ultrazvučni znak akutnog apendicitisa je spoljni dijametar apendiksa pod kompresijom veći od 6 mm sa pozitivnom i negativnom prediktivnom vrijednošću od 98%<sup>15</sup>. Manje sigurni ultrazvučni znaci akutnog apendicitisa su hiperemija unutar apendikalnog zida na kolor dopler snimcima, hiperehogena inflamirana periapendikalna mast (Slika 3) te prisustvo apendiklita (Slika 4). Prisustvo apendikolita kod djece je udruženo sa većim procentom perforacije<sup>16</sup>.

Slika 3.a,

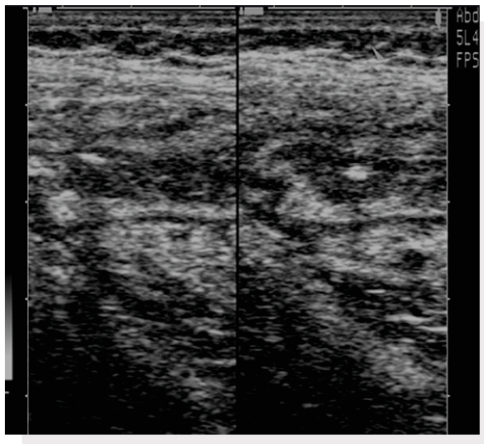


b



Akutni apendicitis: Inflamirani apendiks dijametra preko 6 mm. Jasno se uočava hiperehogena inflamirana periapendikularna mast.

Slika 4.



Akutni apendicitis: apendikoliti se prikazuju kao endoluminalne, jasno ograničene hiperehogene promjene sa akustičnim farom.

## Intususcepcija

Intususcepcija je patološki proces u kome se dio crijeva teleskopski uvuče u aboralniji segment crijeva i predstavlja najčešći razlog gastrointestinalne opstrukcije kod pedijatrijskih pacijenata. Intususcepcija se najčešće javlja kod djece starosti između 6 mjeseci i dvije godine, najčešće u ileocekalnoj regiji. Intususcepcije tankog crijeva su najčešće incidentalni nalaz, često nemaju kliničkog značaja te spontano nestanu u roku od nekoliko minuta<sup>17</sup>.

Klinička slika intususcepcije je predstavljena klasičnim trijasom koji se sastoji od abdominalnog bola, krvi u stolici i palpabilne abdominalne mase. Do 20% pacijenata koji imaju intususcepciju mogu biti bez bolova, a samo 30-68% pacijenata sa suspektnom kliničkom slikom stvarno i imaju ovo oboljenje<sup>18</sup>. Intususcepcija može dovesti do opstrukcije crijeva i mezenteričke vaskularne kompresije te posljedične ishemije i nekroze crijeva. Iz ovoga je jasno da su rana dijagnoza i tretman ovog oboljenja veoma bitni. U preko 90% slučajeva patogeneza intususcepcije je idiopatska. U ovakvim slučajevima se spekulira da je intususcepcija posljedica nekoordinisane peristaltike ili limfoidne hiperplazije na terenu skorašnje gastrointestinalne infekcije<sup>19,20</sup>.

U 5-6 % slučajeva intususcepcija se razvija na terenu patološkog procesa u zidu crijeva, bilo fokalnog ili difuznog. Najčešći fokalni uzrok intususcepcije je Mekelov divertikulum, duplikaciona cista, polip i limfom, dok su od difuznih patoloških procesa to cistična fibroza i Henoh-Šenlajnova purpura.

Radiološka dijagnostika je veoma važna za brzu i sigurnu dijagnozu intususcepcije. Ukoliko postoji klinička sumnja na intususcepciju, posebno kada su prisutna dva ili tri znaka klasičnog trijasa, radiološki pregled treba uraditi što prije. Ultrazvučni pregled treba biti inicijalna radiološka pretraga<sup>21</sup> kod pacijenata sa suspektnom intususcepcijom. Senzitivnost ultrazvuka u detekciji intususcepcije iznosi 97,9%, specifičnost 97,8%, pozitivna prediktivna vrijednost 86,6 % te negativna prediktivna vrijednost 99,7 %<sup>22,23</sup>.

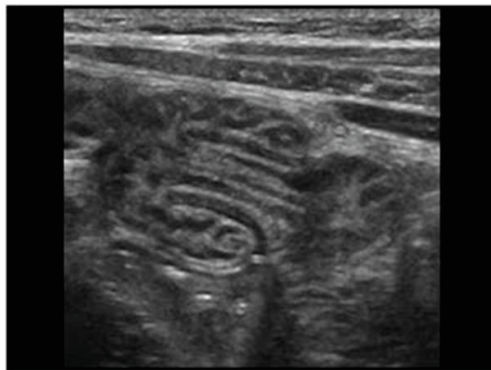
Ultrazvučni pregled intususcepcije se izvodi uz pomoć linearne sonde visoke rezolucije (5-12 MHz). Prvo se identifikuje ascendentni kolon i cekum. Većina intususcepcija su ileokolične i nalaze se u donjem desnom kvadrantu, odnosno preciznije u regionu cekuma. Na transversalnim presjecima se intususcepcija manifestuje kao koncentrični hipo i hiperehogeni slojevi koji imaju oblik mete (target) (Slika 5.). Na longitudinalnim presjecima se uočava crijevo unutar crijeva struktura koja ukoliko se prikaže u kosom presjeku izgleda kao bubreg (pseudokidney znak) (Slika 6.). Na ultrazvučnom pregledu se može uočiti i mezenterijum uvučen u intususcepciju te ponekad i limfni čvorovi. Ovakva masa najčešće ima dijametar 4-5 cm. Ponekad zadebljanje cekuma ili kolona na terenu inflamatornog procesa može podsjećati na target znak.

Slika 5.



Intususcepcija, ultrazvučni prikaz, transverzalni presjek: koncentrični hipo i hiperehogeni slojevi teleskopski uvučenih slojeva crijeva koji imaju oblik mete (target).

Slika 6.



Intususcepcija, ultrazvučni prikaz, longitudinalni presjek: crijevo unutar crijeva struktura koja podsjeća na ultrazvučni izgled bubrega (pseudokidney znak).

Standardna procedura tretmana ileocekalne intususcepcije je retrogradno uvođenje gasa ili tečnosti u kolon sa ciljem potiskivanja intususceptuma kroz ileocekalnu valvulu. Ova procedura se najčešće izvodi pod kontrolom fluoroskopije iako se jednako dobro može izvesti i pod kontrolom ultrazvuka bez štetnog izlaganja pacijenta jonizujućem zračenju<sup>24</sup>.

Nakon nehirurškog tretmana intususcepcija se ponovo javlja u 10-15% pacijenata u periodu od nekoliko dana nakon intervencije<sup>25</sup>. U ovakvim slučajevima se savjetuje ponovna nehirurška intervencija. Hirurška terapija je indicirana kod pacijenata kod kojih nehirurški pristup ne daje uspjeha ili kad je suspektan fokalni patološki proces u zidu crijeva koji dovodi do intususcepcije.

### Hipertofična stenoza pilorusa

HSP je najčešći razlog hirurške intervencije kod djece u prvih nekoliko mjeseci života<sup>26</sup>. Ovo oboljenje se karakteriše zadebljanjem mišićnog sloja pilorusa te nemogućnošću relaksacija pilorusnog kanala što za posljedicu ima opstrukciju pasaže gastričnog sadržaja. HSP se javlja kod 2 do 5 novorođenih od hiljadu, četiri puta češće kod muškaraca<sup>27</sup>. HSP se češće javlja kod prvorodne muške djece i u porodicama sa familijarnom predispozicijom<sup>28</sup>. Devedeset pet procenata HSP-a se manifestuje između 3 i 12 nedjelje života, najčešće u 4. nedjelji. Vrlo rijetko HSP susrećemo kod pacijenata mlađih od 10 dana<sup>29</sup>. Nekada je HSP bila udružena sa visokom stopom mortaliteta ali je nakon uvođenja pilorotomije dramatično opala tako da danas iznosi manje od 2 %<sup>30</sup>.

HSP se u početku manifestuje kao intermitentno povraćanje bez žučnog sadržaja što se često pogrešno shvati kao posljedica gastroezofagealnog refluksa<sup>31</sup>. Hipertrofija mišićnog sloja može dalje da dovede do potpune opstrukcije želuca koja za posljedicu ima snažno povraćanje u mlazu nakon svakog obroka. Djeca sa HSP-om izgledaju kao potpuno zdrava djeca, s tim što odlaganje donošenja prave dijagnoze može dovesti do

dehidracije, disbalansa elektrolita i gubitka tjelesne težine. Klinički je veoma važno odrediti da li dijete povraća bilijarni sadržaj ili ne. Prisustvo žuči u povraćenom sadržaju ukazuje na distalniju opstrukciju gastrointestinalne cijevi uključujući marotaciju i volvulus što može imati vrlo ozbiljne posljedice ukoliko se ne prepozna na vrijeme.

Ultrazvuk je metoda izbora kod pedijatrijskih pacijenata sa sumnjom na HSP. Ultrazvuk, za razliku od drugih radioloških modaliteta omogućuje dinamičku analizu peristaltike piloričnog kanala.

Neophodno je da ultrazvučni pregled bude što je više moguće komforan za dijete. To možemo postići između ostalog i na taj način što ćemo prije početka pregleda gel ugrijati na tjelesnu temperaturu. Ukoliko je moguće pregled treba izvesti nakon obroka pacijenta i u prisustvu roditelja. Za pregled trebamo koristiti sondu visoke frekvencije (6-10 MHz) koja svojim dizajnom odgovara anatomiji djeteta<sup>32</sup>. Prvi korak je identifikacija pilorusa. Najjednostavnije je u poziciji supinacije pozicionirati sondu transversalno i identifikovati žučnu kesu. Pilorus se uobičajeno nalazi medijalno i posteriorno u odnosu na žučnu kesu. Drugi korak je analiza i mjerenje pilorusa. Normalan mišićni sloj pilorusa je najčešće hipoehogen, debljine do 2 mm. Ne smije se zaboraviti da tangencijalni presjek i kontrakcije pilorusa mogu izgledati kao pseudozadebljanje. Treći korak ultrazvučnog pregleda je vizuelizacija pasaže gastričnog sadržaja. Dinamička analiza je esencijalna jer široko otvoren pilorus sa normalnom pasažom gastričkog sadržaja u potpunosti isključuje dijagnozu HSP-a.

Najčešći problem u ultrazvučnoj dijagnostici HSP-a je prisustvo gasa u želucu. Najlakši način da se ovaj problem minimizira je postavljanje pacijenta u kosu poziciju sa desnom stranom tijela naniže što će omogućiti da tečnost ispuni antrum koji će služiti kao akustični prozor. Ponekad izrazito distendiran želudac može da potisne pilorus dorzalno što može znatno da oteža njegovo ultrazvučno prikazivanje. U takvim slučajevima je korisno postavljanje pacijenta u kosu poziciju sa lijevom stranom tijela naniže.

Ne smije se zaboraviti da je normalan pilorus znatno teže vizuelizirati nego hipertrofitisan.

Glavni ultrazvučni kriterijum u dijagnostici HSP-a je debljina mišićnog sloja pilorusa preko 3 mm<sup>33</sup>. Dodatni kriterijum je elongacija piloričnog kanala preko 12 mm<sup>34</sup> (Slika 7). Ultrazvučno mjerenje dužine pilorusnog kanala može biti veoma zahtjevno tako da se ovaj kriterijum smatra manje pouzdanim u dijagnozi HSP-a<sup>35</sup>. U ranijoj literaturi hipertrofitisani pilorus se ultrazvučno opisivao kao znak cerviksa jer izgledom podsjeća na cerviks uterusa<sup>36</sup> (Slika 8).

Slika 7.



HSP, longitudinalni ultrazvučni prikaz: uočava se zadebljao mišićni sloj pilorusa debljine preko 3 mm te elongacija piloričnog kanala preko 12 mm.

Slika 8.



HSP, znak cerviksa: Hipertrofična stenozna pilorusa svojim izgledom podsjeća na ultrazvučni prikaz cerviksa uterusa.

Zadebljanje pilorus može biti i tranzijentno kao posljedica peristaltike ili pilorospazma. U takvim slučajevima neophodna je prolongirana dinamička ultrazvučna analiza koja bi u slučaju pilorospazma u jednom trenutku trebala pokazati otvaranje pilorusa. Ukoliko je mišićni sloj deo 2-3 mm i ne pokazuje znake relaksacije tokom ultrazvučnog pregleda preporučuje se ponovni pregled nakon nekoliko sati.

HSP se liječi hiruški, pilorotomijom. Ukoliko povraćanje perzistira i nakon operacije moguće je uraditi kontrolni ultrazvučni pregled, s tim što moramo znati da pilorusni mišić može ostati zadebljan nakon uspješne operacije i da je potrebno čak do 5 mjeseci da povrati svoju normalnu debljinu.

## Zaključak

Ultrazvuk je veoma važan dijagnostički modalitet u evaulaciji hitnih netraumatskih abdominalnih pedijatrijskih stanja. Odsustvo jonizujućeg zračenja, mogućnost dinamičke analize peristaltike, dostupnost i niska cijena pregleda čine ultrazvuk idealnim modalitetom za pregled pedijatrijskih pacijenata. Svaki radiolog koji se u svojoj kliničkoj praksi susreće sa pedijatrijskim pacijentima bi morao poznavati ultrazvučnu dijagnostiku akutnog apendicitisa, intususcepcije i HSP .

## Literatura:

1. Vasavada P. Ultrasound evaluation of acute abdominal emergencies in infants and children. Radiol Clin North Am 2004;42(2):445-456.
2. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, et al. US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults? a meta-analysis. Radiology 2006;241(1): 83-94.
3. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS et al. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. Am J Epidemiol 1990; 132: 910-925.

4. Schwartz SI . Appendix. In Schwartz SI ed. Principles of surgery. 6<sup>th</sup> edition. New York, McGraw Hill 1994:1307-18.
5. Koepsell TD. In the search of the causes of appendicitis. *Epidemiology* 1991; 2:319-
6. Wangenstein OH, Dennis C, Experimental proof of the obstructive origin of appendicitis in man. *Ann Surg* 1939;39: 362-442.
7. Dymock RB. Pathologic changes in the appendix : a review of 1000 cases. *Pathology* 1977;9: 331-339.
8. Jones BA, Demetriades D, Segal I, et all .The prevalence of appendiceal fecaliths in patients with and without appendicitis : a comparative study from Canada and South Africa. *Ann Surg* 1985;202:80-82.
9. Green SM, Schmidt SP, Rothrock SG et all .Delayed appendicitis from an ingested foreign body. *Am J Emerg Med* 1994; 12:53-56
10. Hermans JJ, Hermans AL, Risseeuw GA et all. Appendicitis caused by carcinoid tumor. *Radiology* 1993; 188:71-72
11. Zebrowska G, Walsh NM, Human immunodeficiency virus-related Kaposi sarcoma of the appendix and acute appendicitis: report of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:1157-1160
12. Chen SC, Chen KM, Wang SM et all. Abdominal sonography screening of clinically diagnosed or suspected appendicitis before surgery. *World Journal Surgery* 1998; 22(5): 449-52
13. Sallin K, Rothrock SG .Diagnosis of acute appendicitis: increasing accuracy, improving outcome, and decreasing liability. *Journal of the Florida Medical Association* 1997; 84(9): 543-8.
14. Silen W. Acute appendicitis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al., eds *Harrison's principles of internal medicine*. 14<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1998; 1658-1660.
15. Kessler N, Cyteval C, Gallix B, et al. Appendicitis: evaluation of sensitivity, specificity, and predictive values of US, Doppler US, and laboratory findings. *Radiology* 2004;230(2):472-478.
16. Alaadeen DI, Cook M, Chwals WJ. Appendiceal fecalith is associated with early perforation in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 2008;43(5):889-892
17. Munden MM, Bruzzi JF, Coley BD, Munden RF. Sonography of pediatric small-bowel intussusception: differentiating surgical from nonsurgical cases. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(1):275-279.
18. Del-Pozo G, Albillos JC, Tejedor D, et al. Intussusception in children: current concepts in diagnosis and enema reduction. *RadioGraphics* 1999;19(2): 299-319.
19. Hryhorczuk AL, Lee EY . Imaging evaluation of bowel obstruction in children: updates in imaging techniques and review of imaging findings. *Semin Roentgenol* 2012;47(2):159-170
20. Okimoto S, Hyodo S, Yamamoto M et al. Association of viral isolates from stool samples with intussusception in children. *Int J Infect Dis* 2011;15(9):e641-e645
21. Yasar Ayaz U, Dilli A, Ayaz S et al. Ultrasonographic findings of intussusception in pediatric cases. *Med Ultrasonogr* 2011; 13(4):272-276
22. Sorantin E, Lindbichler F Management of intussusception. *Eur Radiol* 2004; 14(Suppl 4):L146-L154
23. Applegate KE . Intussusception in children: imaging choices. *Semin Roentgenol* 2008;43(1):15-21
24. Edwards EA, Pigg N, Courtier J, et al. Intussusception: past, present and future. *Pediatr Radiol*. 2017 47; 9: 1101-1108
25. Niramis R, Watanatittan S, Kruatrachue A, et al. Management of recurrent intussusception: nonoperative or operative reduction? *J Pediatr Surg* 2010;45 (11):2175-2180

26. Ohshiro K, Puri P Pathogenesis of infantile hypertrophic pyloric stenosis: recent progress. *Pediatr Surg Int* 1998; 13:43–252
27. Fischer JE, Bland KI. *Mastery of surgery*. Lippincott Williams & Wilkins. (2007) ISBN:078177165X
28. Hernanz-Schulman M. Infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Radiology* 2003;227(2):319–331.
29. Helton KJ, Strife JL, Warner BW, Byczkowski TL, Donovan EF. The impact of a clinical guideline on imaging children with hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Radiol* 2004;34(9):733–736
30. Hernanz-Schulman M. Infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Radiology* 2003;227(2):319–331
31. Hernanz-Schulman M, Berch BR, Neblett WW. Imaging of infantile hypertrophic pyloric stenosis (IHPS). In: Medina LS, Applegate KE, Blackmore CC, eds. *Evidence-based imaging in pediatrics: improving the quality of imaging in patient care*. New York, NY: Springer, 2009; 447–457.
32. Hernanz-Schulman M. Infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Radiology* 2003 :227:319–331
33. O’Keeffe FN, Stansberry SD, Swischuk LE, Hayden CK (1991) Antropiloric muscle thickness at US in infants: what is normal. *Radiology* 178:827–830
34. Reed AA, Michael K . Hypertrophic pyloric stenosis. *J Diagn Med Sonography* 2010; 26:157–160
35. Blumhagen JD, Maclin L, Krauter D, Rosenbaum DM, Weinberger E. Sonographic diagnosis of hypertrophic pyloric stenosis. *AJR Am J Roentgenol* 1988. 150:1367–1370
36. Haller JO, Cohen HL. Hypertrophic pyloric stenosis: diagnosis using US. *Radiology* 1986;161:335–339

UDK 616.45-006.44-06:616.12-053.2  
DOI 10.7251/SCEPED1902095M  
COBISS-ID

CASE REPORT

## FEOCHROMOCYTOM IN A 10-YEAR- OLD BOY - CASE REPORT

Mišanović Verica<sup>1</sup>, Anić Duško<sup>1</sup>, Zvizdić Zlatan<sup>2</sup>, Mešić Amira<sup>3</sup>, Bukvić Melika<sup>4</sup>,  
Nuhanović Jasmina<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Clinic of the University Clinical Centre (KCUS), Sarajevo

<sup>2</sup> Clinic for Pediatric Surgery KCUS, Sarajevo

<sup>3</sup> Clinic for Anesthesia and Reanimation KCUS, Sarajevo

<sup>4</sup> Radiology Clinic KCUS, Sarajevo

<sup>5</sup> General Hospital Prim. Dr. Abdulah Nakaš, Sarajevo

### Introduction

Pheochromocytoma is a neuroendocrine tumor characterized by the secretion of catecholamines and hypertension as a consequential condition. It is very rare in the pediatric population and occurs most often in middle-aged patients. Clinical features involve attacks of paroxysmal hemicrania (headache), skin paleness, sweating, and palpitations. The aim of this report is to present a case of pheochromocytoma in a 10-year-old boy as a rare tumor in the pediatric population.

### Case report

A 10-year-old boy was brought by an ambulance in a comatose state following a convulsive attack. He had complained of heat and suffocation and had heavy night sweats. On the day of his admission to hospital he had convulsions, episodes of vomiting, he was unresponsive and confused, he was staring fixedly with his eyes wide open and arms and legs twitching. The convulsions were calmed by benzodiazepines before he was admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. Consultation with an infectologist was conducted due to the patient's clinical picture; lumbar puncture was performed to rule out encephalitis; antibiotic and antiviral therapies were administered; hypertension BP >95th percentile for age was recorded during the monitoring; the ultrasound and abdominal CT showed a tumor mass in the left adrenal gland measuring 37mmx45mmx46mm, which was consistent with a pheochromocytoma. He had hypertensive crises several times during hospitalization and BP as high as 220/135 mmHg.



ABPM recorded hypertension in 47% of readings. Hypertension was treated according to the pheochromocytoma protocol (alpha blockers with Nifedipine, ACE inhibitors and increased fluid intake). Following the preoperative stabilization of blood pressure, the left adrenal gland was removed and the pathohistological diagnosis confirmed a benign pheochromocytoma. Fluctuation in a patient's blood pressure during surgery was as expected. Postoperative recovery went well, and hypotension was corrected with noradrenaline and fluid. The patient's general condition was fairly good and he was discharged home with no subjective problems.

## Conclusion

A timely diagnosis and surgical removal of tumor are crucial in the treatment of pheochromocytoma in the pediatric population. Preoperative stabilization of blood pressure minimizes intraoperative risk.

PRIKAZ SLUČAJA

## FEOHROMOCITOM KOD DESETOGODIŠNJEG DJEČAKA - PRIKAZ SLUČAJA

Mišanović Verica<sup>1</sup>, Anić Duško<sup>1</sup>, Zvizdić Zlatan<sup>2</sup>, Mešić Amira<sup>3</sup>, Bukvić Melika<sup>4</sup>,  
Nuhanović Jasmina<sup>5</sup>

<sup>1</sup> *Pedijatrijska klinika KCU Sarajevo*

<sup>2</sup> *Klinika za dječiju hirurgiju KCU Sarajevo*

<sup>3</sup> *Klinika za anesteziju i reanimaciju KCU Sarajevo*

<sup>4</sup> *Klinika za radiologiju KCU Sarajevo*

<sup>5</sup> *Opća bolnica Prim. dr. Abdulah Nakaš Sarajevo*

## Uvod

Feohromocitom je neuroendokrini tumor, čija je glavna karakteristika sekrecija kateholamina sa posljedičnom hipertenzijom. Vrlo je rijedak u pedijatrijskoj populaciji, uobičajeno se javlja u bolesnika srednje životne dobi. Klinička slika podrazumijeva paroksizmalne napade glavobolje, bljedila, palpitacije i znojenja. Cilj rada je prikaz slučaja feohromocitoma kod desetogodišnjeg dječaka, kao rijetkog tumora u pedijatrijskoj populaciji.

## Prikaz slučaja

Desetogodišnji dječak dovezen je kolima Hitne medicinske pomoći u komatoznom stanju nakon konvulzivnog napada. Nekoliko dana ranije žalio se na vrućinu i osjećaj gušenja, uz izrazito noćno znojenje. Na dan prijema imao je konvulzije u vidu povraćanja, fiksiranja pogleda, nije se odazivao na poziv, bio je konfuzan, uz trzanje rukama i nogama. Konvulzije su kupirane benzodijazepinima, potom je primljen na Pedijatrijsku intenzivnu njegu. Zbog kliničke slike konsultovan je infektolog; urađena je lumbalna punkcija radi sumnje na encefalitis. Ordinirana je antibiotska i antiviralna terapija. U toku monitoringa notira se hipertenzija preko 95. percentila za dob. UZ i CT abdomena pokazuju tumorsku masu u lijevoj nadbubrežnoj žlijezdi, dimenzija 37x45x46mm, koja odgovara feohromocitomu. U toku hospitalizacije u nekoliko navrata imao je hipertenzivne krize, sa krvnim pritiskom do 220/135 mmHg. Holter krvnog pritiska evidentira hipertenziju u 47% mjerenja. Hipertenzija je tretirana po protokolu za feohromocitom (alfa blokerima uz Nifedipin, AC inhibitore i povećani unos tekućine). Nakon preoperativne stabilizacije krvnog pritiska, odstrani se lijeva nadbubrežna žlijezda, patohistološka dijagnoza potvrdi benigni feohromocitom. Tokom operacije evidentirane su očekivane oscilacije krvnog pritiska. Postoperativni tok protekne uredno, uz notiranu hipotenziju koja se koriguje noradrenalinom i tekućinom. Otpušten je dobrog općeg stanja, bez subjektivnih tegoba.

## Zaključak

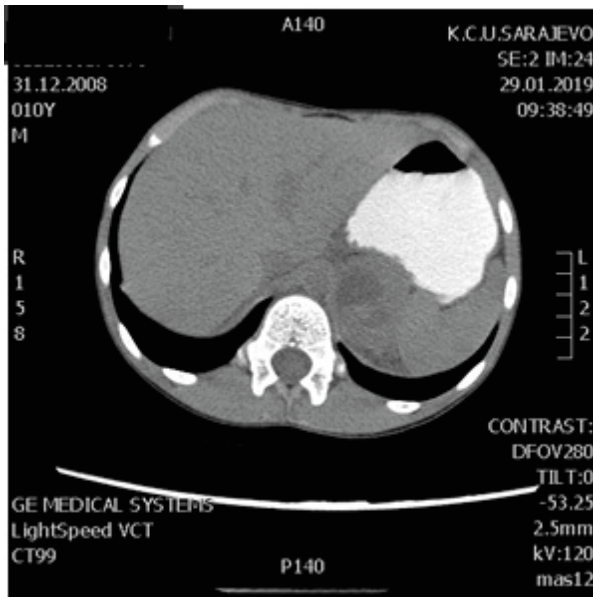
Rana dijagnoza i operativno odstranjenje tumora ključni su u liječenju feohromocitoma u pedijatrijskoj populaciji. Preoperativna stabilizacija krvnog pritiska minimizira intraoperativni rizik.

## Uvod

Feohromocitom je neuroendokrini tumor, čija je glavna karakteristika sekrecija kateholamina sa posljedičnom hipertenzijom.<sup>1</sup> Vrlo je rijedak u pedijatrijskoj populaciji, uobičajeno se javlja u bolesnika srednje životne dobi. Incidenca feohromocitoma u opštoj populaciji iznosi 0,1 %.<sup>2</sup> Ukoliko se javi kod djece, često se nađe u sklopu sindroma (MEN, Sturge-Weber, Von Hippel-Lindau). Najčešće zahvata nadbubrežnu žlijezdu, mada može biti i ekstraadrenalni. Klinička slika podrazumijeva paroksizmalne napade glavobolje, bljedila, palpitacije i znojenja.<sup>3</sup> Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike (prisutne hipertenzije) laboratorijskih analiza i radiološke dijagnostike. Liječenje je operativno, uz antihipertenzivnu terapiju (kombinacija alfa i beta blokatora).<sup>4</sup> Cilj našeg rada je prikaz slučaja feohromocitoma kod desetogodišnjeg dječaka, kao rijetkog tumora u pedijatrijskoj populaciji.

## Prikaz slučaja

Desetogodišnji dječak dovezen je kolima Hitne medicinske pomoći u komatoznom stanju nakon konvulzivnog napada. Nekoliko dana ranije žalio se na vrućinu i osjećaj gušenja, uz izrazito noćno znojenje. Na dan prijema imao je konvulzije u vidu povraćanja, fiksiranja pogleda, nije se odazivao na poziv, bio je konfuzan, uz trzanje rukama i nogama. Konvulzije su kupirane benzodijazepinima, potom je primljen na Pedijatrijsku intenzivnu njegu. Zbog kliničke slike konsultovan je infektolog; urađena je lumbalna punkcija radi sumnje na encefalitis. Ordinirana je antibiotska i antiviralna terapija. U toku monitoringa notira se hipertenzija preko 95. percentila za dob. Realizuje se radiološka dijagnostika, UZ i CT abdomena pokažu ekspanzivnu tumorsku masu u lijevoj nadbubrežnoj žlijezdi, dimenzija 37x45x46mm, koja odgovara feohromocitomu (Slika 1).



Slika 1: CT prikaz tumora nadbubrežne žlijezde (strelica) / CT scan of tumor in adrenal gland (arrow)

Periferni dijelovi ekspanzivnog procesa su dobro vaskularizirani, dok centralni dio najvećim dijelom ostaje hipodenzan, što ide u prilog nekroze. U toku hospitalizacije u nekoliko navrata imao je hipertenzivne krize, sa krvnim pritiskom do 220/135 mmHg. Zbog konvulzija uradi se EEG registracija, nalaz bez epileptičkih elemenata. Realizira se holter krvnog pritiska, koji evidentira hipertenziju u 47% mjerenja. Hipertenzija je tretirana po protokolu za feohromocitom (alfa blokerima uz Nifedipin, AC inhibitore i povećani unos tekućine). Tokom dijagnostičke obrade, pacijent je multidisciplinarno vođen od strane intenziviste, endokrinologa, hematologa, kardiologa, dječijeg hirurga i radiologa. U laboratorijskim nalazima bile su prisutne povišene vrijednosti neuron specifične enolaze (NSE) 27,69 ng/ml i vanilinmandelične kiseline (VMA) 338,9

mcmol/dl. Nakon dijagnostičke obrade, indiciran je operativni zahvat. Preporuča se preoperativna stabilizacija krvnog pritiska, radi minimiziranja intraoperativnog rizika od hipertenzije. Isto se učini prema protokolu, potom se pacijent premjesti na Kliniku za dječiju hirurgiju radi realiziranja operativnog zahvata. Odstrani se lijeva nadbubrežna žlijezda, patohistološka dijagnoza potvrdi benigni feohromocitom (Pheochromocytoma glandulae suprarenalis lateris sinistri, TNM AJCC 8; pT1NxMxR0, PASS score 1- benigni biološki potencijal). Tokom operacije evidentirane su očekivane oscilacije krvnog pritiska. Postoperativni tok protekne uredno, uz notiranu hipotenziju koja se koriguje noradrenalinom i tekućinom. Otpušten je dobrog općeg stanja, bez subjektivnih tegoba.

## Diskusija

Hipertenzija predstavlja vrijednost krvnog pritiska iznad 95. percentila za dob<sup>5</sup>. Kod djece, hipertenzija je uglavnom sekundarna, uzrokovana urođenim kardiovaskularnim anomalijama i renalnim oboljenjima, a rijetko je endokrinog porijekla.<sup>6</sup> Feohromocitom se identificira kao uzrok hipertenzije u tek 0,2% do 0,6 % svih hipertenzija u općoj populaciji.<sup>7</sup> Kliničkom slikom dominiraju paroksizmalni simptomi koji se javljaju u toku hipertenzivnih kriza, a to su znojenje, glavobolja i tahikardija.<sup>8</sup> Budući da je ovaj tumor rijedak u pedijatrijskoj populaciji, nerijetko dijagnostička obrada ide u pravcu kardiovaskularnih ili neuroloških oboljenja. Ipak, hipertenzija je osnovni znak feohromocitoma, te bi se trebalo posumnjati na prisustvo ovog tumora kod svih pacijenata sa hipertenzivnim krizama bez drugog dokazanog uzroka.<sup>9</sup> Od laboratorijskih markera, korisno je odrediti nivo vanilinmandelične kiseline u 24-satnom urinu<sup>10</sup>, a dijagnostika se dopunjava radiološkim pretragama (UZ i CT abdomena).<sup>11</sup> Liječenje feohromocitoma je multidisciplinarno, uz neizostavno operativno odstranjenje tumora, pri čemu se preporučuje preoperativna stabilizacija krvnog pritiska kombinacijom alfa i beta blokatora.<sup>12</sup> Intraoperativno i postoperativno se očekuju varijacije krvnog pritiska, a neki autori navode da do 80% pacijenata postaje normotenzivno nakon kompletne resekcije tumora.<sup>13</sup>

## Zaključak

Rana dijagnoza i operativno odstranjenje tumorske mase ključ su u liječenju feohromocitoma u pedijatrijskoj populaciji. Preoperativna stabilizacija krvnog pritiska kombinacijom alfa i beta blokatora minimizira intraoperativni rizik od hipertenzije. Indicirana je postoperativna dopunska dijagnostička evaluacija postojanja ekstrasplazmatičnog tumora ili sindroma u sklopu kojih se javlja feohromocitom.

## Literatura:

1. Velegraki M, Ioannou P, Theodorakopoulou V, Papadakis JA. A case of pheochromocytoma crisis simulating acute coronary syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. *Hellenic J Cardiol.* 2018;1109-9666(17):30588-2.
2. Kaloostian PE, Zadnik PL, Kim JE, Groves ML, Wolinsky JB, Gokaslan ZL, et al. High incidence of morbidity following resection of metastatic pheochromocytoma in the spine. *J Neurosurg Spine.* 2014;20(6):726-33.
3. Dahia PL. Evolving concepts in pheochromocytoma and paraganglioma. *Curr Opin Oncol.* 2006;18:1-8.
4. Velasco A, Vongpatanasin W. The evaluation and treatment of endocrine forms of hypertension. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16:528.
5. Sheps SG, Jiang NS, Klee GG, van Heerden JA. Recent developments in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Mayo Clin Proc.* 1990;65(1):88-95.
6. Vega J, Bisognano JD. The prevalence, incidence, prognosis, and associated conditions of resistant hypertension. *Semin Nephrol.* 2014;34:247-56.
7. Thomas RM, Ruel E, Shantavasinkul PC, Corsino L. Endocrine hypertension: An overview on the current etiopathogenesis and management options. *World J Hypertens.* 2015;5(2):14-27.
8. Garg SK, Garg P, Urumdas M. An Interesting Presentation of Pheochromocytoma. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22(1):40-2.
9. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008;51(6):1403-19. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141.
10. Greenleaf CE, Griffin LA, Shake JG, Orr WS. Hypertensive crisis secondary to pheochromocytoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2017;30(3):314-5.
11. Liu S, Song A, Zhou X, Kong X, Li WA, Wang Y, et al. Malignant pheochromocytoma with multiple vertebral metastases causing acute incomplete paralysis during pregnancy: Literature review with one case report. *Medicine.* 2017;96(44):e8535.
12. Li N, Kong H, Li SL, Zhu SN, Wang DX. Combined epidural-general anesthesia was associated with lower risk of postoperative complications in patients undergoing open abdominal surgery for pheochromocytoma: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192924. doi: 10.1371/journal.pone.0192924.
13. Kiernan CM, Solorzano CC. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, and treatment. *Surgical Oncology Clinics of North America.* 2016;25(1):119-38, 2016. doi: 10.1016/j.soc.2015.08.006

UDK 616.89-008.48:575.113  
DOI 10.7251/SCEPED1902100M  
COBISS-ID

CASE REPORT

## SAY-BARBER-BIESECKER-YOUNG- SIMPSON SYNDROME - CASE REPORT

Nina Marić, Dario Đukić, Olivera Ljuboja, Stojislav Konjević, Ljilja Solomun

*Children's Hospital of the University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina*

### Abstract

**Introduction:** Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome is a very rare hereditary disorder characterized by very distinctive facial features, multiple congenital anomalies, hypotonia, feeding difficulties, and global developmental delay. It is caused by a heterozygous mutation in the *KAT6B* gene and shares several phenotypic features with genitopatellar syndrome, another disorder associated with this gene. Twenty cases have been described in the literature so far.

**Case report:** Herein, we present a case of a boy with Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome which was recognized in early infancy at the Children's Hospital in Banja Luka and confirmed by genetic analysis at age one. The boy had a characteristic facial appearance with a mask-like facies, blepharophimosis, agenesis of the corpus callosum, cleft palate, atrial septal defect, genital and skeletal anomalies, hypotonia, breathing and feeding problems. Clinical exome sequencing identified a pathogenic heterozygous *frameshit* variant, c.4205\_4206delCT of *KAT6B* gene, which was revealed by segregation analysis as *de novo* mutation. The results of genetic testing confirmed the clinical diagnosis of SBBYSS, which we found useful in anticipating and identifying other potential health and development issues in this boy. Also, we were able to give the parents information on the low family's recurrence risk.

**Conclusion:** This study highlights the importance of clinical and genetic testing used to confirm the diagnosis of this rare disorder and it also provides additional evidence for the correlation between *KAT6B* gene and Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome.

**Key words:** Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome, *KAT6B* gene, clinical exome sequencing, diagnosis

PRIKAZ SLUČAJA

## SAY-BARBER-BIESECKER-YOUNG-SIMPSON SINDROM - PRIKAZ SLUČAJA

Nina Marić, Dario Đukić, Olivera Ljuboja, Stojislav Konjević, Ljilja Solomun

Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Bosna i Hercegovina

### Abstrakt

**Uvod:** Sindrom Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson je vrlo rijedak nasljedni poremećaj koji se odlikuje karakterističnim izgledom lica, višestrukim kongenitalnim anomalijama, hipotonijom, problemima hranjenja i globalnim razvojnim zaostajanjem. Uzrokovan je heterozigotnom mutacijom u *KAT6B* genu i dijeli mnoge fenotipske karakteristike sa genitopatelnim sindromom, drugim poremećajem povezanim sa ovim genom. Do sada je u literaturi opisano dvadeset slučajeva ovog sindroma.

**Prikaz slučaja:** Prikazan je slučaj dječaka sa sindromom Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson sindromom koji je klinički prepoznat u ranom dojenačkom uzrastu na Klinici za dječije bolesti u Banjoj Luci i potvrđen genetičkom analizom u dobi od godinu dana. Dječak ima tipičan izgled lica poput maske, blefarofimozu, ageneziju korpus kalezuma, rascjep nepca, aatrijalni septalni defekt, anomalije genitalija, anomalije skeleta, hipotoniju, probleme sa disanjem i hranjenjem. Sekvenciranjem kliničkog egzoma kod njega je identifikovana patogena heterozigotna *frameshit* varijanta c.4205\_4206delCT u genu *KAT6B* za koju je segregacionom analizom utvrđeno da je kod dječaka novonastala. Rezultati genetičkih analiza su potvrdili kliničku dijagnozu SBBYSS, pomogli su nam da predvidimo druge moguće zdravstvene i razvojne probleme kod ovog dječaka i damo roditeljima informaciju o niskom povratnom riziku.

**Zaključak:** Ovaj rad naglašava važnost kliničke i genetičke dijagnoze u slučaju vrlo rijetkog poremećaja i pruža dodatne dokaze o povezanosti gena *KAT6B* i Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson sindroma.

**Ključne riječi:** Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson sindrom, *KAT6B* gen, sekvenciranje kliničkog egzoma, dijagnoza

### Uvod

Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson sindrom (SBBYSS) je vrlo rijedak autozomno dominantno nasljedni poremećaj koji se odlikuje karakterističnim izgledom lica, višestrukim kongenitalnim anomalijama, hipotonijom, problemima hranjenja i globalnim razvojnim zaostajanjem (1). U literaturi se prvi put spominje 1987. godine kada su ga

opisali Say i Barber i nezavisno od njih iste godine i Young i Simpson (2). Naredni opis ovog sindroma dao je 1991. godine Biesecker čije je ime takođe ušlo u njegov dugi naziv. SBBYSS je 2011. godine doveden u vezu sa *KAT6B* genom na hromozomu 10q22.2 (3). Ovaj sindrom dijeli mnoge fenotipske karakteristike sa genitopatelnim sindromom, drugim poremećajem povezanim sa genom *KAT6B* (4). Skoro svi slučajevi SBBYSS su rezultat novonastale mutacije.

Klinička sumnja na SBBYSS se postavlja na osnovu kliničke slike, a potvrđuje se genetičkom analizom. U velike kliničke znake ovog sindroma spadaju: dugi palčevi, lice poput maske, blefarofimoza ili ptoza, anomalije lakrimalnog kanala, hipoplazija ili agenezija patele. U male znake se ubrajaju: srčane mane, anomalije zuba, gluvoća, hipotireoza, rascjep nepca, kriptorhizam, hipotonija i psihomotorna retardacija. Postojanje dva velika ili jednog velikog i dva mala znaka su dovoljna za postavljanje kliničke sumnje i predstavljaju indikaciju za analizu *KAT6B* gena. Ostali znaci SBBYSS su: problemi hranjenja, miopija, ambliopija, mikrocefalija, agenezija korpus kalozuma, povećana elastičnost zglobova ruku, smanjena elastičnost zglobova nogu, talipes equinovarus, ciste u bubrežima i hidronefroza. Smatra se da jedna od milion osoba boluje od ovog sindroma, a do sada je u literaturi opisano dvadeset slučajeva (5).

U ovom radu želimo da prikazemo slučaj jednogodišnjeg dječaka kod koga smo postavili sumnju na SBBYSS u ranoj dojenačkoj dobi i kasnije je potvrdili genetičkom analizom. Ovo je, prema informacijama kojima raspolažemo, prvi opisani slučaj SBBYSS u našoj zemlji, a možda i šire, i sigurno jedan od najranije prepoznatih.

## Prikaz slučaja

Dječak je prvo dijete zdravih nesrodnih roditelja iz prve trudnoće protekle bez komplikacija. Po rođenju je hospitalizovan na Klinici za dječije bolesti u Banjoj Luci zbog multiplih anomalija i dizmorfije kada je učinjena obrada pokazala da dijete ima hipotoniju, lice poput maske, blefarofimozu, pune obraze, tanke usne, mikrognatiju, nisko postavljene ušne školjke, svijetlu kožu i kosu (Slika 1), ageneziju korpus kalozuma, rascjep nepca, atrijski septalni defekt, hipospadiju, kriptorhizam, dugačke palčeve (Slika 2), kamptodaktiliju (Slika 3) i obostrani talipes equinovarus (Slika 4). U novorođenjačkom uzrastu je imao konvulzije i respiratorni distres. Hranjen je pomoću nazogastrične sonde do šestog mjeseca (Slika 1) kada mu je ugrađena perkutana endoskopska gastrostoma. Hipoton je i značajno kasni u razvoju. S obzirom na prisustvo tri velika i četiri mala znaka, kod njega smo postavili kliničku dijagnozu SBBYSS u dobi od dva mjeseca, a u dobi od godinu dana, sekvenciranjem kliničkog egzoma kod njega je identifikovana heterozigotna *frameshit* varijanta NM\_012330: c.4205\_4206delCT u *KAT6B* genu koja je prethodno klasifikovana kao patogena (6). Segregacionom analizom je dokazano da se ova varijanta gena *KAT6B* nalazi kod dječaka u heterozigotnom stanju i da nije prisutna kod njegovih roditelja, ukazujući da je ona kod njega novonastala. Rizik je, iz navedenog razloga, za naredno dijete roditelja mali, a postoji mogućnost i prenatalne dijagnostike. Već po postavljanju kliničke dijagnoze, kod dječaka su učinjene dodatne



pretrage u cilju otkrivanja drugih mogućih anomalija i započeto je liječenje koje imaju za cilj stimulaciju razvoja i rasta djeteta.

## Diskusija

SBBYSS predstavlja vrlo rijedak genetski poremećaj. Prema Orphanetu, do sada je u literaturi objavljeno svega 20 slučajeva ovog sindroma. Ipak, bez obzira na njegovu rijetkost, zahvaljujući karakterističnom fenotipu, moguće ga je prepoznati i kod vrlo malog djeteta. Rano postavljanje dijagnoze daje nam mogućnost da predvidimo druge moguće zdravstvene i razvojne probleme kod bolesnog djeteta, rano započnemo liječenje i time poboljšano prognozu. Bolest se potvrđuje nalazom patogene varijante u *KAT6B* genu kod oboljele osobe, a analizom kod roditelja se otkriva njeno porijeklo i dobija informacija o povratnom riziku važnom za planiranje proširenja porodice. Ovaj rad daje doprinos i u određivanju fenotipa SBBYSS i pruža dodatne dokaze njegove povezanosti sa genom *KAT6B*. Za razliku od drugih opisanih slučajeva SBBYSS, kod ovog dječaka nisu nađene anomalije oka, gluvoća, hipotireoza, anomalije bubrega, agenezija patele i kašnjenje početka denticije.

## Zaključak

Ovaj rad naglašava važnost kliničke i genetičke dijagnoze u slučaju vrlo rijetkog poremećaja i pruža dodatne dokaze povezanosti gena *KAT6B* i Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson sindroma.

## Prilozi



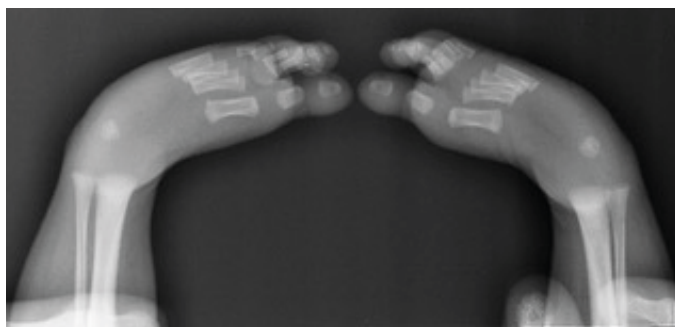
**SLIKA 1.** Izgled lica i hranjenje pomoću sonde. Lice poput maske, blefarofimoza, puni obrazi, tanke usne, mikroretrognatija, nisko postavljene ušne školjke, svijetla koža i kosa



**SLIKA 2.** Dugačak palac



**SLIKA 3.** Kamptodaktilija petog prsta



**SLIKA 4.** Obostrani deformitet stopala

**Literatura:**

1. Campeau P. M, Lu J. T, Dawson B. C, Fokkema I. F, Robertson S. P, et al. The KAT6B-related disorders genitopatellar syndrome and Ohdo/SBBYS syndrome have distinct clinical features reflecting distinct molecular mechanisms. *Hum Mutat.* 2012;33:1520-1525.
2. Young I. D, Simpson K. Unknown syndrome: abnormal facies, congenital heart defects, hypothyroidism, and severe retardation. *J Med Genet.* 1987;24(11):715-6.
3. J. Clayton-Smith, J. O'Sullivan, S. Daly et al. Whole-exomesequencing identifies mutations in histone acetyltransferase gene *KAT6B* in individuals with the Say-Barber-Biesecker variant of Ohdo syndrome. *American Journal of Human Genetics.* 2011;89(5):675-681.
4. Radvanszky J, Hyblova M, Durovcikova D, Hikkelova M, Fiedler E, et al. Complex phenotypes blur conventional borders between Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome and genitopatellar syndrome. *Clin Genet.* 2017;91:339-343.
5. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, January 2019, Number 1: Diseases listed in alphabetical order. [(accessed on 12 March 2019)]; Available online: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_diseases.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_diseases.pdf)
6. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.

CASE REPORT

## **PANDAS SYNDROME (PEDIATRIC AUTOIMMUNE NEUROPSYCHIATRIC DISORDER ASSOCIATED WITH STREPTOCOCCAL INFECTION)**

**Barbara Stanimirović, Dario Đukić, Vanja Bobić**

*University Clinical Centre of the Republic of Srpska*

### **Introduction**

Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS) is recently defined part of a larger group of autoimmune diseases that can manifest in neurologic and neuropsychiatric symptoms such as hyperactivity, mood swings, tic disorders, obsessive-compulsive disorders, psychosis, etc. The aim of the study is to describe clinical manifestations, therapeutic approach, laboratory analyses, clinical course and outcome in boys with PANDAS syndrome.

### **Materials and methods**

An 8-year-old boy was examined by a rheumatologist for abrupt circular movements of his wrists repeated throughout the day for the last 2 months. The mother stated that the boy had symptoms such as excessive hand washing (over 100 times a day) and mood disorders (aggressive behaviour and uncontrollable crying spells). Upon examination by a psychiatrist, he started treatment with clonazepam.

### **Results**

Clinical evaluation showed all of the above symptoms: choreiform hand movements, hyperactivity, a depressed mood, but there were no signs of arthritis in the joints; hypertrophy and hyperemia of the palatine tonsils were present, while other clinical findings were negative. Laboratory tests were also made: inflammatory parameters without deviation, throat swab: Group A beta hemolytic streptococci isolated, antistreptolysin titer 2400 IU/ml. Treatment with phenoxymethylpenicillin was initiated and continued for

10 days, then followed by prophylaxis with benzylpenicillin. The symptoms subsided over the next month. All symptoms ceased 15 days after tonsillectomy was performed.

## Conclusion

PANDAS syndrome should be considered as a diagnosis when a child between the ages of 3 and 12 with a history of recent streptococcal infection suddenly develops neuropsychiatric symptoms. Penicillin therapy and tonsillectomy have a beneficial therapeutic effect.

**Key words:** streptococcus, sore throat, neuropsychiatric manifestations

### PRIKAZ SLUČAJA

## PANDAS SY (PEDIJATRIJSKI AUTOIMUNI NEUROPSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJ UDRUŽEN SA STREPTOKOKNOM INFEKCIJOM)

Barbara Stanimirović, Dario Đukić, Vanja Bobić

*Univerziteti klinički centar Republike Srpske*

## Uvod

Pedijatrijski autoimuni neuropsihijatrijski poremećaj udružen sa streptokoknom infekcijom (PANDAS) je grupa oboljenja, definisana u skorije vrijeme a koja se manifestuje neurološkim i neuropsihijatrijskim manifestacijama: hiperaktivnost, promjene raspoloženja, tik, opsesivno-kompulzivni poremećaj, psihoza i dr. Cilj je opisati kliničke manifestacije, terapijski pristup, laboratorijske analize, klinički tok i ishod kod dječaka sa PANDAS sindromom.

## Materijali i metode

Dječak uzrasta od 8 godina javio se na pregled reumatologu zbog naglo nastalih ponavljanih kružnih pokreta u ručnim zglobovima tokom cjelog dana u posljednja 2 mjeseca. Majka navodi da dječak ima simptome u vidu opsesivnog pranja ruku (preko 100 puta dnevno), te poremećaj raspoloženja (agresivno ponašanje i nekontrolisan plač). Pregledan je od strane psihijatra i započeta je terapija sa klonazepamom.

## Rezultati

Sve navedene manifestacije su bile evidentne na kliničkom pregledu: horeiformni pokreti ruku, hiperaktivnost, depresivno raspoloženje. U kliničkom nalazu nije bilo znakova artritisa na zglobovima, prisutna je bila hipertrofija i hiperemija nepčanih tonzila, uz uredan ostali klinički nalaz. Urađeni su laboratorijski nalazi: parametri zapaljenja bez odstupanja, bris grla: izolovan streptococcus beta haemolyticus iz grupe A, antistreptolizinski titar 2400 IU/ml. Započeto je liječenje fenoksimetilpenicilinom penicilinom u trajanju od 10 dana, a nakon toga nastavljeno je sa profilaksom benzilpenicilinom. Simptomi su se u narednih mjesec dana smanjili. Svi simptomi su prestali 15 dana nakon što je urađena tonzilektomija.

## Zaključak

Na PANDAS sindrom treba misliti ako dijete u dobi od 3 do 12 godina sa anamnezom o skorijoj streptokoknoj infekciji iznenada razvije neuropsihijatrijske simptome. Terapija penicilinom i tonzilektomija imaju povoljan terapijski efekat.

**Ključne riječi:** streptokok, upala grla, neuropsihijatrijske manifestacije

## Uvod

Pedijatrijski autoimuni neuropsihijatrijski poremećaj udružen sa streptokoknom infekcijom (engl. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus infections, PANDAS), prvi put je opisan od strane Susan E. Swedo i saradnika 1998. godine, tokom epidemije reumatske groznice u dolini rijeke Ohajo i u Solt Lejk Sitiju. Oni su tada opisali pojavu neuropsihijatrijskih simptoma kod tih bolesnika kao što su strah, tikovi, poremećaj pažnje, te opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP). Od tada se, tikovi i/ili opsesivno kompulzivni poremećaj u predisponirane djece, povezuju s autoimunim poremećajem bazalnih ganglija pokrenutih beta-hemolitičkim streptokokom iz grupe A (1).

Tik (nekontrolisani, nesvrshodni, ponavljajući pokreti dijelova tijela) je česta pojava u djece, javlja se kod oko 10% djece rane školske dobi, a opsesivno kompulzivni poremećaji u 2% djece – kao prolazni tik. Tik i/ili opsesivno kompulzivni simptomi, posljednjih 20-tak godina se povezuju sa akutnim infekcijama beta-hemolitičkog streptokoka grupe A. Zadnjih 30 godina u razvijenim zemljama sve je manje klasičnih poststreptokoknih imunoloških komplikacija kao što su reumatska groznica i glomerulonefritis. Sve češće se susrećemo s novim kliničkim slikama streptokoknih bolesti kao što su streptokokni toksični šok sindrom, nekrotizirajući fasciitis, reaktivni artritis, te PANDAS sindrom (1,2).

Beta hemolitički streptokok iz grupe A (*Streptococcus pyogenes*) po mnogo čemu je poseban ljudski patogen. Važan je i po svojim imunopatološkim posljedicama (reu-

matska groznica, glomerulonefritis, poststreptokokni reaktivni artritis). M protein je površinski antigen, važan faktor virulencije. Osim antifagocitnog djelovanja pridonosi patogenezu autoimunih poststreptokoknih bolesti. Ukrštena antigenska reaktivnost između streptokoka grupe A i tkiva čovjeka (srčano-mišićna vlakna, zglobovi, krvni sudovi, bubrezi i bazalni gangliji) su slični, reaguju sa tkivnim antigenima što dovodi do upalnog procesa. Poremećaj bazalnih ganglija (nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, substantia nigra), odnosno ekstrapiramidnog sistema, te kortikospinalnog (piramidnog) trakta kao i malog mozga dovode do nevoljnih pokreta i promjena u mišićnom tonusu i držanju tijela (3,4).

### Klinička slika

Za postavljanje dijagnoze PANDAS, Susan E. Swedo je na temelju desetak slučajeva predložila 5 dijagnostičkih kriterija (3):

1. simptomi opsesivno kompulzivnog poremećaja i/ili tikovi
2. pojava poremećaja u životnoj dobi od 3 do 12 godina
3. nagli početak simptoma i/ili tok bolesti u epizodama
4. vremenska povezanost sa streptokoknom infekcijom
5. odsustvo čiste koreje u neurološkom nalazu

Opsesivno kompulzivni poremećaj manifestuje se opsesivnim mislima i strahovima te prisilnim radnjama uz osjećaj anksioznosti. Tikovi se najčešće javljaju u vidu treptanja, klimanja glavom, kašlja, *puckanja* jezikom, ponavljanja istih riječi. Javljaju se i drugi neuropsihijatrijski simptomi kao što su: poremećaj sna, depresija, hiperaktivnost, emocionalna labilnost, tuga, strah, poteškoće sa učenjem. Kod neke djece simptomi se javljaju sedam dana nakon infekcije ždrijela, izraženi su tokom nekoliko sedmica ili duže, postupno se smiruju kroz nekoliko mjeseci, mogu se izgubiti do ponovne pojave nakon nove streptokokne infekcije (2,3,5). Oko 80 % bolesnika s PANDAS sindromom istovremeno imaju opsesivno kompulzivni poremećaj i tikove. PANDAS sindrom se češće javlja u dječaka nego u djevojčica, najčešće se javlja u dobi od 3 do 12 godina (6).

Dijagnoza PANDAS sindroma se postavlja na osnovu dijagnostičkih kriterijuma (Tabela 1).

Da bi postavili dijagnozu potrebno je imati jedan apsolutni + dva velika kriterija ili dva velika kriterija + četiri mala kriterija. Iznenađan nastup kao apsolutni kriterij ne mora biti prisutan da bismo postavili dijagnozu PANDAS sindroma. Često se kod djece s PANDAS sindromom registruju visoke vrijednosti AST-O i anti DNA-aze B titra, ali to ne mora nužno biti prisutno u svakom slučaju. Negativni AST-O titrovi i anti DNA-aza titrovi ne isključuju dijagnozu PANDAS sindroma (7,8).

Terapija: Akutnu streptokoknu infekciju treba liječiti penicilinom kroz 10 dana (u preosjetljivih na penicilin liječenje treba provoditi makrolidima ili klindamicinom). Neka istraživanja pokazuju da profilaktička primjena penicilina smanjuje učestalost i težinu epizoda PANDAS-a. Nesumnjivi dosadašnji rezultati u terapijskom smislu su

primjena imunoglobulina iv. (povlačenje simptoma oko 50 %) i plazmafereza (9,10). Najnovija istraživanja pokazala su da tonzilektomija može imati povoljan efekat (11).

Apsolutni kriterij	Veliki kriteriji	Mali kriteriji
Iznenadni početak simptoma	Separacijski strah	Koprolalija
	OKP	Poremećaj spavanja
	Iznenadni pokreti	Regresija u ponašanju
	Anoreksija	Hiperaktivnost
		Nemarnost
		Nemogućnost koncentracije
		Značajno pogoršanje u učenju
		Tikovi (motorni, vokalni, kompleksni)
		Prisutnost širokih zjenica
		Noćno mokrenje
		Gubitak kratkoročnog pamćenja
		Disfagija
		Pojačana reakcija na senzitivne nadražaje

**Tabela 1. Novije predloženi dijagnostički kriteriji za PANDAS. Preuzeto sa web stranice <http://www.webpediatric.com>, autor dr. Miroslav Kovačević**

Prikaz bolesnika: Dječak uzrasta 8 godina u pratnji majke došao je na ambulantni pregled kod pedijatra reumatologa zbog naglo nastalih ponavljanih, kružnih pokreta u ručnim zglobovima. Pokreti su bili prisutni tokom cijelog dana u posljednja 2 mjeseca. Nije bilo bolova niti otoka zglobova. Dječak navodi da osjeća nelagodu zbog koje mora da okreće zglobove. Majka je navela da dječak ima i simptome u vidu opsesivnog pranja ruku (preko 100 puta dnevno), te poremećaj raspoloženja (agresivno ponašanje i nekontrolisan plač). Pregledan je od strane dječijeg psihologa i neuropsihijatra i započeta je terapija sa klonazepamom. Lična anamneza: dječak je prije 2-3 mjeseca imao upalu grla, koja nije liječena antibiotskom terapijom. Inače je zdrav dječak. Porodična anamneza: majka negira bolesti u porodici vezane za hereditet i hronicitet. U kliničkom pregledu kod dječaka su bili evidentni horeiformni pokreti ruku, rotacioni pokreti u ručnim zglobovima, hiperaktivnost, depresivno raspoloženje. U kliničkom nalazu nije bilo znakova artritisa na zglobovima, prisutna je bila hipertrofija i hiperemija nepčanih tonzila, uz uredan ostali klinički nalaz. Urađeni su laboratorijski nalazi: parametri zapaljenja bez odstupanja, bris grla: izolovan streptococcus beta haemolyticus iz grupe A, antistreptolizinski titar 2400 IU/ml. Započeto je liječenje fenoksimetil penicilinom u trajanju od 10 dana, a nakon toga nastavljeno je sa profilaksom benzilpenicilinom. Simptomi su se u narednih mjesec dana smanjili. Svi simptomi su prestali 15 dana nakon što je urađena tonzilektomija.



## Diskusija

Do sada je sprovedeno nekoliko istraživanja o djelotvornosti antibiotske terapije kod djece s PANDAS sindromom. U jednom od istraživanja liječeno je dvanaestero djece u fazi egzacerbacije neuropsihijatrijskih simptoma. Kod svih pacijenata antibiotska terapija uklonila je opsesivno kompulzivne simptome i tikove, u prosjeku 14 dana nakon terapije (5). Korištenje antibiotika može *kontrolisati* simptome bolesti, u nekim slučajevima može doći i do izlječenja. Terapijske mogućnosti su i primjena imunoglobulina intravenski, jer je u nekoliko oboljelih u početku bolesti došlo do povlačenja simptoma (9,10). Lijek izbora u liječenju PANDAS sindroma su antibiotici: penicilini, klindamicin. Ukoliko antibiotska terapija ne rezultira poboljšanjem, primjenjuju se imunoglobulini, kortikosteroidi, plazmafereza. Nova istraživanja su pokazala da tonzilektomija može imati povoljan učinak na smanjenje simptoma bolesti (11).

## Zaključak

Na PANDAS sindrom treba misliti ako dijete u dobi od 3 do 12 godina sa anamnezom o skorijoj streptokoknoj infekciji iznenada razvije neuropsihijatrijske simptome. Terapija penicilinom i tonzilektomija su dali povoljan terapijski efekat kod našeg bolesnika.

## Literatura:

1. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:307–11.
2. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 264–71.
3. Swedo SE, Leckman F, Rose N. From Research Subgroup to Clinical Syndrome: Modifying the PANDAS Criteria to Describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). *Pediatr Therapeut* 2012, 2:113. doi:10.4172/2161-0665.1000113.
4. Pavone P. Antibrain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcus infection. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 107–10.
5. Murphy ML, Pichicero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 356–61.
6. De Oliviera SK. PANDAS: a new disease? *J Pediatr* 2007; 83: 201–8.
7. Ivić I. Promjenjiva priroda bolesti uzrokovanih streptokokom grupe A. *Pediatr Croat* 2011; 55 (Supl 1): 20–27.
8. Swedo SE, Grant PJ. Annotation: PANDAS: a model for human autoimmune disease *Child Psychol Psychiatry* 2005; 46:227–234.
9. Perlmutter SJ, Leitman SE, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999; 354:1153–1158.

10. Nicholson R, Swedo SE, Lenane M, et al. An open trial of plasma exchange in childhood-onset obsessive-compulsive disorder without poststreptococcal exacerbations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:1313–1315.
11. JP Windfuhr. Tonsillectomy for PANDAS?. *Laryngorhinootologie*. 2016 Apr;95 (Suppl 1):S110-5.

UDK 616.2-022:001.891  
DOI 10.7251/SCEPED1902121L  
COBISS-ID

CASE REPORT

## FOREIGN BODY ASPIRATION

**Olivera Ljuboja, Slaviša Udovičić, Vladimir Mirošljević, Tatjana Mamić**

*University Children's Hospital Banja Luka*

### Abstract

Foreign body aspiration is an interdisciplinary area between emergency medicine, pediatrics and otolaryngology. It is the primary cause of infantile deaths and the fourth one among preschool children. Clinical symptoms occur immediately in 50 -75% of cases, depending on the size and type of inhaled foreign body, and they occur in the form of 3C syndrome, known as the *penetration syndrome*.

Early identification of symptoms, accurate diagnosis and timely management are of the utmost importance. The method of choice in diagnosis is flexible bronchoscopy, while rigid bronchoscopy is performed under general anesthesia. A safe surrounding milieu, ensured by all caregivers involved in health care and upbringing of children, including parents, is of utmost importance in preventing foreign body aspirations, and it needs to be continuously done.

PRIKAZ SLUČAJA

## STRANO TIJELO U DISAJNIM PUTEVIMA

**Olivera Ljuboja, Slaviša Udovičić, Vladimir Mirošljević, Tatjana Mamić**

*Klinika za dječije bolesti UKC Banja Luka*

### Sažetak

Aspiracija stranog tijela je interdisciplinarno područje između urgentne medicine, pedijatrije i otorinolaringologije. Vodeći je uzrok infantilnih smrti i četvrti među djecom predškolskog doba. U 50 do 75% slučajeva klinički simptomi nastupaju odmah, u zavisnosti od veličine i vrste stranog tijela a pojavljuju se u vidu 3C sindroma ili tzv.

*penetrantnog sindroma*. Od izuzetne je važnosti rano prepoznavanje simptoma, tačna dijagnoza i pravovremena terapija. Metoda izbora u dijagnostici je fleksibilna bronhoskopija, a ekstrakcija stranog tijela se vrši rigidnim bronhoskopom u opštoj anesteziji. U sprečavanju nastanka aspiracije stranog tijela od izuzetne važnosti je prevencija, a koja se odnosi na sve one koji se bave zdravljem i odgojem djece, kao i sami roditelji, za koju se uvijek mora pronaći vrijeme.

## Uvod

Aspiracija stranog tijela (AST) u disajne puteve uzrokuje opstrukciju disajnih puteva, čime se umanjuje oksigenacija i ventilacija. Vodeći je uzrok infantilnih smrti i četvrti među djecom predškolskog doba. Aspiracija se najčešće dešava kod djece mlađe od 3 godine (čak 80%), sa većom incidencom kod dječaka (1,5:1 do 2,4:1). Lokalizacija stranog tijela je uslovljena vrstom, oblikom, veličinom i konzistencijom stranog tijela. Strana tijela mogu biti egzogena i endogena. Vrsta AST varira u zavisnosti od geografskog podneblja i običaja. Tako se u zapadnim zemljama najčešće aspirira kikiriki, u Aziji koščice, a u mediteranskim zemljama sjemenke. Aspiracija stranog tijela očituje se najčešće iznenadnim kašljem u napadima, gušenjem i cijanozom što se prema engleskim riječima naziva 3C sindrom (cough, cyanosis, choking) te eventualno stridorom što podrazumijeva naziv *penetrantni sindrom*. Klasični trijas ? kašalj, bronhitični zvižduci (wheezing) i oslabljen šum disanja zahvaćenog dijela pluća nalazi se u oko 57% slučajeva. Intenzitet i učestalost kašlja, jačina gušenja i cijanoze zavise o veličini udahnutog stranog tijela, lokalizaciji u disajnim putevima, dok vrsta stranog tijela i dužina opstrukcije prije prepoznavanja čine značajne faktore u razvoju simptoma neprepoznatog stranog tijela. Iako su akutni simptomi lako prepoznatljivi, u 30 do 50% slučajeva, pogotovo kada nema svjedoka događaja, udah stranog tijela ostaje neprepoznat, ovo vrijeme oboljenja nazivamo i fazom *hroničnog stranog tijela* u disajnim putevima.

Dijagnoza podrazumijeva detaljnu anamnezu, klinički pregled i radiografiju grudnog koša (RTG). Pozitivni znaci na RTG snimcima grudnog koša nalaze se u oko 2/3 djece sa sumnjom na aspiraciju stranog tijela, dok se udahnuto strano tijelo u velikoj većini slučajeva ne vidi, s obzirom da se najčešće radi o radiološki nevidljivim tijelima. Svega 10% stranih tijela bude uočljivo na RTG snimci. Ostali znaci su posljedica smetnje ventilacije u vidu hiperinflacije zahvaćenog dijela pluća uz pomjeranje medijastinuma na suprotnu stranu, rjeđe znaci konsolidacije plućnog tkiva u smislu atelektaze, a u određenim slučajevima u kasnoj fazi upalna infiltrativna zasjenjenja, apsces ili lokalizovane bronhiektazije. Fleksibilna bronhoskopija daje tačnu dijagnozu, te upućuje na lokalizaciju i vrstu stranog tijela. Metoda izbora za uklanjanje stranog tijela je rigidna bronhoskopija u opštoj anesteziji. Iako se neka strana tijela mogu ukloniti i fleksibilnim bronhoskopom, preporuka je da se odstranjivanje uvijek vrši rigidnim bronhoskopom. Uspješnost metode u otklanjanju stranih tijela je 95-99%, s razvojem komplikacija u manje od 1%. Rigidni bronhoskop osigurava bolju kontrolu prohodnosti disajnog puta, dobru vidljivost i mogućnost dobre kontrole potencijalnog krvarenja u toku zahvata.

## Prikaz slučaja

U radu je prikazana djevojčica uzrasta 13 mjeseci, primljena na Kliniku za dječije bolesti UKC RS-a zbog sumnje na aspiraciju stranog tijela. Tegobe u vidu iznenadnog crvenila lica, gubitka daha, izgleda *kao da se davi*, javile su se 3 sata pred prijem. Niko od roditelja nije bio prisutan u momentu javljanja prvih tegoba. Na prijemu je bila tahidispnoična, saturacija kiseonika na sobnom vazduhu je iznosila 98%, tahikardna, srčana frekvencija 143/minuti, neraspoločena, plačljiva. Auskultatorno nad lijevim plućnim krilom oslabljen disajni šum. Laboratorijski i biohemijski nalazi su bili u referentnim granicama. Učinjen je RTG snimak pluća koji je pokazao hiperinflaciju lijevog plućnog krila (slika 1). Učinjena je fiberbronhoskopija kojom je uočeno strano tijelo u lijevom glavnom bronhu. Indikovana je rigidna bronhoskopija zbog ekstrakcije ST, te je djevojčica upućena sanitetskim vozilom u pratnji doktora i medicinske sestre na Institut za majku i dete *Dr Vukan Čupić* u Beograd. Transport je trajao 5 sati i 30 minuta. Nekoliko minuta pred sam prijem u navedenu medicinsku ustanovu, došlo je do naglog pogoršanja opšteg stanja djeteta, praćeno padom saturacija kiseonika na 26%, nakon čega se pristupa mjerama reanimacije, ambu ventilacijom, te hitnim prosleđivanjem u hirušku salu radi izvođenja rigidne bronhoskopije. Prethodno je učinjena radiografija pluća na kojoj se vidjela uz hiperinflaciju desnog plućnog krila i kompletna atelektaza lijevog plućnog krila (slika 2). Tokom same procedure javile su se određene komplikacije: zaglavljivanje stranog tijela tokom ekstrakcije u subglotičnu regiju zbog veličine stranog tijela, prebacivanje stranog tijela iz lijevog u desni bronh), ali je bez obzira na njih procedura uspješno obavljena. Izvršena je ekstrakcija stranog tijela (zrno pasulja). Djevojčica se oporavila bez komplikacija (1-10).



Slika 1.



Slika 2.

## Diskusija

U 65 do 90% slučajeva aspiracija stranog tijela se dešava u djece do 3 godine starosti, zbog osobitosti građe usne šupljine i ždrijela, nedostatka kutnjaka i pretkutnjaka za žvakanje, užih disajnih puteva, slabije koordinacije akta gutanja, kao i *ispitivanja* raznih predmeta stavljanjem u usta. U starije djece predispozicijski faktori su neurološka oštećenja, gubitak svijesti, zloupotreba alkohola, lijekova i narkotika. Mali broj stranih tijela biva iskašljan odmah nakon udaha ili ih djeca nakon iskašljavanja progutaju. Gotovo sve učinjene studije pokazuju dominaciju muške djece u odnosu od 1,5:1 do 2,4:1 (1-4). U SAD-u aspiracija stranog tijela odgovorna je za više od 17.000 posjeta doktoru, a godišnje je uzrok oko 3500 smrtnih slučajeva u svim dobnim grupama, 2009. godine registrovano je 220 smrti u djece. Smrt izazvana udahom stranog tijela u SAD-u nalazi se na petom mjestu smrtnosti nesretnim slučajevima i vodeći je uzrok smrtnosti nesretnim slučajem u djece do godine dana života (5). U Evropi se na svakih 2000 djece s udahom stranog tijela dogodi jedan smrtni ishod. Više od 90% stranih tijela organskog su porijekla, a od toga kikiriki predstavlja najčešće udahnuto strano tijelo. Klinička slika stranog tijela u disajnim putevima može biti suptilna, teška za dijagnozu (u preko 60% slučajeva se zakasni sa dijagnozom u prva 24h). Veoma je važno uzeti iscrpnu heteroanamnezu te uočiti mogućnost AST-a u djece koja kašlju ili su dispnoična. Anamnestički podaci o gušenju, nakon čega se javljaju ponavljani napadi spazmodičnog kašlja, najvažniji su pokazatelji pri postavljanju dijagnoze i indikuju izvođenje fleksibilne bronhoskopije kao dijagnostičke i terapijske metode. U prva 24 sata nakon aspiracije stranog tijela u oko 2/3 slučajeva rtg pluća je uredan. Sumnju na strano tijelo dišnog puta treba potvrditi ili isključiti bronhoskopijom. Simptomi se mogu znatno razlikovati od djeteta do djeteta, ali obično uključuju jedan ili više od navedenih: gušenje, promukli kašalj, stridor, dispneja, cijanoza, a rjeđe povraćanje. Klinička slika zavisi o vrsti, veličini, obliku, lokalizaciji stranog tijela u traheobronhalnom stablu te vremenu proteklom od aspiracije. Aspiracija je češća u desnom glavnom bronhu, jer je ugao između lijevog bronha i traheje oštrije. U studiji Erena i saradnika ispitano je 1160 djece kod kojih je postojala sumnja na aspiraciju stranog tijela. Strano tijelo je uspješno uklonjeno u 1068 djece (92%), najčešća lokalizacija je bila u desnom glavnom bronhu 60%, lijevi bronh 23% traheja/karina, 13%, larinks 3%. Aspiracija stranog tijela je interdisciplinarno područje između urgentne medicine, pedijatrije i otorinolaringologije. Aspiracija stranog tijela uvijek predstavlja ozbiljan problem, može biti potencijalno smrtonosan događaj i zahtijevati hitnu intervenciju, a ponekad ostaje neprepoznat te se očituje kasnim simptomima koji imitiraju druge bolesti respiratornih puteva poput astme ili upale pluća ? faza *hroničnog stranog tijela*. Da bi se izbjegle navedene fatalne posljedice prevencija je najbolji način sprečavanja aspiracije stranog tijela i podijeljena je u tri dijela ? primarnu, sekundarnu i tercijarnu prevenciju. Primarna prevencija obuhvata donošenje zakona i pravilnika kojima se nastoji izbjeći dodir djece sa sitnim igračkama i dijelovima igračaka, odrediti veličina pojedinih dijelova igračaka, stavljanje upozorenja na hranu koja se može udahnuti. Sekundarna prevencija je prevencija događaja i u tom slučaju

najbitnija je edukacija roditelja, dok tercijarna označava postupke, odnosno edukaciju roditelja i populacije u slučaju samog događaja (1-12) .

### Literatura:

1. Eren S, Balci AE, Dikici B, i sur. Foreign body aspiration in children: experience of 1160 cases. *Ann Trop Paediatr* 2003; 23: 31.
2. Tan HKK, Brown K, McGill T, i sur. Airway foreign bodies: a 10 year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 56: 91-9.
3. Eren S, Balci AE, Dikici B, i sur. Foreign body aspiration in children: experience of 1160 cases. *Ann Trop Paediatr* 2003; 23: 31.
4. Ciftci AO, Bingöl-Koloğlu M, Senocak ME, i sur. Bronchoscopy for evaluation of foreign body aspiration in children. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1170.
5. National Safety Council. Report on Injuries in America, 2002. Information online: [www.nsc.org/library/report\\_injury\\_usa.htm](http://www.nsc.org/library/report_injury_usa.htm) (Accessed on May 3, 2005).
6. Yadav SP, Singh J, Aggarwal N, i sur., Airway foreign bodies in children: experience of 132 cases. *Singapore Med J* 2007; 48: 850-31.
7. Seghal A, Singh V, Chandra J, i sur. Foreign body aspiration. *Indian Pediatr* 2002; 39: 1006- 10.
8. Chiu CY, Wong KS, Lai SH, i sur. Factors predicting early diagnosis of foreign body aspiration in children. *Pediatr Emerg Care* 2005; 21: 161-4.
9. Eren S, Balci AE, Dikici B, et al. Foreign body aspiration in children: experience of 1160 cases. *Ann Trop Paediatr* 2003.
10. Chapin MM, Rochette LM, Annett JL, Haileyesus T, Conner KA, Smith GA. Nonfatal choking on food among children 14 years or younger in the United States, 2001-2009. *Pediatrics*. 2013;132(2):275-81.
11. Brkić F, Umihanić S. Tracheobronchial foreign bodies in children. Experience at ORL clinic Tuzla, 1954-2004. *Int. J. Pediatric Otorhinolaryngol* 2007; 71: 909-15.
12. Louie MC, Bradin S. Foreign body ingestion and aspiration. *Pediatr Rev* 2009; 30: 295- 30.

UDK 618.63-055.26(497.16Banja Luka)1998/2018”  
DOI 10.7251/SCEPED1902130K  
COBISS-ID

PROFESSION REVIEW

## IMPLEMENTING THE BABY-FRIENDLY PROGRAMME: TWENTY YEARS OF EXPERIENCE

**Milijana Kuzmić Trubajić, Ljubo Višekruna, Duška Savić, Veroslava Milošević,  
Miroslav Gajić, Draško Rajin.**

*Obstetrics and Gynecology Clinic  
University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Banja Luka,*

Breastfeeding is a natural continuation of pregnancy that creates the most beautiful and closest bond between mother and child for the rest of their lives. It satisfies all baby's nutritional requirements (except for vitamins D and K) in an infant's first six months of life.

Breastfeeding was often unjustly neglected in the past: mother-infant separation shortly after birth, separation of an infant at the maternity ward, using infant formula at the maternity ward, lack of education and promotion of breastfeeding, fashion trends. Knowledge of young people about pregnancy, breastfeeding and raising offspring was also insufficient. Low breastfeeding rates and early cessation of breastfeeding had negative health and social effects on both women and children as well as the environment.

Recognizing the breastfeeding issue, the WHO and UNICEF issued a call to action in support of breastfeeding called The Global Strategy for Infant and Young Child Feeding. To this end, initiatives aimed to promote, support and protect breastfeeding were adopted - the Innocenti Declaration, The Baby Friendly Initiative. BFHI plus includes the steps needed to provide breastfeeding and breastmilk supply for preterm and sick babies. The right to adequate nutrition is a fundamental, foundational right for every child and a key component in the Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health (2016-2030).



OSVRT IZ STRUKE

## NAŠE DVADESETOGODIŠNJE ISKUSTVO U PROVOĐENJU BABY-FRIENDLY PROGRAMA

Milijana Kuzmić Trubajić, Ljubo Višekruna, Duška Savić, Veroslava Milošević,  
Miroslav Gajić, Draško Rajin.

*Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Univerzitetsko-klinički centar RS-a, Banja Luka*

Dojenje je prirodni nastavak trudnoće i predstavlja najljepšu i najčvršću vezu između majke i djeteta do kraja života. Njime su zadovoljene sve bebine potrebe za hranljivim materijama (osim vitamina D i K) do šestog mjeseca života.

Ranijim načinom zbrinjavanja novorođenčeta dojenje je neopravdano često bilo uskraćeno: odvajanje majke i novorođenčeta odmah poslije poroda, odvojen boravak novorođenčadi u porodilištu, hranjenje beba adaptiranim formulama u porodilištu, izostanak edukacije i promocije dojenja, modni trendovi. Nedovoljna su bila i saznanja mladih o trudnoći, dojenju i brizi za potomstvo. Nizak stepen i rani prestanak dojenja imaju značajne negativne zdravstvene i društvene posljedice za žene, djecu i okolinu.

Pošto se uočio problem, SZO i UNICEF su pokrenuli organizacionu akciju čiji je cilj provođenje Globalne strategije za prehranu dojenčadi i male djece kroz povratak dojenju. U tu svrhu su donesene inicijative koje imaju za cilj promociju, podršku i zaštitu dojenja – The innocent declaration, Baby Friendly inicijativa. BFHI plus obuhvata korake neophodne da bi se obezbijedilo dojenje i ishrana majčinim mlijekom i za bolesnu, prijevremeno rođenu djecu. Pravo na optimalnu ishranu je jedno od osnovnih prava djeteta i ključna komponenta u Globalnoj strategiji za zdravlje žena, djece i adolescenata 2016-2030.

Program je nastao 1991. godine. BiH se 1993. godine obavezala da će ostvariti najvažnije ciljeve deklaracije: uspostava kulture dojenja i otpor kulturi hranjenja bočicom, rad na povjerenju žena u njihovu sposobnost dojenja, uklanjanje pritiska i stavova koji utiču na žene da ne doje, uklanjanje svih prepreka za dojenje na radnom mjestu i neposrednoj okolini, pritisak na vlade zemalja da razvijaju politiku potpore dojenju i nadgledaju ostvarivanje ciljeva, obavezivanje osoblja na edukaciju. U decembru 1996. godine osnovan je koordinacioni komitet *Baby Friendly*, a potom je sprovedena intenzivna edukacija osoblja, najprije u KC Banja Luka a potom u svim porodilištima u Republici Srpskoj, uz podršku Ministarstva zdravlja RS-a. U zdravstvenom sistemu RS-a preporuke SZO i UNICEF-a o dobroj praksi dojenja primjenjuju se od 1998. godine, kada je izvršena prva akreditacija porodilišta UKC BL i steklo titulu *Bolnica – prijatelj beba*. Reakreditacija je uspješno izvršena nedavno, u martu 2019. U ovom periodu dugom dvadeset godina, programom je obuhvaćeno oko 60 000 novorođenčadi. Agencija za sertifikaciju, akreditaciju i unapređenje kvaliteta zdravstvene zaštite RS-a razvila je **standarde za akreditaciju bolnica – prijatelj beba**, koji su zasnovani na principima

UNICEF-ovih **10 koraka ka uspješnom dojenju**, na čijem se usvajanju i sprovođenju dosljedno radilo od početka:

**1. Politika o dobroj praksi dojenja.** Porodilište ima pisanu Politiku o dojenju i ishrani novorođenčeta sa kojom je upoznato cijelo osoblje koje učestvuje u njezi porodilja, trudnica i novorođenčadi. Politika je vidno postavljena i istaknuta u svim prostorijama porodilišta i sobama gdje borave porodilje. Politika sadrži i smjernice za HIV, kod kojeg je dojenje kontraindikovano. Politikom je definisan kodeks marketinga adaptiranog mlijeka, kojim je zabranjeno postavljanje informativnog materijala u bolničke hodnike i čekaonice.

**2. Obuka osoblja.** Sve osoblje koje dolazi u kontakt sa trudnicama i porodiljama pohađa interno organizovanu obuku. Obuka se kod nas sprovodila od strane kvalifikovanih stručnjaka (ginekolozi, pedijatri, više medicinske sestre) i trajala je najmanje 20 sati uz rad sa nadzorom. Program obuke obuhvata teme: 10 koraka ka uspješnom dojenju, kodeks o marketingu adaptiranog mlijeka, podrška dojiljama sa posebnim potrebama i podrška majkama koje ne doje.

**3. Informacije o dojenju.** Porodilište ima pisanu i ažuriranu proceduru o načinu informisanja trudnica o prednostima dojenja. Edukaciju obavljaju ljekari specijalisti ginekologije i akušerstva, specijalisti pedijatrije i medicinske sestre a vrši se kroz škole za trudnice, u zadnjem trimestru trudnoće u prijemnoj ambulanti Ginekološko-akušerske klinike, odjeljenju perinatologije, porođajnom odjelu, te na Klinici za dječije bolesti. Informacije su dostupne na sajtu UKC BL, gdje se mogu dobiti telefonski brojevi i preuzeti pisani material *Priručnik za majke o zdravlju i dojenju*. Pisani materijal je takođe dostupan i u hodnicima i čekaonicama. Poster u hodnicima podsjećaju porodilje na njihov najvažniji zadatak – dojenje svog novorođenčeta.

Priručnik za majke sadrži uputstva o ishrani tokom trudnoće (svježe voće i povrće, meso, žitarice, svježi voćni sokovi), dejstvu lijekova (lijekovi prelaze u mlijeko) i pušenja (negativan uticaj pušenja na tjelesnu težinu i rast: svaka ispušena cigareta smanjuje težinu ploda za 5 do 13 g), sadrži informacije o sastavu, značaju i važnosti majčinog mlijeka kao savršene hrane, položajima pri dojenju, kako se izmlazati, kako održavati svakodnevno pravilnu higijenu (higijena ruku i pribora za hranjenje, prokuhavanje flašica tokom 10 minuta a dudu tokom 4 minute, pranje dojki samo vodom); sadrži navedene kontraindikacije dojenja i opis načina kako izabrati zamjensko mlijeko. Poređenje u sastavu 1L majčinog mlijeka, adaptiranih mliječnih formula, sojinog i kravljeg mlijeka dat je u tabeli br. 1.

Prednosti dojenja su broje:

**za novorođenče:** izvor svih hranljivih sastojaka; sadržaj vode je do 90%; sadržaj proteina 9-11 g/l a dominiraju proteini surutke, esencijalne aminokiseline, nema beta-laktoglobulina koji učestvuje u senzibilizaciji na protein kravljeg mlijeka; lipida je u zreлом mlijeku 35-45g/l, sadrži sitne kapljice masti i visok procenat nezasićenih masnih kiselina; sadržaj ugljenih hidrata je 72-83 g/l a glavni je laktoza; sadržaj elektrolita je

nizak i prilagođen renalnoj funkciji novorođenčeta; sadrži mikroelemente, enzime, hormone, faktore rasta, nukleotide, enzimske antioksidanse, itd.; veliki je značaj majčinog mlijeka za imunitet novorođenčeta (IgA, makrofagi, lizozim, limfociti, itd.); prednosti pri probavljanju hrane i visokom stepenu apsorpcije hranljivih materija iz crijeva (taurin, mliječna lipaza, nezasićene masne kiseline, laktoza koja omogućava rast laktičnih bakterija, odnos Ca:P je 2:1; laktoferin, laktoza i C-vitamin omogućavaju iskorištavanje Fe iz majčinog mlijeka i do 50%); pomaže izbacivanje mekonijuma, razvoj mozga i inteligencije, zadovoljava emocionalne potrebe, suzbija gojaznost djece, smanjuje rizik od dijabetesa i drugih bolesti;

**za majku:** pomaže vraćanje materice u prvobitno stanje nakon poroda, smanjuje rizik od obolijevanja od raka dojke i jajnika, pomaže pri gubitku viška kilograma stečenih tokom trudnoće.

**4. Prvi kontakt i uspostavljanje dojenja.** Osoblje porodilišta osigurava da novorođenče ostaje u kontaktu sa majkom po rođenju i pomaže uspostavljanju dojenja. Po rođenju, još u rađaoni novorođenče se daje majci radi ostvarenja *kontakta koža na kožu* a potom se pokušava prvi podoj unutar 30 minuta od poroda, praktično u četvrtom porođajnom dobu, a najkasnije 2 sata nakon poroda. Kod porodilja koje su imale carski rez, kontakt se uspostavlja nakon što porodilja povratu svijest, i prvi podoj unutar prvih 6 sati po rođenju. Kod novorođenčadi smještenih u intezivnoj njezi *kontakt koža na kožu* se ostvaruje po preporuci neonatologa.

**5. Dojenje i održavanje laktacije.** Porodiljama na odjeljenjima se pokazuje kako da doje i kako da održe laktaciju. Na odjeljenjima se pokazuje položaj pri dojenju (ležeći položaj, položaj kolijevke, unakrsni hvat u položaju kolijevke, položaj fudbalske lopte – slika br. 5), pravilan hvat dojke (beba ustima obuhvati što je moguće veći dio areole), dojenje na zahtjev i minimalno osam puta dnevno, dojenje blizanaca pojedinačno ili zajedno, prepoznavanje znakova da je beba sita i zadovoljna a dojenje uspješno. Majkama koje izmuzaju, omogućeno je izmuzanje specijalnim izdajalicama i čuvanje mlijeka u *laktarijumu*. Edukaciju majke vrši medicinska sestra. Ručno izdajanje je ekološki, najjeftiniji i najrasprostranjeniji način izdajanja. Osim ručnog, za izdajanje se koriste razne mehaničke i ručne izdajalice. Majka svoju dojku isprazni tako što izmlaza mlijeko iz dojki u sterilnu bočicu koja se potom zatvori i obilježi imenom majke i datumom izmlazanja. Majčino mlijeko se čuva u frižideru na 0 do 4°C i do 8 dana, na sobnoj temperaturi do 10 sati, na temperaturi od 30 do 38°C (bočica u posudi sa vrućom vodom) čuva se 4 sata, u posebnom dijelu zamrzivača može se čuvati od 3 do 4 mjeseca.

**6. Ishrana novorođenčeta.** Tim porodilišta osigurava da se novorođenčadi daje samo majčino mlijeko. Podrškom majkama nastoji se što više olakšati uspostavljenje laktacije i održavanje što dužeg dojenja.

Samo u strogo indikovanim slučajevima daje se adaptirano mlijeko, koje se u našoj ustanovi priprema u mliječnoj kuhinji i poručuje na odjeljenje kao i lijekovi. Prostor

za pripremu adaptiranog mlijeka je dakle udaljen od majki koje doje onemogućavajući vizuelni kontakt.

Upravo su pritužbe majki najčešće na ovom koraku ka uspješnom dojenju: prvih dana po porodu kod nekih porodilja laktacija nije adekvatno uspostavljena te one postaju nesigurne u svoju sposobnost dojenja, pojavljuju se i prve ragade bolne za majku, a novorođenčad ne dobijaju dovoljnu količinu hrane, što posebno u ljetnim danima u našim uslovima dovodi do dehidracije, većeg gubitka na tjelesnoj masi i žutice novorođenčeta. Ovdje su najčešći sukobi između mišljenja porodilja da su bebe gladne i forsiranja dojenja (odnosno *baby friendly* koraka) od strane medicinskog osoblja.

Jedan broj majki osuđuje mogućnost bilo kakve dohrane adaptiranim mlijekom novorođenčadi u porodilištu, koja se u našim uslovima ipak primjenivala, smatrajući da je to ono što ometa uspostavljanje laktacije. U prvom slučaju se preduzimaju koraci ka utvrđivanju razloga slabog dojenja od strane majke i od strane novorođenčeta, omogućiti se izmlazanje majčinog mlijeka, a ako se utvrdi da je dohrana neophodna, ona se daje na flašicu bez dude ili sterilnim kašikama. U drugom slučaju, majkama se objasni da nema dohrane adaptiranim mlijekom u porodilištu (*Baby friendly* program), dodatno se objasne koraci dojenja i uspostavlja se pravilno dojenje. Kod nezrele novorođenčadi koja su smještena na odjeljenima intenzivne njege postoji potreba hranjenja majčinim mlijekom preko NG sonde, što obavlja medicinska sestra. Adaptirano mlijeko se daje samo u slučaju postojanja *kontraindikacija za dojenje*:

**od strane majke:** malignitet, postpartalna psihoza, teška srčana dekompenzacija, HIV, aktivna TBC, apsces i herpes u predjelu dojki, varičela, bruceloza, narkomanija, primjena izotopa, korištenje lijekova (citostatici, antimetaboliti, metronidazol, hloramfenikol, amfetamin, benzodijazepini, tiouracil, jod);

**od strane djeteta:** galaktozemija, hlozozna acidoza, hlozoraks, kongenitalna hipolaktazija i urođeni oblik malapsorpcije glukoze i galaktoze.

Kod djece sa rascjepom nepca ishrana majčinim mlijekom se obavlja izmlazanjem i korištenjem specijalnih bočica i dudu.

Najnovija klasifikacija lijekova u laktaciji prikazana je u knjizi Briggs i saradnici: *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*, 9. izdanje iz 2011. godine, i prema ovoj knjizi lijekovi se u periodu dojenja svrstavaju u jednu od ovih grupa:

1. dozvoljeni (*compatible*), prikazani u tabeli br. 2;
2. najčešće dozvoljeni (*probably compatible*), npr. deksametazon, amfotericin B;
3. potencijalno toksični (*potential toxicity*), npr. benzodijazepini, barbiturati, anti-depresivi, antipsihotici, amiodaron, antiepileptici, metronidazol, teofilin, opioidni analgetici;
4. lijekovi zbog čije se primjene obustavlja laktacija (*hold breast feeding*), npr. Bromokriptin;
5. kontraindikovani (*contraindicated*) odnosno strogo zabranjeni: ciklofosfamid, ciklosporin, deksorubicin, metotreksat, radioaktivni jod, tehnecijum, hloram-

fenikol, acetilsalicidna kiselina, oralni kontraceptivi, tetraciklini, fluorohinolini, litijum.

Potrebno je navesti da se svaki lijek koji se koristi tokom laktacije razmatra posebno, a odluka o prekidu ili nastavku dojenja je zajednička, timska i u najbolju korist majke i djeteta.

**7. Boravak novorođenčeta.** Tim porodilišta obezbjeđuje smještaj majki uz novorođenčad 24 sata dnevno, u istoj sobi ili u istom krevetu (*rooming in, bedding in*). Majke koje su se porodile u opštoj anesteziji borave u istoj prostoriji sa novorođenčadi čim su u stanju da odgovore na njegove potrebe. Majkama čija su djeca smještena na odjeljenjima intenzivne njege omogućava se redovna posjeta u dogovoru sa pedijatrom neonatologom i upoznavanje sa pravilima odjeljenja. *Roming in* je od strane većine porodilja prihvaćen sa oduševljenjem.

**8. Podoj po zahtjevu.** Osoblje porodilišta ohrabruje podoj *po zahtjevu*. Doji se onoliko često i dugo koliko novorođenče to želi, i minimalno osam puta dnevno. Majke se prema proceduri savjetuju da pokušaju da doje i u trenutku kada osjete da su im dojke pune: novorođenče prvo isprazni jednu dojku, potom drugu koliko želi, a ostatak se (ručno) izmlaza; pri sljedećem podoju dojke se bebi trebaju dati obrnutim redom.

**9. Nema umjetnih zamjena za umirenje novorođenčeta.** Ne daju se dude varalice niti se bebe hrane flašicom sa umjetnom bradavicom. Majke se informišu o rizicima koje nose dude varalice (povećan rizik od infekcije i zubne malokluzije).

**10. Grupe podrške za majke.** Majke se upućuju gdje mogu potražiti i dobiti pomoć u vezi sa dojenjem. Porodilište ima spisak organizacija koje pružaju pomoć i po otpuštanju iz bolnice, a informacije se daju usmeno i pismeno kao štampani materijal (adrese i telefonski brojevi).

Razumijevanje samog programa od strane majki u početku je bilo lošije radi razloga navedenih na početku. Definisanjem problema, prihvatanjem preporuka SZO i UNICEF-a, potom konstantnim radom i edukacijama, te stalnom promocijom ishrane majčinim mlijekom ostavrio se značajan napredak u povećanju broja dojene novorođenčadi. Pri otpuštanju majke i novorođenčeta iz porodilišta u našoj ustanovi dojenje je zastupljeno oko 95%, odnosno većina majki uspostavi dojenje. Možemo zaključiti da se tokom 20 godina postigao cilj, i da se u našoj zdravstvenoj ustanovi Baby-Friendly program sprovodi uspješno. Nema preciznih podataka o učestalosti dojenja beba nakon 3, 6 i 9 mjeseci, ali prema našim pokazateljima kroz anamnestičke podatke pri radu sa pedijatrijskim pacijentima, procenat dojenja u periodu 3 mjeseca iznosi oko 65%, a u dobi 6 mjeseci opada na 40-45%, što se ipak smatra zadovoljavajućim. Kao zamjensko mlijeko najviše se koriste adaptirane mliječne formule, a u manjem procentu dvotretinsko kravlje mlijeko i komercijalno mlijeko. Međutim u cilju daljeg održavanja do-

jenja i ostvarivanja Globalne strategije za zdravlje žena, djece i adolescenata potrebno je nastaviti intezivnije promovisanje prednosti majčinog mlijeka dalje kroz primarni nivo dječije zdravstvene zaštite. U narednom periodu potrebno je raditi na osnivanju Banke humanog mlijeka.

Dojenju se treba potpuno posvetiti – to je cjelodnevna posao. Prema tome, društvena zajednica mora omogućiti djetetu optimalnu ishranu i na svaki potreban način podržati majke koje se odluče da doje svoje dijete. Dojenje je najbolja investicija u zdravlje djeteta, majke, porodice, a time i cijele zajednice.

**TABELA br. 1: sastav majčinog mlijeka, adaptiranih formula i kravljeg mlijeka, 1 L**

	Majčino mlijeko	Adaptirano kravlje mlijeko	Sojino mlijeka	Kravlje mlijeko
Energija (kcal)	700	650 – 700	670 – 680	670
Proteini (g)	11	15 – 19	18 – 22	35
Kazein : bjelančevine surutke	40:60	82:18 – 32:68	-	82:18
Masti (g)	42	24 – 38	36 – 38	36
Zasićene : nezasićene masti	50:50	40:60 – 63:37	-	63:37
Ugljeni hidrati (g)	70	69 - 86	67 – 68	49
Natrijum (mmol/l)	6,5	6,5 – 13,5	8 – 13	23
Hlor (mmol/l)	12	11 – 16	10 – 11	28
Kalcijum (mmol/l)	8,8	9 – 18	14 – 16	30
Fosfor (mmol/l)	5	10 – 18	9 – 14	32
Gvožđe (µmol/l)	13,5	116 – 125	116 – 125	9
Vitamin A (IJ)	2000	2030 – 3300	2830	1330
Vitamin D (IJ)	240	400 – 440	480	8
Vitamin C (IJ)	38	55 – 69	68	15
Vitamin K (µg)	2,1-3,0	40-66		10-23

**TABELA br. 2 : Lijekovi bezbjedni za upotrebu tokom dojenja**

Analgetici, antipiretici	Paracetamol
NSAIL	Diklofenak, Flubiprofen
Beta-laktemski antibiotici	Amoksicilin, Ampicilin, Benzilpenicilin, Fenoksimetilpenicilin
penicilaza-rezistentni penicilin	Flukloksacilin, Kloksacilin, Dikloksacilin, Meticilin, Oksacilin
Karboksipenicilini	Karbencilin, Karfecilin, Tikarcilin
Cefalosporini	Cefadoksil, Cefaleksin, Cefazolin, Cefaklor, Cefoksitin, Cefuroksim, Cefiksim, Cefotaksim, Ceftazidim, Ceftriakson, Cefepim, Cefpirom
Ureidopenicilin	Azlocilin
Makrolidni antibiotici	Azitromicin, Eritromicin, Klaritromicin
Monobaktamski antibiotik	Aztreonam
Aminoglikozidni antibiotici	Gentamicin (kratkotrajno)
Glikopeptidni antibiotik	Vankomicin, Teikoplanin
Sulfonamid	Kotrimoksazol
Antivirusni lijek	Aciklovir
Antiparazitni lijek	Ivermekrin
Antiglivični lijekovi	Nystatin, Flukonazol, Ketokonazol

Antimalarici	Hlorokin, Meflokin, Primakin
Antihistaminici	Cetirizin, Difenhidramin, Famotidin, Loratadin, Nizatidin, Ranitidin
Inhibitor karboanhidraze	Acetalozamid
Diuretik	Hlortiazid
ACE inhibitor	Kptopril
Ca-antagonist	Verapmil
Lijek za terapiju migrene	Sumatriptan
Anestetik	Lidokain
Antikoagulans	Varfarin
Hipnotik	Zolpidem
Hormoni	Levotiroksin, Insulin
Vitamini	B1, B12, B6, D, K
Spazmolitik	Baklofen
Vakcine	

## UPUTSTVO ZA AUTORE

Časopis SCRIPTA PEDIATRICA objavljuje radove koji prethodno nisu objavljeni niti poslani u drugi časopis. U Časopisu mogu biti objavljeni radovi iz različitih oblasti pedijatrije i srodnih medicinskih grana, koji su namjenjeni ljekarima različitih specijalnosti.

U postupku prijave neophodno je da se pošalje saglasnost i izjava autora i svih ko-autora da rad nije djelimično ili u cjelini objavljen ili prihvaćen za štampu u drugom časopisu.

Autori ne bi smjeli da pošalju isti rad u više časopisa istovremeno. Ukoliko se to desi, glavni urednik časopisa ima pravo da rad vrati autorima bez prethodnog slanja rada na recenziju; da odbije štampanje rada; da se obrati urednicima drugih časopisa u koje je rad poslat ili da se obrati direktoru ustanove u kojoj su autori rada zaposleni. Primaju se samo radovi koji su napisani na srpskom jeziku, uz sažetak rada i naslov rada koji treba da budu napisani na engleskom i srpskom jeziku. Radove koji su pristigli u časopis pregleda jedan ili više članova Uređivačkog odbora Časopisa. Oni radovi koji su napisani prema pravilima Časopisa šalju se na anonimnu recenziju kod najmanje jednog recenzenta, stručnjaka iz odgovarajuće oblasti biomedicine. Načinjene recenzije radova pregleda glavni urednik ili članovi Uređivačkog odbora i one nisu garancija da će rad biti prihvaćen za štampu. Materijal koji je pristigao u časopis ostaje povjerljiv dok se rad nalazi na recenziji, a identitet autora i recenzenata su zaštićeni, osim u slučaju ako oni odluče drugačije. U časopisu objavljuju se: uvodnici, originalni članci, prethodna ili kratka saopštenja, pregledni članci, stručni članci, prikazi slučajeva, članci iz istorije medicine i drugi članci.

**1. Uvodnici – do 4 strane.** Sadrže mišljenja ili diskusiju o posebno značajnoj temi za Časopis, kao i o podacima koji su štampani u ovom ili nekom drugom časopisu. Obično ih piše jedan ili više autora po pozivu.

**2. Originalni članci – do 12 strana.** Predstavljaju rezultate istraživanja autora rada i njihovo tumačenje. Istraživanje treba da bude obrađeno i izloženo na način da se može ponoviti, a analiza rezultata i zaključci jasni da bi se mogli provjeriti.

**3. Pregledni članci – do 10 strana.** Predstavljaju sistematsko, sveobuhvatno i kritičko izlaganje problema na osnovu analiziranih i diskutovanih podataka iz literature, a koji oslikavaju postojeću situaciju u određenom području istraživanja. Literatura koja se koristi u radu mora da sadrži najmanje 1 rad autora članka iz uže naučne oblasti koja je opisana u radu.

**4. Prethodna ili kratka saopštenja – do 4 strane.** Sadrže izuzetno važne naučne rezultate koje bi trebalo objaviti u što kraćem vremenu. Ne moraju da sadrže detaljan opis metodologije rada i rezultata, ali moraju da imaju sva poglavlja kao originalni članci u sažetoj formi.

**5. Stručni članci – do 8 strana.** Odnose se na provjeru ili prikaz prethodnog istraživanja i predstavljaju koristan izvor za širenje znanja i prilagođavanja originalnog istraživanja potrebama postojeće nauke i prakse.

**6. Prikaz slučaja – do 6 strana.** Opisuju rijetke slučajeve iz prakse. Slični su stručnim člancima. U ovim radovima prikazuju se neuobičajeni oblici i tokovi oboljenja,



neočekivane reakcije na primjenjenu terapiju, primjene novih dijagnostičkih procedura ili rijetke i nove bolesti.

**7. Članci iz istorije medicine – do 5 strana.** Ovi članci opisuju događaje iz prošlosti sa ciljem da omoguće očuvanje medicinske i zdravstvene kulture. Imaju karakter stručnih članaka.

**8. Ostali članci** – U časopisu SCRIPTA PEDIATRICA objavljuju se feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izvještaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih organizacija, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novosti u medicini, pitanja i odgovori, stručne vijesti i članci napisani u znak sećanja (In memoriam).

### **Priprema rukopisa**

Kompletan rukopis, uključujući tekst rada, sve priloge i propratno pismo, treba poslati na elektronsku adresu koja je navedena.

### **Propratno pismo:**

- mora da sadrži izjavu svih autora da se radi o originalnom radu koji prethodno nije objavljen niti prihvaćen za štampu u drugim časopisima;
- autori svojim potpisom preuzimaju odgovornost da rad ispunjava sve postavljene uslove i da ne postoji sukob interesa
- autor mora navesti kategoriju članka (originalni rad, pregledni rad, prethodno saopštenje, stručni rad, prikaz slučaja, itd.).

### **Rukopis**

Opšta uputstva

Tekst rada treba da bude napisan u programu Microsoft Word za Windows, na A4 formatu stranice (sve četiri margine 2,0 cm), proreda 1,5 (isto važi i za tabele), fontom Times New Roman, veličinom slova 12 pt. Neophodno je koristiti međunarodni sistem mjernih jedinica (SI), uz izuzetak temperature (° C) i vrijednosti krvnog pritiska (mmHg).

Rukopis treba da sadrži sledeće elemente:

#### **1. Naslovna strana**

Naslovna strana treba da sadrži: kratak i sažet naslov rada, bez skraćenica, imena i prezimena autora (ne više od 6) i afilijacije svih autora. Na dnu strane treba da piše ime, prezime i titula autora zaduženog za korespondenciju, adresa, elektronska adresa, broj telefona i faksa.

#### **2. Sažetak**

Sažetak ne može da sadrži više od 300 riječi, niti skraćenice. Treba da bude strukturisan, kratak i sažet, sa jasnim pregledom problema istraživanja, ciljevima, metodama, značajnim rezultatima i zaključcima.

- Sažetak originalnih i stručnih članaka treba da sadrži uvod (sa ciljevima istraživanja), materijale i metode, rezultate i zaključak.
- Sažetak prikaza slučaja treba da sadrži uvod, prikaz slučaja i zaključak.

- Sažetak preglednih članaka treba da sadrži uvod, podnaslove koji odgovaraju istima u tekstu i zaključak. Navesti do 10 ključnih riječi ispod sažetka. One su pomoć prilikom indeksiranja, ali autorove ključne riječi mogu biti izmjenjene u skladu sa odgovarajućim deskriptorima, odnosno terminima iz Medical Subject Headings, MeSH. Sažetak treba da bude napisan na srpskom i engleskom jeziku. Sažetak na srpskom jeziku treba da predstavlja prevod sažetka na engleskom, što podrazumjeva da sadrži jednake dijelove.

### **3. Tekst članka**

- Originalni rad treba da sadrži sledeća poglavlja: Uvod (sa jasno definisanim ciljevima istraživanja), Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, spisak skraćena (ukoliko su korišćene u tekstu). Može se u posebnom poglavlju rada napisati zahvalnica onima koji su pomogli da se istraživanje uradi, kao i da se rad napiše.
- Prikaz slučaja treba da sadrži sledeća poglavlja: Uvod (sa jasno definisanim ciljevima), Prikaz slučaja, Diskusija i Zaključak.

#### **Uvod**

U poglavlju Uvod potrebno je jasno definisati predmet istraživanja (vrstu i značaj istraživanja), navesti značajne navode literature i jasno definisati ciljeve istraživanja i hipoteze.

#### **Materijal i metode**

Materijal i metode rada treba da sadrže podatke o vrsti studije (prospektivna/retrospektivna, uslove za uključivanje i ograničenja studije, trajanje istraživanja, demografske podatke, period praćenja). Detaljno treba opisati statističke metode da bi čitaoci rada mogli da provjere iznesene rezultate.

#### **Rezultati**

Rezultati predstavljaju detaljan prikaz podataka koji su dobijeni istraživanjem. Sve tabele, grafikoni, šeme i slike moraju biti citirani u tekstu rada i označeni brojevima po redosledu njihovog navođenja.

#### **Diskusija**

Diskusija treba da bude koncizna, jasna i da predstavlja tumačenje i poređenje rezultata studije sa relevantnim studijama koje su objavljene u domaćoj i međunarodnoj literaturi. U poglavlju Diskusija potrebno je naglasiti da li su postavljene hipoteze potvrđene ili nisu, kao i istaknuti značaj i nedostatke istraživanja.

#### **Zaključak**

Zaključci moraju proisteći isključivo iz rezultata istraživanja rada; treba izbjegavati uopštene i nepotrebne zaključke. Zaključci koji su navedeni u tekstu rada moraju biti u saglasnosti sa zaključcima iz Sažetka.

## Literatura

Za tačnost liste referenci odgovorni su autori. Potrebno je da se literatura numeriče arapskim brojevima redosledom kojim je u tekstu navedena, izbjegavati nepotrebno velik broj navoda literature. Časopise treba navoditi u skraćenom obliku koji se koristi u Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Pri citiranju literature koristiti **Vankuverski sistem**, vidjeti Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals. To su pravila koja su data od strane Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>). Broj se u tekstu navodi u superskriptu, poslije bilo kog znaka interpunkcije. Kada se citiraju dvije reference, one se odvajaju zarezom, bez razmaka (primjer 12,13). Ukoliko se navodi tri ili više referenci u nizu, razdvajaju se crtom (primjer 4-7). Treba navesti sve autore prezimenom, razmak, inicijali, zarez. Potrebno je da se navedu svi autori rada, osim ukoliko je broj autora veći od šest. U tom slučaju napisati imena prvih šest autora praćeno sa et al. Uputstvo za citiranje literature može se naći na internet stranici: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

### Primjeri navođenja literature:

#### -Naučni rad

Ginstag ST, Blade AV. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010;5:1844-47.

#### -Knjige i druge monografije; jedan ili više autora

Abey GB, Rosenberg TA, Miler GS, Pfaller OM. *Medical immunology*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 2008.

#### -Poglavlje u knjizi

Shwartz MA, Leed T. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1989. p. 433-98.

#### -Organizacija kao autor

Hypertension Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and pro-insulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2004;51(5):723-34.

### Prilozi (tabele, grafikoni, šeme i slike)

Broj priloga ne smije biti veći od osam! Tabele, grafikoni, šeme i slike se postavljaju kao posebni dokumenti.

- Tabele i grafikone treba pripremiti u formatu koji je kompatibilan programu u kojem je napisan tekst rada. Slike se moraju poslati u JPG formatu.
- Svaki prilog mora biti obilježen arapskim brojem prema redosledu po kojem se navodi u tekstu rada.
- Naslovi, tekst u tabelama, grafikonima, šemama i legende slika trebaju da budu napisani na srpskom i engleskom jeziku.
- Nestandardne priloge označiti u fusnoti uz korišćenje sledećih simbola: \*, †, ‡, §, |, ¶, \*\*, ††, ‡‡.

- Ako su tabele, grafikoni, šeme ili slike već objavljene, navesti originalni izvor i priložiti pisano odobrenje autora za njihovo korišćenje.
- Svi prilozi će biti štampani kao crno-bijele slike. Ukoliko autori žele da se prilozi štampaju u boji, obavezno treba da plate dodatne troškove štampanja.

**Slanje i prijem rukopisa u redakciju**

Rukopis pripremljen prema datom uputstvu sa potpisanim i skeniranim pratećim dokumentima isključivo slati elektronskim putem na adresu:

**scriptapediatria@gmail.com**