

PREVENTIVNA PEDIJARIJA

Časopis Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije



PREVENTIVE PAEDIATRICS

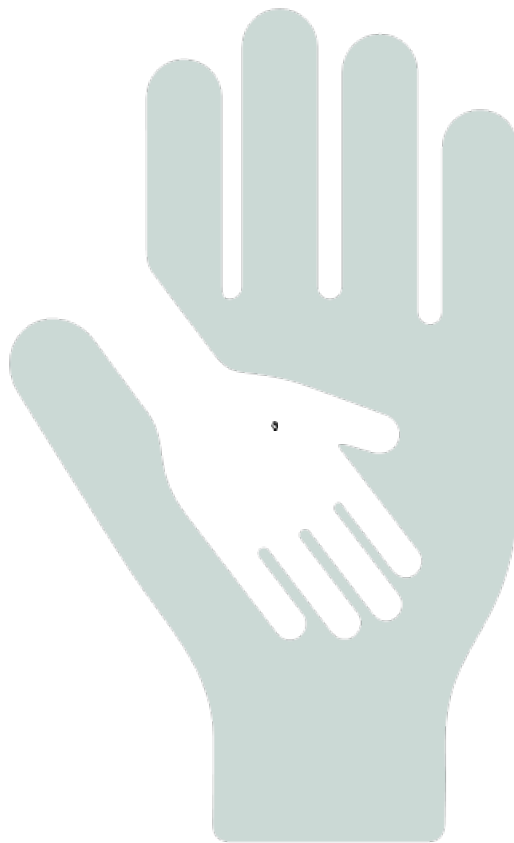
Journal of the Association of Preventive Paediatrics of Serbia

Godište 6, Jun 2020, Sveska 1-2
Volume 6, June 2020, Number 1-2

ISSN: 2466-3247
COBISS.SR-ID 219373324

PREVENTIVNA PEDIJARIJA

Časopis Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije



PREVENTIVE PAEDIATRICS

Journal of the Association of Preventive Paediatrics of Serbia

Godište 6, Jun 2020, Sveska 1-2
Volume 6, June 2020, Number 1-2

PREVENTIVNA PEDIJARIJA
Časopis Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije

Godište 6, Jun 2020, Sveska 1-2

ISSN 2466-3247

OSNIVAČ I IZDAVAČ:

Udruženje za preventivnu pedijatriju Srbije
Bulevar Zorana Đinđića 48, Klinika za dečije interne bolesti, Klinički centar Niš,
18000 Niš, Srbija

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK

Zorica Živković (Beograd, Srbija)

ZAMENICI GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA

Bojko Bjelaković (Niš, Srbija)
Marko Jović (Niš, Srbija)
Ivana Budić, (Niš, Srbija)

ČLANOVI UREĐIVAČKOG ODBORA

Jasmina Jocić Stojanović (Beograd, Srbija), Ivana Filipović (Beograd, Srbija), Olivera Ostojić (Beograd, Srbija), Andreja Prijčić (Beograd, Srbija), Vesna Veković (Beograd, Srbija)

ČLANOVI NAUČNOG ODBORA

Andjelo Beletic (Beograd, Srbija), Bojana Cokić (Zaječar, Srbija), Lidija Dimitrijević, (Niš, Srbija), Snežana Marković-Jovanović (Kosovska Mitrovica, Srbija), Maja Milojković (Niš, Srbija), Maja Nikolić (Niš, Srbija), Dimitrije Nikolić (Beograd, Srbija), Sergej Prijčić (Beograd, Srbija), Branislava Stanimirov (Novi Sad, Srbija), Anđelka Stojković (Kragujevac, Srbija), Danica Todorović (Niš, Srbija), Ljiljana Šaranac (Niš, Srbija), Gordana Vilotijević-Dautović (Novi Sad, Srbija), Zorica Živković (Kosovska Mitrovica, Srbija)

ČLANOVI MEĐUNARODNOG NAUČNOG ODBORA

Snezana Andrejević-Blant (Lozana, Švajcarska), Ramush Bejqi (Pristina), Sonja Bojadžijeva (Skopje, Severna Makedonija), Marco Caminati (Verona, Italija), Ivane Chkhaidze (Tbilisi, Gruzija), Elham Hossny (Cairo, Egypt), Ivana Kalanovic Dylag (Njujork, SAD), Andrew Dylag (Njujork, SAD), Nebojša Kavarić (Podgorica, Crna Gora), Aleksandra Klisić (Podgorica, Crna Gora), Renato Cutrera (Rim, Italija), Enrico Lombardi (Florence, Italy), Maria Chiara Osterheld (Lozana, Švajcarska), Dubravko Lepušić (Zagreb, Hrvatska), Renate Oberhoffer (Minhen, Nemačka), Diego Peroni (Ferara, Italija), Ragip Retkoceri (Pristina), Gianenrico Senna (Verona, Italija), Aspazija Sofijanová (Skopje, Severna Makedonija) Ulrich Wahn (Berlin, Nemačka)

Prelom teksta i priprema za štampu: Zoran Mošković

Priprema online izdanja: Milan Marinković

Štampa: Nais-Print, Majakovskog 97, 18000 Niš, Srbija

Tiraž: 400 primeraka
Časopis izlazi dva puta godišnje

Copyright © 2015. Uruženje preventivne pedijatrije Srbije

Sva prava zaštićena.

Nije dozvoljeno da se ni jedan deo ove publikacije reprodukuje, masovno kopira ili na bilo koji drugi način umnožava i objavljuje bez prethodne pisane saglasnosti uredništva, osim kao citat koji se objavljuje u naučnim ili drugim člancima, uz obavezno navođenje izvora citiranog materijala.

PREVENTIVE PAEDIATRICS

Journal of the Association of Preventive Paediatrics of Serbia

Volume 6, June 2020 Number 1-2

ISSN 2466-3247

FOUNDED AND PUBLISHED BY

Association of Preventive Paediatrics of Serbia
Bulevar Zorana Djindjića 48, Paediatric Clinic, Clinical Center Niš,
18000 Nis, Serbia

EDITOR IN CHIEF

Zorica Živković (Belgrade, Serbia)

ASSOCIATE EDITORS

Bojko Bjelaković (Niš, Serbia)
Marko Jović (Niš, Serbia)
Ivana Budić, (Niš, Serbia)

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jasmina Jocić Stojanović (Belgrade, Serbia), Ivana Filipović (Belgrade, Serbia), Olivera Ostojčić (Belgrade, Serbia), Andreja Prijčić (Belgrade, Serbia), Vesna Veković (Belgrade, Serbia)

MEMBERS OF THE SCIENTIFIC BOARD

Andjelo Beletić (Belgrade, Serbia), Bojana Cokić (Zaječar, Serbia), Lidija Dimitrijević, (Niš, Serbia), Snežana Marković-Jovanović (Kosovska Mitrovica, Serbia), Maja Milojković (Niš, Serbia), Maja Nikolić (Niš, Serbia), Dimitrije Nikolić (Belgrade, Serbia), Sergej Prijčić (Belgrade, Serbia), Branislava Stanimirov (Novi Sad, Serbia), Anđelka Stojković (Kragujevac, Serbia), Danica Todorović (Niš, Serbia), Ljiljana Šaranac (Niš, Serbia), Gordana Vilotijević-Dautović (Novi Sad, Serbia), Zorica Živković (Kosovska Mitrovica, Serbia)

MEMBERS OF THE INTERNATIONAL SCIENTIFIC BOARD

Snezana Andrejević-Blant (Lausanne, Switzerland), Ramush Bejiqi (Prishtin), Sonja Bojadžijeva (Skopje, Northern Macedonia), Marco Caminati (Verona, Italy), Ivane Chkhaidze (Tbilisi, Georgia), Elham Hossny (Cairo, Egypt), Ivana Kalanović Dylag (New York, USA), Andrew Dylag (New York USA), Nebojša Kavarić (Podgorica, Montenegro), Aleksandra Klisić (Podgorica, Montenegro), Renato Cutrera (Rome, Italy), Enrico Lombardi (Florence, Italy), Maria Chiara Osterheld (Lausanne, Switzerland), Dubravko Lepušić (Zagreb, Croatia), Renate Oberhoffer (Munich, Germany), Diego Peroni (Ferrara, Italy), Ragip Retkoceri (Prishtin), Gianenrico Senna (Verona, Italy), Aspazija Sofijanová (Skopje, Northern Macedonia), Ulrich Wahn (Berlin, Germany)

Layout and Prepress: Zoran Mošković

Online edition preparation: Milan Marinković

Printed by: NAIS-PRINT, Majakovskog 97, 18000 Niš, Serbia

Circulation: 400 copies
Published twice a year

Copyright © 2015 by Association of Preventive Paediatrics of Serbia
All rights reserved.

Copyrights of the publication, text, photos and figures, are exclusively owned by the Journal and can not be copied without the permission requested from the Editorial Board. Source of the citation used for scientific articles must be clearly announced.

SADRŽAJ - CONTENTS

REČ PREDSEDNIKA UDRUŽENJA- President's Message.....	6
REČ GLAVNOG UREDNIKA ČASOPISA – Editor-in-Chief Address.....	7
UVODNIK – EDITORIAL	
Probiotics for acute gastroenteritis – physician's thinking and decision.....	9
Primena probiotika kod akutnog gastroenteritisa- mišljenje lekara i odluka <i>Zorica Živković, Ivana Filipović, Đorđe Filipović</i>	
PREGLEDI LITERATURE – REVIEW ARTICLES	
Palivizumab imunoprotekta težih oblika infekcija izazvanih respiratornim sincicijalnim virusom.....	12
Palivizumab Immunoprotection against Severe Infections Caused by Respiratory Syncytial Virus <i>Gordana Sekulović, Borko Veković</i>	
Mišićnoskeletni bol kod dece - dijagnostički izazov u pedijatrijskoj ambulanti.....	15
Musculoskeletal pain in children - diagnostic challenge in outpatient clinic <i>Sušić Gordana</i>	
Sekularni trend motoričkih sposobnosti dece i adolescenata u Srbiji.....	22
Secular trend in motor skills of children and adolescents in Serbia <i>Dragan Radovanović, Aleksandar Ignjatović</i>	
Uloga farmakogenetike u neželjenim dejstvima antepileptične terapije kod dece - kada pedijatar mora biti na oprezu?.....	26
Pharmacogenetic's Position on Side Effects of Antiepileptic Therapy in Children – when should Paediatrician be careful? <i>Željka Rogač, Dimitrije Nikolić</i>	
Intervencije kod dece i mladih sa depresijom.....	30
Interventions in Children with Depressive Disorder <i>Roberto Grujičić, Milica Pejović Milovančević</i>	
Imunski sistem u trudnoći.....	37
Immune system in Pregnancy <i>Milan Lacković, Sladana Mihajlović, Tamara Bakić, Ljiljana Marina, Antoan Stefan Šojat, Miloš Ilić, Marija Rovčanin, Filip Mošković, Ivana Filipović</i>	
Značaj postdiplomske edukacije zdravstvenih saradnika.....	41
The importance of postgraduate education of health care associates <i>Jasmina Milošević</i>	
Prijem i zbrinjavanje dece obolele od morbila – uloga zdravstvenih radnika u prevenciji.....	44
Procedure and care of children suffering measles – role of health care professionals in prevention <i>Mira Stjepanović</i>	
ORIGINALNI RADOVI – ORIGINAL ARTICLES	
What is Physician's Experience on Managing Infant's Colic with Probiotics?.....	47
Šta nam poručuje iskustvo lekara o tretmanu infantilnih kolika probioticima? <i>Olivera Ostojić, Ivana Filipović, Milan Lacković, Jasmina Jocić-Stojanović</i>	
Značaj javno zdravstvenih preventivnih akcija u ranom otkrivanju HIV-a i hepatitisa.....	50
The importance of public health preventive actions in the early detection of HIV <i>Milena Tomašević, Marijana Pešić, Vesna Laketić, Marija Obradović, Aleksandar Tomašević, Vesna Veković</i>	
Timing of Orchidopexy – Serbian Referral Center Experience.....	53
Vreme izvođenja orhidopeksije – iskustvo referentnog centra u Srbiji <i>Slobodan Džambasanović, Predrag Ilić, Vladimir Kojović, Mirjana Janković, Marko Marjanović, Nemanja Đorđević, Momčilo Tešić</i>	
Evaluacija dece sa faktorima rizika prilikom sistematskog pregleda pred polazak u školu.....	57
Evaluation of Children with Risk factors on Regular Check up before School <i>Aleksandar Terzić, Lidija Jerinić</i>	

Asthma in Adolescent's Ages.....	61
Astma u adolescenciji <i>Ivana Filipović, Marco Caminati, Luciana Kase Tanno, Milan Lackovic, Simonida Simonović and Zorica Živković</i>	
Serum uric acid, triglycerides and total bilirubin are associated with Hepatic Steatosis Index in adolescent population.....	71
Serumske vrednosti mokraćne kiseline, triglicerida i ukupnog bilirubina su povezane sa Indeksom masne jetre u adolescentnoj populaciji <i>Aleksandra Klisic, Nebojsa Kavaric, Ana Ninic</i>	
Blood pressure measurements in busy pediatric settings – The importance of proper arterial blood pressure measurements of obese children in every day office settings.....	77
Merenje arterijskog pritiska u pedijatrijskoj ambulanti – Značaj pravilnog merenja krvnog pritiska u gojazne dece u svakodnevnoj pedijatrijskoj praksi <i>Ana Radomirovic, Bojko Bjelakovic</i>	
Uputstvo autorima.....	80
Instructions for Authors.....	81

REČ PREDSEDNIKA UDRUŽENJA - President's Message

What have we learned from covid-19 pandemic

After the battle, everybody is a general.

There is no need to point out that this crisis could have been avoided or at least its impact on public health, if preventive measures had been applied in time. We can discuss endlessly about the best approach how to organize our health system, etc. but there will be no definitive conclusions in the end.



Instead of this, we should try to find out how can all this be a good thing in our lives!

Are we forced to slow down and catch our breath? Have more quality time with the kids and family? Are we allowed to become more productive, in some other life domains?

Can we also become more satisfied persons? To be a good doctor we must take good care of ourselves!

Take advantage of COVID 19 and stay positive and begin to love and care for yourself.

This will help not only you handling your life, job and family but it will also help others!

*Bojko Bjelakovic, M.D., Ph.D., Associate Professor of Pediatrics
Dept. of Cardiology, Clinic of Pediatrics,
Clinical Centre – Nis, Medical Faculty, University of Nis
President of Association of Preventive Pediatrics of Serbia
Associate Editor*

REČ GLAVNOG UREDNIKA ČASOPISA – Editor-in-Chief Address

Poštovane kolege, sa velikim zadovoljstvom vas obaveštavamo da je časopis Udruženja Preventivne Pedijatrije, ISSN broj 2466-3247, odlukom Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja, zvanično prihvaćen za kategorizaciju naučnih časopisa za 2019. godinu, čiji su izdavači iz Republike Srbije, M54.

Zahvaljujemo se svim autorima, koautorima, saradnicima i dragim prijateljima koji su nas podržali i doprineli da se dosadašnji petogodišnji rad zaslužno nagradi. Zadovoljni smo i ponosni sa svima vama i uzdamo se da je ovo najbolji način za promociju nauke i naše profesije

Kada je reč o naučnim radovima i stavovima profesije, moramo se osvrnuti na trenutna dešavanja, odnosno aktuelne situacije u vezi infekcije korona virusom.

Od početka 2020.g. vesti iz oblasti medicine preplavljene su informacijama i ekskluzivnim istraživačkim novostima u vezi infekcije korona virusom u humanoj populaciji, tzv. Covid19. Posebnu pažnju privlačili su članci o Covid19 u dečjoj populaciji, koliko zbog frustrirajuće nejasnih kliničkih preporuka, zastrašujućih opisa i predviđanja, promenljivih odluka i stavova, tako i zbog ignorantskih i minimalističkih stručnih izjava u visoko kotiranim i vrednovanim publikacijama.

U takvoj publicističkoj oluji, pojavio se rad, odnosno "research briefs" (što precizno opisuje sve naučne tvrdnje objavljene u poslednjih 6 meseci na svetskom pa i kosmičkom nivou, a što je teško prevesti osim kao "istraživački bljesak", nešto kao vatromet bez rođendana). Naziv ovog istraživačkog bljeska je: *Lung Ultrasound in Children with Covid-19, objavljen je u časopisu "Pediatrics", koji je zvanična publikacija Američke akademije za pedijatriju (1).*

Autori rada su Marco Denina i grupa saradnika iz Regina Margherita Dečje bolnice, odeljenje za infektivne bolesti, Turin, Italija.

Polje istraživanja je poređenje radiografije pluća i ultrazvučnog nalaza pluća kod dece obolele od Covid19. Mora se priznati da su maestralno uvideli nedostatak istraživanja u ovom segmentu, iako se u nekom drugom trenutku niko ne bi ni osvrnuo na pomenutu temu, a takođe se plasirali na visoko mesto brzometnih, neubedljivih ispitivanja na jednocifrenom broju pacijenata.

Definitivno pozitivno je što su pokušali da naglase mogućnost neinvazivnog manje traumatskog ispitivanja kod dece, koju smo u "korona eri" realno pre ispitali svim poznatim i uobičajenim metodama (venepunkcije, rendgen zračenja), u priličnom neskladu sa kliničkim stanjem i razvojem kliničke slike.

Ukratko, između 18. i 26. marta 2020.godine (opravdava pomenuti bljesak), pratili su osmoro dece, hospitalizovane zbog Covid19. Dvoje dece je klasifikovano kao teži klinički

tip Covid19, dvoje kao umereni i četvero kao blagi slučajevi. Ultrazvuk pluća je učinjen kod svih pacijenata i kod sedmoro su otkrivene promene koje odgovaraju "intersticijalnom sindromu" ili znacima virusne pneumonije koje su bile u saglasnosti sa radio-grafskim nalazima tih pacijenata, a poslednji pacijent je imao ultrazvukom otkrivene promene, dok je radiografija pluća opisana kao normalan nalaz. Jasno, osmi pacijent je već bio sigurna dijagnostička procena, i to isto opravdava istraživački bljesak kojim su došli do ove veštine.

Sveža referenca je i članak objavljen u časopisu *Radiology*, (Poggiali E. i saradnici), koji podržavaju mogućnost da ultrazvuk pluća bude metoda izbora za rano otkrivanje Covid19 pneumonije kod odraslih u jedinicima intenzivne nege.

U oba slučaja, navode se raznorodni argumenti: da je metoda upotrebljiva u bolesničkoj sobi, te se pacijent ne mora pomerati ukoliko je u težem stanju, ne mora se angažovati dodatno medicinsko osoblje, i smanjuje se širenje i izloženost infekciji, ne produkuje jonizujuće zračenje, može se ponavljati više puta. Najvažniji argument je da je evolucija ultrazvučnih aparata fantastična i da postoje diskretni, mali, bežični aparati, koji se lako prenose, koriste, i već imaju svoje plastične košuljice i zaštitu i mogu se i sterilisati.

Zadivljujuća je lakoća kojom se prihvatamo naučnih tvrdnji u poslednjih par meseci, a naročito kada su ovakve subjektivne metode u pitanju, a i kada su u pitanju naučničke nesputane slobode razmišljanja, imaginacije i kritizma. Upravo sve tako, pomešano, različito, a objašnjava jednu egzaktnu stvar - iznenadila nas korona, mnogo je opasna, a neće to da prizna!

Prof. Zorica Živković, Dr Sci. Med.

Glavni i odgovorni urednik časopisa *Preventivna pedijatrija*
KBC "Dr Dragiša Mišović" Beograd, Srbija
Farmaceutski fakultet Novi Sad, Privredna Akademija u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija
<https://orcid.org/0000-0003-0363-3578>
<http://www.researcherid.com/rid/E-2663-2018>



¹Dostupno na: www.aappublications.org/news_e20201157; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1157>

UVODNIK – EDITORIAL

Probiotics for acute gastroenteritis – physician's thinking and decision

Primena probiotika kod akutnog gastroenteritisa- mišljenje lekara i odluka

Zorica Živković^{1,2}, Ivana Filipović³, Đorđe Filipović⁴

¹ Children's Hospital for Lung Diseases and Tbc, MC Dr Dragiša Mišović, Belgrade, Serbia

² Faculty of Pharmacy Novi Sad, Business Academy, Novi Sad, Serbia

³ Clinic of Gynecology and Obstetrics, MC Dr Dragiša Mišović, Belgrade, Serbia

⁴Special Hospital for Cerebrovascular Diseases "Saint Sava"

Summary

Introduction: In the last two decades, a large number of studies on probiotics for gastrointestinal disorders has been published. Probiotics are bacterial microorganisms that can have a benefit on human health if properly used. So far, the most commonly used strains of probiotics are *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), and *Bifidobacterium brevis*. The aim of the article was to discuss the effectiveness of LGG probiotic culture in the prevention and treatment of acute gastroenteritis. Material and methods: The survey was conducted with an anonymous closed-type questionnaire, which involved 382 pediatric specialists. Results: The survey results showed that paediatricians considered Bebicol forte as very effective in treatment and prevention of acute gastroenteritis.

Conclusion: Modern approach in treatment of children with acute gastroenteritis should have been consisted of probiotic strains like LGG alongside with fluid and electrolytes.

Key words: probiotic, acute gastroenteritis, prevention

Sažetak

Uvod: U poslednje dve decenije, objavljen je veliki broj studija o upotrebi probiotika za gastrointestinalne poremećaje. Probiotici su bakterijski mikroorganizmi koji se koriste i za lečenje i za prevenciju digestivnih poremećaja. Do sada su najčešće korišćeni sojevi probiotika *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) i *Bifidobacterium brevis*. Cilj ovog traktata je razmišljanje o efikasnosti probiotičke kulture LGG u prevenciji i lečenju akutnih digestivnih problema. Materijal i metode: Istraživanje je provedeno anonimnim upitnikom zatvorenog tipa, u kojem je učestvovalo 382 pedijatra. Rezultati: Rezultati ankete pokazali su da pedijatri probiotiku kulturu LGG smatraju visoko efikasnom u lečenju akutnog gastroenteritisa.

Zaključak: Moderan pristup u lečenju dece sa akutnim gastroenteritisom, podrazumeva primenu efikasnih sojeva probiotika poput LGG-a, uz rehidraciju i korekciju gubitaka tečnosti i elektrolita.

Ključne reči: probiotici, akutni gastroenteritis, prevencija.

Introduction

Acute gastroenteritis is one of the most common problems in children under three years of age. Incidence in Europe is 0.5-1.9 episodes / year in children less than 3 years of age. Acute gastroenteritis is a clinical syndrome of diarrhea (more than 3 stools in 24 hours) with or without vomiting that usually last for a couple of days. (1) In general diarrhea can be caused by a variety of infectious or inflammatory processes in the intestine that directly affect enterocytes secretory and absorptive function. Gastroenteritis can be caused by viruses, bacteria and parasites. Viral gastroenteritis is the most common cause of diarrhea in children globally. Rotavirus is the most frequent viral cause of diarrhea in young children during the winter months. Fortunately the rotavirus vaccine has resulted in a significant reduction in the incidence of acute gastroenteritis and hospitalization due to rotavirus. (2)

Infectious diarrhea is a leading cause of mortality and morbidity in children around the world particularly in undeveloped and developing countries. Rates of the disease and death vary with age and access to health care, clean water and sanitation. Feco-oral route is the most common but the infectious can be also spread via ingestion of contaminated water or food. (3)

Treatment

Most infectious causes of diarrhea in children are self limited. Antibiotics are not generally used. Management of viral and most bacterial causes of diarrhea is primarily supportive and consists of correcting dehydration and ongoing fluid and electrolytes deficits. Hyponatremia is common, hypernatremia is less common. Metabolic acidosis results from losses of bicarbonate in stool, lactic acidosis

results from shock and phosphate retention results from transient prerenal-renal insufficiency. Traditionally therapy for 24 hours with oral rehydration solution alone is effective for viral diarrhea. Therapy for severe fluid and electrolyte losses involves intravenous hydration. Less severe degrees of dehydration in the absence of excessive coming or shock may be managed with oral solution containing glucose and electrolytes (Orosal 65). (4)

In pediatric practice, probiotics are most commonly used for the treatment of acute gastroenteritis. Probiotics are bacterial microorganisms that can have a beneficial effect on human health if used properly. (5) The most commonly used probiotic strains so far are *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), and *Bifidobacterium brevis*. *Lactobacillus rhamnosus* was isolated from the healthy gut of humans in 1983, and has been the most studied probiotic in various target groups (elderly, adults, children, newborns, prematures). It is currently in use in over 70 countries. LGG is a gram positive anaerobic bacteria that colonize the digestive tract and produce milky mildew that inhibits pathogens. It also attaches itself tightly to the intestinal wall with its whip because particularly it has the affinity for enterocytes and thus prevents the adhesion of pathogenic bacteria. According to the renewed recommendations of Floch et al., LGG is recommended with the level of recommendation A for the treatment of infectious diarrhea and diarrhea associated with antibiotic use in children. (6.7)

Lactobacillus rhamnosus is one of the best clinically tested probiotics in the world. Over 1000 scientific studies indicate the unique characteristics of this probiotic, making it a first-choice probiotic. The LGG probiotic culture has the ability to survive stomach acids and bile, bind to the intestines and help alleviate stomach problems. (8)

Additionally, LGG has been shown to increase the response of specific antibodies (IgA) to rotavirus in newborns, proving that in addition to strengthening the intestinal barrier and eliminating harmful bacteria, this probiotic also enhances rotavirus defense. Statistics say that by the age of five, as many as 95% of children are infected with rotavirus and the infection is spreading at a high rate. (9)

Material and methods

This survey used a written questionnaire about the physician's attitudes towards the management of acute gastroenteritis, specially related to usage of LGG (BebiCol forte, Abela pharm). The survey was anonymous and voluntary. A questionnaire consisted of two parts: demographic characteristics of physician: age, gender, location, profession, speciality, years in clinical practice, approximate number of paediatric patients evaluated per day. The second part was related to patients characteristics: average age, gender, management of acute gastroenteritis, effects of the treatment. The results were analyzed.

Results

We analysed a total of 382 completed questionnaires from the following regions: Backa Topola, Belgrade (down city, New Belgrade, Zemun), Bor, Cacak, Jagodina, Kragujevac, Kikinda, Kosjeric, Krusevac, Lazarevac, Mladenovac, Nis, Novi Sad, Pancevo, Paracin, Pozarevac, Pozega, Sjenica, Subotica, Sabac, Ub, Vlasotince, Vrbas, Vrsac. Most of the participants 66% were between the ages 30 and 50 years and most were female (80%). 84.9% are employed in public health care centres, 1.8% in private settlement and 13.3% in both. Almost all participants (87%) were paediatricians. 82% of infants diagnosed acute gastroenteritis was advised 14 drops once daily of BebiCol forte Abela pharm. Majority of cases (96.67%) claimed the improvement of symptoms (reduction of number of stools) within the first few days. The adverse events or side effects were not registered.

The results of this particular survey confirmed well known opinion that the use of LGG probiotic culture in the first few days leads to improvement (reduction of number of stools) which is consistent with the recommendations and results of the other studies.(10) Anti-infective drugs should only be given in complicated cases. Hospitalization was indicated only in a case of need for parenteral rehydration.

Conclusions

Administration of LGG strains has level of recommendation A for the treatment of infectious diarrhea and diarrhea associated with antibiotic use in children.

Paediatricians enrolled in this survey confirmed the significant agreement on everyday practice and prescription of LGG (in this case BebiCol forte) for their patients suffering acute gastroenterocolitis.

References:

1. Floch M. et al. Recommendations for Probiotic Use—2015 Update. Proceedings and Consensus Opinion. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:S69–S73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420.
2. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Probiotics and prebiotics February 2017
3. Skokovic-Sunjic G. Clinical Guide to probiotic products available in USA/Canada: 2017
4. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Apr;58(4):531–9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320.
5. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012 May 9;307(18):1959–69.
6. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Oct;42(7):793–801. doi: 10.1111/apt.13344.

7. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Mar;62(3):495–506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.
8. Ahmadi E, Alizadeh-Navaei R, Rezai M.S. Efficacy of probiotic use in acute rotavirus diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med* 2015; 6(4):1
9. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, Zuccotti GV, Čokuđraš FC, Pettoello-Mantovani M Kolaček S, Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups, *Acta Paediatr.* 2018 Jun;107(6):927-937. doi: 10.1111/apa.14270. Epub 2018 Apr 16.
10. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, Vandenplas Y, Weizman Z; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(4):531-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320.

Primljeno/Received: 27.01.2020.

Prihvaćeno/Accepted: 07 .03 .2019.

Correspondence to:

Prof. dr Zorica Živković
zoricazivkovic@yahoo.com
editor-upps@preventivnapedijatrija.rs

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Palivizumab imunoprofilaksa težih oblika infekcija izazvanih respiratornim sincicijalnim virusom
Palivizumab Immunoprotection against Severe Infections Caused by Respiratory Syncytial Virus

Gordana Sekulović¹, Borko Veković¹

¹.Institut za Neonatologiju, Beograd, Srbija

Sažetak Respiratorni sincicijalni virus (RSV) uzrok je simptoma infekcije gornjih partija respiratornog trakta, ali je i čest uzrok akutnog zapaljenja sitnih disajnih puteva najmlađe odojčadi. U nedostatku, za sada odgovarajuće vakcine, u upotrebi je pasivna imunizacija (imunoprofilaksa) koja se provodi primenom palivizumaba. Profilaksa palivizumabom je skupa. ekonomske analize i procene pokazale su da će pet vezanih mesečnih doza za visoko rizične grupe odojčadi pružiti optimalnu ravnotežu koristi i troškova. Imunoprofilaksa palivizumabom visokorizične grupe dece daje se po preporukama za profilaksu koje izdaje neonatolog ili pedijatar pulmolog, a primjenjuje se po svetski postavljenim vodičima. U sve široj upotrebi su- Respiratory Syncytial Virus (RSV) Test-ovi : in vitro testovi za brzo i kvalitativno otkrivanje RSV antitela direktno iz nazofaringealnog sekreta.

Ključne reči: *prevremeno rođena deca, RSV, prevencija*

Summary Respiratory Syncytial Virus (RSV) is most common cause of upper airways infection as well as acute bronchiolitis in infants. RSV leads to severe airway disease in high risk infants particularly during winter season. Since there is no appropriate vaccine against RSV, the passive immunization, immunoprophylaxis has been introduced. Palivizumab prophylaxis is an expensive option. The cost benefit ratio predicts that five consecutive dosages in high risk infants in epidemic season will provide an optimal balance. Immunoprophylaxis is recommended and carried out by specialized pediatric professionals according world recognized guidelines. Rapid RSV testing detects the presence of respiratory syncytial virus in nasal secretions to help diagnose the infection.

Key words: *preterm infants, RSV, prevention*

Respiratorni sincicijalni virus (RSV) izaziva infekcije respiratornog trakta, najčešće simptome infekcije gornjih disajnih puteva, ali je često i uzrok akutnog zapaljenja sitnih disajnih puteva. RSV je kod mlađe odojčadi najčešći uzročnik bronhiolitisa- upale malih disajnih puteva, što je u praksi i najčešći razlog za hospitalizaciju odojčadi. Gotovo sva deca do navršene druge godine imaju infekciju uzrokovanu RSV-om. U odojčadi i mlađe dece zaražene RSV-om, kod 25-40 na 1000, bolest se manifestuje simptomima bronhiolitisa ili pneumonije, a 5-20 na 1000 dece naročito mlađe od 6 meseci, imaće težu kliničku sliku, koja zahteva bolničko lečenje, primenu oksigenoterapije i suportivnih mera.

Čovek je jedini rezervoar infekcije. Virus se širi bliskim kontaktom- kapljicama sekreta koje nastaju kihanjem, kašljanjem i posredno preko kontaminiranih predmeta (npr. igraćaka ili radnih površina) odnosno ruku.

U područjima umerene klime, pa tako i kod nas, epidemije RSV-om javljaju se u periodu od kasne jeseni pa do proleća, od oktobra/novembra do mart/aprila, svake godine, a epidemijske razmere infekcije pojavljuju se u ciklusima od 8-14 meseci.

Posle RSV infekcije ne ostaje trajna zaštita tako da je moguća i ponovna infekcija ovim virusom, ali su ponovljene epizode infekcije sa blažom kliničkom slikom. S druge strane, kod rizičnih grupa dece RSV infekcije mogu biti posebno teške i životno ugrožavajuće.

U prevenciji širenja infekcije primenjuju se opšte higijenske zaštitne mere protiv širenja virusa među ljudima. Zapažanje da pasivno prenesena majčina antitela koja neutrališu RSV pružaju delimičnu zaštitu od teških oblika bolesti donjih disajnih puteva, dovelo je do razvoja proizvoda za pasivnu imunizaciju od RSVa., sa ciljem sprečavanja ozbiljnih kliničkih komplikacija izazvanih RSV-om. U nedostatku, za sada odgovarajuće vakcine u upotrebi je pasivna imunizacija (imunoprofilaksa), koja se provodi primenom palivizumaba.

Pasivna imunoprofilaksa RSV infekcije provodi se u visoko rizične odojčadi palivizumabom prema strogo određenim indikacijama. Palivizumab je jedino sredstvo koje je trenutno odobreno za prevenciju bronhiolitisa uzrokovanih RSV-om.

Imunoprofilaksa palivizumabom visokorizične grupe dece daje se po preporukama za profilaksu koje izdaje neonatolog ili pedijatar pulmolog, a primjenjuje se po svetski postavljenim vodičima. Pasivna imunizacija se

indikuje kod dece s hemodinamski značajnom kongenitalnom srčanom manom, kao i kod dece do druge godine života s hroničnom plućnom bolešću. Razlike između nacionalnih vodiča postoje u pogledu granične nedelje gestacije na rođenju. Tako Austrija, Francuska, Norveška uključuju djecu ispod 32. gestacijske nedelje, a Španija, Nemačka, Italija, Grčka, ispod 35 nedelja gestacije. Prvi proizvod dostupan za tu upotrebu bio je intravenski imunoglobulin protiv RSV-a (RSV-IVIG, RespiGam), humano poliklonsko antitelo protiv RSV-a za intravensku primenu tokom rizičnih mjeseci. S dolaskom na tržište monoklonskog antitela, RSV-IVIG je povučen s tržišta. Palivizumab je monoklonsko antitelo protiv RSV-a koje se primenjuje intramuskularno u dozi od 15 mg/kg svakih 30 dana. Delotvornost i sigurnost primene palivizumaba istraživala se multicentričnim randomizovanim kliničkim studijama od kojih su dva ispitivanja pokazala 45% i 55% smanjenje broja hospitalizacija zbog infekcije izazvane RSVom, u poređenju sa placebo. Godine 1998. Agencija za hranu i lekove, Sjedinjenih američkih država, je odobrila palivizumab za sprečavanje ozbiljnijih formi bolesti donjih disajnih puteva uzrokovanih RSV-om, kod dece sa povećanim rizikom od razvoja težih oblika infekcije RSV-om.

Profilaksa palivizumabom je skupa a ekonomske analize i procene pokazale su da će pet vezanih mesečnih doza za odojčad i decu s hroničnom bolešću pluća, kongenitalnom srčanom manom i za prevremeno rođenu decu pružiti optimalnu ravnotežu koristi i troškova.

Respiratorni sincicijalni virus je RNK virus iz porodice Paramyxoviridae. Za ulaz u ćeliju domaćina RSV koristi površinske glikoproteine: glikoprotein G za pričvršćivanje i glikoprotein F za fuziju sa ćelijskom membranom. Palivizumab je humanizovano mišje monoklonsko antitelo G1 proizvedeno rekombinantnom DNK tehnologijom i usmereno na epitop glikoproteina F na RSV-u. Palivizumab se veže na glikoprotein F RSV-a i sprečava virusnu invaziju ćelija domaćina. To smanjuje aktivnost virusa i međućelijski prenos, a i blokira fuziju zaraženih ćelija i formiranje sincicijuma. Kao rezultat toga, preventivno korišćenje palivizumaba može smanjiti rizik od razvoja težih oblika bolesti donjih disajnih puteva.

Po saopštenju Gradskog zavoda za javno zdravlje u našoj zemlji primenjuje se pasivna imunizacija dece u posebnom riziku od infekcije izazvane RSVom, i sprovodi se Palivizumabom (humanizovano monoklonsko antitelo (IgG11K) proizvedeno primenom rekombinantne DNA tehnologije.

Pasivna imunizacija palivizumabom sprovodi se kod:

1. dece koja su rođena pre 29. nedelje (<29 0/6 dana) koja na početku RSV sezone imaju < 12 meseci;
2. dece koja su rođena pre 32. nedelje gestacije (<32 0/6 dana) koja na početku RSV sezone imaju < 6 meseci;
3. dece sa hroničnom plućnom bolešću /bronhopulmonalnom displazijom koja na početku RSV sezone imaju < 12 meseci;
4. dece sa hroničnom plućnom bolešću /bronhopulmonalnom displazijom koja na početku RSV sezone imaju < 24 meseca, ukoliko je prethodnih šest meseci pre početka RSV sezone bila neophodna terapija (primena kiseonika, hronična primena kortikosterioda, bronhodilatatora i /ili diuretika);
5. dece sa urođenim srčanim manama komplikovanim značajnim hemodinamskim poremećajima koja na početku RSV sezone imaju < 12 meseci;
6. van navedenih indikacija, po konzilijarnoj odluci tri lekara subspecialiste u tercijarnoj pedijatrijskoj ustanovi (neonatolog, pulmolog, kardiolog) imunoprofilaksa se može primeniti u skladu sa principima dobre kliničke prakse i indikacijama zasnovanim na medicinskim dokazima.

Može se dati istovremeno sa vakcinama koje se daju prema kalendaru imunizacije. Palivizumab se aplikuje u najviše 5 doza sa razmakom od mesec dana između doza, počev od početka sezone RSV ili pre njenog početka (početak 40. kalendarske nedelje tj. početak oktobra). Ukoliko se započinje sa primenom kasnije tokom sezone RSVa, kod dece rođene tokom sezone RSV infekcije doze treba davati do kraja 8. kalendarske nedelje, početak februara, poštujući razmak od mesec dana. Palivizumab se primenjuje u zdravstvenim ustanovama za lečenje dece na tercijarnom nivou zdravstvene zaštite. Kontraindikacije za primenu palivizumaba su: potvrđena anafilaktička reakcija na prethodnu dozu ili na neku od komponenti palivizumaba, potvrđena anafilaktička reakcija na druga humanizovana monoklonska antitela.

Godine 2014. Američka Akademija za Pedijatriju (AAP) izdala je poslednje preporuke vezane za palivizumab, uzimajući u obzir nove podatke u vezi: sezonske cirkulacije RSVa, farmakokinetike palivizumaba, incidence hospitalizacija koje su uzrokovane RSV bronhilitisom, faktora rizika za hospitalizaciju zbog RSV infekcije, stope mortaliteta hospitalizovanih zbog RSV infekcije, efekata profilakse palivizumabom na pojavu bronhopneumonije, pojave rezistentnih formi virusa. U ovom izveštaju naglašena je upotreba palivizumaba u strogo ograničenim grupama visoko rizičnih pacijenata. U septembru 2017. godine učinjena je revizija u međuvremenu dospelih podataka iz brojnih istraživanja. AAP je potvrdila preporuke iz poslednjih vodiča uz ponovno naglašavanje da se strogo primenjuje u preporučenim grupama, a da se ne preporučuje kao terapija za infekcije izazvane RSVom, da se ne koristi kao profilaksa posle hospitalizacije zbog bolesti uzrokovane RSVom tokom date sezone. Takođe se ne preporučuje profilaksa za odojčad sa hemodinamski ne značajnom srčanom manom (npr. ASD secundum, mali VSD, pulmonalna stenoza, nekomplikovana aortna stenoza, blaga koarktacija aorte, PDA), kao profilaksa kod odojčadi sa Sy.Down ako ne ispunjava navedene kriterijume, kao primarna astma prevencija ili kao prevencija učestalih bronhopneumonija kod odojčadi.

Za dijagnozu infekcije respiratornim sincicijalnim virusom (RSV) koriste se metode koje obuhvataju amplifikaciju/izolaciju u kulturi tkiva nakon čega sledi

potvrda citopatskih efekata ćelijske kulture imunofluorescencijom ili dokazivanje postojanja četverostrukog porasta titara antitela u uparenim akutnim i konvalescentnim serumima.

U skorije vreme, direktna ili indirektna enzimaska imunoispitivanja imunofluorescencijom i mikroreaktorom ili mikropruvcem koriste se sa ili bez potvrde kulture kao „brza“ metoda za otkrivanje RSV-a. U sve široj upotrebi su Respiratory Syncytial Virus (RSV) test-ovi, in vitro testovi za brzo i kvalitativno otkrivanje RSV antitela direktno iz nazofaringealnih uzoraka koji se dobijaju od pacijenata sa simptomima. Ukupno trajanje testa je oko 15 minuta, I pruža brze, relevantne informacije. Novi dijagnostički testovi omogućavaju širi spektr detekcije, više različitih virusa kao koronavirusa, humanog metapneumovirusa, virusa influence i parainfluence, rinovirusa, sve u istom uzorku. Zastupljenost ovih virusa u istom vremenskom periodu godne, kao i RSV i isti respiratorni simptomi koje izazivaju, a koje je klinički praktično nemoguće razlikovati, favorizuje korišćenje ovih brzih testova u kliničkoj praksi.

Literatura:

1. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014; 134:e620-38.
2. Synagis (palivizumab) package insert. Gaithersburg, MD: MedImmune; 2014 Mar.
3. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases. https://redbook.solutions.aap.org/DocumentLibrary/RB12_interior.pdf (accessed 2016 Oct 6).
4. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014; 134:415-20. Erratum, *Pediatrics*. 2014; 134:1221.
5. Synagis Prescribing Information. Gaithersburg, MD: MedImmune, LLC; May 2017. Available at <https://www.azpicentral.com/synagis/synagis.pdf> page1. Accessed February 8, 2019.
6. Policy Statement: Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. *Pediatrics*. August 2014; 134(2): e415-20. doi: 10.1542/peds.2014-1665.
7. Technical Report: Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. *Pediatrics*. August 2014; 134(2): e620-38. doi: 10.1542/peds.2014-1666.
8. Errata: RSV Policy Statement: Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. December 2014; 134(6): 1221.
9. Respiratory syncytial virus infection (RSV): Trends and surveillance. Centers for Disease Control and Prevention website. Content source: National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. Available at <http://www.cdc.gov/rsv/research/us-surveillance.html>. Page last reviewed: June 26, 2018. Accessed February 8.
10. Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, et al. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(9):950–955pmid:23694832.
11. Meissner HC, Kimberlin DW. RSV immunoprophylaxis: does the benefit justify the cost? *Pediatrics*. 2013;132(5): 915918pmid:24127478.
12. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2009;98(1): 123–126 pmid:18785966.

Primljeno/Received: 08.02.2020.

Prihvaćeno/Accepted: 05.03.2020.

Correspondance to:

Dr Gordana Sekulović
Katićeva 4, Beograd, Srbija
Mob: 066313048
Email: g.sekulovic@gmail.com

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Mišićnoskeletni bol kod dece - dijagnostički izazov u pedijatrijskoj ambulanti

Musculoskeletal pain in children - diagnostic challenge in outpatient clinic

Sušić Gordana

Institut za reumatologiju Beograd, Srbija

Sažetak Mišićnoskeletni (MSk) bol je često patološko stanje sa kojim se suočava pedijatar u svakodnevnom ambulantom radu. Najčešće se radi o benignim stanjima akutnog, samoograničavajućeg toka: bolovi rasta, hipermobilnost, različita ortopedska stanja, sindrom bolnog kolena, prolazna upala kuka i dr. Ukoliko bol prati otok zgloba, dijapazon patoloških stanja postaje znatno širi. Juvenilni idiopatski artritis je najčešće zapaljensko, reumatsko oboljenje u detinjstvu. Podrazumeva pojavu artritisa pre navršenog 16. rođendana, inflamaciju jednog ili više zglobova u trajanju od najmanje 6 nedelja. To je heterogena grupa oboljenja, koja se razlikuju u kliničkoj prezentaciji, etiopatogenetskom i prognostičnom smislu. Artritis se sreće i u sklopu različitih patoloških stanja: hematoloških, malignih, infektivnih, endokrinoloških idr. Zglobne tegobe mogu biti deo kliničke slike sistemskih bolesti vezivnog tkiva, uz koje se javljaju i druge vanzglobne manifestacije (sistemski eritemski lupus, dermatomiozitis, različiti vaskulitiski sindromi idr). Bol hroničnog trajanja prisutan je kod fibromialgije, kompleksnog regionalnog bola, koji su sa terapijskog aspekta veoma komplikovana bolna stanja. Pedijatar u primarnoj zdravstvenoj zaštiti je prvi kome se dete sa MSk bolom javlja. Izuzetno je važno da savlada tehniku pregleda MSk sistema, da poznaje algoritam laboratorijske obrade i metode vizualizacije koje mogu biti od koristi u dijagnostičkom postupku. Treba da bude upoznat sa diferencijalnom dijagnozom bola, kako da prepozna benigna stanja koja može da reši na primarnom nivou, a kada treba bolesnika uputiti na sekundarni i tercijerni nivo zdravstvene zaštite.

Ključne reči : mišićnoskeletni bol, artritis, deca

Summary Musculoskeletal (MSK) pain is a common pathological condition which a pediatricians face in everyday practice. In most cases, those are benign condition: growing pains, hypermobility, various orthopedic conditions, transient hip synovitis, etc. If the pain accompanied with swelling, the range of pathological conditions becomes wider. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common inflammatory, rheumatic disease in childhood, implies the occurrence of arthritis before 16th birthday, inflammation of one or more joints for at least 6 weeks. The JIA comprises a heterogeneous group of inflammatory disorders, different in clinical presentation, etiopathogenetic and prognostic aspect. Arthritis can be clinical manifestation of other diseases: hematologic, malignant, infectious, endocrinological, and others. Joint's pains are part of the clinical picture various systemic connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, vasculitis etc.). Chronic pain is present in fibromyalgia, complex regional pain syndrome, from a therapeutic point of view, very complicated painful conditions. Pediatricians in primary health care are the first who face with this pathology. It is necessary to be familiar with MSK system examination, to know laboratory algorithm, as well as the imaging technics, that can be useful in the diagnostic procedure. It is very important to understand differential diagnosis of pain, how to recognize benign conditions that can be solved at the primary level, and when patients should be referred to the secondary and tertiary level of health care.

Key words: musculoskeletal pain, arthritis, children

Simptomi mišićnoskeletnog (MSk) sistema su relativno česta patološka stanja sa kojima se sreće pedijatar u svakodnevnom ambulantom radu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ). Bol je normalna senzacija, međutim ukoliko traje, izaziva patnju i u značajnoj meri remeti kvalitet života deteta, ali i cele porodice [1,2]. Prema nekim istraživanjima 10-20% dece se javlja lekaru zbog MSk bola, a oko 50% dece ima ove tegobe u nekom periodu tokom svog fizičkog rasta i razvoja [3,4].

Diferencijalna dijagnoza bolnih stanja u reumatologiji obuhvata širok spektar različitih bolesti. Kod najvećeg broja dece uzrok bola nije inflamacija ili neko drugo, klinički jasno oboljenje koje bi moglo da objasni etiologiju tegoba. Najčešće se radi o benignim stanjima neinflamatornog karaktera (bolovi rasta, hipermobilni sindrom, idiopatski neinflamatorni bol, različita ortopedska stanja, sindromi „prekomernog trošenja“ (*overuse*)). Uzrok MSk bola mogu biti i stanja inflamacijske prirode, pre svega juvenilni idiopatski artritis (JIA) i širok dijapazon patoloških stanja u čijoj se kliničkoj slici sreće artritis uz druge vanzglobne manifestacije (sistemске bolesti vezivnog tkiva, vaskulitisi,

inflamatorne bolesti creva, reaktivni artritis, infektivne bolesti, periodična febrilna stanja i dr.). Mada se znatno ređe sreću kod dece, u diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti maligne bolesti, pre svega leukoze, limfome i druge tumore kostiju i zglobova. Hronični MSk bol podrazumeva bol koji je lokalizovan u kostima, zglobovima i tkivima koji traje duže od 3 meseca. Artritis definiše otok zgloba i/ili palpatorna osetljivost, bol pri pokretima i ograničenje obima pokreta.

Tallen i sar. su predložili algoritam za pristup detetu sa MSk bolom koji treba da pomogne lekarima PZZ da dijagnostikuju i izvrše trijažu bolesnika (1). U daljem tekstu dat je kratak pregled najčešćih patoloških stanja MSk bola koji se sreću u pedijatrijskoj ambulanti.

Bolovi rasta

Najčešći uzrok neinflamatornog MSk bola u detinjstvu su "bolovi rasta", koji često veoma uznemire roditelje. Uglavnom se javljaju kod dece uzrasta 3-10 godina, obično prolaze tokom kasnog detinjstva. Nema dokaza da su bolovi povezani sa ubrzanim rastom, te bi prikladniji izraz bio „benigni noćni bol u detinjstvu“ ili „rekurentni bol u ekstremitetima u detinjstvu“, ali se termin „bolovi rasta“ odomacio u svakodnevnoj praksi (5). Prevalencija se kreće od 2.6% do 49.6% dece (6). Bolove rasta definiše specifična klinička slika, te je Peterson predložio dijagnostičke kriterijume: bol intermitentnog tipa koji se obično javlja jednom ili dva puta nedeljno, kasno popodne ili tokom noći u intervalima od par dana. Bol ne zahvata zglobove, lokalizovan obično u potkolenicama, butinama ili poplitealnoj jami, skoro uvek bilateralan zbog čega se dete budi iz sna i plače (7). Bol je često izraženog intenziteta, obično prolazi na masažu i/ili primenu analgetika. Tipično je da se dete nakon buđenja dobro oseća, nema funkcijskog deficita i znaci inflamacije su odsutni.

Postoje različite teorije o etiologiji: nizak prag bola kod predisponirane dece, smanjena snaga koštanog tkiva, poremećena vaskularna perfuzija kosti (slično migreni), deficijencija vitamina D i dr. (5). Vehapoglu i sar. su našli deficijenciju kod 86,7% dece uzrasta 4-12 godina, a 25% je imalo insuficijenciju vitamina D. Nakon suplementacije tokom 3 meseca intenzitet bola se smanjio (8). Nađena je i povezanost sa porodičnim okruženjem, koje zbog psihološkog distresa (posebno majke) podstiče pojavu bola u nogama kod deteta. Brojne studije su se bavile ovim patološkim stanjem koje je benigno, samoograničavajućeg toka, ali do sada nije razjašnjen patofiziološki mehanizam nastanka bolova rasta. Dijagnoza se postavlja na osnovu tipične anamneze, urednog kliničkog nalaza, te najčešće nije potrebno dete izlagati dodatnim dijagnostičkim procedurama.

Prolazni sinovitis kuka i Legg Calve Perthes-ova bolest

Ova dva entiteta su najčešći uzrok hramanja kod dece i po pravilu se decanajpre upućuju ortopedu.

Prolazni sinovitis kuka ili „iritabilni kuk“ je najčešći uzrok bolnog kuka u uzrastu od 3-6 godina, ređe se može javiti i

kasnije. Uzrok ovog stanjanje poznat, ali se kao okidač navodi respiratorna infekcija blažeg toka koja obično prethodi tegobama. Karakterističan je bol u preponi uz hramanje, koji nastaje naglo kod prethodno potpuno zdravog deteta, bez podataka o traumi. Fizikalnim pregledom se konstatuju bolni i ograničeni pokreti u jednom, ređe u oba zgloba, posebno fleksija i interna rotacijakoji su prvi pokazatelji afekcije koksofemoralnih zglobova. Radiološki nalaz i laboratorijske analize su u granicama normale. Najbrži i najjednostavniji način postavljanja dijagnoze je ultrasonografija sa karakterističnim nalazom distenzije zglobne kapsule kao posledica izliva u zglobnom prostoru. Uz mirovanje i primenu nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) tegobe nestaju nakon par dana (9).

Legg-Calve-Perthes-ova bolest je poznata duže od 100 godina, ali je etiologija još uvek nepoznata. U osnovi ovog patološkog stanja koje se najčešće javlja kod dečaka uzrasta 4-8 godina, je poremećaj u perfuziji, što u krajnjem stadijumu dovodi do destrukcije, sekvencijacije i kolapsa glave femura. Najčešće je unilateralan, ali može biti i bilateralan. Simptomi i klinički nalaz su slični tranzitornom sinovitisu kuka, ali duže traju i bol je slabijeg intenziteta. Osim hramanja može se uočiti izmenjena šema hoda (antalgičan, poštedan hod). Laboratorijske analize nisu od značaja, a radiografske promene u ranom stadijumu nisu vidljive. Magnetna rezonancija (MR) je metoda izbora u nejasnim slučajevima, posebno u ranom stadijumu, kada promene na radiografiji nisu uočljive (10).

Septični artritis i ostemijelitis kuka predstavljaju urgentna stanja u pedijatriji koja se klinički prezentuju slično prethodno opisanim. Uglavnom su praćeni febrilnošću, jakim bolom pri pokretima, lošim opštim stanjem deteta. U laboratorijskim analizama reaktanti akutne faze su povišeni (C reaktivni protein-CRP i sedimentacija eritrocita- SE) prisutna je leukocitoza sa neutrofilijom. Nепрепознаванje i odlaganje uvođenja antibiotske terapije dovodi do ozbiljnih oštećenja zgloba i potencijalnog razvoja sepse posebno kod mlađe dece. U nejasnim slučajevima osim hemokulture neophodno je uraditi kulturu sinovijske tečnosti aspiracijom direktno iz zgloba (11).

Noćni bol u kuku može biti prvi simptom leukoze. Uzroci hramanja i bola u kuku u dečjem uzrastu mogu biti testikularni i abdominalni bol. Odbijan je oslonca na noge i hramanje mogu biti jedan od simptoma malignih tumora u abdomenu (lično iskustvo autora).

Treba skrenuti pažnju da se kod patoloških stanja na kuku bol često prenosi na koleno, te je pravilo da uvek treba pregledati koksofemoralne zglobove kada se dete požali na bol u kolenu.

Sindrom benigne hiperaktivnosti

Sindrom benigne hiperaktivnosti (SBH) podrazumeva povećan laksitet zglobova koji prati pojava bola. Češći je kod devojčica školskog uzrasta, a učestalost opada sa uzrastom. Bolovi su obično prisutni krajem dana ili tokom noći, lokalizovani u donjim ekstremitetima- kolenima, stopalima i/ili skočnim zglobovima. Fizička aktivnost može

da izazove ili pojača bol koji je proporcionalan stepenu laksiteta (12). Uzrok bola nije dovoljno jasan, ali se smatra da nestabilnost zglobova usled ponavljanih mikrotrauma dovodi do poremećaja u proprioceptiji i centralnoj senzitivizaciji, kao i poremećaja u autonomnom nervnom sistemu. Adolescentkinje koje se bave baletom, gimnastikom često se javljaju u reumatološku ambulantu zbog bolova u zglobovima, a pri pregledu se konstatuju hipermobilni zglobovi (lično iskustvo autora).

Dijagnoza se postavlja na osnovu definisanog skupa kriterijuma za procenu pokretljivosti zglobova, u odsustvu drugih znakova bolesti vezivnog tkiva (13).

Kriterijumi sugerišu da je SBH sistemska bolest vezivnog tkiva (SBVT) koja uključuje, osim hroničnog bola, autonomnu disfunkciju, gastrointestinalni dismotilitet, perifernu neuropatiju, hernije, depresiju, anksioznost, povećan elasticitet kože, niži krvni pritisak i dr.

Decu treba podsticati da nastave sa uobičajenim aktivnostima i da se bave sportom. U literaturi se spominje prematurni osteoarthritis, ali longitudinalne studije to nisu potvrdile. Hipermobilnost je deo kliničke slike i nekih sindroma koji imaju karaktersitičnu fenotipsku prezentaciju i čine spektar tzv. fibrilinoopatija uzrokovanim određenim genskim mutacijama: Ehlers Danlos, Marfanov, Stiklerov, Daunov sindrom, homocistijurija, osteogenesis imperfecta idr. (14).

Sindrom amplifikovanog bola

Ovaj entitet obuhvata širok spektar bolnih stanja, koje karakteriše visok intenzitet bola konstantnog trajanja, koji se vremenom pojačava (amplifikuje) uzprogresivnu funkcijsku nesposobnost i frustraciju deteta i cele porodice sa posledičnom socijalnom izolacijom (15). U anamnezi često postoji podatak o prethodnoj povredi (prelom, uganuće) koja se nekad desila i pre više godina, ili psihološki stres (razvod roditelja, promena mesta boravka, smrt bliskog člana porodice isl.). Bitno obeležje ovog stanja jeste nesklad između kliničkog nalaza i jačine bola koji deca doživljavaju. Reumatološki nalaz je po pravilu uredan. Najčešće se javlja kod devojčica adolescentnog uzrasta sa posebnom strukturom ličnosti: perfekcionista, zrelije od svog uzrasta, uključene u mnogo školskih i vanškolskih aktivnosti, što dovodi do nesklada između želja i mogućnosti. Potencijalni uzrok može biti slaba kohezija i loša organizovanost porodice, česti konflikti, povećan psihološki distress, posebno majke koja je ne retko dominantna ličnost u porodici, lošiji socioekonomski uslovi. Bol može biti lokalizovanog ili generalizovanog tipa. Primena medimentnih i fizikalnih procedura najčešće nije delotvorna, čak se paradoksalno, stanje pogoršava. Deca često izostaju iz škole, a funkcijska nesposobnost je veoma izražena što može dovesti do atrofije zahvaćenog ekstremiteta. Kod neke dece mogu se javiti vegetativni znaci: edem, cijanoza, hladnoća, pojačano znojenje ekstremiteta, prisutna je hiperalgezija i alodinija (bol provociraju draži minimalnog intenziteta kao što je odeća, prekrivač). Bolovi se mogu javiti u bilo kom delu telu, ali najčešće na donjim ekstremitetima, unilateralno, što dovodi do konverzivnih simptoma: bizaran hod ili neobičan položaj ekstremiteta, trnjenje, paraliza.

Idiopatski bol generalizovanog tipa ekvivalent je fibromialgije kod odraslih. Procenjuje se da prevalencija fibromialgije iznosi 2-6% među školskom decom. Neka od potencijalnih etiopatogenetskih mehanizama su: abnormalnosti u obradi bolnih senzacija zbog pojačane percepcije i niskog praga za bol, disregulacija neuroendokrine osovine idr. Za postavljanje dijagnoze je potrebno trajanje bola duže od 3 meseca, osetljivost 5 i više od 18 tačaka prilikom kliničkog pregleda. Česta su pridružena stanja: sindrom hroničnog umora, iritabilni kolon, posttraumatski stresni sindrom, problemi sa spavanjem, glavobolje, depresija, poremećaj ponašanja i sl.

Pedijatri imaju malo saznanja o ovom entitetu, te se dešava da roditelji sa obolelim detetom mesecima, nekad i godinama obilaze lekare različitih specijalnosti, a bol ne prolazi, vremenom se pojačava kao i stres i somatizacija. Pokušaji da se objasni priroda bolesti i predlog da se terapiju uključi psiholog i psihijatar po pravilu dovodi do neprihvatanja dijagnoze i obično takvi pacijenti nikad ne dođu na kontrolu kod istog lekara (lično iskustvo autora). Nema podataka o dugoročnoj prognozi, ali je ona povoljnija nego kod odraslih. U terapiji se primenjuje multidisciplinarni pristup tzv. 3P (*physical, psychological, pharmacologic interventions*) uz učešće cele porodice sa fokusom na nefarmakološku terapiju (kongnitivne bihevioralne tehnike, fizikalna terapija i sl.) i edukaciju sa ciljem što brže resocijalizacije i povratka redovnim školskim aktivnostima. Kaufman i sar. su pratili tokom 6 godina skoro 900 bolesnika sa amplifikovanim bolom i zapazili da postoji trend povećane medikacije koja dovodi do jatrogenog oštećenja i nepotrebno finansijski opterećuje porodicu, pri čemu nije došlo do povećanja intenziteta dužine trajanja bola, niti funkcijske nesposobnosti u odnosu na inicijalnu evaluaciju (16).

Drugi uzroci neinflamatornog bola

Trauma i apofizitis su čest uzrok akutnog bola neinflamatornog tipa posebno kod sportista adolescenata. Patelofemoralni bolni sindrom („trkačko koleno“) je relativno često bolno stanje kod fizički aktivne, ali i neaktivne dece adolescentnog uzrasta. Spada u grupu „*overuse*“ sindroma tj. bolnih stanja prouzrokovanih prekomernom upotrebom tj. hroničnim mikrotraumama. Kada je bol udružen sa promenama na unutrašnjoj površini čašice koristi se naziv hondromalacija. Treba spomenuti i druga bolna stanja čija dijagnostika i lečenje spadaju u domen ortopeda. To je velika grupa osteohondroza, osim spomenute Legg-Calve-Perthes, sa preko 20 lokalizacija od kojih svaka nosi ime autora (*Osgood Schlatter, Sever, Blount, Kohler, Freiberg*, teniski i golferski lakat, idr.) čiji je glavni simptom lokalizovani bol u odgovarajućem delu ekstremiteta ili kičmenom stubu (*Scheurmann*) koji se provocira fizičkom aktivnošću, a prolazi tokom mirovanja. U dijagnostici su od koristi radiografska snimanja i ehosonografija. Lokalizovani neinflamatorni bol umerenog stepena koji se pojačava tokom noći može da izazove osteoid osteoma. Skliznuće epifize glave femura se manifestuje bolom umerene jačine u preponi kod gojaznih dečaka adolescentnog uzrasta. Predstavlja urgentno stanje koje se verifikuje

radiografskim snimanjem i zahteva hitnu ortopedsku intervenciju. Redi uzroci bola su epifzne displazije koje imaju karakterističnu fenotipsku prezentaciju (12).

Juvenilni idiopatski artritis

Najčešće zapaljensko, reumatsko oboljenje u dečjem uzrastu je juvenilni idiopatski artritis (JIA), koji podrazumeva inflamaciju jednog ili više zglobova pre navršenog 16. rođendana u trajanju od najmanje 6 nedelja. JIA obuhvata heterogenu grupu inflamatornih oboljenja, koji se razlikuju u kliničkoj prezentaciji, etiopatogenetskom i prognostičnom aspektu. Zajedničku karakteristiku bolesti predstavlja artritis, koji je definisan kao otok u samom zglobu i/ili okolozglobnim strukturama ili u odsustvu prethodnog, najmanje dva od navedenih simptoma: bol na palpaciju i/ili pri pokretu (pri čemu je neophodno isključiti mehanički uzrok), lokalna toplota i ograničen obim pokreta (17,18).

Brojne studije pokazuju različite rezultate, te nije moguće precizno interpretirati prevalenciju i incidenciju bolesti, jer potiču iz različitih populacija, što je posledica različitih genetskih i faktora spoljne sredine, ali i neusaglašenosti dijagnostičkih kriterijuma i metodološkog pristupa. Manners i sar. analizirali 34 epidemiološke studije koje se tiču JIA od 1996-2002. godine i rezultati pokazuju da godišnja incidencija varira između 0,8-22,6 dece/ 100 000 dece, a prevalencija 7-401/100 000 dece. Okviro no može se reći da 1/1000 dece boluje od JIA (19).

Devojčice oboljevaju 2x češće nego dečaci. Učestalost bolesti u našoj zemlji nije poznata jer ne postoje registri, ali bi se edukacijom pedijataru u PPZ moglo poboljšati prepoznavanje bolesti i blagovremeno postavljanje dijagnoze.

Brojni faktori su uključeni u složene imunopatogenetske mehanizme koji pokreću inflamaciju u zglobu. Jedno od važnih imunskih obeležja JIA jeste prisustvo brojnih citokina u serumu i sinovijalnoj tečnosti, koji su odraz autoimunske prirode bolesti (interleukin - IL-1, IL-6, solubilni receptor za IL-2, faktor nekroze tumora- TNF i brojni drugi). Dominacija proinflamacijskog Th1 odgovora i povećano lučenje TNF nad antiinflamacijskim odgovorom tipa Th2 sa IL-4, smatra se važnim patogenetskim mehanizmom u JIA što ima značajne implikacije sa terapijskog aspekta.

Verovatno da različiti spoljašnji (infekcija, fizička trauma, ishrana i dr.) u kombinaciji sa unutrašnjim faktorima (genetska predispozicija, imunološka disregulacija, hormonski poremećaji, psihološki stres, disregulacija autonomnog nervnog sistema) pokreću autoimunsku reakciju, prevashodno u sinoviji koja se jednom započeta ponavlja. Kontinuirana inflamacija dovodi do hipertrofije sinovije i stvaranja *panusa*, koji u kasnijem toku dovodi do destrukcije zglobne hrskavice i subhondralne kosti.

Internacionalna liga za borbu protiv reumatizma (ILAR), jasno je definisala 7 različitih podtipova bolesti u zavisnosti od broja zahvaćenih zglobova u prvih šest meseci bolesti i prisutnih vanzglobnih manifestacija: sistemski artritis, oligoartritis (perzistentni i prošireni), poliartritis sa negativnim reumatoidnim faktorom (RF), poliartritis sa pozitivnim RF,

psorijazni artritis, artritis sa entezitisom i nediferentovani artritis (18).

Sistemski oblik JIA (sJIA) je multisistemsko oboljenje sa kliničkim i laboratorijskim znacima izražene i generalizovane inflamacije. Od ukupnog broja bolesnika u podgrupu sJIA spada oko 10-20% obolele dece, uz približno jednaku zastupljenost oba pola. U pogledu početka prvih simptoma postoji blago povećana učestalost u periodu između 1- 4 godine. Najupečatljivija klinička manifestacija i obavezan dijagnostički kriterijum je povišena temperatura u trajanju dužem od 2 nedelje, koja se javlja naglo do 39-40°C, praćena jezom i drhtavicom, obično u kasnim popodnevrim i večernjim časovima, traje 2-4h, a zatim se vraća na normalu. Ospa makulopapuloznog tipa prisutna je kod 90-95% bolesnika; javlja se pri skoku, a povlači nakon normalizacije temperature. Predilekciona mesta za pojavu ospe su: prednja strana grudnog koša i trbušnog zida, ekstenzorne strane proksimalnih delova ekstremiteta, dok se na licu, šakama i stopalima retko javlja. Artritis je druga obavezna manifestacija bolesti. Najčešće je poliartrikulnog tipa. Ponekad može da bude odsutan na početku bolesti i da postoje samo artralgijske. Od vanzglobnih manifestacija sreće se serozitis, hepato i/ili splenomegalija i generalizovana limfadenopatija.

Poliartikulni oblik JIA podrazumeva upalu 5 i više zglobova tokom prvih 6 meseci trajanja bolesti. U zavisnosti od prisustva RF u serumu bolesnici su podeljeni na grupu sa negativnim i grupu sa pozitivnim RF. Mada je klinička slika skoro identična, ove dve grupe bolesnika se razlikuju u prognostičkom smislu. Seropozitivan poliartritis se sreće kod oko 10-15% bolesnika, prevashodno devojčica adolescentnog uzrasta. Kasniji tok bolesti kod ovih bolesnika u potpunosti odgovara reumatoidnom artritisu odraslih, sa bržom destrukcijom zglobova i težim funkcijskim deficitom.

Oligoartikulni oblik (oJIA) se javlja kod 40-60% bolesnika, najčešće između 3-5 godine, 2-3 puta češće kod devojčica. Uglavnom su zahvaćeni krupni, i to zglobovi donjih ekstremiteta, u 70% zglob kolena, zatim skočni, laktovi, ručni zglob (20 *Budimir*). Bol se po pravilu, retko javlja na početku bolesti, a pošto se radi o malom detetu koje nije u stanju da precizno lokalizuje bol, roditelji najčešće primeće da dete hramlje u jutarnjim časovima i da se zamara pri dužem hodu.

Najozbiljnija vanzglobna manifestacija oJIA je hronični, jednostrani ili obostrani iridociklitis. Obzirom da nema subjektivnih tegoba, niti objektivnih znakova, upalni proces na prednjem očnom segmentu se može otkriti samo biomikroskopskim pregledom ukoliko se dete blagovremeno uputi na oftalmološki pregled. Nakon 6 meseci trajanja kod 5-10% dece dolazi do razvoja poliartritisa, koji kasnije ima tok kao seronegativni poliartritis. U početku bolesti nije moguće predvideti kod kog bolesnika će se bolest imati progresivan tok.

Entezitis i artritis (*enthesitis related arthritis* – ERA) je oblik bolesti koji se javlja kod dečaka uzrasta 6 godina i starijih. Entezitis, najvažnija klinička manifestacija podrazumeva upalu enteza - pripoja tetiva i/ili ligamenata za kost. Tipične lokalizacije entezitisa su pripoj Ahilove tetive i plantarne

fascije na kalkaneusu, predeo kolena, ilijačni greben. Artritis je obično lokalizovan na velikim zglobovima donjih ekstremiteta. Karakteristična je osetljivost sakroilijačnih zglobova i/ili bol koji se javlja ujutru, praćen ukočenošću u slabinsko-krsnom delu kičmenog stuba, dok se simptomi smiruju nakon mobilizacije. Tipizacijom tkiva se otkriva B 27 antigen kod 25-56% bolesnika (21). Burgos-Vargas Od vanzglobnih manifestacija tipičan je recidivirajući akutni prednji uveitis. Manifestuje se bolom, pečenjem, pojačanom lakrimacijom i fotofobijom, uz klinički nalaz pojačane konjunktivalne injekcije. Može biti jednostran ili obostran i uglavnom prolazi bez sekvela.

Prema za sada važećoj ILAR klasifikaciji postoji posebna grupa psorijazni JIA. Ukoliko su prisutne kožne promene, dijagnoza psorijaznog artritisa nije sporna. Kod 33-62% dece artritis se javlja pre karakterističnih kožnih promena. Promene na koži su uglavnom tipa *psoriasis vulgaris*. Daktilitis je karakterističan otok prsta šake ili češće stopala koji prelazi granice zgloba, tako da izgledom podseća na kobasicu. Nokatne promene su po tipu tačkastih udubljenja na nokatnoj ploči («fenomen naprstka») ili odlublivanja ivice nokatne ploče (oniholiza). Simultana pojava kožnih promena i artritisa u dečjem uzrastu je retka. Artritis može biti oligo ili poliartikulnog oblika. Po svojim kliničkim karakteristikama odgovara prethodno opisanim oblicima JIA, te ostaje dilema da li se u ovom slučaju radi o prostoju udruženosti JIA sa psorijazom (22). Poznavanje fenotipskih karakteristika, genetskih i seroloških specifičnosti svakog podtipa omogućila je razvoj specifičnih dijagnostičkih i terapijskih algoritama čime je izmenjen koncept lečenja, napredjen kvalitet života obolelih i prognoza bolesti. U toku je velika studija koja će doneti nove klasifikacione kriterijume.

Dijagnoza JIA je klinička i postavlja se isključivanjem drugih bolesti. Za sada nema ni jednog patognomoničnog kliničkog, niti laboratorijskog znaka koji bi imao dijagnostičku važnost. Skup podataka dobijenih dobro uzetom anamnezom, detaljnim kliničkim pregledom, ciljanim laboratorijskim analizama i pravilno odabranim metodama vizualizacije zglobova omogućava postavljanje dijagnoze, uz obavezno isključenje artritisa druge etiologije.

Laboratorijske analize mogu da pomognu pri isključivanju drugih oboljenja. Reaktanti akutne faze mogu, mada ne obavezno, da budu povišeni. U svakodnevnoj praksi se uglavnom određuju brzina SE, fibrinogen, CRP, ređe serumski amiloid A, haptoglobin, feritin idr. Anemija je prateći laboratorijski pokazatelj, kao odraz hronične bolesti i naročito je izražena u sistemskom i poliartikulnom obliku. Pregled sinovijske tečnosti, koja se dobija artrocentezom, ima izuzetan dijagnostički značaj kada se radi o monoartritisu, posebno kod isključenja septičnog ili specifičnog artritisa.

Reumatoidni faktor u serumu je pokazatelj male specifičnosti, jer se sreće samo kod 10-15% dece, uglavnom starijeg uzrasta sa poliartritisom. Antinukleusna antitela su značajna sa prognostičkog aspekta jer ukazuju na mogućnost pojave hroničnog iridociklitis.

Metode vizualizacije (radiografija, ultrasonografija, kompjuterizovana tomografija- CT, scintigrafija, MR idr.) ponekad su od presudne važnosti u diferencijalnoj dijagnozi. Radiološka tehnika, koja ostaje "zlatni standard", korisna je

u praćenju toka bolesti. Ultrasonografija se smatra produženom rukom kliničara, zbog svoje neškodljivosti i reproducibilnosti ima veliku prednost nad drugim metodama koje koriste jonizujuće zračenje.

Prirodan tok bolesti su faze aktivne bolesti i remisije. Cilj je postizanje remisije u prve dve godine od početka bolesti, prevencija oštećenja zglobova i drugih neželjenih efekata same bolesti i primenjene terapije (zaostajanje u rastu, osteoporozu, oštećenje vida i dr.) Postoje brojni upitnici kojima se procenjuje stepen funkcijske sposobnosti i kvalitet života koji su korisni u svakodnevnoj praksi za praćenje stepena aktivnosti i oštećenja do kojih dovodi bolest, ali i primenjena terapija (23,24).

Savremeni terapijski pristup JIA podrazumeva rano uvođenje lekova koji menjaju tok bolesti, pre svega metotreksata koji predstavlja „zlatni standard“, a poslednjih 20 godina i biološke terapije, pre svega antagonista faktora nekroze tumora (anti TNF lekovi), zatim antitela na interleukin 1, 6 i dr.

Drugi inflamatorni uzroci mišićnoskeletnog bola

Bolovi u zglobovima ponekad mogu predstavljati i ozbiljan diferencijalno-dijagnostički problem. Ukoliko se bolovi javljaju noću, češće u kostima, uz konstitucionalne simptome (febrilnost, gubitak telesne težine, malaksalost, anemija), treba razmišljati o malignim bolestima, leukozama, limfomima, septičnim stanjima. Povišena vrednost vanilmandelične kiseline u urinu ide u prilog neuroblastoma, koji u početku može da imitira JIA. Radiološka dijagnostika i metode vizualizacije (CT i MR) mogu biti od koristi u postavljanju dijagnoze. Veoma je važno da se dijagnoza malignog procesa sa sigurnošću isključi pre uvođenja glikokortikoidne terapije.

Reaktivni artritisi predstavljaju veliku grupu inflamatornih oboljenja, uglavnom se javljaju nakon infekcija digestivnog (kod mlađe dece) ili urogenitalnog trakta (kod adolescenata). Poststreptokokni reaktivni artritis i reumatska groznica (RG) pripadaju grupi reaktivnih artritisa, kao posledica prethodne infekcije ždrele beta hemolitičkim streptokokom. Dijagnoza se postavlja na osnovu anamnestičkog podataka o prethodnoj infekciji, povišenog antistreptolizinskog titra, a za dijagnozu RG važe revidirani Jonesovi kriterijumi (25). Artritis može nastati i u okviru Lajmske bolesti, virusnih infekcija, pre svega ospinih groznica: rubela, infekcija parvo virusom B19, *Epstein-Barr*, herpes, varicella-zoster, virus hepatitisa B.

Neerozivni artritis praćen većim intenzitetom bola jedna je od kliničkih manifestacija različitih SBVT (sistemskog eritemskog lupusa, dermatomiozitisa, sistemskih vaskulitisa, pre svega Henoch Schoonlein purpura idr.) ne ostavlja sekvele i dovodi do funkcijskog deficita. Anoreksija, gubitak u telesnoj težini, anemija, zaostajanje u rastu, rekurentni bol u abdomenu, uz artralgijske ili artritise karakteristični su simptomi i znaci inflamatornih bolesti creva. Različite metaboličke bolesti mogu diferencijalno-dijagnostički doći u razmatranje kod pojave MSK bola (hipo i hipertireozu), zatim imunodeficijencije i velika grupa periodičnih febrilnih stanja sa multisistemskom prezentacijom (17).

Bol u leđima

Opšti je stav da učestalost bola u leđima (*"back pain"*) u pedijatrijskoj populaciji potcenjena. Nema konsenzusa oko definicije šta podrazumeva "bol u leđima". Tu se pre svega misli na neorganski bol koji se javlja kod dve trećine dece. Poslednjih godina objavljene su brojne studije koje se bave prevalencijom, uzrocima i faktorima rizika za pojavu bola. Procenjuje se da je prevalencija oko 12% mesečno, a godišnja incidencija 15% godišnje. Evidentan je trend porasta učestalosti bola u leđima sa uzrastom (26). Kao faktori rizika navode se ženski pol, psihološki distres, pušenje. Nema jasnih dokaza da mišićna snaga, držanje, viši rast i teža školska torba utiču na pojavu bola u leđima. Ova vrsta bola u leđima posledica je mišićno ligamentarnog naprezanja, loše posture, "overuse" sindroma, deformacija kičmenog stuba kao što je skolioza, fizičke neaktivnosti, ali i sindroma amplifikovanog bola (27).

Organski bol može biti posledica spondilolisteze, spondilodiscitisa, hernijacije diska, M. *Scheuermann*, upalnih procesa na kičmenim pršlejnovima (tuberkuloza), malignih tumora idr. (posebno *Ewing* sarcoma) i metastatskih tumora. Radiografijom, MR ili scintigrafijom su od velikog značaja za postavljanje dijagnoze.

Bol u donjem delu leđa koji se javlja u mirovanju, a popušta sa mobilizacijom, posebno u jutranjim časovima karakterističan je simptom za spondiloartropatije.

Brižljiv fizikalni pregled kičmenog stuba i svih zglobova, šema hoda i neurološki pregled obavezni su dijagnostički pristup detetu koje se žali na bol u leđima. Ukoliko postoji sumnja na ozbiljnija stanja dete treba uputiti u spinalnom ortopedu.

Pregled muskuloskeletnog sistema

Foster i sar. su dizajnirali vrlo jednostavan, skrining test pGALS (*pediatric gate, arm, leg, spine*) koji je pokazao visoku senzitivnost u detekciji patoloških promena na MSK sistemu (28). Tehnika pregleda je vrlo jednostavna i za njeno je izvođenje dovoljno 2 minuta. Validacija testa je obavljena kod školske dece, ali je iskustveno dokazano da se uspešno može primeniti i kod mlađe dece u ambulantnim uslovima. Pregled obuhvata: zglobove uz određivanje stepena pokretljivosti, enteze-mesta pripoja tetiva, ligamenata i fascije za kost, tetivne omotače, trofiku mišića, merenje dužine ekstremiteta, hod, držanje tela, pokretljivost kičmenog stuba. Potrebno je obaviti pregled svih zglobova, jer artritis može da bude supklinički.

Pregled MSK sistema je obavezan u sledećim situacijama: kod febrilnog deteta, kada postoji bol u zglobovima, mišićima, kostima, kičmenom stubu, kod deteta koje hramlje, kada postoji kašnjenje ili regresija motornih mišića, kod nespretnog deteta (ako je prethodno isključeno neurološko oboljenje), deteta sa hroničnom bolešću i pridruženim MSK manifestacijama.

Zaključak

Mišićnoskeletni bol je često patološko stanje sa kojim se pedijatar svakodnevno sreće u ambulantnom radu.

Diferencijalna dijagnoza bolnih stanja je veoma široka. Da bi se razlikovao normalan od patološkog nalaza na MSK sistemu, neophodno je poznavanje osnovne tehnike reumatološkog pregleda i obima pokreta u svakom zglobu pojedinačno, normalnih varijanti hoda i motornih mišića, očuvanje suptilnih promena. Važno je napomenuti da je neophodno obaviti pregled SVIH zglobova.

Zato postoji potreba za stalnom edukacijom, unapređenjem stečenog znanja i posebno ovladavanjem veštine reumatološkog pregleda dece, što je i bio cilj ovog teksta. Na taj način će pedijatar PZZ, koji se prvi sreće detetom koje ima MSK bol, biti spreman da proceni kada se radi o benignim stanjima, koja može da reši na primarnom nivou, a kada treba bolesnika da uputi na sekundarni i tercijerni nivo zdravstvene zaštite kada postoji potreba za daljom dijagnostikom i lečenjem.

Literatura:

1. Tallen G, Bielack S, Henze G, Horneff G, Korinthenberg R, Lawrenz B, et al. Musculoskeletal Pain: A New Algorithm for Differential Diagnosis of a Cardinal Symptom in Pediatrics. *Klinische Pädiatrie* 2014; 226(02): 86–98. doi:10.1055/s-0034-1366989
2. Duey-Holtz AD, Collins SL, Hunt LB et al. Acute and non-acute lower extremity pain in the pediatric population: part I. *J Pediatr HealthCare* 2012; 216-230:216-30. doi: 10.1016/j.pedhc.2012.01.003 PMID:22526001
3. Fugljar S, Dissing KB, Hestbæk L. Prevalence and incidence of musculoskeletal extremity complaints in children and adolescents. A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2017 ;18(1):418. doi: 10.1186/s12891-017-1771-2. PMID:29047337
4. Paladino C, Eymann A, Llera J et al. Estimated prevalence of musculoskeletal pain in children, who attend a community hospital. *Arch Argent Pediatr* 200; 107: 515 – 519. DOI:10.1590/S0325-00752009000600008 PMID:20049396
5. Pavone V, Vescio A, Valenti F, Sapienza M, Sessa G, Testa G. Growing pains: What do we know about etiology? A systematic review. *World J Orthop*. 2019;10(4):192-205. doi: 10.5312/wjo.v10.i4.192. PMID: 31041161;
6. Lehman PJ, Carl RL. Growing Pains. *Sports Health*. 2017;9:132–8. DOI:10.1177/1941738117692533; PMID:28177851.
7. Peterson H. Growing pains. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33:1365–1372. DOI: 10.1016/s0031-3955(16)36147-8; PMID:3786003
8. Vehapoglu A, Turel O, Turkmen S, Inal BB, Aksoy T, Ozgurhan G, Ersoy M. Are Growing Pains Related to Vitamin D Deficiency? Efficacy of Vitamin D Therapy for Resolution of Symptoms. *Med Princ Pract* 2015; 24: 332-338 DOI: 10.1159/000431035; PMID: 26022378
9. Cook PC. Transient synovitis, septic hip, and Legg-Calvé-Perthes disease: an approach to the correct diagnosis. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(6):1109-18. doi: 10.1016/j.pcl.2014.08.002. PMID:25439014

10. Rossiter DJ, Ahluwalia A, VoP, Mapara R. The limping child: a systematic approach to assessment and management. *Br J Hosp Med (Lond)* 2018; 79(10):C150-C153. doi: 10.12968/hmed.2018.79.10.C150. PMID: 30290754.
11. Sekouris N, Angoulas A, Koukoulas D, Boutsikari EC (2014) Hip Pain in Children, a Diagnostic Challenge: Transient Synovitis or Septic Arthritis in Early Stage? *Emergency Med* 4: 195. doi:10.4172/2165-7548.1000195
12. Weiss, JE, Stinson JN. Pediatric Pain Syndromes and Noninflammatory Musculoskeletal Pain. *Pediatric Clinics of North America* 2018;65(4):801–826. doi:10.1016/j.pcl.2018.04.004 PMID 30031499
13. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000;27 (7):1777-9. PMID:10914867
14. LeBlanc C, Houghton K. Noninflammatory Musculoskeletal Pain. In: Cassidy TJ, Petty ER, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2016; 660-680.
15. Sherry D. Pain amplification syndromes. In: Cassidy TJ, Petty ER, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2016. p.681-692.
16. Kaufman EL, Tress J, Sherry DD. Trends in Medicalization of Children with Amplified Musculoskeletal Pain Syndrome. *Pain Med*. 2017;18(5):825-831. doi: 10.1093/pm/pnw188. PMID:27497319
17. Cassidy TJ, Petty ER. Chronic Arthritis in Childhood. In: Cassidy TJ, Petty ER, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2016. p.206-260.
18. Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31(2):390-2.
19. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of JA: Why does vary so much? *J Rheumatol* 2002;29:1520-30. PMID:12136914
20. Budimir M. Juvenilni idiopatski artritis. Srpska knjiga. Beograd 2002.
21. Burgos-Vargas R. The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012 May 31;10(1):14. doi: 10.1186/1546-0096-10-14. PMID: 22650358
22. Butbul Aviel Y, Tyrrell P, Schneider R, Dhillon S, Feldman BM, Laxer R, Saurenmann RK, Spiegel L, Cameron B, Tse SM, Silverman E. Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA): juvenile arthritis with psoriasis? *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013 Mar 15;11(1):11. doi: 10.1186/1546-0096-11-11. PMID: 23497068
23. Susic G. et al. Analysis of Disease Activity, Functional Disability and Articular Damage in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Prospective Outcome Study. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (2): 337-44. PMID: **21385554**
24. Susic G, Vojinovic J, Vijatov-Djuric G, Stevanovic D, Lazarevic D, Djurovic N, Novakovic D, Consolaro A, Bovis F, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Serbian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatol Int*. 2018;38(Suppl 1):347-354. doi: 10.1007/s00296-018-3972-x. PMID: 29637343;
25. Beaton A, Carapetis J. The 2015 revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever: implications for practice in low-income and middle-income countries. *Heart Asia*. 2015 Aug 19;7(2):7-11. doi: 10.1136/heartasia-2015-010648. PMID: 27326214;
26. Kamper SJ, Yamato TM, Williams CM. The prevalence, risk factors, prognosis and treatment for back pain in children and adolescents: An overview of systematic reviews. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30(6):1021-1036. doi.org/10.1016/j.berh.2017.04.003 PMID:29103547
27. Shah SA, Saller J. Evaluation and Diagnosis of Back Pain in Children and adolescents. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24 (1):37-45. doi:10.5435/JAAOS-D-14-00130. PMID: 26589458.
28. Foster HE, Jandial S. pGALS - paediatric Gait Arms Legs and Spine : a simple examination of the musculoskeletal system. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013 Nov 12;11(1):11-44. doi: 10.1186/1546-0096-11-44 PMID: 24219838

Primljeno/received: 19.01.2020

Prihvaćeno/Accepted: 06.02.2020.

Correspondance to:

Prim dr sci. med. Gordana Sušić,
 Institut za reumatologiju
 Resavska 69, 11000 Beograd, Srbija
 Tel/Fax: +381113612376
 Mob: +381648833061
 Email: susic.gordana@gmail.com

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Sekularni trend motoričkih sposobnosti dece i adolescenata u Srbiji

Secular trend in motor skills of children and adolescents in Serbia

Dragan Radovanović¹, Aleksandar Ignjatović²

¹ Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja, Univerzitet u Nišu, Srbija

² Fakultet pedagoških nauka Jagodina, Univerzitet u Kragujevcu, Srbija

Sažetak Proteklih nekoliko decenija donelo je izražene promene u načinu života širom sveta i kod svih uzrasnih populacija, što je rezultovalo smanjenom fizičkom aktivnošću i porastom energetske unosa. Nizak nivo fizičke aktivnosti i sedentarno ponašanje su vodeći faktori za niz ozbiljnih hroničnih bolesti i jedan od glavnih uzroka tzv. „epidemije gojaznosti“, kako kod odraslih tako i kod mladih. Pokazatelji motoričkih sposobnosti, pre svih mišićne jačine, snage i izdržljivosti, izraženi u odnosu na masu tela pokazuju stalni trend opadanja kod mlade populacije tokom prethodnih pet decenija. Više nedavno sprovedenih istraživanja ukazuju na trend smanjivanja nivoa fizičkih aktivnosti kod dece u Srbiji. Retki istraživački podaci ukazuju da u Srbiji pozitivni sekularni trend telesne visine i težine nema pozitivan uticaj na uspešnost u izvođenju motoričkih zadataka. Smatramo da je neodložno izmeniti način i organizaciju života dece, stvoriti mogućnosti i motivaciono okruženje za rekreativno bavljenje različitim vidovima fizičke aktivnosti ili rekreativnim sportom. Redovna fizička aktivnost dece i adolescenata, uz unapređenje njihove ishrane, efikasna je investicija za buduće generacije.

ključne reči: sekularni trend, motoričke sposobnosti, fizička aktivnost, deca, adolescenti.

Summary The past few decades have brought about marked changes in lifestyles around the world and in all age groups, resulting in reduced physical activity and increased energy intake. Low levels of physical activity and sedentary behavior are the leading factors for a number of serious chronic diseases and one of the main causes of the so-called “obesity epidemic”, both in adults and young people. Indicators of motor skills, above all muscle strength, power and endurance, expressed in relation to body mass have shown a declining trend in the younger population over the past five decades. Recently conducted studies indicate a trend of decreasing levels of physical activity in children in Serbia. Rare research data indicate that in Serbia, a positive secular trend in body height and weight does not have a positive impact on the performance of motor tasks. We believe it is needed to change the children's lifestyle, to create opportunities and a motivating environment for recreational activity in various forms of physical exercise or recreational sport. Regular physical activity of children and adolescents, with the improvement of their nutrition, is an effective and rewarding investment in their future.

Key words: secular trend, motor skills, physical activity, children, adolescents.

Uvod

Sekularni trend ili sekularna promena u antropologiji označava proces koji dovodi do postepene promene prosečnih veličina ljudskog tela od generacije do generacije. Sekularne promene mogu biti pozitivne što označava porast ili ranije ispoljavanje/sazrevanje, i negativne (reverzne) što označava smanjenje ili kasnije ispoljavanje/sazrevanje u poređenju sa prethodnim generacijama (1). Sekularne promene su uzrokovane kombinacijom nasleđa i faktora okoline, pre svih socijalnih i ekonomskih, pa se neretko sekularni trend koristi kao biološki indikator za procenu socio-ekonomskog razvoja neke zemlje. Proteklih nekoliko decenija donelo je izražene promene u načinu života širom sveta i kod svih uzrasnih populacija, što je rezultovalo smanjenom fizičkom aktivnošću i porastom energetske unosa (2).

U strukturi „novog morbiditeta“ mlade populacije u savremenim društvima gojaznost i fizička neaktivnost, pored zloupotrebe psihoaktivnih supstanci, poremećaja reproduktivnog zdravlja, povreda i nasilja, predstavlja vodeći uzrok oboljevanja adolescenata (3,4).

Prethodna istraživanja sprovedena u više zemalja Evrope, pokazuju da sekularno povećanje telesne mase i telesne visine (naročito indeksa telesne mase), kao i ostalih antropometrijskih parametara, kod dece i adolescenata nije praćeno odgovarajućim povećanjem motoričkih sposobnosti, iskazanih u obavljanju određenih motoričkih zadataka i/ili dnevnih aktivnosti. Tokom proteklih nekoliko godina više istraživanja je za cilj imalo sekularni trend fizičke kondicije povezane sa zdravljem ili tzv. „zdravstveni fitness“ (engl. *health-related physical fitness*) koji objedinjuje parametre kardiorespiratorne izdržljivosti, mišićne snage,

brzine, agilnosti i telesnog sastava. Iako je kao pojam relativno nov, zdravstveni fitness se smatra važnim pokazateljem zdravlja već u mladem uzrastu, a sve je više dokaza da visok nivo zdravstvenog fitnesa tokom detinjstva i adolescencije ima pozitivan uticaj na zdravstveno stanje odraslih (5-7).

Sekularni trend motoričkih sposobnosti u evropskim zemljama

U zemljama Evropske unije (EU) problem ishrane i fizičke aktivnosti adolescenata je sagledan kroz dve velike studije. AVENA je bila studija preseka izvedena u pet španskih gradova i osmišljena da bi se procenio nutritivni status reprezentativnog uzorka adolescenata, dok je HELENA-CSS bila multicentralna studija izvedena u 10 evropskih gradova i osmišljena radi dobijanja pouzdanih i uporedivih podataka o nutritivnom statusu, kardiovaskularnom profilu, fizičkoj aktivnosti i fitnesu na uzorku evropskih adolescenata (8-10). Analizirani sekularni trend ukazuje na pad motoričkih sposobnosti mladih osoba. Pored nevedenih, u okviru EU sprovedeno još nekoliko manjih istraživanja, pa je problem smanjenja fizičke aktivnosti kod dece i adolescenata definisan kao opšte prisutan. Iako je još pre više od 10 godina EU objavila preporuke o fizičkoj aktivnosti kod dece (11), naglašavajući problem neaktivnosti i gojaznosti, rešenje se za sada nenadzire (12). Trend smanjenja fizičke aktivnosti, označen kao epidemija sedanternog načina života, prisutna je u većini razvijenih zemalja, uz konstantno smanjenje nivoa fizičke aktivnosti i organizovanog sporta u zajednici.

Nizak nivo fizičke aktivnosti i sedentarno ponašanje su vodeći faktori za niz ozbiljnih hroničnih bolesti i jedan od glavnih uzroka tzv. „epidemije gojaznosti“, kako kod odraslih tako i kod mladih. Nedovoljan nivo fizičke aktivnosti identifikovan je kao jedan od vodećih faktora rizika za globalnu smrtnost, kao i za više hroničnih bolesti (13). Pokazatelji motoričkih sposobnosti, pre svih mišićne jačine, snage i izdržljivosti, izraženi u odnosu na masu tela pokazuju stalni trend opadanja kod mlađe populacije tokom prethodnih pet decenija. Snaga skeletnih mišića se smatra značajnim markerom zdravlja kod dece i adolescenata, pa se za adekvatan i uravnotežen razvoj dece preporučuju različiti tipovi vežbanja kao deo redovnih aktivnosti. Epidemiološka istraživanja i ciljne studije sugerišu da današnja deca i adolescenti nisu aktivni kao njihovi vršnjaci pre nekoliko decenija (14-16), te da postoji trend smanjenja motoričkih sposobnosti (17-18).

Sekularni trend motoričkih sposobnosti u Srbiji

Zbog brojnih razloga, uglavnom vezanih za ekonomske faktore, multicentrične studije koje bi se bavile ishranom i fizičkom aktivnošću na reprezentativnom uzorku adolescenata nisu rađene u Srbiji tokom poslednjih 30 godina. Prema podacima Ministarstva zdravlja Republike Srbije 2006. godine prevalencija predgojaznosti kod dece i adolescenata iznosila je 11,6%, a gojaznosti 6,4% (19).

Prema rezultatima Istraživanja zdravlja stanovništva Srbije u 2013. godini više od četvrtine (28,2%) dece i adolescenata uzrasta 7-14 godina bila je prekomerno uhranjena, od čega je 14,5% dece bilo predgojazno (ITM ≥ 85 . percentila), a 13,7% gojazno (ITM ≥ 95 . percentila) (20). Međutim, negativni sekularni trend motoričkih sposobnosti nije uvek povezan sa povećanjem gojaznosti. Rezultati pilot istraživanja (21) pokazuju da nema statistički značajnih razlika u stepenu uhranjenosti dece mlađe školskog uzrasta u periodu od jedne decenije. Ujednom od retkih istraživanja u Srbiji na velikom uzorku učenika osnovnoškolskog uzrasta, izvršena je uporedna analiza fizičke razvijenosti i fizičkih sposobnosti dve generacije učenika 2009. i 2014. godine (22). Međutim, navedeno istraživanje zbog malog vremenskog razmaka nije pokazatelj sekularnog trenda.

Više nedavno sprovedenih istraživanja ukazuju na trend smanjivanja nivoa fizičkih aktivnosti kod dece u Srbiji (23). Kao indikativne navodimo dva, koja su ispitivala jačinu ruku i snagu nogu kod dece uzrasta 11 i 12 godina. Rezultati istraživanja jačine stiska šake (kao pokazatelja snage gornjih udova) nedvosmisvelo su pokazala da rast telesne mase nije praćen porastom jačine mišića. Pre skoro pola veka telesna masa kod dvanaestogodišnjaka bila je za oko 40% manja nego kod njihovih vršnjaka u 21. veku. U tom periodu prosečna vrednost telesne mase je porasla sa 36,26 kg na 50,92 kg dok je povećanje u nivou mišićne jačine merene stiskom šake, bilo značajno manje iskazano u apsolutnim i relativnim vrednostima (24). Za poređenje jedanaestogodišnjaka u Srbiji, u intervalu od četiri decenije, izabran je motorički test za koji je potrebno ispoljavanje mišićne snage nogu. Uprkos prosečnom povećanju longitudinalne dimenzionalnosti skeleta, prosečna dužina skoka udalj je značajno smanjena, između 10% i 18% u zavisnosti od uzorka i pola (25). Kako je sposobnost određenog mišića ili mišićne grupe za savladavanje opterećenja, specifična za mišićnu grupu, tip kontrakcije, brzinu kontrakcije i ugao zgloba koji se testira u cilju njenog određivanja, ne postoji univerzalna procena mišićne sile i snage celog tela (26). Ipak navedena istraživanja ukazuju da verovatno postoji negativni trend mišićne jačine, snage i izdržljivosti kod dece i adolescenata u Srbiji, slično onom koji postoji u istoj populaciji u zemljama EU.

Retki istraživački podaci ukazuju da u Srbiji pozitivni sekularni trend telesne visine i težine nema pozitivan uticaj na uspešnost u izvođenju motoričkog zadatka. Uz velika metodološka ograničenja, istraživanja sprovedena u Srbiji tokom protekle decenije utvrdila susmanjenje motoričkih sposobnosti u odnosu na različite prethodne vremenske periode. Navedeni rezultati treba da izazovu ozbiljnu zabrinutost o načinu života dece i da pokrenu na promene, s ciljem većeg učešća dece i adolescenata u organizovanim fizičkim aktivnostima. Nema sumnje da je sekularni trend motoričkih sposobnosti dece i adolescenata u Srbiji uzrokovan specifičnom mrežom međusobno zavisnih socijalnih, psihosocijalnih, bihevioralnih i fizioloških faktora. Bez obzira na specifičnosti pojedinih faktora, koji su verovatno vrlo retki ili čak jedinstveni u odnosu na države članice EU, iskustva i pristupi evropskih zemalja mogu biti primenjeni u osmišljavanju i realizaciji konkretnih mera i

postupaka za povećanje fizičke aktivnosti dece i adolescenata u Srbiji. Smatramo da je neodložno izmeniti način i organizaciju života dece, stvoriti mogućnosti i motivaciono okruženje za rekreativno bavljenje različitim vidovima fizičke aktivnosti ili rekreativnim sportom.

Zaključak

Sprovedena istraživanja ukazuju na negativan sekularni trend motoričkih sposobnosti dece i adolescenata u Srbiji. Promocija zdravog načina života kroz redovnu fizičku aktivnost i pravilnu ishranu tokom detinjstva i adolescencije, uz preduzimanje stručnih preventivnih postupaka kako bi se smanjila prekomerna telesna masa ili gojaznost, je od suštinske je važnosti za budućnost stanovništva i od izuzetnog je ekonomskog, socijalnog i demografskog uticaja na budućnost svake zemlje. Redovna fizička aktivnost dece i adolescenata, uz unapređenje njihove ishrane, efikasna je investicija za buduće generacije. Osnovne škole, srednje škole i univerziteti su verovatno najpodesnija mesta za promovisanje pravilne ishrane i obrazaca fizičke aktivnosti, a takođe pružaju mogućnosti za angažovanje roditelja i šire društvene zajednice.

Priznanje

Rad je urađen u okviru Bilateralnog projekta Srbija–Crna Gora (2019–2020) „Sekularni trendovi antropometrijski karakteristika, kardiorespiratorne izdržljivosti i motoričkih sposobnosti dece i adolescenata kao osnov za planiranje i programiranje fizičke aktivnosti“

Literatura

- Malina RM. Secular trends in growth, maturation and physical performance: a review. *Anthropol Rev.* 2004;67:3-31.
- Ignjatović A, Cvečka J. Resistance exercises programs as a part of physical education curriculum for prevention of obesity and inactivity in children. In: Colella D, Antala B, Epifani S, editors. *Physical education and best practices in primary schools.* Lecce: Pensa Multimedia Editore; 2017. p. 97-108.
- Radovanović D. Gojaznost adolescenata – uzroci nepravilne ishrane i značaj fizičke aktivnosti. U: Ignjatović A, urednik. *Fizička kultura i moderno društvo, posebno izdanje, knjiga 17.* Jagodina: Fakultet pedagoških nauka Univerziteta u Kragujevcu; 2014.str. 13-17.
- Radovanović D, Ignjatović A. Secular trends in children and adolescent physical activity behavior: an alarm to increase physical activity. In: Kocić M, editor. *Book of Proceedings of the XXI Scientific Conference "FIS Communications 2018".* Niš: Faculty of Sport and Physical Education; 2018.p.206-209.
- Tomkinson GR, Olds TS. Secular changes in pediatric aerobic fitness test performance: the global picture. *Med Sport Sci.* 2007;50:46-66. PMID:17387251 DOI:10.1159/000101075
- Tomkinson GR. Global changes in anaerobic fitness test performance of children and adolescents (1958–2003). *Scand J Med Sci Sports.* 2007;17:497-507.PMID:17181769 DOI:10.1111/j.1600-0838.2006.00569.x
- Ruiz JR, Castro-Pinero J, Artero EG, Ortega FB, Sjörström M, Suni J, et al. Predictive validity of health-related fitness in youth: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2009;43:909-923. PMID:19158130 DOI:10.1136/bjism.2008.056499
- Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Moreno LA, González-Gross M, Wärnberg J, et al. Low level of physical fitness in Spanish adolescents. Relevance for future cardiovascular health (AVENA study). *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(8):898-909.PMID:16053823 DOI:10.1016/S1885-5857(06)60372-1
- Moliner-Urdiales D, Ruiz JR, Ortega FB, Jiménez-Pavón D, Vicente-Rodríguez G, Rey-López JP, et al. Secular trends in health-related physical fitness in Spanish adolescents: the AVENA and HELENA studies. *J Sci Med Sport.* 2010;13(6):584-588.PMID: 20452281 DOI:10.1016/j.jsams.2010.03.004
- Ortega FB, Artero EG, España-Romero V, Jiménez-Pavón D, Vicente-Rodríguez G, et L.arapica, D. Physical fitness levels among European adolescents: the HELENA study. *Br J Sports Med.* 2011;45(1):20-29.PMID: 19700434 DOI:10.1136/bjism.2009.062679
- EU Working Group "Sport & Health"[Internet]. EU physical activity guidelines recommended policy actions in support of health-enhancing physical activity. [cited 2020 Jan 22]. Available from: http://ec.europa.eu/assets/eac/sport/library/policy_documents/eu-physical-activity-guidelines-2008_en.pdf
- European Committee Expert Group on Health-Enhancing Physical Activity[Internet]. Recommendations to encourage physical education in schools, including motor skills in early childhood, and to create valuable interactions with the sport sector, local authorities and the private sector. [cited 2020 Jan 22]. Available from: <http://ec.europa.eu/transparency/regexpert/index.cfm?do=groupDetail.groupDetailDoc&id=19860&no=1>
- World Health Organization[Internet]. New global estimates of child and adolescent obesity released on World Obesity Day. [cited 2020Jan 22]. Available from: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/news/new-estimate-child-adolescent-obesity/en/>
- Dollman J, Norton K, Norton L. Evidence for secular trends in children's physical activity behavior. *Br J Sports Med.* 2005;39(12):892-897.PMID:16306494 DOI:10.1136/bjism.2004.016675
- Tudor-Locke C, Johnson W, Katzmarzyk PT. Accelerometer-determined steps per day in US children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:2244-2250.PMID:20421837 DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181e32d7f
- Donnelly JE, Lambourne K. Classroom-based physical activity, cognition, and academic achievement. *Prev Med.* 2011;52Suppl 1:S36-42. PMID:21281666 DOI:10.1016/j.ypmed.2011.01.021
- Jürimäe T, Volbekiene V, Jürimäe J, Tomkinson GR. Changes in Eurofit test performance of Estonian and Lithuanian children and adolescents (1992-2002). *Med Sport Sci.* 2007;50:129-142.PMID:17387255 DOI:10.1159/000101356.
- Cohen DD, Voss C, Taylor MJ, Delextrat A, Ogunleye AA, Sandercock GR. Ten-year secular changes in muscular fitness in English children. *Acta Paediatr.*2011;100(10):175-177. PMID:21480987 DOI:10.1111/j.1651-2227.2011.02318.x
- Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije za 2006. godinu. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2007.
- Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije za 2013. godinu. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2014.

21. Radovanović D, Radunović M, Abramović M, Ignjatović, A. A secular trends of nutritional status of prepubescent school children: A pilot study. In: Stojiljković N, editor. Book of Proceedings of the XXI Scientific Conference "FIS Communications 2019". Niš: Faculty of Sport and Physical Education; 2019.p.227-230.
22. Ivanović J, Gajević A. Razlike u antropološkom status dece osnovno školskog uzrasta.Beograd: Republički zavod za sport i medicinu sporta; 2015.
23. Ignjatović A, Radovanović D, Marković Ž. Actual problems of motor skills performance decrease in schoolchildren in Serbia. In: Nikiskin VA, Bumarskova NN, Kramski SI, editors. Book of Proceedings of the XXI Scientific Conference "Modern problems of physical culture and sports in the XXI century". Moscow: National Research Moscow State University of Civil Engineering; 2018.p. 163-168.
24. Ignjatović A, Ninković GB, Stevanović N. (2017). Hand grip strength in 12 years old children in Serbia—changes over 50 years. Sport and Business. 2017;3:77-80.
25. Kocić J, Stojanović D, Stanković S, Petrović L, Ignjatović A, Savić Z et al. Muscle strength test performance changes over time in Serbian children. Acta Med Median. 2019;58(2):154-160.DOI:10.5633/amm.2019.0223
26. Radovanović D, Ponorac N. *Napredna fiziologija vežbanja*. Niš: Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja; 2019. p.252-254.

Primljeno/Received: 22.1.2020.
Prihvaćeno/Accepted: 09.02.2020.

Correspondance to:
Dr sc.med. Dragan Radovanović, redovni profesor
specijalista medicine sporta
Univerzitet u Nišu
Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja
Čarnojevića 10A
18000 Niš, Srbija
Phone: +381603045935
Fax: + 38118242482
E-mail: fiziologija@fsfv.ni.ac.rs

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Uloga farmakogenetike u neželjenim dejstvima antiepileptične terapije kod dece - kada pedijatar mora biti na oprezu?

Pharmacogenetic's Position on Side Effects of Antiepileptic Therapy in Children – when should Paediatrician be careful?

Željka Rogač¹, Dimitrije Nikolić^{2,3}

¹Institut za bolesti djece – Klinički Centar Crne Gore

²Univerzitetna Dečja Klinika – Beograd

³Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak Poznato je da antiepileptična terapija može dovesti do ispoljavanja brojnih neželjenih dejstava, zbog čega je potreban redovan monitoring od strane lekara, psihologa, ali i edukacija porodice. Pažnja moderne epileptologije se u poslednje vreme poklanja i farmakogenetici, obzirom da pedijatrijski pacijenti imaju veći stepen farmakokinetičke varijabilnosti i nepredvidljivosti dejstva antiepileptične terapije od odraslih. Upravo je cilj ovog rada bilo donošenje zaključka o odnosu farmakogenetike i farmakokinetike najčešće korišćenih antiepileptika kod dece (valproat, karbamazepin, levetiracetam, lamotrigin, etosuksimid), analizom i prikazom revijalnih radova i dostupne literature, kako bi se uvrstila u redovan rad pedijatra i trijaža pacijenata sa epilepsijom kod kojih se ispoljavaju neželjena dejstva, kod kojih ne dolazi do postizanja očekivanih koncentracija leka u serumu i efekata antiepileptične terapije, i pored pravilnog uzimanja leka, radi daljeg upućivanja na farmakogenetska ispitivanja uz saradnju sa neuropedijatom, genetičarem i metabologom. Obzirom da je zaključak istraživanja da postoje dokazi da farmakogenetika u vezi sa najčešće korišćenim antiepilepticima kod dece može imati uticaja na efekat terapije, pedijatar na primarnom nivou zdravstvene zaštite je od ključnog značaja, obzirom da upravo on, na redovnim pedijatrijskim kontrolama, može prvi uočiti potencijalna neželjena dejstva.

Ključne reči: deca, epilepsija, farmakogenetika, neželjena dejstva lekova

Summary It is known that antiepileptic drug therapy can produce many side effects, therefore it requires continued monitoring by doctor, psychologist as well as education of the family members. Recently, modern epileptology focuses itself on pharmacogenetics as pediatric patients tend to have more variable pharmacokinetics and expectancy of side effects than adults. The aim of this article was reviewing relationship between pharmacogenetics and pharmacokinetics of the most frequently used antiepileptic drugs in children (valproate, carbamazepine, levetiracetam, lamotrigine, ethosuximide), by analyzing available scientific works and literature. The authors discussed the everyday clinical paediatric practice on children suffering epilepsy experiencing side effects and unexpected serum drug levels although they were taking their medicines regularly. Suggestion would be to refer them for further pharmacogenetic testing according to consultation with neuropediatrician, genetic specialist and metabolism expert. We have found that pharmacogenetics have big impact on paediatric epilepsy treatment, as well as paediatric primary health care play an important role in adverse drug effects detection.

Keywords: children, epilepsy, pharmacogenetics, adverse drug effects

Uvod

Metabolizam antiepileptika kod dece u razvoju je rezultat brojnih biohemijskih i fizioloških promena. Zavisí od njihove biotransformacije u jetri i tankom crevu i stoga je određen brojnim, nekada promenljivim faktorima, kao što su aktivnost i broj enzima uključenih u metabolizam lekova u prvoj i drugoj fazi obrade leka. Izmenjeni metabolizam lekova može dovesti do razvoja neželjenih efekata kod novorođenih i odojčadi, koji se ne viđaju u populaciji odraslih. Na primer, smatra se da je greška u metabolizmu valproata kod dece mlađe od 3 godine odgovorna za veću učestalost hepatotoksičnosti. (1)

Tokom protekle dve decenije, podaci o farmakokinetici antiepileptika su jasno pokazali da razvoj i rast deteta mogu značajno uticati na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju lekova. U odnosu na mnoge procese koji regulišu metabolizam lekova, osnovne farmakogenetske determinante koje mogu da kontrolišu afinitet, kapacitet leka ili enzime odgovorne za njegovu biotransformaciju, pretpostavlja se da se menjaju kao funkcija razvoja mehanizmima, koju nisu u potpunosti razjašnjeni. Ipak, za mnoge lekove farmakogenetsko – razvojni proces stvara obrazac za metabolizam lekova, koji se može pratiti, npr. kroz klirens leka ili praćenje serumске koncentracije. Međutim, neuspeh da se adekvatno procene farmakokinetičke posledice farmakogenetsko-razvojnog

odnosa i da se individualizuje terapija mogu dovesti do klinički značajnog rizika terapije lekovima, prekomernog ili nedovoljnog doziranja. (2)

Pedijatrijski pacijenti imaju veći stepen farmakokinetičke varijabilnosti i nepredvidljivosti od odraslih. Ova varijabilnost je rezultat farmakogenetike, uzrasta i rasta i razvoja, prethodne i trenutne terapije i osnovne bolesti. Novorođenčad sa napadima imaju najmanje predvidljive efekte doziranja lekova, a opet, njihove potrebe se menjaju kada mehanizmi za eliminaciju leka sazru u neonatalnom periodu. Odojčad imaju najveći kapacitet za eliminaciju antiepileptika u odnosu na ostale starosne grupe i zahtevaju najveće relativne doze. Pored individualnih karakteristika u farmakokinetici vezanih za uzrast, deca pokazuju slične farmakokinetičke fenomene kao i odrasli, uključujući eliminaciju fenitoina, nelinearno vezivanje valproata i autoindukciju karbamazepina. Udružene bolesti dodatno modifikuju farmakokinetičke obrasce vezane za starost kod dece i čine zahteve za dozu još nepredvidljivijima. Nedavne studije su pokazale da febrilna bolest može uticati na eliminaciju leka, ponekad smanjujući nivo lekova za 50% ili više. (3)

Primena farmakogenetike kod epilepsija u dečjem dobu

Osim poznavanja efekta genskih polimorfizama enzima, receptora, proteina koji utiču na metaboliza leka, bitan je i odnosa drugim lekovima. Tako na primer, toksičnost 6-merkaptopurina kod pacijenata sa odsutnom tiopurin metiltransferaznom aktivnošću, povećava učestalost hepatotoksičnosti na valproičnu kiselinu kod odojčadi. Važno je poznavati farmakogenetiku epilepsija kod dece i radi česte potrebe za politerapijom. Posebno je bitno uraditi genetska ispitivanja te vrste u slučaju farmakorezistentnih epilepsija. Tako je dokazana veza između farmakorezistentne epilepsije kod dece i polimorfizma gena odgovornih za CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 koji dovodi do smanjene funkcije enzima citohroma i posledično narušenog metabolizma leka. (4) Farmakogenetska ispitivanja rade se i tokom lečenja infantilnih spazama, Draveinog sindroma, Lennox – Gastaut-ovog sindroma, između ostalog i u toku potrage sa antiepileptikom koji će zaustaviti napade. Značaj istraživanja farmakogenetike je istaknut i kroz primere, kao što je prepoznavanje mutacija GRIN2A koja kodira podjedinicu NMDA kod pacijenata sa ranim epileptičkim encefalopatijama, koje su dovele do ispitivanja memantina koji je pokazao efekat u poboljšanju kontrole napada. Drugi primeri uključuju studije upotrebe kinidina za pacijente sa migrirajućim fokalnim napadima, povezanim sa mutacijama gena koji je zadužen za kalijumove kanale (KCNT1), i fenitoin za pacijente sa ranim infantilnim epileptičnim encefalopatijama povezanim sa mutacijama voltažno zavisnim natrijumovim kanalima (SCN21 i SCN81) (5)

Valproična kiselina

Valproična kiselina (VPA) se koristi kao antikonvulzivni lek u terapiji epilepsija (apsansa, generalizovanih toničko -

kloničkih, fokalnih napada), i kao stabilizator raspoloženja u terapiji bipolarnih poremećaja. Iako se često koristi u terapiji, njen efekat je nepredvidiv. Kod dece se koristi kao prvi izbor u terapiji generalizovanih napada. U kliničkoj praksi poznato je daje poželjan terapijski nivo u serumu 50 – 100 mcg. Međutim, iste doze kod pacijenata iste telesne mase, mogu dati različite nivoe leka u plazmi, što je znak da je potreban individualni pristup, titriranje doze leka i kontrolisanje nivoa leka do uspostavljanja idealne koncentracije i efekta. Takav pažljiv pristup je nepohodan poznavajući neželjena dejstva valproata – hepatotoksičnost, trombocitopenija, hiperamonijemija i posledična encefalopatija, promene u ponašanju, suicidalnost. Valproati se najvećim delom metabolisu u jetri, a manji nemetabolisani deo se izlučuje urinom, preko najmanje tri metabolička puta VPA kao monoterapije kod adultne populacije, najvećim delom uridinski put do 5' -difosfo-glukoronozil-transferaze (UGT) uključujući familiju enzima UGT1A3 / 1A4 / 1A6 / 1A8 / 1A9 / 1A10 / 2B7 (40 - 50%), mitohondrijalna B – oskidacija (30%), i oskidacion put posredovan CYP – enzimima P450 (15 - 20%) –CYP2A6/2B6/2C9/2C19. Međutim kod dece je u metabolizmu valproata mnogo bitnija familija CYP P450 enzima, iz više razloga: ekspresija uridin 5'difosfat – glukuronil transferaze je manja nego kod odraslih, mitohondrijska beta oksidacija može biti inhibirana VPA i njenim metabolitima, aktivnosti CYP enzima su više nego kod odraslih, ali se smanjuju do nivoa odraslih u pubertetu. Štaviše, otkrili su da je uzimanje u obzir CYP 2C9 enzima u toku terapije VPA kod dece dovela do smanjenja pogrešnog doziranja. Brojne studije su potvrdile da metabolizam enzima kodiranih genima može uticati na farmakokinetičko ponašanje leka, a u najvećoj meri genetske varijante CYP2C9 i CYP2C19 utiču na serumsku koncentraciju leka. UGT izoenzimi su veoma polimorfni i neki od oblika mogu voditi do transkripcionalnih i funkcionalnih promena enzima i uticati na metabolizam valproata ali rezultati tih ispitivanja su kontroverzni u pedijatrijskoj populaciji. Sve je više dokaza da i varijacije u membrani po pitanju prepoznavanja transportera doprinose varijabilnosti među pacijentima u dispoziciji i/ili odgovoru. Iako su neke studije pokazale da ABC transporter varijante nisu povezane sa VPA serumskom koncentracijom, to nije dokazano kod dece. Pored toga, in vitro i in vivo studije su dokazale po tom pitanju doprinos nuklearnih receptora koji regulišu CYP i UGT enzimske familije, uključujući i receptor X (PXR), konstitutivni andro - receptor (CAR), proliferativnog aktivirajućeg receptora (PPAR) i nuklearnog farnesoid – X receptora FXR. Genetske varijante u leptinskom recetoru (LEPR) i alfa – katalitičkoj podjedinici adenzin monosfat aktivirajuće protein kinaze su povezane sa povećanjem gojaznosti kod dece koja koriste valproate, što je pokazatelj veze ekspresije nuklearnih receptora i energije koja se koristi za metaboličke puteve obrade leka. Bez obzira na značajnost ovih faktora, do sada se nije puno studija bavilo vezom uticaja genetike na CYP i UGT familije enzima i ABC transportera i nuklearnih receptora, među pedijatrijskom populacijom. (6) Velika studija (7) koja je obuhvatila 264 dece uzrasta 3 - 16 godina, u Kini, se bavila vezom između

farmakokinetike valproata i genetskih polimorfizama grupa enzima CYP, UGT, ABC transportera i nuklearnih receptora. Međutim, oni nisu našli značajnije veze između ta dva pojma. Genetski varijantiteti su važni faktori za individualni pristup ali treba razmotriti i druge genetske entitete koji mogu doprineti varijacijama u farmakokinetici valproata, radi prilagođavanja doza svakom pacijentu pojedinačno. Druga studija (8) koja je obuhvatila 137 dece uzrasta 3,5 – 18 godina je pokazala da kod pedijatrijskih pacijenata koji koriste VPA kao monoterapiju, poželjan terapijski nivo VPA u plazmi je povezan sa genetskim polimorfizmom u UGT1A3/4/5/6/7/8/9/10 genima.

Karbamazepin

Karbamazepin pripada grupi starijih antiepileptika koji se koriste kod mladih bolesnika sa fokalnim napadima, koji nemaju druge pridružene bolesti, i ne uzimaju druge lekove. Zbog neželjenih dejstava (hiponatremije) nije pogodan kao lek za lečenje bolesnika koji imaju neki komorbiditet i kod starih osoba. Referentni opseg KBZ u monoterapiji je 4 – 12mg/l (17 -51 umol/l). U politerapiji niže serumske koncentracije su neophodne da ne bi došlo do neželjenih dejstava, zbog farmakodinamskih interakcija, najbolje proučena je sa lamotriginom. Apsorpcija leka je spora. Metabolize se u značajnoj meri: oksidacija do karbamazepina-10-11- epoksida koji se dalje hidrolizuje do neaktivnog trans karbamazepin diola. Takođe podleže i autoindukciji, kada nakon nekoliko nedelja se poveća klirens i do 3 puta. Tek 2% nepromenjenog leka se izluči urinom. Obzirom da se većinom metabolize u jetri dovodi do indukcije jetrih enzima, i uvećanja jetre. Slabo se rastvara u vodi što dovodi do nepravilne apsorpcije, stvaranja depoa leka u crevima, nepredvidive efikasnosti i iznenadnih neželjenih dejstava i toksičnosti. Imajući u vidu njegova brojna neželjena dejstva, i njegovo induktorno dejstvo na sve lekove koji se takođe metabolize pomoću enzimske superfamilije CYP P450 enzima, jasno je zbog čega je izazov u brojnim studijama i proučavanje uticaja farmakogenetike enzimskog sistema, transportnih proteina i receptora (koja se dovodi u vezu sa PXR1B, HNF4a, rs2071197, CYP1A21F, ABCC2 1249GA, ai PRRT2) pojedinca na složenu farmakokinetiku ovog leka. Polimorfizam citohroma, uzrast deteta, HLA tipizacija, geni koji kodiraju voltažno zavisne natrijumove kanale, i pridružena druga antiepileptična terapija su faktori koji su povezani sa klirensom karbamazepina kod dece i dejstvom leka. Najvažniji metabolički putevi karbamazepina koji mogu biti pod uticajem genetskog polimorfizma enzima su povezani sa citohromom P450 /CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5. B CYP2C8, CYP2C19, EPHX1. C CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4. D CYP3A4, CYP3A5/. U studiji rađenoj u Srbiji dokazano je da CYP1A2 -163A/A genotip utiče na farmakokinetiku, tako da polimorfizam 163C > A CYP1A2 treba razmatrati u praćenju klirensa leka. Osim citohroma P450 utiče i HLA tipizacija (HLA-B 1502 i HLA – A 3101), koja može biti dovedena u vezu sa Stevens – Johnson sindroma, pa se u Kini preporučuje rađenje HLA tipizacije

kao genetski marker pre uvođenja leka u terapiju. Pošto je poznato da KBZ reaguje inhibicijom voltažno zavisnih natrijumovih kanala, u studiji evaluacije mogućih efekata polimorfizma gena koji kodiraju natrijumove kanale (SCN1A, SCN2A i SCN3A) na terapiju blokatora natrijumovih kanala, pokazano je da odustvo odnosno varijacija SCN3A K354Q može biti odgovorna za aktivaciju/rezistentost na KBZ. (9, 10, 11)

Lamotrigin

Lamotrigin (LTG) pripada grupi novijih antiepileptika koji se često koristi monoterapijski i adjuvantno u lečenju fokalnih i generalizovanih napada. Za efektivno lečenje potrebno je održavati koncentraciju LTG unutar 1 - 10 µg/mL. Zbog toga je terapijsko praćenje leka bitno. Farmakokinetika LG je složena i značajno varira među pojedincima, i može biti pod uticajem različitih faktora, uključujući uzrast deteta, telesnu težinu, druge lekove i genetske varijacije. Među ovim faktorima, genetske varijacije koje se odnose na enzime koji učestvuju u metabolizmu LTG, transportne proteine i transkripcioni regulator, mogu doprineti visokoj individualnoj varijabilnosti. LTG se u velikoj meri metabolize glukuronidacijom do niza neaktivnih metabolita, uglavnom pomoću UGT1A4 i UGT2B7. Genetske varijacije u UGT1A4 i UGT2B7 povezane sa koncentracijama LTG. Za kvantifikaciju uticaja izvedena je formula za pretviđanje koncentracije LTG UGT1A4 142T> G (rs2011425) i UGT2B7-161C> T (rs7668258), međutim polimorfizmi u 3 – netranslatovanim regionima i 5' – bočnim regionima su nedovoljno proučeni. Neki transporteri kao što su P glikoprotein (P-gp), protein koji se povezuje sa rakom dojke (BCRP) i organski transporter katijona 1 (OCT1) kodiran od strane ABCB1, ABCG2 i CLC22A1, posreduju u transportu LTG. Ranije kliničke studije su otkrile polimorfizme u ABCB1, ABCG2 i SLC22A1 koji su povezani sa koncentracijom LTG među pacijentima. Hepatocitni nuklearni faktor (HNF4a) je glavni regulator razvoja jetre i igra važnu ulogu u regulaciji ekspresije leka u jetri, metabolizam enzima i transportera direktnim vezivanjem za njihove promotore. Kod dece se farmakokinetika razlikuje od odraslih zbog smanjenje ekspresije i aktivnosti UDP glukuroniltransferaze, i rasta deteta i samim tim promenama u metabolizmu. (12)

Levetiracetam

Levetiracetam je jedan od najčešće korišćenih novijih antiepileptika, koje je svoje mesto pronašao u terapiji epileptičnih napada svih uzrasta, čak neonatalnog i odojačkog perioda, kod epileptičnih encefalopatija. Lek se pokazao kao dobar jer za razliku od većine antiepileptika izaziva blagu depresiju stanja svesti (što ga čini lekom izbora kod pridruženih trauma mozga), blažu depresije disanja, širokog je spektra dejstva (primarno generalizovani, fokalni napadi sa ili bez sekundarnih generalizacija, nekonvulzivni, apsansi, mioklonični napadi), bez bitnijih interakcija sa drugim lekovima. Međutim, njegovo dejstvo nije provereno u randomiziranim kontrolisanim studijama, te ima nedovoljno poznatu farmakokinetiku. Neželjena dejstva

koja se ispoljavaju u smislu razdražljivosti i minimalne sedacije svesti, obzirom da nisu ozbiljna, za sada nisu indikacija ispitivanja veza farmakokinetike ovog leka sa farmakogenetskim karakteristikama enzimskog sistema koji utiče u njegovom metabolizmu kod pacijenata. Metabolizam ovog leka ne obuhvata CYP P450 snzimski sistem, izlučuje se preko bubrega (13) Genetska ispitivanja povezana sa levetiracetamom se odnose na uspeh lečenja refraktarnih epileptičnih napada koji se javljaju u sklopu nekih mutacijama izazvanih encefalopatija. Mutacije sintaksin vezujućeg proteina (STXBP1) dovode do neurotransmisivne disfunkcije kroz oštećenje oslobađanja sinaptičke vezikule, izazivajući tako spektar fenotipova koji variraju u okviru različitih sindroma udruženim sa epilepsijama i zastojem u psihomotornom razvoju deteta. Među antiepileptičkim lekovima, levetiracetam ima jedinstven mehanizam delovanja kroz vezivanje SV2A, glikoproteina u mehanizmu oslobađanja sinaptičke vezikule, zbog čega je levetiracetam prvi lek izbora kod STXBP1 mutacijom izazvane epilepsije. (14) Isto tako, dokazan je njegov efekat kao adjuvantne terapije u lečenju KCNQ2 encefalopatije (15).

Etosuksimid

Etosuksimid je lek prvog izbora za apsansne napade i isključivo se koristi u apsansnim epilepsijama. Uglavnom se dobro podnosi. Neželjena dejstva se ispoljavaju u vidu autoimunih reakcija, kožnih reakcija, promena ponašanja. Do sada nije rađen reprezentativan broj studija koji bi se mogao tumačiti u vezi sa farmakokinetikom leka i farmakogenetikom enzima koji ga obrađuju. U dosadašnjem ispitivanju farmakokinetike etosuksimida i s druge strane enzimskog sistema otkriveno je da su dva manja alelska polimorfizmapovezana sa ishodom slabijeg zaustavljanja napada (CACNA1H rs61734410/P640L aCACNA11 rs3747178). (16)

Zaključak

Sa razvojem farmakogenetike kao posebne grane medicine, brojna istraživanja su usmerena ispitivanju dejstva antiepileptika kod dece, kao i neželjenih reakcija koje izazivaju, kroz prizmu presonalizovane medicine, imajući u vidu varijacije u farmakokinetici leka u odnosu na genetski polimorfizam. Na taj način, uzimajući u obzir farmakokinetiku leka u odnosu na uzrast deteta i genetski polimorfizam enzima koji učestvuju u metabolizmu lekova, moguće je prilagoditi dozu antiepileptika, i na taj način izbeći neželjena dejstva, koja se razlikuju od antiepileptika do antiepileptika. Stoga, pod posebnom pažnjom pedijatar na svim nivoima zdravstvene zaštite mora biti dete sa epilepsijom kod kojeg titriranje doze antiepileptika ne ide po planu utvrđenom na osnovu ranijeg iskustva lekara i podataka iz stručne literature. Kod tih pacijenata, u obzir se moraju uzeti i farmakogenetska ispitivanja, obzirom da je dati antiepileptični lek možda idealan za pacijenta, ali doza mora biti posebno prilagođena. Odnosno ne predlaže se odustajanje od leka koji je indikovano, a da se prethodno nije

utvrdila farmakogenetika za taj lek kod deteta sa epilepsijom.

Literatura

1. Johnson TN. Development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology* 2003; 192: 37 – 48.
2. Kearns GL. Pharmacogenetics and development: are infants and children at increased risk for adverse outcomes? *Curr Opin Pediatr.* 1995;7(2):220-233.
3. Dodson WE. Special pharmacokinetic considerations in children. *Epilepsia.* 1987;28: 56-70.
4. López-García M.A, et al. Influence of genetic variants of CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 on antiepileptic drug metabolism in pediatric patients with refractory epilepsy. *Pharmacological reports* 2017; 69:73.
5. Buck L.M. Precision Medicine in Children: a Review of the Recent Literature. *Pediatric pharmacotherapy* 2017; 23:2.
6. Zhu M, Li H, Shi L, Chen P, Luo J, Zhang Z. The pharmacogenomics of valproate acid. *Journal of Human Genetics* 2017;62:1009–1014.
7. Xu S, Chen Y, Zhao M, Guo Y, Wang Z, Zhao L. Population pharmacokinetics of valproic acid in epileptic children: Effects of clinical and genetic factors. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018; 122:170-178.
8. Mei Sh et al. Genetic polymorphisms and valproic acid plasma concentration in children with epilepsy on valproic acid monotherapy. *European Journal of Epilepsy* 2017; 51:22-26.
9. Milovanović D, et al. The influence of CYP2C8*3 on carbamazepine serum concentration in epileptic pediatric patients. *BMJG* 2016; 19(1):21-28.
10. Đorđević N, Janković M.S, Milovanović R.S. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Carbamazepine in Children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2017 Oct;42(5):729-744.
11. Đorđević N, Milovanović DD, Radovanović M, et al. CYP1A2 genotype affects carbamazepine pharmacokinetics in children with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(4):439–445.
12. Y Chen, et al. A Population Pharmacokinetic-Pharmacogenetic Model of Lamotrigine in Chinese Children With Epilepsy. *The Drug Monit* 2018; 40(6):730-737
13. Agrawal A, Bamerjee A. A Review on Pharmacokinetics of Levetiracetam in Neonates. *Current Drug Metabolism* 2017; 18: 727-734
14. Dilena R, Striano P, Traverso M, et al. Dramatic effect of levetiracetam in early-onset epileptic encephalopathy due to STXBP1 mutation. *Brain & Development* 2015;
15. Pisano T, Numis L.A, Heavin B.S, et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia* 2015; 1-7
16. Holland K, O'Brien P.V, Keddache M, et al. Pharmacogenetics of Antiepileptic Drug Efficacy in Childhood Absence Epilepsy. *ANN NEUROL* 2017;81:444–453

Primljeno/Received: 02.03.2020.

Prihvaćeno/Accepted: 15.03.2020.

Correspondance to:

Željka Rogač
Institut za bolesti djece – Klinički Centar Crne Gore
Podgorica, Crna Gora
E mail: zeljka.rogac89@gmail.com

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Intervencije kod dece i mladih sa depresijom

Interventions in Children with Depressive Disorder

Roberto Grujičić¹, Milica Pejović Milovančević^{1,2*}

¹Institut za mentalno zdravlje, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Sažetak Depresija predstavlja značajno opterećenje po samo dete/adolescenta, njegovu porodicu i širu okolinu; u poslednjim decenijama zapažen je rast incidencije. Depresija može da ostavi ozbiljne posledice po psihičko i fizičko zdravlje dece ili da dovede do fatalnog ishoda. I ako slična klinička slika, depresija u ranijem uzrastnom dobu ima neke svoje specifičnosti u odnosu na onu koja se javlja u kasnijem životnom dobu. Usled vrlo kompleksne, varijabilne i nespecifične simptomatologije depresija kod dece se vrlo teško detektuje, kako od strane roditelja, tako i od strane stručnjaka koji se bave mentalnim zdravljem mladih. Efektivni tretmani i intervencije postoje, ali za većinu ne postoje dovoljno stabilni dugotrajni pokazatelji efikasnosti, stoga smernice za lečenje se razlikuju u različitim zemljama. Nedostatak prospektivnih studija je rezultiralo činjenicom da se kod dece često primenjuju tretmani zasnovani samo na kliničkom iskustvu i ekspertskom mišljenju. Preusmeravanje resursa na prevenciju, rano otkrivanje i rane intervencije je od esencijalnog značaja za depresivnost dečijeg doba, upravo iz razloga dokazane tranzicije depresije iz dečijeg doba u adolescenciju ili i u odraslo doba. Preventivni programi koji se već sprovode u nekim zemljama daju obećavajuće rezultate. Nacionalne vodič dobre kliničke prakse za dijagnostiku i lečenje depresije Republike Srbije u svom izvornom obliku imaju posebno poglavlje posvećeno tretmanu depresije kod dece i adolescenata i pomažu izboru tretmana.

Ključne reči: *depresija, deca, adolescenti, intervencije*

Summary Depression represents a significant burden for children and adolescents, their families and society overall. There is an increase in the incidence of depression in the last two decades. Depression affects both the physical and psychological health of children, and it can even result in a fatal outcome. Clinical presentation of depression in children can be similar, but in most cases, it can be significantly different than depression in adulthood. Due to the very complex, variable and non-specific symptomatology, depression in children is very difficult to detect, both by parents and by experts dealing with the mental health of young people. There are effective treatments and interventions, but for most, there are not enough stable long-term efficacy indicators, so the treatment guidelines differ in different countries. Lack of prospective studies has resulted in the fact that children often apply treatments based only on clinical experience and expert opinion. Redirection of resources to prevention, early detection, and early intervention is essential for the depression of childhood, precisely because of the proven transition of depression from childhood to adolescence or adulthood. Preventive programs that are already being implemented in some countries are showing some promising results. The National Guide of Good Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Depression of the Republic of Serbia has a special chapter devoted to the treatment of depression in children and adolescents and it assists in assessment.

Keywords: *depression, children, adolescents, interventions*

Klinički prikaz

K. je petnaestogodišnja devojčica koja se žali na problem uklapanjem u vršnjačku grupu, manjak samopouzdanja, želju za samopovređivanjem i misli o samoubstvu. Prve izmene u ponašanju počinju na uzrastu od deset godina kada je počela „da se oblači kao dečak“. U školi su je vršnjaci zadirkivali, konstantno je dobijala neprikladne komentare i provocirajuća pitanja

Počinje da se oseća odbačeno od društva. Sve joj je teže bilo da ostvaruje odličan uspeh u školi koji je do tada imala. Postaje sve nervoznija, i sve više se izoluje. Prvo samopovređivanje je bilo u trinaestoj godina kada se iglom od šestara grebala po podlaktici. Nastavnike u školi koji su primetili ogrebotine je lagala da su joj to ogrebotine od mačke. Nadalje nastavlja sa samopovređivanjem objašnjavajući da joj je to predstavljalo način održavanja

samokontrole i relaksacije kada je nervozna. Bira skrivene delove tela kako to niko ne bi mogao da primeti. Potom se jedne noći osećala lošije nego ikada zbog sumnji u svoju seksualnu orijentaciju i javila joj se namera da stegne sebi kaiš oko vrata i tako okonča svoj život. U istom periodu ima izrazitu kolebljivost raspoloženja. U toku dana može da ima od 1 do 3 epizode vrlo lošeg raspoloženja koje za sada rešava preusmeravanjem fokusa na drugu aktivnost.

Sebe opisuje kao nedruželjubivu, kada mnogo vremena provodi s nekim vrlo brzo počinje da se oseća iscrpljeno, previše razmišlja o tome šta drugi misle o njoj. Oseća da se ne uklapa u sopstveno orkuženje iz razloga što je interesuju različite stvari u odnosu na vršnjake. Ima utisak da smara druge, stavlja potrebe drugih ispred svojih. Povremeno ima utisak da su svi bolji od nje.

Uvod

Prema istraživanjima, jedno od petoro dece pati od nekog vida mentalnog, emocionalnog ili poremećaja ponašanja; jedno u desetoro dece ima neki vid ozbiljne emocionalne patnje (1). I pored toga procenjeno je da oko 70% dece i mladih ne dobija adekvatnu pomoć za njihovo narušeno mentalno zdravlje (2). Depresija je onesposobljavajući poremećaj mentalnog zdravlja koja može početi u bilo kom životnom dobu, i u poslednje vreme se posebna pažnja poklanja depresijama sa početkom u detinjstvu (3). Depresija je relativno redak poremećaj kod male i prepubertetske dece i prevalencija u ovoj populaciji je 1 – 2 % (4). U toku rane adolescencije, i to između 11. i 14. godine života, prevalencija raste na oko 4 %, kada se zapažaju i prve polne razlike u korist devojčica. Suicid, koji se najčešće dovodi u vezu s depresivnim stanjem, je treći po redu uzrok smrti kod adolescenata od 15 do 24 godine, a šesti uzrok smrti kod dece uzrasta od 5 do 14 godina.

Ukoliko se javi u detinjstvu, depresija predstavlja posebno izražen problem sudeći po činjenici da je u čak 80 % slučajeva uzrok samoubistva u preadolescentskom i adolescentskom periodu. Studija sprovedena u SAD pokazuje da je utrostručena stopa samoubistava kod devojčica starosti 10 do 14 godina u periodu od 1999 do 2014. godine, dok se prema najnovijim istraživanjima prvi put beleži da je samoubistvo postalo primarni uzrok smrti kod dečaka i devojčica starosti od 10 do 14 godina u Japanu (češći uzrok smrti i od saobraćajnog traumatizma) (5, 6). Usled podmuklog početka, varijabilnih i nekarakterističnih simptoma i smanjene osvešćenosti, kako roditelja tako i ljudi koji se bave zdravljem dece i adolescenata, prepoznavanje simptoma i postavljanje dijagnoze depresivnog poremećaja kod mlađe populacije često predstavlja izazov za lekara.

Šta uzrokuje depresiju kod dece

Najšire prihvaćena etiološka teorija jeste da se depresija kod dece najčešće javlja kao kombinacija genetičke vulnerabilnosti i rane ekspozicije stresu. Kako će dete reagovati na izloženost stresu zavisi od same ličnosti deteta, situacije kojoj je izloženo i njegovog okruženja.

Postoji nekoliko teorija kako nastaje i kako se održava depresija kod dece i mladih, a kada se depresija posmatra iz ugla polne diferencijacije, tu se najveći etiološki udeo pridaje polnim hormonima (7).

Kod dece sa depresijom obično postoji više faktora koji u kombinaciji doprinose nastanku same bolesti, stoga ih je bitno identifikovati i, ukoliko je moguće, na njih uticati prilikom lečenja. Kao i kod drugih psihijatrijskih bolesti i kod depresije hereditet igra značajnu ulogu. Mnoge studije su potvrdile da deca, čiji roditelji boluju od depresije, i sama češće boljevaju. Studije ukazuju i na činjenicu da nasledni faktori imaju samo delimičan udeo u bolesti (4) i još nije jasno definisano koje genske varijante su zaslužne za ovakav ishod (7). Studije rađene na blizancima govore u prilog tome da se hereditetni rizik sa godinama povećava, odnosno da u ranom detinjstvu postoji nizak rizik za razvoja depresije (manji od 5%), dok u kasnoj adolescenciji rizik raste na oko 30 do 50 % (8). Autori ukazuju na činjenicu da depresija deli isti hereditetni potencijal sa anksioznim poremećajima i poremećajima ponašanja zbog čega su depresivni adolescenti češće imali ove poremećaje u ranom detinjstvu i pre razvoja depresije (8, 9).

Drugi bitan faktor za nastanak depresije je psihosocijalno okruženje i porodični milje. U prilog ovome govore studije koje su obuhvatale depresivne majke sa usvojenom decom u kojima se pokazalo da njihova deca imaju veći rizik od razvoja depresije (10). Ova pojava se često objašnjava činjenicom da deca usvajaju određene obrasce ponašanja od svojih roditelja kao što su: način razmišljanja, načini suočavanja sa stresom i sposobnost uspostavljanja emocionalne stabilnosti (4). Najčešće pominjani psihosocijalni faktori rizika su gubitak bliske osobe, separacija i konflikt, zlostavljanje i zanemarivanje u porodici kao i vršnjačko zlostavljanje (4, 11). Stresori koji ispoljavaju svoj efekat duže vremena na psihu deteta imaju jači uticaj nego akutni događaji (7). Bitno je naglasiti da za depresiju u ranom detinjstvu psihosocijalni faktori igraju značajniju ulogu u nastanku od naslednih faktora, dok je u adolescenciji taj odnos obrnut (8). Ukoliko i ne razviju depresiju, nepovoljni događaji u detinjstvu kao što su siromaštvo, zlostavljanje i zanemarivanje i nepovoljna porodična dinamika, povećavaju rizik od razvoja depresije u kasnijem životu (12).

Rezilijentnost

Mnoga dece, koja su u visokom riziku (usled porodične predispozicije i izloženosti stresu), ipak nikada ne razviju kliničku sliku depresije. Pojedini autori smatraju da istraživanja uticaja rezilijentnosti individa imaju potencijal da identifikuju protektivne faktore i targetiraju ključne tačke prevencije (7). Faktori koji su u literaturi identifikovani kao protektivni kod dece i adolescenata pod visokim rizikom su: visoka inteligencija, zdravi mehanizmi odbrane, savladavanje stresa i veštine rešavanja problema (13). Najkonzistentniji protektivni faktor koji se pominje jeste pozitivan i podržavajući socijalni milje kao i postojanje kvalitetnih interpersonalnih relacija, ukazujući da bi unapređenje ovakvih odnosa moglo da bude potencijalna meta primarne prevencije razvoja depresije. Deca sa

pozitivnom psihijatrijskom porodičnom anamnezom i visokim hereditarnim rizikom za depresiju imaju značajno bolje mentalno zdravlje ukoliko je njihova socijalna okolina i porodična situacija okarakterisana kao “topla, prihvatajuća, razumevajuća, nenasilna” (7, 13).

Kliničke karakteristike i dijagnoza

Depresija kod dece često ima podmukao početak i varijabilni intenzitet simptoma i često može proći neopaženo. Dijagnostički kriterijumi depresije kod dece i adolescenata se ne izdvajaju kao posebni u važećim klasifikacionim sistemima, već se koriste isti kao i za odrasle (14). Iako slična, klinička slika depresije u ranijem uzrastnom dobu ima neke svoje specifičnosti u odnosu na onu koja se javlja u starijem dobu. Usled vrlo kompleksne, varijabilne i nespecifične simptomatologije mentalni poremećaji kod dece se generalno vrlo teško detektuju, kako od strane roditelja, tako i od strane stručnjaka koji se bave decom i mladima. Depresivna deca se po simptomatologiji vrlo često značajno razlikuju od odraslih, jer su češće iritabilna i impulsivna nego tužna i povučena. Drugi simptomi depresije dece su problemi u školi, nedostatak energije, smanjeno interesovanje za igru, problemi sa spavanjem i somatske tegobe – najčešće bolovi u stomaku i glavobolje. Kod teže kliničke slike može se javiti grupa drugih simptoma koja podrazumeva smanjenje ili povišenje apetita i telesne težine, smanjenje ili povišenje potrebe za spavanjem, nisko samovrednovanje ili osećanje krivice, želja da su mrtvi, suicidalne ideje odnosno pokušaje. Prema preporukama, potrebno je da simptomi perzistiraju najmanje dve nedelje i da predstavljaju promenu u odnosu na prethodno školsko i socijalno funkcionisanje (kako sa odraslima tako i sa vršnjacima) (15). Imajući u vidu veliku varijabilnost u prezentaciji simptoma, neophodna je vrlo visoka senzitivnost lekara i osoblja za postavljanje sumnje na postojanje depresije kod dece.

Jedan od najvećih izazova u kliničkom radu sa decom obolelom od depresije jeste činjenica da mnoga psihijatrijska i somatska stanja mogu imati simptome koji podsećaju na depresiju. Neka od najčešćih stanja koja predstavljaju diferencijalno dijagnostičke izazove su: anksioznost, distimija, hiperkinetski sindrom, pervazivni razvojni poremećaji; hipotireodizam, mononukleozna, anemija, autoimuni poremećaji (16). Najčešći zajednički simptomi su umor, slaba koncentracija, problemi sa spavanjem i apetitom. Neki lekovi, kao što su kortikosteroidi, stimulansi ili kontraceptivi mogu indukovati depresivnu simptomatologiju. Dijagnoza depresije postavlja se samo onda kada osoba nema neke od drugih pomenutih psihijatrijskih ili somatskih stanja, odnosno onda kada ne uzima navedene lekove. Najozbiljniji diferencijalno-dijagnostički problem predstavlja uočavanje razlike između depresije i depresivne faze bipolarnog afektivnog poremećaja.

Ono što takođe treba imati na umu jeste činjenica da dve trećine depresivnih mladih osoba ima bar jedno komorbidno

stanje udruženo sa depresijom, a 10 do 15% ima dva ili više. Adolescenti sa depresijom imaju do dvanaest puta veći rizik da obole od nekog anksioznog poremećaja, do jedanaest puta veći rizik od razvoja poremećaja ponašanja i oko šest puta veći rizik od zloupotrebe supstanci, u poređenju sa zdravim vršnjacima (17). Sekundarna depresija može da komplikuje poremećaje ishrane, poremećaje iz spektra autizma, ADHD, kao i mnoge somatske bolesti. Potencijal za razvoj komorbiditeta je najveći kod dece sa teškom depresivnom epizodom, a u koliko se javi predstavlja prediktor teže kliničke slike, otežanog lečenja i težeg ishoda (18). Razlučivanje između toga da li je depresija primarna ili sekundarna često nije od velikog kliničkog značaja jer zahteva poseban tretman odvojen od primarnog ili udruženog oboljenja (7)

Ukoliko se iz auto- i heteroanamnestičkih podataka dobiju informacije o prisustvu depresivnih simptoma, neophodno je sprovesti detaljnu analizu prisustva depresije ili drugih komorbidnih psihijatrijskih stanja odnosno somatskih poremećaja. Prema važećem vodiču za dijagnostiku i lečenje depresije kod mladih preporučuju se sledeći upitnici, odnosno skale: Skala za depresiju kod dece (*Children's Depression Rating Scale - CDRS-R*) odnosno Bekov upitnik za depresiju za starije adolescente (*Beck's Depression Inventory for Older Adolescents*) (15, 19). Evaluacija mora podrazumevati procenu rizika od samopovređivanja odnosno suicida i to pomoću Kolumbija skale za procenu težine suicidalnosti (engl. *Columbia Suicide Severity Rating Scale - CSSRS*), ali i procena faktora rizika (uzrast, pol, stresori, komorbidna stanja, impulsivnost, beznadežnost i dr) odnosno protektivnih faktora (religioznost, odnosni s porodicom i sl). Neophodno je napraviti jasnu distinkciju između samopovređivanja (čiji je cilj oslobađanje negativnog afekta) i suicidalnog ponašanja (20). Evaluacijom je neophodno ispitati prisustvo tekućih ili ranijih izlaganja negativnim događajima, prisustvo nepovoljnih sredinskih faktora i pozitivne porodične anamneze kao i kapacitete za podršku unutar porodice.

Intervencije i tretman

Kod tretmana depresije dečijeg doba potrebno je istaći nekoliko važnih činjenica. Prvenstveno, tretman se često u velikoj meri razlikuje od tretmana depresije odraslih osoba. Potom, izbor tretmana je često upitan, kako zbog varijabilnosti u terapijskim smernicama u različitim zemljama, tako i zbog činjenice da su određene preporuke bazirane samo na ekspertskom mišljenju i praksi, a ne na potvrđenim dokazima dobijenim kroz standardne kliničke studije. I finalno, dokazi o efikasnosti određenog terapijskog modaliteta se uglavnom odnose na kratkotrajne dobiti od terapije, dok o dugotrajnoj terapijskoj efikasnosti za većinu terapijskih modaliteta ima vrlo malo ili nimalo dokaza.

Nacionalne vodič dobre kliničke prakse za dijagnostiku i lečenje depresije Republike Srbije u svom izvornom obliku imaju posebno poglavlje posvećeno tretmanu depresije kod dece i adolescenata i pomažu u izboru tretmana depresije

dece i adolescenata (15). Prema tim smernicama tretman depresije podrazumeva akutnu i produženu fazu, dok neka deca zahtevaju i fazu održavanja tretmana. Cilj akutne faze je postizanje pozitivnog odgovora i remisije simptoma, a ishod može biti: pozitivan (nakon dve nedelje tretmana simptomi su se izgubili, odnosno značajno su smanjeni); remisija (u periodu od 2 nedelje do dva meseca nisu uočeni depresivni simptomi); oporavak (odsustvo značajnih simptoma depresije u periodu dužem od dva meseca); relaps (ponovna depresivna epizoda tokom faze remisije) i ponovno javljanje simptoma depresije nakon faze oporavka (nova epizoda). Cilj produžene faze, odnosno faze održavanja je sprečavanje relapsa odnosno ponovne pojave bolesti. Akutna faza tretmana (ali i produžena) podrazumeva psioh edukaciju, suportivni rad i uključivanje porodice i škole.

Psioh edukacija podrazumeva edukaciju pacijenta i članova porodice o uzrocima, simptomima, toku i terapijskim modalitetima depresije, kao i rizicima vezanim za tretman i ishod bolesti. Suportivni rad podrazumeva primenu strategija za prevazilaženje problema, uz davanje podrške i edukaciju (rad na osećanjima beznačajnosti, tuge, krivice i sl). Edukacija, podrška i saradnja sa porodicom i školama dovoljni su za tretman nekomplikovanih, odnosno kratkih depresivnih epizoda sa blagim psihosocijalnim problemima usled bolesti.

Dva u literaturi najviše pominjana i dokazano efikasna psihoterapijska tretmana depresije kod dece su kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) i interpersonalna terapija (IPT). KBT depresije dece i mladih je vremenski ograničeni pristup koji deluje „ovde i sada“ i fokusira se na kognitivne i bihevioralne faktore povezane sa simptomima mlade osobe. Ciljevi terapije obično obuhvataju: 1) smanjenje negativnih, maladaptivnih obazaca; 2) poboljšanje veština rešavanja i načina izlaska na kraj sa problemima; 3) intenziviranje uključivanja u zdrave aktivnosti koje pružaju zadovoljstvo. Interpersonalna terapija za adolescente (IPT-A) je modifikacija IPT koja je prvobitno razvijena za depresivne vanbolničke pacijente od strane Klermana i saradnika (21). Primenjuje se vremenski ograničeni ciljani pristup kako bi se obuhvatila interpersonalna pitanja uobičajena tokom adolescencije. Publikovano je nekoliko meta-analiza u poslednjih pet godina koje potvrđuju efikasnost KBT terapije kod depresivne dece (22, 23) i adolescenata (24). Skorašnja meta analiza Zhou i saradnika koja je obuhvatila značajno veći broj studija, je još jednom potvrdila efikasnost KBT, ali istovremeno i efikasnost IPT kod mladih sa depresivnim poremećajem (25). Ono što se nameće kao prepreka jeste činjenica da mnoge zemlje nemaju adekvatan broj obučanih terapeuta koji bi ovaj vid psihoterapije sprovodili. Studije takođe ukazuju na to da je efikasnost KBT i IPT kod blažih oblika depresije podjednaka kao i suportivni rad, za razliku od umerene ili teške depresivne epizode, kada i KBT i IPT pokazuju značajniju efikasnost u odnosu na psihosocijalne intervencije.

Intervencija koja poslednjih godina sve više uzima maha u kliničkoj praksi je kratka psihosocijalna intervencija (engl.

brief psychosocial intervention - BPI). Obuhvata kratku, strukturisanu intervenciju tretmana umerenih i teških depresija kod mladih. Zasniva se na razumevanju mentalnog stanja od strane pacijenta, aktivaciji i rešavanju problema i interpersonalnoj aktivnosti (26). BPI se zasniva na ideji da će se dete/mlada osoba koja je saslušana i shvaćena, koja radi sa ljubaznim i saradljivim stručnjakom usmerenim da joj pomogne u razumevanju stanja i preduzimanju konkretnih radnji, uspeti da se suprostavi svojoj depresiji. Skorašnja randomizovana multicentrična studija koja je poredila BPI sa drugim vidovima psihoterapije (kratka psihoanalitička psihoterapija i KBT), nije pokazala superiornost drugih psihoterapijskih intervencija nad BPI (27).

Ukoliko primena psihoterapije ne dovede do željenog terapijskog efekta neophodna je primena kombinacije antidepresivne farmakoterapije i psihoterapije. TADS studija ukazuje da je kombinovani tretman najuspešniji kod umerenih do teških depresija (28).

Farmakoterapija

Primena psihofarmakoterapije kod dece i adolescenata podrazumeva sprovođenje određenih aktivnosti i odluka. Plantretmana uvek treba individualizovati; terapijski ciljevi su kao i obično poboljšanje stanja pacijenta ili gubitak simptoma i njegovo izlečenje, međutim, za razliku od odraslih pacijenta, neophodno je i obezbediti optimalni rast, razvoj i sazrevanja mladog pacijenta.

Farmakoterapija depresije dece i mladih uglavnom podrazumeva upotrebu antidepresiva. Od svih istraživanih antidepresiva novije generacije, najveće efekte u meta analizama pokazuje fluoksetin, selektivni inhibitor ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), zbog čega je prema većini vodećih preporuka upravo on prvi lek izbora u farmakoterapijskom lečenju depresije kod dece i adolescenata kao i prvi lek odobren od strane FDA za ovu indikaciju (15, 29). Posle fluoksetina, 2009. godine odobrena je i upotreba escitaloprama, iako se u studijama on nije pokazao podjednako efikasan (29). Sudeći po literaturi, efekti drugih antidepresiva nove generacije iz grupe SSRI i SNRI su vrlo ograničeni do nepostojeći (29). Ukoliko i postoje dokazi o kratkotrajnoj efikasnosti leka, onda su dokazi o dugotrajnoj efikasnosti leka, remisiji i relapsu simptoma bolesti insuficijentni.

Primena SSRI ima dobar terapijski efekat (40-70%), ali dobar efekat ima i primena placeba u studijama (30-60%) (30). Ima malo dokaza da je mozak adolescenata u razvojnom riziku od SSRI, SSRI imaju prevagu u odnosu na rizik za neurorazvoj i važan su terapijski izbor u lečenju umerene do teške depresije (31). Međutim, neophodan je oprez jer se kod dece i adolescenata rizik od suicidalnosti i agresije povećava upotrebom SSRI (32). Ova činjenica rezultovala je stavljanjem znaka upozorenja na ove lekove za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji od strane u SAD. Prema najnovijim dokazima iz literature pik incidence suicidalnog ponašanja je sredinom adolescentnog doba i predstavlja

značajno opterećenje u lečenju metalnog zdravlja mladih (33). Karakteristike suicidalnosti kod dece i adolescenata se razlikuju od odraslih i postoji rastuća potreba za instrumentima koji bi pomogli u identifikovanju mladih pod povišenim rizikom. Depresija predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika, ali nije uvek prisutna kod suicidalne dece. Ta činjenica indikuje da je suicidalno ponašanje rezultat delovanja različitih faktora, kao što su biološki, psihološki i socijalni faktori i njihove međusobne interakcije (34). Neki od faktora koji su identifikovani kao značajni faktori rizika za ovaj vid ponašanja i ideacija su: raniji suicidalni pokušaji, zloupotreba psihoaktivnih supstanci, udružene psihijatrijske bolesti (anksioznost, poremećaji ishrane, bipolarni afektivni poremećaj, psihotični poremećaj, poremećaji spavanja, itd), negativna iskustva u detinjstvu, narušena porodična dinamika, akademski neuspeh, određene crte temperamenta i karaktera (neuroticizam, pesimizam, perfekcionizam, nisko samopouzdanje) (33).

Pored suicidalnosti, kod primena SSRI antidepresiva potrebno je pažljivo pratiti pacijenta zbog mogućih drugih neželjenih efekata ovih lekova. Najčešće udruživani neželjeni efekti sa upotrebom SSRI kod pedijatrijske populacije su: glavobolja, mučnina, nazofaringitis, bol u abdomenu i povraćanje; dok je kod upotrebe SNRI to najčešće glavobolja, mučnina, somnolencija i vrtoglavica (35). Nagli prekid upotrebe antidepresiva iz grupe SSRI može dati posledice u vidu sindroma diskontinuirane što je dobro utvrđeno na odrasloj populaciji, međutim podaci u literaturi o ovom fenomenu kod dece i adolescenata su vrlo oskudni. Postoji nekoliko studija koje ukazuju na postojanje reakcije na prekid terapije SSRI lekovima koji mogu biti različitog intenziteta u zavisnosti od leka, doze i dužine uzimanja, ali nijedna od studija nije placebo-kontrolisana randomizovana studija (36). Prema ovim autorima paroksetin se pokazao kao lek koji izaziva najteže simptome prilikom prekida, a sa druge strane paroksetin je pokazao najmanje (36).

Triciklični antidepresivi nisu pogodan izbor za tretman depresije dece i adolescenata. Postoje dokazi da triciklični prouzrokuju više neželjenih efekata nego placebo i veća je verovatnoća da će pojava neželjenih efekata dovesti do prekida terapije. Poznato je, takođe, da su triciklični antidepresivi potencijalno visoko toksični pri predoziranju, za razliku od SSRI (37).

Depresivni pacijenti sa simptomima psihoze, sezonske depresije ili bipolarnog afektivnog poremećaja mogu se lečiti kombinovanom farmakoterapijom (antidepresiv uz lekove iz drugih indikacionih grupa). Najčešće se primenjuju antipsihotici, stabilizatori raspoloženja, anksiolitici i dr. Princip agumentacije ne razlikuje se u odnosu na odrasle. Neophodno je voditi računa o dozama pomenutih lekova kod dece i adolescenata (28).

Prema smernicama, kada se uvede farmakoterapija, potrebno je kontinuirano uzimanje do 6 meseci nakon uspostavljanja remisije. Tokom akutne faze lečenja neophodne su češće dispanzerske kontrole, a u fazi održavanja jednom mesečno. S obzirom na hronicitet i rekurentni potencijal, potrebno je da se pacijent prati

minimum godinu dana od postavljanja dijagnoze. U nekim situacijama neophodno je i produžiti tretman, odnosno nastaviti praćenje i van preporučenog perioda (15). Tokom lečenja depresivnih adolescenata, kliničari bi trebalo da prate takođe i kognitivne simptome jer se čini da zaostaju u poboljšanju u odnosu na simptome raspoloženja (38).

Ponekad, usled pogoršanja stanja i eventualne pojave suicidalnosti, dispanzerski tretman više ne predstavlja dovoljan modalitet lečenja, stoga je potrebno hospitalizovati pacijenta. Donošenje odluke o neophodnosti bolničkog lečenja nije lak korak kad su u pitanju deca i adolescenti iz više razloga: stigmatizacija, izostanak iz škole i isključivanje iz ostalih socijalnih i edukativnih aktivnosti, separacija od porodice, i dr. mogu dovesti do problema u rehabilitaciji i resocijalizaciji nakon inicijalnog hospitalnog tretmana. Zbog svega navedenog od izuzetnog je značaja proceniti prednosti i rizike ovakvog vida tretmana, kao i mogućnosti drugih oblika lečenja za svakog pacijenta ponaosob. Razlozi za hospitalizaciju bi trebalo da budu bazirani na kliničkim indikacijama u najboljem interesu za pacijenta i njegovu porodicu. Donošenje takve odluke često zahteva procenu tima stručnjaka (psihijatri, psiholozi, defektolozi, socijalni radnici, itd) (39).

Pored psiho- i farmakoterapijskih modaliteta postoje i drugi vidovi terapije kao što su elektro konvulzivna terapija, neuromodulacija korišćenjem transkranijalne magnetne stimulacije u repetitivnoj formi i fototerapija koje se u našoj sredini još uvek ne koriste za tretman depresije kod dece i adolescenata.

Prevenција

Kada se uzme u obzir nivo štetnosti koji depresija može da ostavi na dete ili adolescenta, kao i na globalno zdravlje nacije i zdravstveni sistem, prevencija ove bolesti je od velikog značaja. Razvoj preventivnih programa za depresije je bitan iz više razloga: kliničari nemaju dovoljno resursa da ovu bolest leče; tretmani dostupni za lečenje nisu efikasni kod svih pacijenata podjednako; prevencija ove bolesti smanjuje značajno troškove zdravstvenog sistema u budućnosti (40). Postoji nekoliko tipova preventivnih programa: univerzalni (koji targetiraju populaciju), selektivni (targetiraju grupe pod rizikom) i indikovani (targetiraju grupe pod najvećim rizikom sa subkliničkom formom bolesti) (40). Sprovedena metaanaliza je pokazala da su selektivni i indikovani programi pokazali efekat u prevenciji, dok univerzalni nije (41).

Preventivni programi specifični za depresiju se sastoje iz edukacije o bolesti i KBT strategijama koje se primenjuju na deci i roditeljima koji su u riziku od depresije. Rizik od depresije uočen je kod roditelja i dece koji su prethodno lečeni od depresije, ali i kod one dece i adolescenata koji imaju neke od depresivnih simptoma ali ne i dovoljno istih da bi zadovolje dijagnostičke kriterijume. Studije evaluacije programa ovakvog tipa pokazale su smanjenje incidencije depresije kod tretirane dece u poređenju sa kontrolnom grupom (42) što je potvrdila i skorašnja metaanaliza (43). U

literaturi se istovremeno naglašava da je tretman depresije roditelja prevenira razvoj depresije kod njihove dece (44).

Pored navedenih strategija, postoji čitav niz univerzalnih populacionih intervencija koje su pokušane u raznim zemljama (programi za unapređenje roditeljstva, trening pozitivnog razmišljanja, KBT orijentisana edukacija u školskim ustanovama, *online* intervencije, itd), ali dokazi njihove primenljivosti i efikasnosti su oprečni i nekonzistentni. S tim u vezi, za sada, selektivni i indikovani preventivni programi usmereni na ciljnu populaciju su najbolja preventivna mera za depresiju kod mladih.

Zaključak

S obzirom na opserviranu visoku verovatnoću tranzicije depresivnog poremećaja iz dečijeg i adolescentnog perioda u odraslo doba, prioriteti treba da budu rana detekcija, adekvatan tretman i prevazilaženje simptoma u najranijem periodu. Potrebno je više studija i dokaza koje će pokazati dugoročne efekte odobrenih tretmana za lečenje depresivnosti kod mladih. Preventivni programi koji se već sprovode u nekim zemljama daju obećavajuće rezultate.

Literatura

- National Research Council (US) and Institute of Medicine (US) Committee on the Prevention of Mental Disorders and Substance Abuse Among Children, Youth, and Young Adults. Preventing Mental, Emotional, and Behavioral Disorders Among Young People: Progress and Possibilities. O'Connell M, Boat T, Warner K, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.
- McCarty CA, Russo J, Grossman DC, Katon W, Rockhill C, McCauley E, et al. Adolescents with suicidal ideation: health care use and functioning. *Academic pediatrics*. 2011;11(5):422-426.
- Grujičić R, Pejović Milovančević M, Miljević C. Depresija od detinjstva do odraslog doba – šta je izaziva a šta odražava? *Engrami*. 2018;40:40-53.
- Maughan B, Collishaw S, Stringaris A. Depression in childhood and adolescence. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Académie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. 2013;22(1):35-40.
- Curtin SC, Warner M, Hedegaard H. Increase in Suicide in the United States, 1999-2014. *NCHS data brief*. 2016(241):1-8.
- Ministry of Health LaW. Japan2011 [Available from: <http://www.mhlw.go.jp/>].
- Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. *Lancet* (London, England). 2012;379(9820):1056-1067.
- Thapar A, Rice F. Twin studies in pediatric depression. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2006;15(4):869-881
- Cole J, Ball HA, Martin NC, Scourfield J, McGuffin P. Genetic overlap between measures of hyperactivity/inattention and mood in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2009;48(11):1094-1101.
- Tully EC, Iacono WG, McGue M. An adoption study of parental depression as an environmental liability for adolescent depression and childhood disruptive disorders. *The American journal of psychiatry*. 2008;165(9):1148-1154.
- Grujičić R, Kalanj M, Radosavljević-Kircanski J, Košutić Z, Pejović-Milovančević M. Analysis of trauma severity and the impact of abuse and neglect on personality traits in adolescents. *Psihijatrija Danas*. 2016;48(2):191-200.
- Shanahan L, Copeland WE, Costello EJ, Angold A. Child-, adolescent- and young adult-onset depressions: differential risk factors in development? *Psychological medicine*. 2011;41(11):2265-2274.
- Pargas RCM, Brennan PA, Hammen C, Le Brocque R. Resilience to maternal depression in young adulthood. *Developmental psychology*. 2010;46(4):805-814.
- Pejović Milovančević M. Farmakoloski tretman dece i omladine. In: Latas M, Ivković M, Janjić V, editors. *Farmakoterapija u psihijatriji*. Beograd 2018. p. 227-252.
- Lečić Toševski D. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje depresije. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije 2012.
- Rocha TB, Zeni CP, Caetano SC, Kieling C. Mood disorders in childhood and adolescence. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*. 2013;35 Suppl 1:S22-31.
- Costello EJ, Egger H, Angold A. 10-year research update review: the epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: I. Methods and public health burden. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2005;44(10):972-986.
- Cummings CM, Caporino NE, Kendall PC. Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents: 20 years after. *Psychological bulletin*. 2014;140(3):816-845.
- Birmaher B, Brent D. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Depressive Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(11):1503-1526.
- Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML, Posner K, Birmaher B, Ryan N, et al. Texas Children's Medication Algorithm Project: update from Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2007;46(6):667-686.
- Rahoui H, Blecha L, Bottai T, Depuy C, Jacquesy L, Kochman F, et al. [Interpersonal psychotherapy from research to practice]. *L'Encephale*. 2015;41(2):184-189.
- Yang L, Zhou X, Zhou C, Zhang Y, Pu J, Liu L, et al. Efficacy and Acceptability of Cognitive Behavioral Therapy for Depression in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Pediatr*. 2017;17(1):9-16.
- Arnberg A, Öst L-G. CBT for Children with Depressive Symptoms: A Meta-Analysis. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2014;43(4):275-288.
- Keles S, Idsoe T. A meta-analysis of group Cognitive Behavioral Therapy (CBT) interventions for adolescents with depression. *Journal of adolescence*. 2018;67:129-139.
- Zhou X, Hetrick SE, Cuijpers P, Qin B, Barth J, Whittington CJ, et al. Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for depression in children and adolescents: A systematic review and network meta-analysis. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2015;14(2):207-222.
- Midgley N, Reynolds S, Kelvin R, Loades M, Calderon A, Martin P, et al. Therapists' techniques in the treatment of adolescent depression. *Journal of psychotherapy integration*. 2018;28(4):413-428.

27. Goodyer IM, Reynolds S, Barrett B, Byford S, Dubicka B, Hill J, et al. Cognitive-behavioural therapy and short-term psychoanalytic psychotherapy versus brief psychosocial intervention in adolescents with unipolar major depression (IMPACT): a multicentre, pragmatic, observer-blind, randomised controlled trial. *Health technology assessment* (Winchester, England). 2017;21(12):1-94.
28. March JS, Vitiello B. Clinical messages from the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS). *The American journal of psychiatry*. 2009;166(10):1118-1123.
29. Jane Garland E, Kutcher S, Virani A, Elbe D. Update on the Use of SSRIs and SNRIs with Children and Adolescents in Clinical Practice. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. 2016;25(1):4-10.
30. Emslie G, Kratochvil C, Vitiello B, Silva S, Mayes T, McNulty S, et al. Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): safety results. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2006;45(12):1440-1455.
31. Cousins L, Goodyer IM. Antidepressants and the adolescent brain. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England). 2015;29(5):545-555.
32. Sharma T, Guski LS, Freund N, Götzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*. 2016;352:i65.
33. Carballo JJ, Llorente C, Kehrmann L, Flamarique I, Zuddas A, Purper-Ouakil D, et al. Psychosocial risk factors for suicidality in children and adolescents. *European child & adolescent psychiatry*. 2019.
34. Arria AM, O'Grady KE, Caldeira KM, Vincent KB, Wilcox HC, Wish ED. Suicide ideation among college students: a multivariate analysis. *Archives of suicide research : official journal of the International Academy for Suicide Research*. 2009;13(3):230-246.
35. Rojas-Mirquez JC, Rodriguez-Zuñiga MJM, Bonilla-Escobar FJ, Garcia-Perdomo HA, Petkov M, Becerra L, et al. Nocebo effect in randomized clinical trials of antidepressants in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2014;8:375
36. Hosenbocus S, Chahal R. SSRIs and SNRIs: A review of the Discontinuation Syndrome in Children and Adolescents. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. 2011;20(1):60-67.
37. Wagner KD. Pharmacotherapy for major depression in children and adolescents. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2005;29(5):819-826.
38. Shehab AAS, Brent D, Maalouf FT. Neurocognitive Changes in Selective Serotonin Reuptake Inhibitors—Treated Adolescents with Depression. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2016;26(8):713-720.
39. Pejovic-Milovančević M, Kesić A, Grujić R, Stojković A, Životić S, Stupar D, et al. Inpatient care in Serbia: trends in hospitalization and diagnostics over time. *European child & adolescent psychiatry*. 2018.
40. Mendelson T, Tandon SD. Prevention of Depression in Childhood and Adolescence. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2016;25(2):201-218.
41. Stice E, Shaw H, Bohon C, Marti CN, Rohde P. A meta-analytic review of depression prevention programs for children and adolescents: factors that predict magnitude of intervention effects. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2009;77(3):486-503.
42. Garber J, Clarke GN, Weersing VR, Beardslee WR, Brent DA, Gladstone TR, et al. Prevention of depression in at-risk adolescents: a randomized controlled trial. *Jama*. 2009;301(21):2215-2224.
43. Ssegonja R, Nystrand C, Feldman I, Sarkadi A, Langenskiöld S, Jonsson U. Indicated preventive interventions for depression in children and adolescents: A meta-analysis and meta-regression. *Preventive medicine*. 2019;118:7-15.
44. Loechner J, Starman K, Galuschka K, Tamm J, Schulte-Körne G, Rubel J, et al. Preventing depression in the offspring of parents with depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical psychology review*. 2018;60:1-14.

Primljeno/Received: 23.04.2019.

Prihvaćeno/Accepted: 16.07.2019.

Correspondence to:

Doc. dr Milica Pejović Milovančević
Palmotićeva 37, 11000 Beograd, Srbija
email: milica.pejovic@imh.org.rs

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Imunski sistem u trudnoći
Immune system in Pregnancy

Milan Lacković¹, Slađana Mihajlović^{1,2}, Tamara Bakić³, Ljiljana Marina^{4,2}, Antoan Stefan Šojat⁴, Miloš Ilić¹, Marija Rovčanin⁵, Filip Mošković⁵, Ivana Filipović¹

¹Bolnica za ginekologiju i akušerstvo, KBC Dr Dragiša Mišović,

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu,

³ Farmaceutski fakultet, Beograd,

⁴ Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije,

⁵ GAK Narodni Front, Beograd

Sažetak **Uvod:** Trudnice se smatraju posebnom populacijskom grupom usled promene statusa imunološkog sistema uzrokovanog trudnoćom. Imunski sistem majke igra ključnu ulogu u razvoju deteta tokom trudnoće, ali promene u cirkulišućim imunološkim medijatorima kod majke i novorođenčeta mogu biti povezane sa komplikacijama trudnoće i podložnošću autoimunim i neurorazvojnim stanjima deteta. Bitno je istražiti ovu oblast koja predstavlja izazov za donošenje odluka o pristupu, sprečavanju i lečenju infektivnih i inflamatornih oboljenja kod trudnica, kako bi se izbegli neželjeni ishodi po majku i plod.

Pregled: U literaturi ne postoji konsenzus o shvatanju imunskog sistema trudnice kao proinflamatornog ili antiinflamatornog stanja. Međutim, većina autora se slaže da se trudnoća ne može posmatrati kao pojedinačni događaj i da zapravo ima tri različite faze, koje karakterišu različiti biološki i imunski procesi, koji odgovaraju aktuelnom stanju trudnice.

Svrha ovog rada je prikaz sistematskog pregleda dostupne literature zasnovane na dokazima, koja se odnosi na promene adaptivnog i stečenog imuniteta u trudnoći kao i postojanje "imunološkog sata" koji se smatra ključnim za traženje hronoloških odstupanja povezanih sa patološkim stanjima kod žena tokom trudnoće.

Zaključak: Ova analiza pruža informacije o imunskim promenama i disregulaciji tokom trudnoće, koja potencijalno može dovesti do neželjenih ishoda poput preeklampsije, usporavanja rasta fetusa i pobačaja.

Ključne reči: imunski sistem, trudnoća, proinflamatorno i antiinflamatorno stanje, imunološki sat

Summary **Introduction:** Pregnant women are considered as special population group due to a change in status of the immune system caused by pregnancy. The mother's immune system plays a key role in the development of the child during pregnancy, but changes in circulating immune mediators of mother and newborn are associated with complications of pregnancy as well as susceptibility to autoimmune and neurodevelopment conditions in the child. Therefore, it is important to explore this area that presents a challenge for decision making on how to access, prevent, and treat inflammatory and infectious diseases in pregnant women, to avoid adverse outcomes for both mother and child.

Summary: There is no consensus in the literature on the understanding of the pregnant woman's immune system as a pro-inflammatory or anti-inflammatory condition. However, there is agreement in all research articles that pregnancy cannot be viewed as a single event and that in reality there are three different stages that characterize different biological and immune processes that actually symbolize how a pregnant woman feels.

The purpose of this study is to present a systematic review of available evidence-based literature, concerning the changes in adaptive and acquired immunity in pregnancy, as well as the existence of an "immune clock" that is considered crucial for seeking chronological abnormalities associated with pregnancy pathologies.

Conclusion: This study informs us about neurological changes and dysregulation during pregnancy, which can potentially lead to outcomes such as preeclampsia, intrauterine growth restriction and miscarriage.

Key words: immune system, pregnancy, pro-inflammatory and anti-inflammatory condition, immune clock

Uvod

Trudnice se smatraju posebnom populacijskom grupom usled jedinstvenog imunskog stanja uzrokovanog trudnoćom. Fetus je genetski strano tkivo i predstavlja pravi imunološki izazov za imunski sistem majke.

Imunski sistem majke igra ključnu ulogu u razvoju deteta tokom trudnoće i njegovog ranog života. (1) Promene u cirkulišućim imunskim medijatorima kod majke i novorođenčeta mogu biti povezane sa komplikacijama u trudnoći, kao i podložnošću autoimunim i neurorazvojnim

stanjima u kasnijem životu. Žene doživljavaju dramatične promene statusa imunskog sistema tokom trudnoće. Tolerancija na fetoplacentni antigen, koji omogućava zdrav razvoj ploda, mora biti izbalansirana sasposobnošću majke da se bori protiv infekcije. Imunska disregulacija tokom trudnoće može dovesti i do ishoda kao što su preeklampsija, intrauterini zastoj u rastu ploda i pobačaj.(2,3) Stoga je izučavanje ove problematike od izuzetnog značaja i predstavlja izazov za donošenje odluka o tome kako pristupiti, sprečiti i lečiti infektivna i inflamatorna oboljenja kod trudnica, kako bi se izbegli neželjeni ishodi kako kod majke tako i kod deteta.(4,5)

Uticaj estrogena na imunski sistem u trudnoći

Steroidni hormoni imaju pozadinsku ulogu u regulaciji imunskog sistema sa estrogenom, kao glavnim hormonom. Estrogen, vladar ženskog tela, ima sveobuhvatnu kontrolu nad njim, pošto su estrogeni receptori prisutni u skoro svim organima i tkivima. Uloga estrogena u regulisanju ćelija imunskog sistema dobro je demonstrirana i reguliše imunsku signalizaciju radi uspostavljanja povoljnog okruženja za razvoj fetusa. Estrogen je ključan za indukciju imunološke tolerancije: estrogeno reguliše različite imunске ćelije za proizvodnju citokina i drugih faktora koji su uslov za povoljno okruženje za uspešnu implantaciju embriona i tok trudnoće. (6,7,8)

Estrogen ispoljava svoj uticaj nad svim ćelijama imunog sistema, uključujući urođeni imunski sistem (dendritične ćelije (DC), neutrofile, prirodne ćelije ubice (NK), makrofage / monocite) i adaptivni imunski sistem (T i B ćelije) i skoro sve one imaju estrogene receptore (ER). (9,10)

Imunski sistem u trudnoći

Osnovno svojstvo imunskog sistema je zaštita domaćina od patogena. Ova funkcija zavisi od sposobnosti urođenog imunskog sistema da koordinira migraciju ćelija radi prepoznavanja i reagovanja na invazivne mikroorganizme. (11,12,) Tokom normalne trudnoće, ljudska decidua sadrži veliki broj imunskih ćelija, poput makrofaga, ćelija prirodnih ubica (NK) i regulatornih T ćelija (Treg). (13,14) Sedamdeset procenata decidualnih leukocita su NK ćelije, 20–25% su makrofagi i 1,7% su dendritične ćelije. Iz adaptivnog imunskog sistema B ćelije su odsutne, ali T limfociti čine oko 3–10% decidualnih imunskih ćelija. Tokom prvog trimestra, NK ćelije, dendritične ćelije i makrofage infiltriraju deciduu i nakupljaju se oko invazivnih ćelija trofoblasta. Brisanje makrofaga, NK ćelija ili dendritičnih ćelija (DC) ima štetne efekte. Neka ispitivanja pokazala su da u nedostatku NK ćelija, trofoblastne ćelije nisu u stanju da dostignu vaskularnost endometrija što dovodi do prekida trudnoće. Ove studije sugerišu da su ćelije uNK kritične za invaziju trofoblasta u maternicu. Prisustvo imunskih ćelija na mestu implantacije nije povezano sa odgovorom na plod već da olakša i zaštititi trudnoću. Dakle, imunski sistem na mestu implantacije nije potisnut, naprotiv, aktivan je, funkcionalan i pažljivo se kontroliše. (15,16)

Definicija trudnoće kao antiinflamatornog stanja bila je s oduševljenjem prihvaćena, a brojna istraživanja pokušala su dokažu i podrže ovu hipotezu. (17, 18) Ova teorija postulira da je trudnoća anti-upalno stanje, a promena vrste proizvedenih citokina dovela bi do pobačaja ili komplikacija u trudnoći. Iako su mnoge studije potvrdile ovu hipotezu, sličan broj studija argumentovao je ovu ideju. Razlog za ove kontradiktorne rezultate nastaje zbog previše pojednostavljena različitih opažanja izvedenih tokom trudnoće. U gore pomenutim studijama trudnoća je procenjena kao pojedinačni događaj, ali u stvarnosti ima tri različite imunološke faze koje karakterišu različiti biološki procesi i zapravo simbolizuju kako se trudnica oseća. Implantacija, placencija i prvo i rano drugo tromesečje trudnoće liče na "otvorenu ranu" koja zahteva snažan upalni odgovor. Tokom ove prve faze, blastocista mora da probije epitelnu sluznicu materice da bi se izvršila implantacija, oštetiti tkivo endometrija da bi se desila njena invazija; nakon čega sledi zamena trofoblasta endotela i vaskularnog glatkog mišića krvnih sudova majke kako bi se obezbedio adekvatni krvotok placente i fetusa. (19) Sve ove aktivnosti stvaraju istinsko „bojno polje“ invazivnih ćelija, odumirujućih ćelija i reparativnih ćelija. Potrebno je upalno okruženje da bi se osigurao adekvatan popravak epitela materice i uklanjanje ćelijskih otpadaka. U međuvremenu, majka se oseća bolesno jer joj se celo telo bori da se prilagodi prisustvu fetusa (pored hormonskih promena i drugih faktora, ovaj upalni odgovor je odgovoran i za „jutarnju mučninu“). Dakle, prvo tromesečje trudnoće je proinflamatorna faza. Druga imunološka faza trudnoće je na mnogo načina optimalno vreme za majku. Ovo je period brzog rasta i razvoja fetusa. Majka, posteljica i plod su simbiotični, a dominantna imunološka karakteristika je indukcija protivupalnog stanja. Žena više ne pati od mučnine i groznice kao u prvoj fazi, delom zato što imunološki odgovor više nije preovlađujuća endokrina karakteristika. Konačno, tokom poslednje imunološke faze trudnoće, fetus je završio svoj razvoj, svi organi su funkcionalni i pripremljeni za spoljni svet. Sada majka treba da rodi dete; ovo se postiže obnovljenom upalom. Rođenje karakteriše priliv imunskih ćelija u miometrijum da bi se pospešila rekurencija upalnog procesa. Ovo proinflamatorno okruženje pospešuje kontrakciju materice, proterivanje bebe i odbacivanje posteljice. Zato se može zaključiti da je trudnoća proinflamatorna i antiinflamatorna stanje, zavisno od stadijuma trudnoće. (20)

Genetički je plod pola majka, pola otac. Iz evolutivne perspektive, izloženost majke očinskim antigenima u plodu je relativno nov problem. Smatra se da inflamacija predstavlja normalan odgovor organizma majke na novonastalu trudnoću i jednu vrstu fiziološke adaptacije. Na to ukazuju i povišene vrednosti reaktanata akutne faze kao što su C-reaktivni protein, ukupan broj leukocita, snižene vrednosti albumina kao i stimulacija aktivacije sistema komplementa, trombocita, faktora koagulacije i markera endotelne aktivacije. Takođe su u normalnoj trudnoći povišene vrednosti IL-6 i tumor nekrotičnog faktora- α (TNF- α). Takođe, postoji sklonost predominacije aktivnosti podgrupe 2 pomoćnih T limfocita (Th2) u odnosu na

podgrupu 1 pomoćnih T limfocita (Th1), što deluje protektivno na održavanje trudnoće. Th2 ćelije imaju sposobnost regulacije i kontrole inflamatornih procesa putem promovisanja humoralnog imuniteta i sinteze Th2 specifičnih citokina-interleukina (IL): IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13. (21) Th1 ćelije imaju sposobnost indukcije inflamatornih procesa tako što promovišu ćelijski posredovani imunitet putem produkcije Th1 specifičnih citokina: IL-2 i interferon gama (IFN- γ) koji su odgovorni za odbacivanje stranog tkiva. Međutim, prethodno izneta hipoteza je samo delimično tačna jer se normalna trudnoća karakteriše niskim stepenom sistemske inflamacije. Inseminacija predstavlja prvo izlaganje ženskog imunskog sistema očinskim aloantigenima. Semena tečnost sadrži estrogen i testosteron, prostaglandine i različite signalne molekule, uključujući IL-8, TGF- β i IFN- γ , kao i bakterijski lipopolisaharid. (22) Stoga tokom trudnoće, majčin imuni sistem mora biti uravnotežen; uspostavlja se održavanje tolerancije na fetalni alograft uz očuvanje urođenih i adaptivnih imunoloških mehanizama za zaštitu od izazova mikroba. (23) Disregulacija imunskih mehanizama sve se više uključuje u patogenezu prevremenog porođaja i druge komplikacije povezane sa trudnoćom. Uočavanje takve disregulacije tokom trudnoće u npr. perifernoj krvi, je od velike kliničke važnosti, jer će omogućiti predviđanje i ublažavanje rizika. Zagovornici teorije o postojanju takozvanog „imunološkog sata“ u trudnoći, smatraju ga ključnim za traženje hronoloških odstupanja povezanih sa patologijama trudnoće, poput prevremenog rođenja. (24) Neki aspekti adaptivnog imuniteta su smanjeni tokom trudnoće, kao što su frekvencija T i B ćelija i sposobnost naivnih CD4+ T ćelija da proizvode T pomoćne ćelije 1 (Th1) i citokine tipa Th2. Suprotno tome, pogoršavaju se specifični urođeni imunski odgovori, poput reakcija na citokine prirodnih ubica (NK), monocita i plazmocitnih dendritičnih ćelija (pDC) kada su stimulisane virusnim česticama. Međutim, ograničeni ćelijski nivo informacija koje se pružaju proteomskim analizama, nedostaci korišćenja izolovanih ćelija uklonjenih iz njihovog prirodnog viševićijskog okruženja i statistička interpretacija visokodimenzionalnih imunoloških mreža do sada su sprečili karakterizaciju hronologije koja stoji u osnovi imunog sistema u trudnoći. Zbog toga se u novijim istraživanjima koristi masena citometrija, analiza koja omogućava istovremeno ispitivanje više puteva signala u različitim podskupovima ćelija koji pokrivaju ceo imunološki sistem, ikoja pruža mogućnosti za opisivanje ljudskog imunološkog sistema. (25) Fenotipske i unutarćelijske promene signalizacije svih glavnih urođenih i adaptivnih tipova imunih ćelija procenjene su kao odgovor na stimulaciju (npr. lipopolisaharidima (LPS), interferonom-alfa (IFN- α), IL-2, IL-6). Studija je izvestila o progresivnom porastu cirkulišuće proizvodnje IL-2 tokom trudnoće, kao i aktiviranju pretvarača signala i aktivatora transkripcije STAT1 i STAT5a signalizacije u odgovoru na IFN- α u ćelijama prirodnih ubica (NK) ili dendritičnim ćelijama (DC) i u CD4+ T ćelijama, respektivno. (26) Aktivnost signala STAT5a u ovima ćelijama progresivno se povećava tokom trudnoće po preciznom rasporedu, dostižući nivoe mnogo veće nego kod

kontrolne grupe žena. STAT5a put je uključen u diferenciraju drugu grupu imunih ćelija, regulatornih T ćelija. Suprotno tome, Toll-like receptor 4 (TLR4) signalni odgovor na LPS u DC podvrstama ublažen je u ranoj trudnoći. Kolektivno, nalazi su doveli do predloga prediktivnog modela međusobno povezanih imunoloških puteva koji prikazuju hronologiju adaptacije majke na trudnoću. Metoda ne samo da je potvrdila različite karakteristike urođenog imunološkog odgovora tokom trudnoće (npr. povećana STAT1 signalizacija), već je ove karakteristike svrstala u kategorije dinamičkih promena koje se dešavaju tokom prilagođavanja imunološkog sistema majke tokom gestacijskog vremenskog perioda. Štaviše, nalazi ove studije pružili su odgovor na enigmnu decidualnog porekla NK ćelija; naime, povećani bazalni cAMP, odgovorni element koji se veže za protein (CREB) koji se ne opaža tokom rane trudnoće može da pruži prednost preživljavanju perifernih NK ćelija, tako da će posle biti dom decidua i doprineti decidualnom NK ćelijskom bazenu. Pored toga, u ovoj studiji su pružena i druga intrigantna otkrića, uključujući i zapažanje da se povećao broj tolerantnih, trudničkih zaštitnih Treg ćelija kao odgovor na povećani nivo cirkulišućih IL-2 koji potiču iz aktiviranih CD4+ T ćelija. Stoga je ovo istraživanje s pravom predložilo postojanje „imunološkog sata“ u trudnoći. (27,28,29)

Zaključak

Generalizacija trudnoće kao stanja opšte supresije imunskog sistema ili povećanog rizika je pogrešna i sprečava određivanje adekvatnih smernica za lečenje trudnica tokom pandemije. Otkriće „imunološkog sata“ u trudnoći sada nudi mogućnost za ispitivanje da li se poremećaj ove hronologije može dijagnostički koristiti za predviđanje komplikacija u trudnoći. U sledećem koraku bi sprovođenje sličnih istraživanja koristeći uzorke krvi žena sa prevremenim porođajem omogućilo potvrdu ove teze.

Literatura

1. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Environmental factors in the preconception and prenatal periods in relation to risk for ASD. In: Volkmar FR, Paul R, Rogers SJ, Pelphrey KA, editors. Handbook of autism and pervasive developmental disorders, fourth edition: assessment, interventions, policy, the future. Fourth ed. Hoboken: Wiley; 2014; 424–56.
2. Hsu P, Nanan RK. Innate and adaptive immune interactions at the fetal maternal interface in healthy human pregnancy and preeclampsia. *Front Immunol*. 2014;5:125.
3. Laloraya M, Padmanabhan AR. Forbearance of the Immune System during Pregnancy: Fetal Parasite Takes an Estrogenic Way *Reproductive Immunol Open Acc* 2016; 1:21.
4. Khan D, Ansar AS. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2016; 6: 635.
5. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG: Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol* 2004; 5:266–271.

6. Mor G, Straszewski-Chavez SL, Abrahams VM: Macrophage-trophoblast interactions. *Methods Mol Med* 2006; 122:149–163.
7. Wicherek L, Basta P, Pitynski K, Marianowski P, Kijowski J, Wiatr J, Majka M: The characterization of the subpopulation of suppressive B7H4(+) macrophages and the subpopulation of CD25(+) CD4(+) and FOXP3(+) regulatory T-cells in decidua during the secretory cycle phase, Arias Stella reaction, and spontaneous abortion – a preliminary report. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61:303–312.
8. Greenwood JD, Minhas K, di Santo JP, Makita M, Kiso Y, Croy BA: Ultrastructural studies of implantation sites from mice deficient in uterine natural killer cells. *Placenta* 2000; 21:693–702.
9. Le Bouteiller P, Piccinni MP: Human NK cells in pregnant uterus: why there? *Am J Reprod Immunol* 2008; 59:401–406.
10. Wegmann T: Fetal protection against abortion: is it immunosuppression or immunostimulation? *Ann Immunol* 1984; 135D:309–312.
11. Szekeres-Bartho J, Wegmann TG: A progesterone dependent immunomodulatory protein alters the Th1 / Th2 balance. *J Reprod Immunol* 1996; 31:81–95.
12. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR: Bidirectional cytokine interactions in the maternal/fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14:353–356.
13. Saito S, Miyazaki S, Sasaki Y: Th1 / Th2 Balance of the Implantation Site in Humans. Georgetown, TX, Landes Bioscience/Springer Science, 2006.
14. Mor G: Pregnancy reconceived. *Nat Hist* 2007; 116:36–41.
15. Mor G, Koga K: Macrophages and pregnancy. *Reprod Sci* 2008; 15:435–436.
16. Mor G, Abrahams V: Immunology of implantation. In *Immunology and Allergy Clinics*, A Arici (ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2002, pp 545–565.
17. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazer M: The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006; 113(Suppl. 3):17–42.
18. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK: Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11:317–326.
19. Romero R: Novel aspects of neutrophil biology in human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53:275.
20. Mor G: Inflammation and pregnancy: the role of toll like receptors in trophoblast-immune interaction. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1127:121–128.
21. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol.* 2013; 94(2):247-57.
22. Robertson SA. Seminal plasma and male factor signalling in the female reproductive tract. *Cell Tissue Res* 2005; 322:43–52.
23. Filipović, I., Filipović, Đ. 2010, "Fetus kao alograft", *Naučni časopis urgentne medicine - Halo* 94, vol. 16, no. 3, pp. 126-130.
24. Prabhu Das M, Bonney E, Caron K, Dey S, Erlebacher A, Fazleabas A, Fisher S, et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: Perspectives and challenges. *Nat. Immunol* 2015; 16, 328–334.
25. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science* 2014; 345, 760–765.
26. Arck PC, Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat. Med* 2013; 99, 548–556.
27. Aghaepour, N. et al. An immune clock of human pregnancy. *Sci. Immunol* 2017; 2: 2946.
28. Kay AW, Fukuyama J, Aziz N, Dekker CL, Mackey S, Swan GE, Davis MM, Holmes S, Blish CA. Enhanced natural killer-cell and T-cell responses to influenza A virus during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2014; 111:14506–14511.
29. Le Gars M, Kay AW, Bayless NL, Aziz N, Dekker CL, Swan GE, Davis MM, Blish CA. Increased proinflammatory responses of monocytes and plasmacytoid dendritic cells to influenza A virus infection during pregnancy. *J Infect Dis* 2016; 214, 1666–1671.

Primljeno/Received: 10.02.2020.

Prihvaćeno/Accepted: 06.03.2020.

Correspondance to:

Milan Lacković

Bolnica za ginekologiju i akušerstvo

KBC »Dr Dragiša Mišović«, Beograd, Srbija

e-mail: lackovic011@gmail.com

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Značaj postdiplomske edukacije zdravstvenih saradnika

The importance of postgraduate education of health care associates

Jasmina Milošević

Bolnica za dečije plućne bolesti i tuberkulozu, KBC „Dr Dragiša Mišović“, Beograd, Srbija

Sažetak Za poboljšanje kvaliteta zdravstvene zaštite dece i uspostavljanje najvišeg mogućeg standarda zdravlja izuzetno je važno sprovođenje kontinuirane edukacije svih zaposlenih koji učestvuju u procesu pružanja specifičnih zdravstvenih usluga najmlađoj populaciji. Cilj ovog rada je da se pregledom i analizom evidentnih činjenica i literature utvrdi stanje u oblasti edukacije defektologa, zdravstvenih saradnika i steknu saznanja koja mogu biti relevantna za kreiranje i primenu odgovarajućih programa njihove permanentne postdiplomske edukacije. U ovom kvalitativnom istraživanju korišćen je postupak analize stanja u Republici Srbiji povodom organizovanja specijalističkih studija namenjenih zdravstvenim saradnicima koji zajedno sa zdravstvenim radnicima obavljaju specifične poslove u oblasti zdravstva. Kao polazna osnova poslužila je informacija o veoma malom broju postdiplomskih edukativnih programa za defektologe koji rade u sistemu zdravstvene zaštite. Na osnovu podataka izloženih u ovom radu može se zaključiti da je u najboljem interesu dece-pacijenata aspekt ostvarivanja najkvalitetnije zdravstvene zaštite neophodna kontinuirana, planska edukacija zdravstvenih profesionalaca i holistički pristup u sveobuhvatnoj prevenciji i ranoj intervenciji u skladu sa dobrom kliničkom praksom i najsavremenijim dostignućima iz ove oblasti kod nas i u svetu. Važno je naglasiti potrebu zaojačavanjem sistema prevencije i organizovanjem tematskih, uže stručnih programa za defektologe koji rade u zdravstvu, te da je specijalizacija rane intervencije u detinjstvu primer dobre prakse, a ovaj pregledni rad jedan od načina da se informacije jasno i nedvosmisleno prenesu stručnoj i široj javnosti.

Ključne reči: edukacija, defektolog, prevencija

Summary In order to improve the quality of health care for children and to establish the highest possible standard of health, it is extremely important to carry out continuous education of all employees who participate in the process of providing specific health services to the youngest population. The aim of this paper is to review and analyze the evident facts and literature to determine the state of education of defectologists, health care assistants and to acquire knowledge that may be relevant for the creation and implementation of appropriate programs for their continuing postgraduate education. In this qualitative research, the procedure of analysis of the situation in the Republic of Serbia was used in connection with the organization of specialist studies intended for health associates who, together with health workers, perform specific tasks in the field of health. The starting point was information on a very small number of postgraduate educational programs for health care assistants working in the health care system. Based on the data presented in this paper, it can be concluded that it is in the best interests of the patients-patients that a high-quality health care system requires continuous, planned education of healthcare professionals and a holistic approach to comprehensive prevention and early intervention in accordance with good clinical practice and state-of-the-art achievements. These areas in our country and in the world. It is important to emphasize the need to strengthen the prevention system and organize thematic, narrower professional programs for health care defectologists, and that the specialization of Early Childhood Intervention is an example of good practice, and this review is one way to convey information clearly and unequivocally to expert and to the general public.

Keywords: education, health care teachers, prevention

Uvod

Zdravstveni radnici i zdravstveni saradnici imaju pravo i dužnost da se stručno usavršavaju i prate razvoj medicinskih i drugih odgovarajućih nauka u cilju unapređenja kvaliteta svoga rada.

Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu organizovane su za defektologe svih usmerenja

Specijalističke akademske studije drugog stepena koje traju 1 godinu (dva semestra), sa 60 ESPB bodova a nakon završetka stiče se naziv specijalista defektologije (1). Osnovni cilj studija, prema principima dobre naučne i kliničke prakse, je osposobljavanje defektologa za primenu naučnih i stručnih dostignuća u prevenciji, detekciji, dijagnostici i

tretmanu dece sa smetnjama u razvoju, invaliditetom, dece sa neurorazvojnim faktorima rizika ili rizikom za njihov nastanak, za primenu različitih podsticajnih metoda za detetov razvoj, kao i za savetodavni rad sa porodicom. Važnost ranog razvoja dece jasno je istaknuta i u Konvenciji o pravima deteta (2). Ulaganje u decu je najefikasnija strategija za osiguranje zdravog društva (3).

Kompetencije specijaliste defektologanakon završetka studijskog programa

Diplomirani studenti specijalističkih akademskih studija Rane intervencije u detinjstvu osposobljeni su za rad u porodici, stiču i usavršavaju mnoge veštine i znanja za obavljanje specifičnih poslova u pedijatrijskim službama, na odeljenjima neonatologije, u razvojnim savetovaništima, rehabilitacionim centrima u sistemu zdravstvene i socijalne zaštite, centrima za ranu intervenciju, kao i u svim okruženjima gde se deca sa neurorazvojnim faktorima rizika, smetnjama u razvoju i invaliditetom uključuju u savetodavni rad i tretmane (1). Studenti tokom studijskog programa stiču i produbljuju znanja iz medicinskih i psiholoških nauka i uže stručnih nauka specijalne edukacije i rehabilitacije. Zdravstveni sistem je edukacijom kadra za programe ranog razvoja dece i redovnim kontaktima kroz primarnu zdravstvenu zaštitu u poziciji da blagovremeno otkrije razvojna odstupanja, obezbedi podršku i predloži individualni plan rane intervencije za svako dete i njegovu porodicu. Stvaranje optimalnih uslova za zdravo odrastanje dece zahteva razvoj mreže sveobuhvatnih, visoko kvalitetnih zdravstvenih usluga i kontinuiranu edukaciju zdravstvenih profesionalaca (4).

Stanje u Republici Srbiji

Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Srbije u članu 151 daje definiciju zdravstvenog saradnika: „zdravstveni saradnik je lice koje nema stečeno srednje obrazovanje zdravstvene struke, odnosno visoko obrazovanje zdravstvene struke, a koje učestvuje u obavljanju određenih poslova zdravstvene zaštite (prevencije, dijagnostike, terapije i rehabilitacije) u zdravstvenoj ustanovi, odnosno privatnoj praksi“ (5). Položaj defektologa, zdravstvenih saradnika u sistemu zdravstvene zaštite je neadekvatan. Ovi profesionalci koji obavljaju poslove u okviru zdravstve zaštite Republike Srbije nemaju licence za rad, ukinut im je pripravnički staž. Prema podacima iz 2018. godine broj zdravstvenih saradnika je 1572 (6). U zdravstvenoj delatnosti stručno usavršavanje obavlja se u skladu sa Posebnim kolektivnim ugovorom (PKU) za zdravstvene ustanove čiji je osnivač Republika Srbija, autonomna pokrajina i jedinica lokalne samouprave, u kome se u članu 25 navodi da je poslodavac u obavezi da zdravstvenom radniku i zdravstvenom saradniku omogući stručno usavršavanje u vezi sa sticanjem adekvatnih znanja i veština a odnosi se na specijalizacije i uže specijalizacije, kao i kontinuiranu medicinsku edukaciju (7). Prema definiciji SZO, priroda poslova u zdravstvu podrazumeva timski rad, visoko stručno znanje i veliko iskustvo svih zaposlenih različitih profila, počevši od lekara i medicinskih sestara-tehničara, do

defektologa, specijalnih pedagoga, psihologa, socijalnih radnika i drugih stručnjaka. Stručno osposobljavanje i usavršavanje zdravstvenih saradnika treba da bude organizovano na svim nivoima zdravstvene delatnosti (8). Defektolozi se obrazuju na Fakultetu za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju Univerziteta u Beogradu na osnovnim, master i doktorskim akademskim studijama iz defektologije, logopedije i specijalne edukacije i rehabilitacije osoba sa teškoćama u mentalnom razvoju (9). Takođe, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu realizuju se osnovne akademske studije specijalne edukacije i rehabilitacije koje traju 4 godine i obuhvataju 8 semestara nastave koja se izvodi kroz 3 modula: inkluzivno obrazovanje, višestruka ometenost i logopedija (10). Specijalističke akademske studije Rane intervencije u detinjstvu organizovane su jedino na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu.

Rad u pedijatriji je visoko zahtevan, neophodna je primena vrlo specifičnih znanja i veština u pružanju zdravstvene zaštite svakom detetu. Položaj dece sa posebnim potrebama u društvu zahteva ranu intervenciju i timski rad sa jasno definisanim ciljevima i dugotrajni psiho-terapijski individualni tretman koji se može modifikovati u zavisnosti od detetovih potreba i sposobnosti (11). Zdravstvene usluge u pedijatriji moraju biti visokokvalitetne, u skladu sa dobrom kliničkom praksom i najsavremenijim dostignućima iz ove oblasti kod nas i u svetu.

Položaj defektologa u okruženju

U Republici Hrvatskoj Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu jedina je visokoškolska institucija koja organizuje studijske programe logopedije, edukacijske rehabilitacije i socijalne pedagogije i razvija naučno-istraživački i visokostručni rad u tim područjima (12). Na Edukacijsko-rehabilitacijskom fakultetu u Tuzli obrazuju se stručnjaci za rad sa osobama sa posebnim potrebama, razvojnim teškoćama, teškoćama u komunikaciji i socijalnoj integraciji (13). U Republici Makedoniji na Filozofskom fakultetu Univerziteta „Sveti Kiril i Metodij“ u Skoplju postoji studijski program Defektologija, Specijalna edukacija i rehabilitacija (14). U Crnoj Gori ne postoji fakultet za obrazovanje ovog kadra dok se u Sloveniji na Pedagoškom fakultetu Univerziteta u Ljubljani, ovi stručnjaci obrazuju na odeljenju za specijalnu i rehabilitacionu pedagogiju.

U savremenim naučnim i stručnim krugovima u najvećem broju razvijenih zemalja u Evropi i Americi, prevladava uverenje da je visokoškolsko obrazovanje defektologa u savremenim uslovima neophodno, ali kada je reč o savremenom konceptu obrazovanja defektologa u našoj sredini ostaje mnogo nedoumica (15).

U saglasnosti sa Konvencijom UN o pravima dece u sistemu zdravstvene zaštite moraju se sprovesti intenzivnije obuke profesionalaca za komunikacijske veštine u pedijatriji i primenjivati odgovarajuća interdisciplinarna rešenja (16). Visokokvalitetne zdravstvene usluge i korišćenje savremenih metoda i tehnologija zahtevaju kontinuiranu obnovu znanja i veština svih koji rade sa decom. Ključnu ulogu u zaštiti zdravlja ima zdravstveni sektor, ali na

osnovne odrednice zdravlja dece značajno deluju i drugi sektori kroz multidisciplinarnu aktivnost (17).

Zaključak sa preporukama

Edukacija stručnjaka i investicija u visoko kvalitetne programe ranog razvoja dece mogu značajno da unaprede višesektorske intervencije u najboljem interesu svakog deteta, njegove porodice i društva u celini. Unapređenje zdravlja dece podrazumeva dostupnu i kvalitetnu prenatalnu zaštitu, emocionalnu bliskost majke i deteta od rođenja, blagovremenu imunizaciju, postojanje savetodavnih aktivnosti u okviru pedijatrijskih usluga za optimalnu stimulaciju razvojadece.

Potrebno je obezbediti kompetentne i visoko stručne profesionalce koji će pored pedijataru u kontinuitetu učestvovati u procesu primene ranih intervencija, adekvatnom monitoringu i biti dostupan pružalac specifičnih zdravstvenih usluga. Porodicama sa decom sa teškoćama u razvoju potrebna je jedinstvena procena funkcionalnosti deteta podrazumevajući svakodnevne aktivnosti i život u njihovom prirodnom okruženju. Važno je uvesti mehanizme na lokalnom i nacionalnom nivou za koordinaciju programa rane intervencije i obezbediti zakonodavne okvire koji uključuju sve resore i stručnjake. Detetu treba obezbediti dobrobit i benefit kroz holistički pristup i jačanje roditeljskih znanja i veština. Nedovoljan broj edukovanih kadrova za primenu programa rane intervencije zahteva unapređenje daljeg razvoja, proširenje programa rane intervencije i uključivanje specijalista defektologije u stručne timove. Smatram da će postdiplomske edukacije zdravstvenih saradnika kroz adekvatnu primenu stečenih znanja i veština dati poseban doprinos zdravstvenoj zaštiti svakog deteta.

Literatura

1. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 2020 [februar 2020]. Dostupno na <http://www.mf.uns.ac.rs/specraneint.php>
2. Zakon o ratifikaciji Konvencije Ujedinjenih nacija o pravima deteta, Službeni list SFRJ – Međunarodni ugovori, br. 15/90 i Službeni list SRJ – Međunarodni ugovori, br. 4/96 i 2/97
3. Milošević J, Todorović J. Unapređenje prava dece u hospitalnim uslovima. Zbornik apstrakata, VI godišnji kongres Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije sa međunarodnim učešćem; 12 - 14. april 2019, Beograd, Srbija (str. 63). Niš: Nais-Print, 2019
4. Milošević J, Todorović J, Ostojić O. Prava dece na sveobuhvatnu zdravstvenu zaštitu u Republici Srbiji. Socijalna misao. 2019; 97(2): 41-52.
5. Zakon o zdravstvenoj zaštiti, Službeni glasnik RS, br. 25/2019.
6. Institut za javno zdravlje Srbije. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2018. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije; 2019
7. Posebni kolektivni ugovor za zdravstvene ustanove čiji je osnivač Republika Srbija, autonomna pokrajina i jedinica lokalne samouprave, Službeni glasnik RS, br. 106/2018
8. Milošević J, Stamenković A. Procedura za rad defektologa-specijalnog pedagoga u zdravstvu. Zbornik rezimea stručno-naučnog seminara sa međunarodnim učešćem „Dani defektologa Srbije 2014“ (str. 73). Beograd: Društvo defektologa Srbije, 2014
9. Univerzitet u Beogradu, FASPER, 2020 [februar 2020]. Dostupno na <http://www.fasper.bg.ac.rs/studije-osnovne.html>
10. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 2020 [februar 2020]. Dostupno na <http://www.mf.uns.ac.rs/ser.php>
11. Milošević J, Živković Z, Stjepanović M. Značaj rane dijagnostike i pružanje sveobuhvatne podrške i pomoći detetu sa posebnim potrebama i njegovoj porodici-prikaz slučaja. Zbornik apstrakata, Četvrti godišnji kongres Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije (UPPS) sa međunarodnim učešćem: Prevencija u pedijatriji – osnov zdravlja i blagostanja; 07-09.04.2017; Novi Sad, Srbija (str 86). Niš: „Educo Events“ i Udruženje za preventivnu pedijatriju Srbije, 2017.
12. Sveučilište u Zagrebu, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet, 2020 [februar 2020]. Dostupno na <https://www.erf.unizg.hr/hr/o-nama/misija-i-vizija>
13. Univerzitet u Tuzli, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet, 2020 [februar 2020]. Dostupno na <http://erf.untz.ba/web>
14. Univerzitet „Sv. Kiril i Metodij“, Filozofski fakultet, 2020 [februar 2020]. Dostupno na http://www.fzf.ukim.edu.mk/page/programs/post/defektologija_35
15. Nedović G, Ilić-Stošović D, Rapaić D. Profesionalne kompetencije specijalnog edukatora i rehabilitatora. Specijalna edukacija i rehabilitacija. 2009;1-2: 157-167.
16. Streuli J.C, Michel M., Vayena E. Children's rights in pediatrics. European Journal of Pediatrics 2011; 170(1): 9–14.
17. Milošević J, Todorović J. Uloga defektologa-specijalnog pedagoga u savetodavnom radu sa decom obolelom od astme i njihovim roditeljima. Zbornik apstrakata, Treći godišnji kongres Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije (UPPS) sa međunarodnim učešćem: Prevencija u pedijatriji-osnov za zdrav život i dugovečnost, 15–17.04.2016. (str. 145), Beograd, Srbija. Niš: Udruženje za preventivnu pedijatriju Srbije, 2016

Primljeno/Received: 20.02.2020.

Prihvaćeno/Accepted: 01.03.2020.

Correspondance to:

Mr sci. Jasmina Milošević
11000 Beograd, Heroja Milana Tepica 1
Tel. 064 616 5542
Fax. 011 2663 752
e-mail: djina777@gmail.com

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Prijem i zbrinjavanje dece obolele od morbila – uloga zdravstvenih radnika u prevenciji
Procedure and care of children suffering measles – role of health care professionals in prevention

Mira Stjepanović

Dečja bolnica za plućne bolesti tuberkulozu, KBC "Dr Dragiša Mišović", Beograd

Sažetak Morbili, male boginje, ospice (latinski *morbili* - „mala bolest“) je virusno, veoma zarazno oboljenje iz grupe osipnih groznica, koje uglavnom pogađa decu. Prouzrokovatelj je virus. Izvor infekcije za male boginje je obolela osoba. Zaraznost : 2-4 dana pre i 4 dana posle izbijanja ospe. Inkubacija kod morbila iznosi 10-11 dana i bez ikakvih je simptoma. Dijagnoza morbila se postavlja na osnovu kliničke slike i otkrivanje antitela u krvi. Specifična terapija morbila ne postoji. Pojava ove bolesti i komplikacije (upala pluća i mozga) mogu se sprečiti vakcinacijom dece od 12 meseci starosti. U toku akutnog stadijuma dete treba izolovati, poželjno je da nosi zaštitnu masku. Zdravstveni radnici u kontaktu sa morbilima treba da nose zaštitnu opremu. Striktno primenjivati standardne mere predostrožnosti, posebno higijenu ruku. Osoblje koje neguje decu obolelu od morbila treba da bude zaštićeno od morbila (preležani morbili ili vakcinacija). Imunizacija, pravovremena dijagnoza i nadzor bolesti su glavni činioci za efikasnu kontrolu morbila.

Cljučne reči: morbili, imunizacija, mere prevencije

Summary Morbili, measles (lat. *morbili* - „small illness“) is viral, contagious disease, mainly occurs in childhood. The way of transmission is sick person. The infective period is 2-4 days before and 4 days after the rash occurs. The incubation period is 10-11 days with nos symptoms. Diagnosis is established upon typical clinical features, while antibodies reveal the late phase of infection. Specific therapy does not exist. The occurrence of disease and potential complications (pneumonia and encephalitis) could be prevented by vaccination in the second year of life. During the acute phase of illness the isolation of sick child is highly recommended. Health professionals should be protected if necessary to get in contact with sick child. Immunisation, early stage diagnosis and preventive measures with sick person and environment present the main rules for effective illness control.

Key words: measles, immunization, prevention

Uvod

Morbili, male boginje, ospice (lat. *morbili* - „mala bolest“) je virusno, veoma zarazno oboljenje iz grupe osipnih groznica, koje uglavnom pogađa decu. Izvor infekcije za male boginje je obolela osoba. Zaraznost : 2-4 dana pre i 4 dana posle izbijanja ospe.

Put širenja:

- putem kapljica (kašljanje, kihanje)
- putem vazduha (virus ostaje na vazduhu i na površinama još 2h pošto inficirana osoba napusti prostoriju)
- direktnim kontaktom sa nazofaringealnim sekretima (sputum, saliva, nazalni sekret)
- indirektnim kontaktom ređe sa predmetima sveže kontaminiranim nazofaringealnim sekretima.

Kontagioznost: jedna od najkontagioznijih bolesti. Iz tog razloga, svaki slučaj malih boginja u zdravstvenim

ustanovama može dovesti do nazokomijalne transmisije obolenja

Inkubacija kod morbila iznosi 10-11 dana i bez ikakvih je simptoma.

Klinička slika bolesti protiče kroz tri stadijuma a u nekim slučajevima može se okončati i komplikacijama kao što su zapaljenje uha, pluća i mozga.

Stadijumi bolesti

Prodromalni, kataralni stadijum

Traje 3-4 dana i odlikuje se postepenim početkom sa kataralnim promenama na sluzokoži vežnjače, nosa i nižih delova disajnih puteva (teško razlikovati od prehlade).

Prvi simptomi su; temperatura, malaksalost, umor, neraspoloženje, gubitak apetita često praćen povraćanjem i

prolivom. Učestalo povraćanje ponekad je praćeno jakim bolovima u trbuhu, najčešće u predelu slepog creva („pseudoapendicitis“).

Pri kraju kataralnog stadijuma razvijaju se i specifični znaci bolesti, Koplikove mrlje (36h pre pojave ospe, održavaju se 11-24h), lokalizovane na bukalnoj sluzokoži usta i imaju izgled prosutog griza po hiperemičnoj sluzokoži.

Lice obolele osobe je podbulo, „nečisto“, sivocrvene boje, sa mutnim i suznim očima. Nije prisutna osipa po koži, ali se na mekom nepcu može videti enantem.

Osipni stadijum

Ospa je vodeći klinički simptom, javlja se najpre na koži glave iza ušiju, a zatim zahvata kožu lica i vrata, širi se prema donjim delovima tela. Ospa je makulopapulozna, izbija 2 - 3 dana, a između ospe vidi se nepromenjena koža. Kod bolesnika subjektivne smetnje popuštaju sa pojavom ospe, a Koplikove mrlje iščezavaju (ponekad i pre izbivanja ospe). Ospa se povlači istim redom kojim je izbijala.

Bolesnik ima visoku temperaturu (39°C do 40°C), oči su suzne sa izraženim konjuktivitisom. Lice je zažareno, a njegov izgled se opisuje kao „plaćna maska“.

Na kraju ovog stadijuma petog ili šestog dana nastupa povlačenje simptoma bolesti i postepeni pad temperature

Stadijum ljuštenja i rekonvalescencije

Traje 4-5 dana i karakteriše se povlačenjem ospe i poboljšanjem opšteg stanja bolesnika.

Morbili ukupno traju oko 2 nedelje, ali se stadijum rekonvalescencije može produžiti i na nekoliko nedelja.

Dijagnoza morbila se postavlja na osnovu kliničke slike i otkrivanjem antitela u krvi. Specifična terapija morbila ne postoji. Njena pojava i komplikacije (upala pluća i mozga) mogu se sprečiti vakcinacijom dece od 12 meseci starosti, zahvaljujući kojoj je veliki broj slučajeva u prošlosti značajno smanjen. U većini zemalja bolest podleže obaveznom prijavljivanju.

Prijem i zbrinjavanje dece obolele od morbila

Dete sa respiratornim simptomima, temperaturom, ospom treba što pre pregledati u cilju postavljanja dijagnoze, da bi se izbegao duži kontakt sa drugim bolesnicima ili osobljem (odvojiti 1m obolelog od drugih pacijenata).

Neophodno je odvojiti dete u izolaciju i ograničiti mu kretanje, a kada treba da izađe iz izolacije, mora nositi hiruršku masku.

Ukoliko je potrebna hospitalizacija, obavestiti odeljenje kako bi se pravovremeno pripremila soba za izolaciju.

Pre ulaska na pregled zdravstveni radnici (lekar, ms) treba da stave partikularnu masku, rukavice i da nose zaštitni mantil.

Na ulazu u zdravstvenu ustanovu postaviti vidljiva upozorenja o respiratornoj higijeni, a u čekaonici ambulante obezbediti maske i sredstva za higijenu ruku.

Bolničko odeljenje - mere izolacije:

Dete izolovati u zasebnoj sobi sa mokrim čvorom od pojave simptoma bolesti, do 4 dana posle izbivanja ospe (imunodeficientne pacijente izolovati do prestanka simptoma bolesti). Soba za izolaciju treba da bude u izdvojenom delu odeljenja ili na kraju hodnika. Vrata sobe držati zatvorena. Sobu više puta tokom dana provetravati.

Ograničiti kretanje bolesniku, ako treba izlazak iz sobe za izolaciju, dete treba da nosi hiruršku masku.

Zdravstveni radnici u kontaktu sa morbilima treba da nose zaštitnu opremu.

Striktno primenjivati standardne mere predostrožnosti, posebno higijenu ruku.

Osoblje koje neguje decu obolelu od morbila treba da bude imuno na morbile (preležani morbili ili vakcinacija).

Mere predostrožnosti

- Higijena ruku
- Nošenje rukavica
- Nošenje maske, zaštite za oči, nos i usta
- Nošenje zaštitnog mantila
- Prevencija uboda iglom i oštrim predmetima
- Respiratorna higijena
- Čišćenje i dezinfekcija svih površina
- Postupci sa vešom
- Bezbedno odlaganje medicinskog otpada
- Postupci sa medicinskom opremom

Tretman deteta

Lečenje je simptomatsko, primenjuju se antipiretici kod febrilnosti, inhalacije za nadražajni kašalj, terapija se može dopuniti parenteralnim rastvorima (proliv i povraćanje) i antibioticima kod sekundarne infekcije (otitis, pneumonija).

Ishrana bolesnika mora biti kvalitetna i kvantitativno zadovoljavajuća, sa lako svarljivim namirnicama i dovoljnim količinama vitamina, mlečnih napitaka, tečnosti.

Prevencija

Jedna od najpouzdanijih mera prevencije protiv morbila je imunizacija. Prema podacima SZO morbili su jedan od vodećih uzroka smrtnosti dece (mlađe od pet godina) u svetu, koja se može efikasno sprečiti vakcinom koja je dostupna već više od 40 godina.

Nakon uvođenja vakcine protiv morbila (malih boginja) u Srbiji 1971, obolevanje se javljalo u epidemijskoj formi na svakih 3-5 godina, ali sa višestuko manjim brojem obolelih u odnosu na period pre uvođenja vakcine.

Strategijskim planom Evropskog regiona SZO za period 2005-2010, predviđena je eliminacija morbila u Evropi. Na osnovu plana SZO usvojen je i *Plan aktivnosti za eliminaciju morbila u Republici Srbiji* koji je težišno usmeren na:

1. Dostizanje i održavanje visokog nivoa obuhvata ($\geq 95\%$) sa dve doze MMR vakcine (vakcina protiv morbila, rubele i parotitisa);
2. Obezbeđivanje dopunske imunizacije MMR vakcinom za populaciju osetljivu na morbile (osoba koje su iz bilo kog razloga propuštene da se vakcinišu / revakcinišu);
3. Uspostavljanje i održavanje sistema aktivnog nadzora sa istraživanjem i laboratorijskim ispitivanjem svakog suspektog slučaja morbila;
4. Povratno informisanje zdravstvenih radnika i javnosti o koristi i rizicima koji se odnose na vakcinaciju protiv morbila."

Vakcinacija i revakcinacija protiv morbila u Republici Srbiji vrši se kombinovanom živom, atenuisanom MMR vakcinom (morbili, veliki kašalj, rubeola) kontinuirano u skladu sa *Pravilnikom o imunizaciji i načinu zaštite lekovima Srbije* - dece od navršenih 12 meseci života i revakcinacijom prethodno vakcinisane dece do navršenih sedam godina života.

Svu deca uzrasta od navršenih 12 meseci života do navršenih 14 godina života koja su nevakcinisane i nepotpuno vakcinisane moraju se vakcinisati, odnosno revakcinisati.

Minimalni razmak između dve doze vakcine može biti četiri nedelje.

Imunski status zdravstvenog osoblja

Osoblje koje neguje bolesnika sa sumnjom ili dijagnozom malih boginja treba da bude imuno na morbile i da:

- a) Ima pisani dokaz da je primilo dve doze žive atenuisane vaccine u drugoj godini života i sedmoj godini života, ili
- b) Ima laboratorijsku potvrdu imuniteta (nalaz specifičnih IgG antitela).

Zdravstveni radnik koji je primio jednu dozu vakcine, a nema laboratorijski potvrđen imunitet, treba da bude vakcinisan jednom dozom MMR vakcine.

Vakcinacija zdravstvenog osoblja

U cilju prevencije širenja malih boginja, zauški i crvenike, u toku zapošljavanja zdravstvenih radnika, potrebno ih je testirati na postojanje imuniteta za navedene bolesti ELIZA test za specifične IgG. Zdravstveni radnici koji su već zaposleni u zdravstvenim ustanovama i ustanovama socijalne zaštite sa zdravstvenom delatnošću, bez obzira na godinu rođenja, koji nemaju dokumentaciju da su primili dve doze vakcije (vakcinacija nakon prve godine života i revakcinacija do 7. godine), ili nemaju laboratorijsku potvrdu imuniteta (nalaz specifičnih IgG antitela), treba da budu

vakcinisani sa dve doze vakcine MMR. Zdravstveni radnici koji imaju potvrdu da su primili jednu dozu vakcine, a testiranjem nisu detektovana antitela, treba da prime jednu dozu MMR vakcine.

Zaključak

Morbili su i dalje u grupi najznačajnijih infektivnih bolesti, u oko 5% slučajeva su uzrok smrtnosti kod dece. Stopa vakcinacije je niža zbog straha da vakcina ima veze sa zapaljenskim oboljenjem creva i autizmom. Imunizacija, pravovremena dijagnoza i nadzor bolesti su glavni činioci za efikasnu kontrolu morbila.

Literatura

1. CDC. Measles. Centers for diseases control and prevention, Atlanta. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>
2. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Dostupno na: <http://www.Cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007>
3. Advisory Committee Statement. Guidelines for the prevention and control of measles outbreaks in Canada. Canada Communicable Disease report CDR 2013; 39(3):1-52.
4. Public Health England, Departement of Health: Immunization of healthcare and laboratory staff; chapter 12. In: Green book : Immunization against infectious disease. London, 2013. Dostupno na: <https://www.gov.uk/government/publications/immunisation-of-healthcare-and-laboratory-staff-the-green-book-chapter-12>
5. Western Health and Social Care Trust. Policy for the Prevention and Control of Measles, 2011. Dostupno na: http://www.westwtrtrust.hscni.net/pdf/Prevention_and_Control_of_Measles_Policy.

Primljeno/Received: 08.02.2020.

Prihvaćeno/Accepted: 04.03.2020.

Correspondance to:

vsms Mira Stjepanović
Dečja bolnica za plućne bolesti tuberkulozu
KBC "Dr Dragiša Mišović", Beograd, Srbija
E mail: mira.stjepanovic1@gmail.com

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

What is Physician's Experience on Managing Infant's Colic with Probiotics?

Šta nam poručuje iskustvo lekara o tretmanu infantilnih kolika probioticima?

Olivera Ostojić¹, Ivana Filipović², Milan Lacković², Jasmina Jocić-Stojanović¹

¹Children's Hospital for Lung Diseases and Tb, MC Dr Dragiša Mišović, Belgrade, Serbia

²Hospital for Gynecology and Obstetrics, MC Dr Dragiša Mišović, Belgrade, Serbia

Summary Diagnosis of infant's colic is based on Wessel's rule of three: crying more than 3 hours, at least 3 days a week, for more than 3 weeks. It is described as paroxysmal crying accompanied by leg flexion and gas passing. Apart of proper advise, education and support to mother, parents and caregivers, probiotics are the only products confirmed to have positive effect on colic.
Material and methods: The "Crying and colic" survey was conducted in order to review physician's attitudes towards the management of infant's colic with LGG probiotic strain.
Results: We analysed a total of 778 completed surveys from numerous Serbian regions. For all infants with diagnosed or suspected colic 7 drops of Lactobacillus rhamnosus strain was advised. In almost all cases (98.7%) the improvement of symptoms within first five days of treatment was noticed followed by further improvement during consecutive 30 days during Lactobacillus rhamnosus administration.
Conclusion: A positive effect of LGG within the first few days of administration was registered. It is highly recommended to continue for at least 14 days after cessation of problems. Upon reaching a good therapeutic response within first month, it is advised to continue the administration for another two months.

Key words: infant colics, crying, probiotics

Sadržaj Infantilne kolike se najčešće dijagnostikuju pomoću Wesselovog pravila trojke: plač više od 3 sata, najmanje 3 dana nedeljno, duže od 3 nedelje. Infantilne kolike se mogu opisati kao paroksizmalni plač koji je praćen grimasiranjem lica, fleksijom nogu i gasovima. Probiotici su jedini lekovi koji mogu biti korisni za tretiranje kolika.
Materijal i metode: Istraživanje „Plakanje i kolike“ sprovedeno je sa ciljem analiziranja stava lekara prema tretiranju infantilnih kolika probiotskim sojem Lactobacillus rhamnosus (LGG).
Rezultati: Analizirali smo ukupno 778 popunjenih anketa iz brojnih srpskih regiona. Za svu decu sa dijagnostikovanim ili sumnjama na kolike savetovano je 7 kapi soja Lactobacillus rhamnosus. U skoro svim slučajevima (98,7%) lekari su primetili poboljšanje u prvih pet dana lečenja uz dodatno poboljšanje u periodu praćenja od 30 dana dok su koristili Lactobacillus rhamnosus.
Zaključak: Definitivno je pokazan pozitivan efekat LGG-a u prvih nekoliko dana primene, kao i preporuka da se nastavi primena najmanje 14 dana nakon prestanka problema. Nakon postizanja dobrog terapijskog odgovora u prvom mesecu, najbolje je nastaviti sa primenom probiotika još dva meseca.

Ključne reči: kolike, novorođenčad, plač, probiotici

Introduction

Infant crying is one of the most disturbing conditions for parents. It is one of the most common reasons for pediatric consultations. The most important patterns of crying are timing, duration, frequency, intensity and variability. Preterm infants cry less than term infants until they reach the 40 weeks gestational age. On the other side they trend to cry more until they reached 6 weeks of corrected gestational age mostly due to different underlining medical conditions such as visual impairment, bronchopulmonary dysplasia and feeding disorders. Frequency of crying is less variable.

The average frequency of combined crying and fussing is around 10 episodes in 24 hours. Crying are mostly presented in the late afternoon. The intensity of crying can be described from fussing to screaming. An intense crying (pitch or loudness) is often a very disturbing for parents or caregivers and usually they trend to seek medical help. Sometimes it is very difficult to distinguish pain crying from hunger crying. (1)

Colic is traditionally defined by the Wessel's criteria of crying or fussing more than three hours of the day for more than

three days of the week. (2) The new Rome IV criteria define it as 'recurrent and prolonged periods of infant crying, fussing or irritability reported by caregivers that occur without obvious cause and cannot be prevented or resolved. The biggest limitation of this definition is the lack of specificity of word crying and the necessity to wait for 3 weeks to make diagnosis. Colic crying can be described as paroxysmal crying that accompanied with facial grimacing, leg flexion and passing flatus. (3)

Guidance and Management of infant's colic

The management of infant's colic begins with the education and demystification. The role of physicians is to educate parents about the normal pattern of infant crying and to provide them with the information regarding atypical crying that require further medical attention (4,5).

There are several strategies for colic management. Techniques for calming infants include: Dr. Harvey Karp's "5Ss": swaddling, side or stomach holding, soothing noise, shushing or slow rhythmic movements and sucking on a pacifier. Health care providers are supposed to encourage and support parents particularly to advise them against harmful methods to soothe an infant such as placing infant on a vibrating clothes dryer. Parents should be well educated and warned about the danger of shaking baby syndrome. (6)

Phenobarbital, diphenhydramine, alcohol, simethicone, dicyclomine and lactase have not been shown to be benefit and may cause serious side effects. As well as alternative treatments such as: camomile, fennel, vervain, licorice and balm mint teas have not been approved for use in infants due to severe side effects that can cause such as hyponatremia and anemia.

Dairy changes are not effective only in the case of suspected cow's milk protein allergy/or intolerance or lactase deficiency when a hypoallergenic diet of the nursing mother is recommended (level A) and for infants who are not breast-feeding to switch to extensive hydrolysates (level A). (7)

Some results showed that a disorder at the level of the axis of the microbiome of the gastrointestinal tract -central nervous system can be a very important in the pathophysiology of infant's colics. (8,9)

According to the recent studies probiotics are the only products that can be useful for treating colic accompanied with the improvement of feeding measures, avoiding excessive caffeine and alcohol on nursing mothers, ensuring adequate yet not excessive bottle nipple flow and cautioning against overfeeding. (10)

Lactobacillus reuteri and *Lactobacillus rhamnosus* are two strains that have been mostly studied for treatment of infant's colic. Results from those studies showed that *Lactobacillus reuteri* can be recommended for treating infant's colic with level B. Some randomized study it is showed that the combination of probiotic cultures of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus reuteri* had a beneficial effect on infantile colic in terms of reducing the intensity and length of the weeping. (9,10)

Ong's Cochrane Data Base systematic review of the literature has not shown that probiotics are effective in combating infantile colic, but certainly their use can reduce the length and intensity of crying. (11)

Material and methods: The "Crying and colic" survey was conducted in order to define physician's attitudes towards the management of infant's colic with LGG probiotic strain. The survey was anonymous and voluntary. A questionnaire was constructed in two parts: physician's characteristics: age, gender, location, profession, specialty, years in clinical practice, approximate number of infants evaluated per day. The second part was related to patient's characteristics : average age, gender, management of colic, effects of the treatment. The results were reported.

Results

We analysed a total of 778 completed questionnaires from various regions across Serbia. Almost all participants (87%) were pediatricians, mostly female and predominantly above 45 years of age. The great number of physicians were employed in public primary health care centers working with healthy babies most of their time. It was presumed that majority of physicians have been able to access the intensity and severity of infants' colic. 75% babies diagnosed or suspected of having infants' colic were given 7 drops of *Lactobacillus rhamnosus* strain (Bebicol forte, Abela pharm). The improvement of symptoms during the first five days of treatment was registered in 82% of cases with further improvement during the follow up period of 30 days when *Lactobacillus rhamnosus* strain was continued.

The results of this analyses confirmed pediatricians' positive attitude towards probiotics in treating infant's colic. Probiotics, particularly LGG strain are the unique preparations that have been proven to be capable to reduce symptoms of infantile colic, without any side effects (12, 13) with excellent safety profile.

Conclusion

According to the results of the analyses paediatricians' positive experience with LGG strain in treating and preventing infant's colic has been confirmed .

References:

1. Nelson Essentials of Pediatrics - 8th Edition, Elsevier 2019
2. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris Gs Jr, Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called 'colic'. *Pediatrics* 1954;14:421-34.
3. Zeevenhooven J, Koppen IJN, Benninga MA. The new Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017;20:1-13. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.1.1>
4. Savino F, Castagno E, Bretto R, Brondello C, Palumeri E, Oggero R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr Suppl* 2005;94:129-32. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb02169.x>
5. Hemmi MH, Wolke D, Schneider S. Associations between problems with crying, sleeping and/or feeding in infancy and long-term behavioural outcomes in childhood: a meta-

- analysis. Arch Dis Child 2011;96:622-9. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.191312>
6. Sung V, Cabana MD. Probiotics for colic: is the gut responsible for infant crying after all? J Pediatr 2017;191:6-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.010>
 7. Sung V, Partty A. Chapter 12 The association between intestinal microbiota and infant crying and behaviour. In: Browne PD, Claassen E, Cabana MD, editors. Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood. Wageningen, The Netherlands: Wageningen Academic Publishers; 2016. p. 219-43.
 8. Partty A, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Infantile colic is associated with low-grade systemic inflammation J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:691-5. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001340>
 9. de Weerth C, Fuentes S, de Vos WM. Crying in infants: on the possible role of intestinal microbiota in the development of colic. Gut Microbes 2013;4:416-21. <https://doi.org/10.4161/gmic.26041>
 10. Gerasimov S, Gantzel J, Dementieva N et al. Role of Lactobacillus rhamnosus (FloraActive™) 19070-2 and Lactobacillus reuteri (FloraActive™) 12246 in Infant Colic: A Randomized Dietary Study. Nutrients. 2018 Dec 13;10(12). pii: E1975. doi: 10.3390/nu1012197
 11. Ong TG, Gordon M, Banks SS, Thomas MR, Akobeng AK. Probiotics to prevent infantile colic. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Mar 13;3:CD012473. doi: 10.1002/14651858.CD012473.pub2
 12. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Jun 1;33(12):1302-10. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04665.x. Epub 2011 Apr 20.
 13. Chau, Kim et al. Probiotics for Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Investigating Lactobacillus reuteri DSM 17938. The Journal of Pediatrics, 2015; (166): 74 - 78. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.020. Epub 2014 Oct 23.
-
- Primljeno/Received: 11.01.2020.
Prihvaćeno/Accepted: 19.02.2020.
-
- Correspondance to:**
Dr Olivera Ostojić
Dečja bolnica za plućne bolesti I tuberkulozu
KBC "Dr Dragiša Mišević"
11000 Beograd
H. Milana Tepića 1
-

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

Značaj javno zdravstvenih preventivnih akcija u ranom otkrivanju HIV-a i hepatitisa

The importance of public health preventive actions in the early detection of HIV

Milena Tomašević¹, Marijana Pešić¹, Vesna Laketić¹, Marija Obradović¹, Aleksandar Tomašević^{2,3}, Vesna Veković⁴

¹ Zavod za zdravstvenu zaštitu studenata Beograd, Srbija

² Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija

³ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

⁴ Dečija bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu, KBC Dr Dragiša Mišović, Beograd, Srbija

Sažetak Više od 30 godina traje borba sa infekcijom humanim virusom imunodeficijencije (HIV), koja izaziva sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA/AIDS). Prvi slučajevi HIV-a u Srbiji su zabeleženi 1985. godine u Beogradu i od tada se primenjuju protokoli i terapije preporučeni od Svetske zdravstvene organizacije. HIV infekcija i dalje ima epidemijske razmere i predstavlja jedan od najvećih zdravstvenih problema u celom svetu, posle više od 39 miliona smrtnih ishoda od ove bolesti. Međunarodni dan borbe protiv AIDS-a, 1. decembar, obeležava se od 1988. godine, u sećanje na umrle od ove bolesti kao i u cilju skretanja pažnje javnosti na značaj borbe protiv ove pandemije. Osnovni cilj u kontroli HIV epidemije u Srbiji treba da bude implementacija strategije UNAIDS-a, 90-90-90, kojom će se dijagnostikovati najmanje 90% osoba koje žive sa HIV-om, od kojih će 90% lečiti antiretrovirusnom terapijom (ART), gde će se kod 90% lečenih postići stabilna supresija HIV-a i od kojih će najmanje 90% biti dobro, bez neželjenih efekata od HIV lekova, kod kojih će biti postignut bolji kvalitet života, a da pri tome neće biti prenosioci HIV-a drugim osobama.

Ključne reči: preventiva, HIV, AIDS

Summary The long lasting struggle against the human immunodeficiency virus (HIV) that causes the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS/SIDA) has been 30 years old. First cases in Serbia were detected 1985 and ever since AIDS is treated according to protocols given by World health organization. HIV infection is worldwide epidemic and one of the greatest challenges of health care systems. World AIDS Day, designated every 1st of December since 1988, is an international day dedicated to awareness of the AIDS pandemic caused by the spread of HIV infection and mourning those who have died of the disease. Main goal in HIV control disease in Serbia is to implement UNAIDS 90-90-90 strategy: 90% of all people living with HIV would be able to recognize their HIV status, would be diagnosed, 90% of all people with diagnosed HIV infection would be able to receive sustained antiretroviral therapy, and 90% of all people receiving antiretroviral therapy would be viral suppressed with no or little drug induced side effects, with good quality of life and without virus transmission.

Keywords: preventive strategies, HIV, AIDS

Uvod:

Procenjuje se da u svetu trenutno sa HIV-om živi 37,9 miliona ljudi. Svake godine u svetu se dijagnostikuje oko 1,7 miliona novih slučajeva, a procenjuje se da u Srbiji ima oko 3.000 osoba koje žive sa HIV-om. U lečenju i kontroli HIV infekcije najznačajnija su dva momenta: rano dijagnostikovanje inficirane osobe i njeno rano lečenje.

Više od 30 godina traje borba sa infekcijom humanim virusom imunodeficijencije (HIV), koja izaziva sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA ili AIDS). Prvi slučajevi HIV-a u Srbiji su zabeleženi 1985. godine u Beogradu i od tada primenjuju protokoli i terapije preporučeni od Svetske

zdravstvene organizacije u borbi sa infekcijom humanim virusom imunodeficijencije (HIV), koja izaziva sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA ili AIDS). HIV infekcija i dalje ima epidemijske razmere i predstavlja jedan od najvećih izazova zdravstvenog sistema u celom svetu, posle više od 39 miliona smrtnih ishoda od ove bolesti. Međunarodni dan borbe protiv AIDS-a, 1. decembar i 2014. godine na taj dan, potpisana je Pariska deklaracija - Pariske deklaracija o gradovima brzog odgovora, gradovi su se obavezali na ubrzanje nastojanja i napora da se angažuju u zaustavljanju epidemiju side putem čitavog niza aktivnosti. Te aktivnosti i obaveze uključuju i ostvarivanje 90-90-90 ciljeva koje je postavio UNAIDS do 2020. Osnovni cilj u kontroli HIV epidemije u Srbiji je takođe

implementacija strategije UNAIDS-a, 90-90-90, kojom će se dijagnostikovati najmanje 90% osoba koje žive sa HIV-om, od kojih će 90% lečiti antiretrovirusnom terapijom (ART), gde će se kod 90% lečenih postići stabilnu supresiju HIV-a i od kojih će najmanje 90% biti dobro, bez neželjenih efekata HIV lekova, koji će živeti kvalitetnim životom, a da pri tome neće biti prenosnici HIV-a drugim osobama.

Cilj

Cilj rada je pokazati značaj dobrovoljnog i poverljivog savetovanja i testiranja DPST –a kroz preventivne akcije i rad na terenu.

Materijal

U našem radu korišćeni su podaci baze podataka Savetovaništa Zavodu za zaštitu zdravlja studenata u Beogradu i Instituta za javno zdravlje Batut za period od 01.01.2019. do 31.12.2019., studija preseka / deskriptivna prezentacija.

Rezultati

Povodom obeležavanja Evropske nedelje testiranja (ETW) i 1. decembra - Svetskog dana borbe protiv side (WAD-a) Zavod za zdravstvenu zaštitu studenata u Beogradu organizovao je niz aktivnosti. Od 25. novembra do 29. novembra 2019. godine od 8 do 19 sati svi zainteresovani građani su mogli da urade besplatno testiraju na HIV i hepatitis C u prostorijama Centra za prevenciju HIV-a pri Zavodu za zaštitu zdravlja studenata u Beogradu. U subotu, 30. novembra 2019. godine od 19h do 23h bila je organizovana

Noć testiranja u restoranu „Beogradski market“ gde je bilo besplatno testiranje na HIV i hepatitis C. U nedelju 1. decembra 2019. godine u preventivnoj akciji pod sloganom „Od podneva-do ponoći“ u prostorijama opšte medicine Studentske poliklinike, bilo je organizovano besplatno testiranje na HIV i hepatitis C.

Sve testove za dijagnostiku hepatitisa C i deo testova za HIV donirao je Studentski Parlament Univerziteta u Beogradu.

Tokom evropske nedelje testiranja (ETW akcije) i 1. decembra 2019. godine, urađeno je ukupno 559 testova, a posetilo nas je 360 studenata. Na HIV je urađeno 299 testova, na hepatitis C -247 i na Hepatitis B -13. Kod dve (2) osobe je rezultat na HIV (AgAt) bio reaktivan, a kod pet (5) osoba je bio reaktivan na HCV At.

Inače, tokom 2017. i 2018. godine u Srbiji je otkriveno 178 odnosno, 179 osoba inficiranih HIV-om. U Centru za dobrovoljno i poverljivo savetovanje i testiranje na HIV u Zavodu za zdravstvenu zaštitu studenata u Beogradu se od ovog broja otkrije četvrtina.

Tokom 2019. godine u Zavodu za zaštitu zdravlja studenata u Beogradu savetovano je i testirano 1850 studenata, a o

značaju ove akcije govori i podatak da je tokom ove sedmodnevne, preventivne akcije savetovana i testirana gotovo šestina svih studenata koji se savetuju i testiraju u našem Zavodu tokom godinu dana. Broj inficiranih je u stalnom porastu od početka praćenja epidemije, ali je broj obolelih od AIDS-a i broj smrtnih ishoda u značajnom padu, što je rezultat uspešne anti-HIV terapije ART Antiretroviral Therapy.

Zaključak

UNAIDS je uspostavilo strategiju „90-90-90“ sa ciljem usporavanja a zatim zaustavljanja HIV epidemije, cilj je 2020. godine

dijagnostikovati najmanje 90% osoba koje žive sa HIV-om, od kojih će se 90% lečiti antiretrovirusnom terapijom (ART), gde će se kod 90% lečenih postići stabilnu supresiju HIV-a

U Srbiji je prema podacima referentnih ustanova Institut Batut, RFZO, Infektivna klinika KCS postignuto „86-72-87“.

Ni u svetu ni u Srbiji, nije postignut cilj UNAIDS-a u lečenju HIV infekcije i zaustavljanju epidemije, tako da se i dalje treba ozbiljno baviti ovom temom, kako stručno, tako i praktično na podizanju svesti javnosti, posebno osoba iz ključnih rizičnih populacija.

Danas se smatra da ljudi koji na vreme otkriju HIV infekciju, mogu živeti 50 godina od započinjanja lečenja, kvalitetnim životom, bez znakova AIDS-a, bez neželjenih efekata lekova i bez ubrzanog starenja. Ali neophodan je prvi korak - otići na savetovanje i testiranje na HIV!



Literatura:

1. WHO, Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for preventing and treating HIV infection, 2013
2. WHO, Health for the world's adolescents, 2014. <http://apps.who.int/adolescent/second-decade/>.
3. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic UNAIDS / JC2684, Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS), October 2014.

4. UNITAID, HIV/AIDS medicines market and technology landscape, 2014.
5. WHO, March 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, Geneva: WHO, 2014.
6. U.S Centers for Disease Control and Prevention, HIV Surveillance Supplemental Report, 2013.
7. Montaner JSG et al., 2014. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the "HIV treatment as prevention" experience in a Canadian setting. PLoS ONE, 2014, 9:e87872.
8. Grinsztejn B et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomized controlled trial. Lancet Infect Dis, 2014, DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70692.3.
9. World Health Organization, WHO campaigns. Fact sheet - Latest statistics on the status of the AIDS epidemic UNAIDS. Accessed 30 November 2017. "NPR: How World AIDS Day Began".
10. U.S. Centers for Disease Control and Prevention, International News, "World AIDS Day Co-Founder Looks Back 20 Years Later", CDC HIV/Hepatitis/STD/TB Prevention News Update, 12 December 2017.

Primljeno/Received: 09.01.2020

Prihvaćeno/Accepted: 20.02.2020.

Correspondance to:

Dr Milena Tomašević, spec.opšte medicine
11000 Beograd, Bože Jankovića 42,
mob:063/8169610
e-mail:milenatom@gmail.com

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

Timing of Orchidopexy – Serbian Referral Center Experience
Vreme izvođenja orhidopeksije – iskustvo referentnog centra u Srbiji

Slobodan Džambasanović¹, Predrag Ilić^{1,2}, Vladimir Kojović^{1,2}, Mirjana Janković¹, Marko Marjanović¹, Nemanja Đorđević¹, Momčilo Tešić¹

¹Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Summary **Introduction:** Undescended testis or cryptorchidism is one of the most common male congenital malformations of genitalia where one or both testes have not moved into the scrotum. The therapy gold standard is orchidopexy. European guidelines are recommending intervention between the ages of 6 to 12 months, and American Urology Association from 6 to 18 months, to lower the risks of subfertility and testicular carcinoma. **Objective:** The aim of the study is to evaluate whether orchidopexy performed for patients referred to our center is done within the recommended time period. **Methods:** We retrospectively reviewed the charts of patients with cryptorchidism treated in our center from 2016 to 2018. We classified the timing of orchidopexy before the 18 months and after the 18 months. **Results:** A total of 322 children were treated in our center during the study period. All patients underwent surgical treatment that included: orchidopexy (300 pts., 93.2%), orchiectomy (5 pts., 1.6%), laparoscopic exploration of abdominal cavity (13 pts., 4%) and testicle rudiment resection (4 pts., 1.2%). The median age at surgery was 4 years (range 0.9–18). Operation was done in the optimal period within 18 months of age in only 68 patients (21.1%). **Conclusion:** The majority of the patients studied at our center had operation at a later age than recommended because of late referrals. National program for educating referring physicians and parents is necessary to reduce the impact of delayed surgery.

Key Words: cryptorchidism, pediatrics, timely surgery, orchidopexy, testicular cancer

Sažetak **Uvod:** Nespušten testis ili kriptorhizam je jedna od najčešćih kongenitalnih malformacija genitalija kod muške dece koju karakterišu jedan ili oba testis koji nisu spušteni u mošnice. Zlatni standard u lečenju je orhidopeksija. U cilju smanjivanja rizika od neplodnosti i tumora testis Evropski vodič preporučuje da se operacija izvede u uzrastu od šest do 12 meseci, dok vodič Američke urološke asocijacije preporučuje operaciju u uzrastu između 6 i 18 meseci. **Cilj rada:** Cilj studije je da se evaluiira da li je kod pacijenata upućenih u našu ustanovu orhidopeksija urađena u preporučenom uzrastu. **Metode rada:** Retrospektivno su analizirani podaci pacijenata sa kriptorhizmom lečenih u našoj ustanovi u period od 2016. do 2018. godine. Uzrast u kome je urađena orhidopeksija klasifikovan je: pre 18 meseci i posle 18 meseci života. **Rezultati:** Za vreme ispitivanog perioda analizirani su podaci 322 dečaka lečena u našem centru. Svi pacijenti su operisani, orhidopeksija je urađena kod 300 pacijenata (93,2%), orhiektomija kod pet pacijenata (1,6%), laparoskopiska eksploracija abdominalne duplje kod 13 pacijenata (4%) i resekcija rudimenta testisa kod 4 pacijenta (1,2%). Medijana uzrasta u kome je urađena operacija iznosila je 4 godine (raspon 0,9–18). Operacija je urađena u optimalnom uzrastu do 18 meseci kod samo 68 pacijenata (21,1%). **Zaključak:** Većina pacijenata je operisana u uzrastu izvan optimalnog zbog kasnog upućivanja u našu ustanovu. Nacionalni program za edukaciju pedijatara i roditelja je nepophodan u cilju adekvatnog lečenja u preporučenom uzrastu.

Ključne reči: kriptorhizam, dete, vreme operacije, orhidopeksija, tumor testisa

Introduction

Undescended testes or cryptorchidism is a condition when one or both testes have not moved into the scrotum before birth but are stopped on its normal path of descent or they are absent. It affects 4.6% of full-term and up to 45% of preterm neonates (1). Up to 30% of cases are bilateral (2). The diagnosis is made by pediatrician when newborn is

examined after birth. If the testicle has not descended into the scrotum by the six months of life it will unlikely descend spontaneously.

Approximately 80% of all undescended testes are palpable (3). Ectopic testes is positioned outside the scrotum and most commonly is localized in the superficial inguinal

pouch. There is no possibility to descend spontaneously so it requires surgical intervention.

Migratory or retractile testes have completed descent into a normal position into a scrotal sac but can be found in a supra-scrotal position due to an overactive cremasteric reflex. They can be easily manipulated down to the scrotum where they remain at least temporarily after the examination. Migratory testes should be annually monitored because up to 30% can become an ascending testicle requiring surgical intervention (4). The remaining 70% will not require treatment because they are likely to descend before or during puberty but annual evaluation is necessary. Non-palpable testicles are found in 20% of all undescended testes. In 50% of those cases testicles can be positioned intra-abdominally, canalicular or they are peeping right inside the internal inguinal ring. The other 20% of non-palpable testes are absent and 30% are atrophic/rudimentary (5).

The gold standard in therapy of undescended testes is surgical replacement in the scrotum (orchidopexy). European guidelines are recommending intervention between the ages of 6 to 12 months and American Urology Association from 6 to 18 months(5,6). Diagnostic laparoscopy should be performed in cases of non-palpable testis with subsequent removal or orchidopexy (7,8).

Patients with unilateral undescended testis have a lower fertility rate and normal paternity rate. Patients with bilateral undescended testes have both, lower fertility and paternity rates. A failed or delayed orchidopexy may increase the risk of testicular malignancy later in life (9,10).

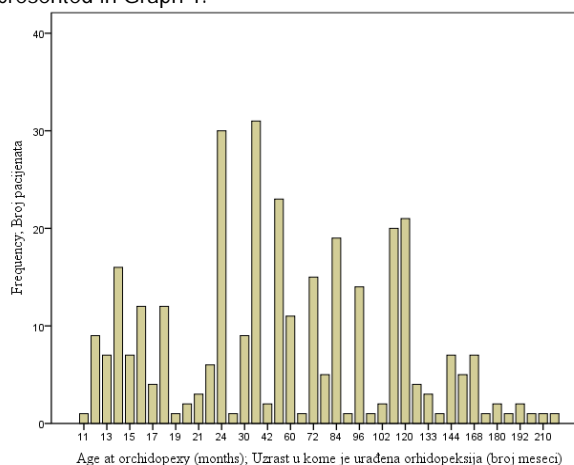
Methods

We conducted retrospective descriptive study. In the period from January 2016 to December 2018 data of the patients with cryptorchidism were extracted and reviewed from the Information System of Pediatric Urology Department of the Mother and Child Health Care Institute of Serbia "DrVukanČupić" in Belgrade, as a tertiary health care institution in Serbia.Excluding criteria were: re-do surgeries and the second stage of orchidopexy. All the patients with cryptorchidism were examined by pediatric urologists and underwent scrotal ultrasound examination.We classified the timing of orchidopexy before the 18 months and after the 18 months as recommended by European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology and American Urology Association for the management of cryptorchidism(5,6).

Results

A total of 322 children weretreated in our center during the study period. They had diagnosis of cryptorchidism (108 pts., 33.5%), ectopic testes (189 pts., 58.7%)and non-palpable testicles (25 pts., 7.8%). Testicular agenesis/aplasia, as a subgroup of non-palpable testicles,was diagnosed in 22patients(6.8%).There were 283 patients (87.9%) with unilateral undescended testes and both sides were affected in 39 pts. (12.1%).The right and left

sided undescended testes had 135 (41.9%) and 148 (46%)patients, respectively.All patients underwent surgical treatment that included: orchidopexy (300 pts., 93.2%), orchiectomy (5 pts., 1.6%), laparoscopic exploration of abdominal cavity (13 pts., 4%) and testicle rudiment resection (4 pts., 1.2%). The median age at surgery was 4 years (range 0.9–18). In the optimal period within 18 months of age only 68 infants (21.1%) with cryptorchidism underwent orchidopexy. Distribution of patients by age is presented in Graph 1.



Graph 1 Age distribution of boys who underwent orchidopexy in the period from 2016 to 2018

Grafikon 1. Distribucija pacijenata koji su operisani zbog nespuštenog testisa prema uzrastu u vremenskom periodu 2016–2018.

Discussion

The transformation of neonatal gonocytes into Ad (dark) spermatogonia is crucial for male fertility in the period from 3 to 12 months after birth(11,12). Boys lacking Ad spermatogonia will develop infertility despite a successful orchidopexy at an early age (13). Hadziselimovic and colleges found that in the case of untreated intra-abdominal testes beyond 2 years of age there is an up to 40% chance of complete spermatogenic failure (14).In testes descended after 2 years biopsy at the time of orchidopexy has shown that testicular histology tends to worsen with age due to interstitial fibrosis and poor tubular characteristics, so Park and colleges recommended that orchidopexy should be performed no later than 2 years of age (11).Results in a randomized controlled study of Kollinand colleges showed that surgical treatment at 9months resulted in partial catch-up of testiculargrowth until at least age 4 years compared to surgery at 3 years, indicating that early surgery has a beneficial effect on testiculargrowth (15).Canaveseand colleges reported that sperm counts and motility are higher in young men who underwent orchidopexy before the age of 1 year (16).

Boys with cryptorchidism have a 20-fold higher chance of developing testicular malignancy, so screening during and after puberty is recommended for these boys. A systematic review and meta-analysis of the literature conducted by American groupshowed that pre-pubertal orchidopexy may

decrease the risk of testicular malignancy and that early surgical intervention is indicated in children with undescended testes (17).

In this study we showed that the surgery is performed much later than the recommended time, the median age at surgery was 4 years (48 months) despite the guidelines. The similar situation is in other countries. The study in USA performed by Aaron and colleagues showed that the median age of 677 boys at surgery was 28.9 months (18). The study performed by Kokorowski and colleagues showed that only 18% of patients underwent orchidopexy by the age of 1 year, and 43% underwent orchidopexy by the age of 2 years (19). Another USA study showed that 87% of boys who underwent an orchidopexy had a timely orchidopexy (20). In Germany most of the studied patients had surgery at a later age than recommended. Two studies showed that 42% and 57% of the orchidopexies were performed after the second birthday (21,22). Most boys in Ontario, Canada, undergo orchidopexy beyond 18 months of age, the median age at orchidopexy was 23 months (23). The age at the time of surgery at referral center in Saudi Arabia was far from ideal because of late referrals, the median age at surgery was 46.7 months (24). In Israel half of the children underwent orchidopexy before age 1.5 years and most of them before age 2 (25).

Undescended testes can be detected by pediatricians at birth, so at regular postnatal checkups pediatricians should pay attention to possible spontaneous descent by the age of 6 months. If not so, the child should be referred to pediatric urologist for further assessment, treatment and follow-up. We emphasize the importance of early diagnosis and referral of these children by pediatricians at mentioned age of 6 months, since at this age the chance of spontaneous descent is very low and anesthesia is safe. Educating pediatricians and parents about the importance of early surgery is important in management of these patients.

Conclusion

Study at our referral center showed that majority of the patients had surgical intervention at a later age than recommended, because of late referrals. National program for educating referring physicians is necessary to reduce the impact of delayed surgery. Also, parents need to be appropriately informed on treatment options and importance of the long-term follow up.

Children with undescended testes should be identified by the pediatricians and referred to the pediatric urologists at recommended age of life for appropriate treatment and follow-up, to avoid progressive loss of fertility potential and to lower the risk of testicular cancer.

References

1. Sijstermans K, Hack WW, Meijer RW, van der Voort-Doedens LM. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl.* 2008; 31(1):1-11.
2. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics.* 1993; 92(1):44-9.
3. Kollin C, Ritzén EM. Cryptorchidism: a clinical perspective. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014; 11(2):240-50.
4. Barthold JS, González R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol.* 2003; 170(6):2396-401.
5. Radmayr C, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, Silay S, et al. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. *J Pediatr Urol.* 2016; 12(6):335-43.
6. Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, et al. American Urological Association. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol.* 2014; 192(2):337-45.
7. Cortesi N, Ferrari P, Zambarda E, Manenti A, Baldini A, Morano FP. Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. *Endoscopy* 1976; 8(1):33-4.
8. Gatti JM1, Ostlie DJ. The use of laparoscopy in the management of nonpalpable undescended testes. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19(3):349-53.
9. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol.* 2004; 22(1):2-14.
10. Engeler DS, Hösli PO, John H, Bannwart F, Sulser T, Amin MB, et al. Early orchiopexy: prepubertal intratubular germ cell neoplasia and fertility outcome. *Urology* 2000; 56(1):144-8.
11. Park KH, Lee JH, Han JJ, Lee SD, Song SY. Histological evidences suggest recommending orchiopexy within the first year of life for children with unilateral inguinal cryptorchid testis. *Int J Urol.* 2007; 14(7):616-21.
12. Virtanen HE, Cortes D, Rajpert-De Meyts E, Ritzén EM, Nordenskjöld A, Skakkebaek NE, et al. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism. *Acta Paediatr.* 2007; 96(5):622-7.
13. Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res.* 2007; 68(1):46-52.
14. Hadziselimovic F, Herzog B, Buser M. Development of cryptorchid testes. *Eur J Pediatr.* 1987; 146(Suppl 2):S8-12.
15. Kollin C, Karpe B, Hesser U, Granholm T, Ritzén EM. Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchiopexy at age 9 months or 3 years. *J Urol.* 2007; 178(4 Pt 2):1589-93. discussion 1593.
16. Canavese F, Mussa A, Manenti M, Cortese MG, Ferrero L, Tuli G, et al. Sperm count of young men surgically treated for cryptorchidism in the first and second year of life: fertility is better in children treated at a younger age. *Eur J Pediatr Surg.* 2009; 19(6):388-91.
17. Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol.* 2007; 178(4 Pt 1):1440-6; discussion 1446.
18. Bayne AP, Alonzo DG, Hsieh MH, Roth DR. Impact of anatomical and socioeconomic factors on timing of urological consultation for boys with cryptorchidism. *J Urol.* 2011; 186(4 Suppl):1601-5.
19. Kokorowski PJ, Routh JC, Graham DA, Nelson CP. Variations in timing of surgery among boys who underwent orchidopexy for cryptorchidism. *Pediatrics* 2010; 126(3):e576-82.
20. Yiee JH, Saigal CS, Lai J, Copp HL, Churchill BM, Litwin MS; Urologic Diseases in America Project. Timing of orchiopexy in the United States: a quality-of-care indicator. *Urology* 2012; 80(5):1121-6.

21. Hensel KO, Caspers T, Jenke AC, Schuler E, Wirth S. Operative management of cryptorchidism: guidelines and reality-a 10-year observational analysis of 3587 cases. *BMC Pediatr.* 2015; 15:116-24.
22. Hrivataki G, Asfalk W, Schmidt A, Hartwig A, Kugler T, Heim T, et al. The timing of surgery for undescended testis - a retrospective multicenter analysis. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111(39):649-57.
23. Dave S, Liu K, Garg AX, Shariff SZ. Secular trends in the incidence and timing of surgical intervention for congenital undescended testis and surgically treated hypospadias in Ontario, Canada between 1997 and 2007. *J Pediatr Urol.* 2018; 14(6):552.e1-552.e7.
24. Alhazmi H, Junejo NN, Albeaiti M, Alshammari A, Aljallad H, Almathami A, et. al. Timing of orchidopexy at a tertiary center in Saudi Arabia: reasons for late surgery. *Ann Saudi Med.* 2018; 38(4):284-7.
25. Hidas G, Ben Chaim J, Udassin R, Graeb M, Gofrit ON, Zisk-Rony RY, et. al. Timing of Orchidopexy for Undescended

Testis in Israel: A Quality of Care Study. *Isr Med Assoc J.* 2016; 18(11):697-700.

Primljeno/Received: 15.04.2019

Prihvaćeno/Accepted: 20.05.2019.

Correspondance to:

Dr Slobodan Džambasanović
11000 Beograd, Bulevar Despota Stefana 114
Tel. +381 64 1712755
Email: bobandzambo69@gmail.com

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

Evaluacija dece sa faktorima rizika prilikom sistematskog pregleda pred polazak u školu
Evaluation of Children with Risk factors on Regular Check up before School

Aleksandar Terzić¹, Lidija Jerinić¹

¹. Opšta bolnica Čačak, Odeljenje za Fizikalnu medicinu i Rehabilitaciju

Sažetak Novorođenče je tokom trudnoće i porođaja izloženo brojnim faktorima koji mogu da uspori njegovo motoričko sazrevanje. Bebe koje imaju povećan rizik od usporenog sazrevanja čine prosečno 7-12% svih novorođenih. Takve bebe smo stimulisali kroz tehnike kineziterapije, pažljivo pratili njihov razvoj do postizanja slobodnog hoda. Trajanje terapije je iznosilo od 2 do 12 meseci, uglavnom po Bobath konceptu. Izabrana grupa na kraju terapije je po našim kriterijumima mogla da ima neometan razvoj. Uzorak od dve uzastopne generacije (2008 i 2009) bio je ispitivana grupa, pa smo ih ponovo procenili nakon 7 godina (2015 i 2016), njihovu posturu, gradju tela i kretanje. Istovremeno smo ostalu decu iz tih generacija, rođenu kao zdravu i bez faktora rizika, procenili na sistematskom pregledu po istim kriterijumima. Od izabranog uzorka 70,6% dece je imalo uredan fizijatrijski nalaz, dok je 29,4% i dalje imalo posturalne probleme različitih kliničkih težina (kifoze, skolioze, ravna stopala). Daljom analizom početnih stanja došli smo do zaključka da su ova deca imala multifaktorne uticaje na rođenju: prvremeno rođenje 51%, HIE gr1 i 2 43%, hipoksične krize 39%, hiperbilirubinemije 32%, HIC 15%, RDS 12%, konvulzije 8%. Ovi rezultati su potvrdili našu pretpostavku da bi višestruki faktori rizika mogli da ostave dugotrajne posledice, naročito na motoriku i tonus, protiv kojih moramo preduzimati mere sve do završetka sazrevanja, putem redovnih kontrola, stimulisanja deteta u otvorenom prostoru i kroz raznovrsne sportske aktivnosti.

Ključne reči: novorođenče, razvoj, kineziterapija

Summary Numerous risk factors during pregnancy and delivery as well as during early infancy could be a causative factors for motoric delay and further impairments. The prevalence of risk factors are 7-12% of all newborn babies. High risk infants were stimulated through kinesytherapy, exercise according to Bobath concept during early infancy from 2 to 12 months, until they were able to walk by themselves. Generally, all motoric activities were monitored in order to assure their habilitation and further motor development. Two generations (2008-2009) were chosen as a sample to estimate postural activities after 7 years (2015-2016). Control group consisted of children who were born without any risk factors. The results revealed 70,6% of permanent improvement in the group of high risk children experiencing interventions. The rest of the sample group 29,4% had some postural problems as a result of multiple risk factors. The dominant risk factors were preterm birth 51%, HIE 43%, hypoxic crisis 39%, hiperbilirubinaemia 32%, HIC 15%, RDS 12%, convulsiones 8%. These results confirmed our hypothesis that hipotony and hypertony will not disappear by themselves, they must be constantly monitored over long time period and different activities should be included in early childhood to prevent postural problems, such as kyphosis, scoliosis.

Keywords: newborn, development, kinesytherapy

Uvod

Dečji program habilitacije i rehabilitacije se u Čačku sprovodi već 20 godina, nakon što je naš mali tim od tri viša fizioterapeuta na čelu sa dečjim fizijatrom Dr N. Jovičić završio potrebne edukacije. Prosečno godišnje imamo oko 120 novih pacijenata, što predstavlja između 7 do 12% novorođenih. Na sreću svih nas, veliki broj dece zahteva samo savet i praćenje razvoja, ali broj beba sa višemesečnim tretmanima se godinama ne smanjuje, što dovodi naše kapacitete na granicu mogućnosti. Od samog početka vodimo detaljnu evidenciju o stanju riziko beba i efektima terapije, što nam daje veliku bazu podataka za

razne analize. Vremenom smo dobili adekvatan prostor i opremu, kao i mogućnost da se dodatno edukujemo u ovoj oblasti.

Polazne hipoteze

Pred polazak u školu sva deca iz generacije prolaze obavezan fizijatrijski pregled, a pošto smo u našem kraju jedina ustanova, imamo mogućnost da svu decu koja su bila na terapiji kod nas kao rizikobebe, ponovo vidimo i uporedimo nalaze. Osim opšteg dela pregleda, prvenstveno

nas je zanimao posturalni nalaz, odnosno koliko su razvojni problemi ostavili realnog uticaja na kasniji status lokomotornog aparata i hoda.

Pošli smo od pretpostavke da uprkos dobrim početnim rezultatima, neka razvojna odstupanja ostavljaju trag i kasnije, jer etiološki faktori nisu mogli tek tako da nestanu, već da zavisno od faze razvoja moraju ostaviti svoj trag.

Metodologija

U tom smislu smo najpre odredili generaciju rođenu 2008 i 2009, a zatim iz naše evidencije pronašli sve podatke koji se na njih odnose. Naša ciljna grupa je specifična po brojnim početnim problemima i morala je da prodje adekvatnu randomizaciju uzorka.

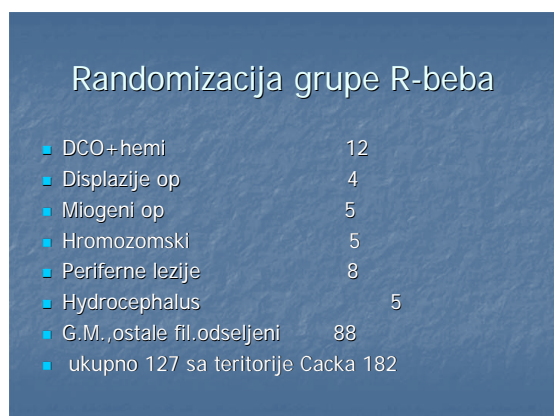
Podatke iz obe generacije smo imali registrovane u Zdravstvenom informacionom sistemu, za godine 2015 i 2016 kada smo svu decu ponovo posmatrali Metodologija pregleda i ocene stanja su bile ujednačene, tako da je ovaj retrospektivno-prospektivni metod mogao da dobije na objektivnosti, ujedno i da se ciljni nalaz ograniči samo na fizijatrijsku observaciju, pa ga tako treba i posmatrati u svim elementima(7).

Tokom pregleda posmatrani su uobičajeni elementi kičmenog stuba, prisustvo skolioza i kifoza, položaj glave i ekstremiteta, grudnog koša, mišićna snaga i elastičnost, a na podoskopu elementi oslonca i svodovi stopala(6).

Randomizacija ciljne grupe

Ukupno je rođeno 2703 bebe u tom periodu, pri čemu je fizijatrijski pregledano oko 700, a primljeno na terapiju 309.

Deca sa problemima koji utiču na stav tela i kretanje su posebno observirana. DCO, pareze raznih etiologija, miogeni i hromozomski sindromi predstavljaju oboljenja sa stalnim izvorom ometanja signala iz CNSa, pa se kod njih i ne očekuje simetričan razvoj, već se fizikalnim procedurama ublažavaju razlike. Ukoliko su u ranom uzrastu operisani po ovim etiološkim stanjima, rezidue na mekom tkivu i kostima opet dovode do ometanja idealne posture. Kod neke operisane dece sa hidrocefalusom nije bilo rezidualnih nalaza, ali ipak nisu uvrštena u posmatranu grupu.



Slika 1. Randomizacija grupe dece sa faktorima rizika
Figure 1. Randomisation of risk factors group

Daljom analizom ciljne grupe izdvojeni su glavni uzroci početnog stanja, čije rešavanje bi moglo biti ključ daljeg razvoja lokomocije.

Ovi etiološko-socijalni faktori (GM je susjedni grad i odseljena deca) su usloveli da od početne grupe od 309 moramo da isključimo iz daljeg rada 127-moro dece, jer njihovo stanje ni na kraju prve faze lečenja nije garantovalo rast i razvoj bez komplikacija, ili su dalji podaci o njima bili nedostupni.

Ciljna grupa

Ostatak grupe sa teritorije Čačka, njih 182, imali su uredan nalaz na kraju prve faze lečenja, u okviru uzrasta od 12 do 18 meseci. U narednoj tabeli su prikazane početne osnove grupe riziko beba, koje su dovele do kašnjenja u sazrevanju, a nakon višemesečnih tretmana dovedeni u uredno stanje.



Slika 2. Raspedela nalaza kod dece sa faktorima rizika
Figure 2. Distribution of children with risk factors

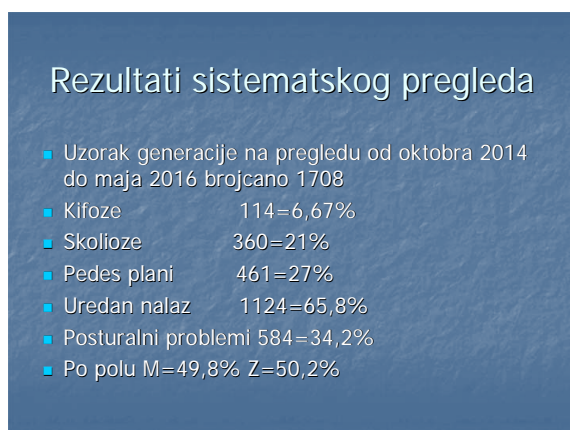
Na slici 2 se uočava dominantna hipotonija kao polazna osnova, a kao posledica promene tonusa dolazi do Tortikolisa i Pes varijeteta. Multifaktor se odnosi na te pojave, jer ih bebe imaju uglavnom udružene (60%) (5,7). Faktori koji se odnose na samu pojavu rizika sazrevanja beba (HIC, HIE, asfiksije, hiperbilirubinemija, carski rez itd) su prisutni kod svih beba, pa smo ih kasnije posebno obradili (1,2,8). MCD kao stanje nedefinisanih odstupanja nismo mogli da zanemarimo (54%). Ovakva grupa je po našem pristupu imala sve šanse za uravnotežen razvoj, naravno uz prateću terapiju.

Terapijski pristup je bio u skladu sa opšte prihvaćenim procedurama, vežbe po Bobat konceptu, uz korišćenje fizikalnih agenasa (parafin, elektroforeza, kinezitejping) (4,7). Tretmani su sprovedjeni svakodnevno, u trajanju od 2 meseca do 12 meseci, uz povremene pauze i na završnim kontrolama je stanje bilo zadovoljavajuće, uz savete roditeljima za dalji nadzor. Kontrolni pregledi su sprovedjeni po potrebi.

Roditelji su bili edukovani o načinu daljeg praćenja deteta i dobijali su preporuke o neprekidnoj stimulaciji kroz igru i izbegavanje pasivizacije deteta.

Ovakvo kontinuirano praćenje i periodične terapije su rezultat dugogodišnjih iskustava u radu i prednosti mikrosredine, ali smo svesni da ovakav metod nije lako primeniti u većim sredinama i na velikom uzorku pacijenata. Podatke iz socioekonomske sfere kao i podatke o geografskom poreklu roditelja ne možemo ovom prilikom smatrati dovoljno relevantnim i pouzdanim, ali ukazuju na uticaj stresa i toksičnog okruženja (28% majki raznih uzrasnih doba su poreklom iz zona ratnih dejstava).

Rezultati fizijatrijskog pregleda uzorka dve generacije



Slika 3. Rezultati kliničkog pregleda
Figure 3. Clinical examination

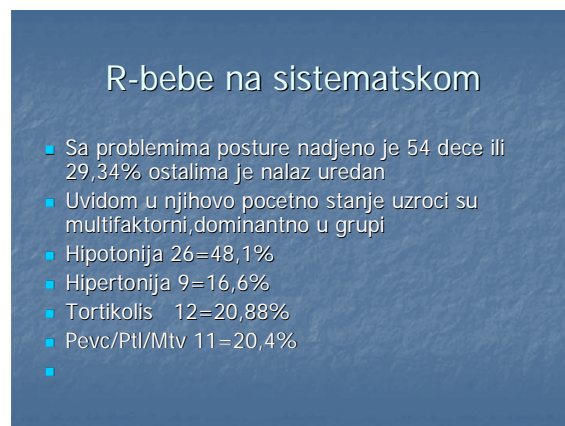
Uzorak generacije je brojčano osetno manji od broja novorodjenih, jer su u ukupnom broju deca iz susednih opština, odseljeni ili nisu se pojavili u tom periodu, ali u okviru tih pregleda pronašli smo sve nekadašnje bebe sa faktorima rizika i izdvojili decu sa posturalnim odstupanjima. Taj deo grupe predstavlja 10,6% uzorka dve generacije sa problemima ili brojčano 54 deteta.

Iz slike se vidi da su dominantne skolioze 21% i pedes plani 27%, ali i uredan nalaz od 65,8% daje drugačiju sliku od one koju vidimo u medijima, jer je to pokazatelj odredjene aktivnosti dece, ujedno i slika adekvatnog pedijatrijskog nadzora. Kifoze i skolioze su bile razlicitih kliničkih težina, periodično su dolazili na terapiju i nastavili je kasnije kod nas.

Skraćenice: DCO-dečja cerebralna oduzetost, PEVC-pes ekvinovarus congenitus, PTV-pes talovalgus, MTV-metatarsus varus, MCD-mikrocerebralna disfunkcija, RSD-respiratorni distres sindrom, HIC-intrakranijalna hemoragija, HIE-hiperohogenost

ŽUvidom u opšte nalaze cele riziko grupe prijatno je iznenadio nalaz da 70,65% ima uredno stanje lokomotornog sistema, a da 29,34% ima probleme razlicitih kliničkih težina. To je i pokazatelj da je ceo edukativni proces i rad sa roditeljima imao itekako smisla jer su uspeli da održe dobro postignuto stanje sa početka.

Očekivana je i grupa sa hipotonijama 48,1%, jer dosadašnja iskustva nam govore da se hipotonija krije u kliničkom nalazu (preciznije u telu deteta, a ne u izveštaju lekara!), i dolazi do izražaja u fazama aktivnog rasta i traje do konačnog sazrevanja nervnog sistema.



Slika 4. Rezultati pregleda dece sa faktorima rizika
Figure 4. Clinical examination of children with risk factors

Latentni problemi sa tonusom su prisutni u ukupno 64,7% posturalnih poremećaja u ovoj grupi, a mehanički problemi oslonca i razvoja osovina zglobova u Pes varijetetima su i delom tonusnih uzroka, delom genetskog laksiteta vezivnog tkiva itd. Korišćenje ortopedskih cipelica i raznih uložaka je samo ublažilo težinu kliničke slike, ali dobrim delom ovo nije moglo da se izbegne. (3)

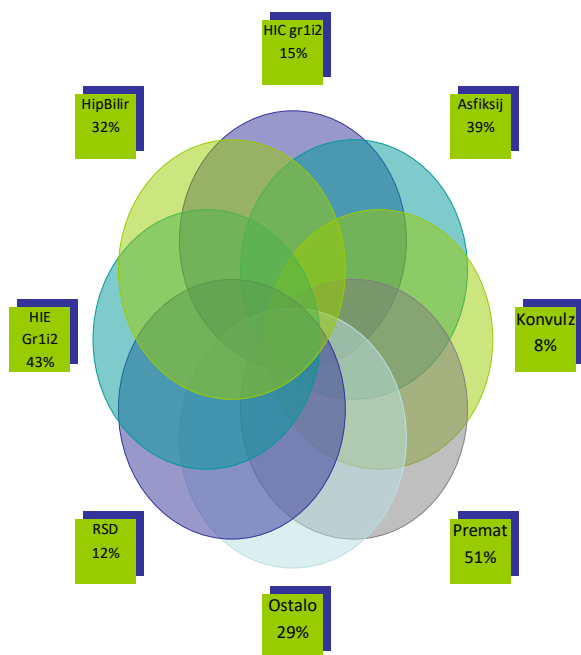
Detaljna analiza etioloških faktora u grupi dece sa rizikom

Nakon izdvajanja R- grupe analizirali smo posebno decu koja su pokazala posturalna odstupanja, sa namerom da bliže pronadjemo faktore koji su tome doprineli. Pošto smo svu decu imali već u evidenciji, lako smo ponovnim pregledom dokumentacije pronašli sve faktore na rodjenju.

Ovaj podatak moze biti samo informativnog karaktera, jer npr. porodjajne asfiksije nisu odgovorne za nastanak skolioze, vec za dugotrajne tonusne rezidue, koje daju naknadni dominantni efekat.

Moramo napomenuti da su navedeni faktori prepisani iz otpusnih lista poreklom iz raznih ustanova, pa postoje moguće razlike u proceni patoloških promena.

Ovakav dijagram (Slika 5) je realna slika, jer se uzroci mnogostruko preklapaju. Značajan broj su prematurusi 51%, zatim HIE gr1i2 43%, asfiksije 39%, hiperbilirubinemije 32%, HIC gr 1 i 2 15%, RSD 12%, konvulzije 8%, a kategorija ostalo 29% se odnosi na carski rez, obmotan pupčanik, hematogene probleme, eklampsije, hitne porodjaje itd, pri čemu se ovi faktori nešto razlikuju od podataka iz prethodnih praćenja (7,8).



Slika 5. Učestalost faktora rizika
Figure 5. Frequency of risk factors

Analiza i diskusija ukupnih rezultata

Ovakvi preseki stanja raznorodni po etiologiji i rezultatima otvaraju mnoga pitanja, ali na neka možemo odgovoriti i izdvojiti osnovne trendove.

Efekti habilitacionog rada u grupi rizikobeba su bili postojani uz roditeljsku pomoć i do polaska dece u školu, pri čemu 70,6% dece je imalo uredan nalaz. Ostali deo grupe 29,4% je pod uticajem težine početnog stanja i nasledne osnove imao probleme u idealnom stavu tela i kretanju. Edukacija koju neprekidno sprovodimo, da ovakvu riziko decu treba dugotrajno usmeravati na raznovrsne sportske aktivnosti i uopšte kretanje, se pokazala ispravnom i društveno prihvatljivom, prevenirajući čitav niz pratećih problema. Stav da tonusni problemi ne nestaju odmah, već da traju veoma dugo je logičan, iskustveni, proveren u praksi i verovatno ima prostora za dalja istraživanja.

Dve trećine generacije ima uredan nalaz, što ohrabruje i negira katastrofične medijske natpise, ali i daje veliki prostor za preventivni rad.

Potrebno je iskoristiti velike potencijale rada sa predškolskom decom, angažovati profesore fizičke kulture, fizioterapeute, edukovati svo osoblje koje radi sa

decom da se izbegne nametnuta pasivizacija ove populacije.

Osim bolje opremljenosti za rad, rekvizita i prostora, nameće se potreba obavezne i osmišljene rutine u definisanju posturalnih problema, čime se izbegavaju grube razlike u definisanju stanja i interpretaciji nalaza. Ovakav ujednačen i sistematičan pristup bi brzo dao rezultate i osnovu za nove projekte u preventivnoj pedijatriji.

Literatura

1. Dusing SC, Tracker LR, Galloway JC. Infant born preterm have delayed development of adaptive postural control in the first 5 months of life. *Infant Behavior and Development*. DOI 10.1016/j.infbeh.2016.05.002
2. Crawford T. Clinical evaluation of the floppy infant. *Pediatric annals* 1992; Vol 21, No.6 :348-354
3. Pilton MJ, Sadler GT, Bartlett DJ. Relationship of hypotonia and joint laxity to motor development during infancy. *Pediatric Physical Therapy* 2000; 12(1) DOI 10.1097/000015577-200012010-00003
4. Leonard C. Examination and management of spasticity and weakness, *Journal of Neurologic Physical Therapy* 25(3), jan 2001 DOI 10.1097/01253086-200125030-00003
5. Jekić M, Miklja D, Bosković M. Deformiteti stopala kod novorođenčeta kao mogući znak ranog oštećenja mozga. *Fizikalna Terapija* 1997; 9: 18-19
6. Djurdjevac Z, Bogdanović Lj, Saksida G. Način detekcije posturalnih deficita po kartonu sistematskog fizijatrijskog pregleda dece školskog uzrasta. *Fizikalna Terapija* 1998; 12 : 23-25.
7. Terzić A. Tretman hipotonične odojčadi u nasoj ustanovi. *Fizikalna Terapija* 2002; 26: 31-33.
8. Jekić M, Gajić S, Miklja D. Etiologija cerebralne paralize-faktori rizika u dokumentaciji specijalne bolnice za cerebralnu paralizu i razvojnu neurologiju. *Fizikalna Terapija* 1998; 13 : 17-19.

Primljeno/Received: 10.02.2020.

Prihvaćeno/Accepted: 19.03.2020.

Correspondance to:

Aleksandar Terzić fizioterapeut

Opšta bolnica Čačak

Dr Dragiše Mišovića, Čačak

E mail: aterzic1971@gmail.com

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

Asthma in Adolescent's Ages

Astma u adolescenciji

Ivana Filipović¹, Marco Caminati², Luciana Kase Tanno³, Milan Lackovic¹, Simonida Simonović⁶ and Zorica Živković^{4,5}

¹Hospital for Gynecology and Obstetrics, Medical Center "Dr Dragiša Mišović", Belgrade, Serbia

²Asthma Center and Allergy Unit, Verona University Hospital, Verona, Italy

³Division of Allergy, Department of Pulmonology, Hospital Arnaud de Villeneuve - University Hospital of Montpellier, Montpellier, France

⁴Children's Hospital for Lung Diseases and Tb, Medical Center "Dr Dragisa Mišović", Belgrade, Serbia

⁵Faculty of Pharmacy Novi Sad, Business Academy, Novi Sad, Serbia

⁶Serbian Institute of Occupational Health "Dr Dragomir Karajović", Belgrade, Serbia

Summary Introduction: With global prevalence of 6.9% asthma represents one of the most frequent chronic diseases in adolescence. Owing to unique psychophysical changes, it is exceptionally significant to prevent and treat asthma in adolescents adequately and on time.

Aim: The purpose of this review is to specifically evaluate the clinical data about adolescents with asthma, focusing on physiological changes in adolescents and their impact on asthma development and severity. Further aim of this review is to identify the determinants of adherence.

Objective: A complete search of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library, MEDLINE and Pub Med up to January 2020 was carried out. The key words used were "Adolescent, asthma, risk factors, adherence". English language restriction was applied.

Results: Adolescents with asthma are under the increased risk of developing psychic disorders such as depression and anxiety, diabetes mellitus, obesity, cardiovascular and endocrinologic diseases. Comorbidities, single or associated with risk factors, additionally increase the prevalence, morbidity and mortality of adolescence with asthma. The support of a physician, parents and identically aged individuals is exceptionally important to adolescents with asthma. This is the right moment when they should take control over their life, and thus also over asthma. It is highly significant to adopt a healthy lifestyle: performing moderate physical activity, having healthy eating habits as well as developing good and stable social and emotional connections. With the aim of achieving good control over asthma it is necessary for the adolescents to obtain knowledge about their disease and strictly follow the treatment plan and to avoid all risk factors that could contribute to the worsening of their condition.

Conclusion: A particular phenotype of asthma in adolescents requires a special approach. A strategy for treatment must always imply the prospect of adolescence

Key words: Adolescent, asthma, adherence

Sažetak Uvod: Sa globalnom prevalencijom od 6,9% astma predstavlja jedno od najčešćih hroničnih oboljenja u adolescenciji. Zbog jedinstvenih psihofizičkih promena, izuzetno je važno sprečiti i lečiti astmu kod adolescenata na adekvatan i na vreme.

Cilj: Svrha ovog pregleda je da posebno proceni kliničke podatke o adolescentima sa astmom, fokusirajući se na fiziološke promene kod adolescenata i njihov uticaj na razvoj i ozbiljnost astme. Daljnji cilj ovog pregleda je identifikovanje determinanti pridržavanja. Cilj: Obavljena je kompletna pretraga Centralnog registra kontrolisanih suđenja u Cochrane-u u Cochrane biblioteci, MEDLINE i Pub Med-u do januara 2020. godine. Ključne reči koje su korišćene bile su „adolescencija, astma, faktori rizika, adherenca“. Primenjeno je ograničenje engleskog jezika.

Rezultati: Adolescenti sa astmom su pod povećanim rizikom za razvoj psihičkih poremećaja kao što su depresija i anksioznost, dijabetes melitus, gojaznost, kardiovaskularne i endokrinološke bolesti. Komorbidnosti, pojedinačne ili povezane sa faktorima rizika, dodatno povećavaju prevalenciju, morbiditet i smrtnost adolescencije sa astmom. Podrška lekara, roditelja i starosno sposobnih pojedinaca izuzetno je važna za adolescente sa astmom. Ovo je pravi trenutak kada bi trebali preuzeti kontrolu nad svojim životom, a samim tim i nad astmom. Od velike je važnosti usvajanje zdravog načina života; izvođenje umjerene fizičke aktivnosti, zdravih prehrambenih navika, kao i razvijanje dobrih i stabilnih socijalnih i emocionalnih veza. U cilju postizanja dobre kontrole nad astmom potrebno je da adolescenti steknu saznanja o svojoj bolesti i strogo slede plan lečenja i izbegnu sve faktore rizika koji mogu doprineti pogoršanju njihovog stanja.

Zaključak: Poseban fenotip astme kod adolescenata zahteva poseban pristup. Strategija lečenja uvek mora da podrazumeva perspektivu adolescencije.

Ključne reči: adolescencija, astma, adherencija

Background

With a global prevalence of 6.9% (ranging from 3.8% in Asia-Pacific and Northern and Eastern Europe to 11.3% in North America), asthma is one of the most common chronic diseases in adolescent age. (1) The growing worldwide burden of allergic diseases is properly defined as the "allergy epidemic". Allergy is common in children, adolescents and adults.

The German epidemiological Multicenter Allergy Study (MAS) suggested an age-related evolution of atopic and allergic diseases, usually named "atopic march". In fact, on epidemiological bases, infantile eczema and food allergy usually precede the onset of allergic airway disease (rhinitis and asthma). (2) The incidence of asthma is higher in preschool and early school age with an improvement in symptoms and a decrease in prevalence afterwards. However, there is a second asthma peak during puberty, especially among females. The overall prevalence of the adolescent-onset asthma is 9% within subjects without asthma at the age of ten. Adolescent-asthma represents up to 25% of asthma at 18-years, when it shows phenotypic characteristics, disease severity and morbidity similar to asthma with onset in the first decade of life. Atopic constitution, rhinitis and presence of bronchial hyper reactivity (BHR) at the age of ten predict the subsequent development of adolescent-onset asthma. (3)

Among environmental factors, only paracetamol use at age of 18 shows an independent significant association with adolescent-onset asthma. (4) According to the definition by the World Health Organization (WHO) adolescents are young people between 10 and 19 years of age. Adolescence is a period of accelerated growth and of tremendous physiological and psychological changes.

Although adolescents are considered a typical healthy group, many of them may suffer from chronic diseases like asthma, diabetes mellitus, obesity, cardiovascular diseases or physical and mental disabilities. Adolescents are also at a higher risk of sexually transmitted diseases, mental disorders and of risk-taking behaviors like tobacco, alcohol or drug abuse.

Both chronic diseases and risk factors, independently or synergistically, can have an impact on development and future well being of teenagers. (5) Considering the fact that adolescents with asthma differ from other age groups with asthma, health care providers (HCP) are responsible for the best care, effective asthma treatment, and optimal asthma control. This is the period when patients have to learn to cope with their asthma management on their own and when it is essential to have support from both parents and peers. (6)

Objective

The purpose of this review is to specifically evaluate the clinical data about adolescents with asthma, focusing on physiological changes in adolescents and their impact on asthma development and severity. Further aim of this review is to identify the determinants of adherence.

Methods

A complete search of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library, MEDLINE and Pub Med up to January 2016 was carried out.

The key words used were "Adolescent, asthma, risk factors, adherence". English language restriction was applied.

Physiological changes - Hormones and adolescent asthma

The changes in sex hormones, influencing physiological and psychological evolutions during puberty can affect both asthma development and its severity. Due to the impact of the sex hormones during adolescence, females are probably at higher risk for asthma compared with males. (7) Severe asthma is also more prevalent in adult women and the prevalence and severity of asthma decrease after menopause. (8) The two main hormone-related events during the adolescence of females are menarche and hormonal contraceptive use. Both events are associated with increased levels of estrogens, which double the risk of developing asthma. According to this some authors pointed out that early menarche is one of the most important risk factors for asthma development in adolescence and later in adulthood. (9,10) In parallel, recent data suggested that a delayed menarche could be a strong protective factor for both asthma and allergic rhinitis (11). On the other side atopic conditions during childhood represent an independent risk factor for early puberty. (12)

The existing data about the role of oral contraceptive pill (OCP) on respiratory diseases are scarce and conflicting, especially in the adolescent age. While Salam et al. showed a positive effect of OCP on current wheezing in women with asthma, and Forbes et al. observed no increase in asthma severity in OCP users, North-Baltic population surveys suggested that the use of OCP can increase risk of asthma in both normal-weight and over-weight women. (13,14,15)

In agreement with the North-Baltic study, the results from Erkoçoğlu study pointed out that young women taking oral contraceptives had a higher rate of concomitant wheezing, which implies that sex steroids may have a negative impact on female respiratory health. (16)

It is also well known that respiratory symptoms may change significantly during the menstrual cycle being more pronounced between the mid-luteal and the mid-follicular stages, and less common near ovulation. (17) Contrary to the other published data a recent Swedish study found no consistent association between asthma and pubertal staging.

According to their results there is only connection between asthma and height. They showed that children with asthma were shorter than those without asthma, and those with ICS-treated asthma were shorter than those with non-ICS-treated asthma. (18)

Life style – Physical activity

Physical activity is crucial to improve individual physical and mental health especially during adolescence. The relationship between asthma and physical activity may seem a paradox. Long-term exercise, like long distance running and competitive swimming can induce airway inflammation and increase BHR. This kind of physical activity can be a powerful trigger of asthma symptoms and can severely affect the quality of life. The prevalence of asthma, atopic constitution, exercise-induced bronchoconstriction (EIB), and BHR is higher in high-level athletes compared to the general population. It is very important to point out that EIB and BHR is also more frequent in patients with "poorly" or uncontrolled asthma. (19) Asthma is reported in 2.7 to 22.8% of summer sports athletes and in 2.8 to 54.8% of winter's sport athletes. These variations may be partly explained by the different athletes' populations and by the diagnostic tests used. The prevalence of BHR is even higher, ranging from 25 to 79% in athletes performing endurance sports, while it is around 20% in power and speed sport athletes. Exposure to allergens, pollutants, chlorine derivatives or cold air during training may promote the development of asthma and BHR.

Although the exact mechanism of EIB and BHR are still unexplained, frequent and/or intense airway dehydration and mechanical airway stress from intense exercise may contribute to these changes. (20) On the contrary, both a reduced physical activity and a sedentary life style are associated with obesity and asthma. (21,22) The misdiagnosis of asthma is common in adolescence with exercise induced symptoms of cough, wheezing or dyspnea especially in those subjects without a history of allergy in childhood. (23,24,25)

Life style – Nutrition and asthma

The nutritional intake does not seem significantly different in adolescents with or without asthma. In general, adolescents have a lower intake of fruits and vegetables, fibers, vitamin

D and polyunsaturated fatty acids than recommended (i.e. polyunsaturated fat is in the lower level of the recommended range). The intake of calcium, folate, iron and magnesium results to be lower than recommended in girls, especially in the asthma group. The percentage of saturated fatty acids and sugars is above the recommended level for all adolescents. (26) Due to "bad eating" habits, obesity and overweight have reached epidemic proportions in western countries. Obesity, usually associated to a sedentary lifestyle particularly among female teens, represents an independent risk factor for asthma and asthma severity. (27)

Both asthma and obesity are independently or synergistically associated with systemic inflammation. (28,29)

Recent meta-analyses showed that overweight and obesity increase the odds of incident asthma, in a dose-dependent manner, and that weight gain almost doubles the odds of asthma incidence. (30)

Taken together, these observations support the recommendation of weight control and tackling obesity as part of an asthma management plan. It is also very interesting to point out that Mediterranean diet, a well-recognized cultural model for healthy eating, has been associated with a lower mortality and morbidity for chronic diseases including asthma. That was apparent in Mediterranean populations, as compared to USA and Northern Europe.

Adopting healthy eating habits is of great importance for asthma control and prevention. It is well known that Mediterranean diet and fresh fruit intake increases the likelihood for asthma to be under control (defined by symptoms, lung function and airway inflammation), while high intake of ethanol increases the risk of uncontrolled asthma. Literature data reported that a higher intake of nutrients such as vitamins A, D, E, selenium, magnesium, zinc and n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA), as well as an increased consumption of fresh fruits, vegetables, nuts and fatty fish may be relevant in the oxidative mechanisms and immune modulation. However there are no data directly relating diet and lung function. (31,32)

Life style – Smoking

In the USA approximately 1,4 million of adolescents younger than 18 years start smoking every year and up to 90% of adults start smoking during the period of adolescence.

Although both active and passive smoke has a tremendous negative impact on asthma, teens with asthma smoke 1,5 times more than those without asthma. Smokers with asthma more frequently have uncontrolled asthma, poor quality of life, more frequent exacerbations and hospital admissions, together with an accelerated decline in lung

function compared to never-smokers with asthma. Moreover active cigarette smoking is associated with a reduced therapeutic response to corticosteroids. (33) The passive exposure to tobacco (second hand tobacco smoke) can occur both at home especially in low-income families or with peers who are smokers in public places. (34)

Smoking cessation programs for parents may reduce the burden of asthma attacks and exacerbations (35) as teenagers start to spend more time outside, the legislation to control cigarette smoking in public places may improve symptom control. (36)

Environmental exposure and asthma

In western countries, adolescents spend a considerable part of their lives indoor. Indoor exposure to mite, animal dander, molds, chemicals and inhaled particles can elicit and/or exacerbate allergic diseases. The best assessed among the indoor pollutants are volatile organic compounds (VOCs) and environmental tobacco smoke (ETS), which is a mixture of VOCs, carbon monoxide and solid particles. (37,38)

Typical outdoor pollutants that can trigger and exacerbate asthma include pollens, mold spores and air pollutants. A high degree of traffic and urbanization are hallmarks of Western civilization. A recent meta-analysis of prospective, multi-center trials did not find a clear association between traffic-related air pollution and allergic sensitization in children. Other studies showed an association between exposure to diesel exhaust particles (DEP), NO₂, ozone and particulate matter (PM), and asthma, allergic rhinitis or sensitization to aeroallergens. These conflicting results illustrate how exposure and confounding factors (e.g. genetic predisposition, lifestyle and nutrition) interact closely in switching from health to disease. Besides environmental exposure, extreme weather conditions (extreme cold, hot, humidity, barometric pressure, thunderstorm or strong winds) and climate changes may also be an asthma trigger in certain people. Avoiding or minimizing the exposure to the environmental pollutants should be one of the primary goals for asthma management. (39,40)

Psychological changes - Stressful events

As a period of great challenges including independence from parents, needs for school and vocational achievements, interaction with peers, adolescence is characterized by an increased number of stressful events, which are in positive correlation with asthma and asthma severity.

Adolescents are exposed to stressful events both in the family and in the school environment. (41) Psychosocial stress has been associated with increased rates of smoking and other substance abuse (42), reduced adherence to medications (43), and bothersome psychological symptoms (e.g. depression, anxiety) (44) which have, in turn, been linked to asthma morbidity. From a physiological point of view, stress leads to the alteration of immune expression

and indirect pathways linking stress to asthma expression have been repeatedly suggested.

According to data psychological triggers are one of the most important predictors of self-reported asthma control and symptoms but without actual impact on lung function. They are also marked as indicators of patients' perceptions of suboptimal asthma control. (45) During childhood and adolescence parents and/or families usually are the "caregivers" for asthma treatment. Stressful events in the family environment are proven to positively correlate with asthma in adolescents. (46) Asthma is also one of the leading causes of missed school days in the USA especially for adolescents with severe asthma. (48) Based on those considerations, the social and environmental factors such as family, peer and neighbourhood have an important role in adolescent asthma. The data from the Chen study suggest that family support and neighborhood problems have an important impact on asthma, while the peer support does not influence adolescent asthma. Performing mental arithmetic tasks, watching emotional films as well as listening to stressful interaction can provoke bronchoconstriction in 15% to 30% of asthmatic patients without any other relevant triggers. (49)

Developmental and behavioral comorbidities of asthma in children

Poor symptom control, increased health care use, impairment in the quality of life, non-adherence to medication and poor treatment outcome in severe asthmatic young people increase the rate of depression, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), behavioral disorders, and learning disabilities. (50) Unfortunately, asthma treatment is typically focused on disease management rather than on developmental and behavioral comorbidities, that may affect quality of life or contribute to poor disease control. These mental disorders as well as other functional impairment, increase the need for asthma medication, emergency room admissions and hospitalizations. In order to achieve best asthma control, physicians have to consider not only asthma symptoms but also behavioral comorbidities. (51) Furthermore, a diagnosis of asthma is associated with an increased likelihood of being bullied, along with higher rates of lost school days. Asthma is also related to increased risk-taking behaviors in children, including increased substance abuse, driving without a seat belt and dangerous sexual practices. (52) Epidemiological data showed that almost 30% of asthmatic adolescents suffer from anxiety or panic attacks. Agoraphobia is also more common in teens with asthma as compared to the general population. The major risk factors for anxiety in asthmatic adolescents are: female gender, Caucasian race, smoking, living with a single parent, more parent-externalizing behaviors and a more recent diagnosis of asthma. (53)

Depression is the second most common mental health disorder in asthmatic patients, particularly among females with a prevalence between 20% and 50%. (54)

The depression in adolescents is characterized by the following symptoms: absenteeism from school or work, social isolation, problems with concentration and studying, emotional problems, suicide considerations, suicide plans and suicide attempts. (55, 56)

Adolescents frequently engage in risky behaviors for their health. The Youth Risk Behavior Survey (YRBS) documented risky behaviors in high school students across the United States. According to this study 22% of healthy students in grades 9 to 12 smoked cigarettes, 22% smoked marijuana, and 45% used alcohol.

The prevalence of risk taking behavior is even more common in adolescents with asthma. A number of studies showed higher risk of dating violence, unhealthy weight control practices, smokeless tobacco product usage and obesity in a population of asthmatic adolescents.

Those risky behaviours obviously have a negative impact on asthma control and increase the need for drugs and hospitalizations. (57,58,59,60)

Therapeutic adherence in the adolescent with asthma

A global burden of poor adherence to chronic medical treatment can be observed in all age groups. It results in poor health outcomes and increased health care costs. (61)

Across all ages, adherence to medical advice is now understood to be a complex cluster of associated behaviors rather than a single factor. In the multivariable model lower adherence to asthma treatment was observed in males, non-Hispanic black race, Hispanic ethnicity, patients without insurance, lower household income patients and those who prefer use of EDs (emergency departments) as the source of asthma prescriptions. (62)

According to literature, a significant proportion of children and adolescents with asthma do not receive any asthma medication. Among those who receive medications, adherence is poor, whereas the use of chronic oral corticosteroides (OCS) is surprisingly high. (63)

Recent studies pointed out that there is need for a novel approach to asthma management, in which therapy is tailored to the specific disease-causing mechanism, which offers the potential for improved asthma care outcomes - particularly for patients with severe persistent asthma who are not well or poorly controlled. (64)

According to GINA, drug and non-drug factors related to poor adherence are summarized in Table 1. (65)

Table 1. Drug and non-drug related factors in non-adherence

Tabela 1. Loša saradljivost i povezanost sa lekovima i ostalim faktorima

<i>Drug related factors</i>
1. Difficulties with inhaler device
2. Uncomfortable regimens
3. Side effects
4. Cost of medications
5. Distant pharmacies

<i>Non-drug related factors</i>
1. Misunderstanding or lack of instruction
2. Dissatisfaction with health care professionals
3. Inappropriate expectations
4. Unexpressed/undiscussed fears or concerns
5. Poor supervision, training, or follow-up
6. Anger about condition or its treatment
7. Underestimation of severity
8. Cultural issues
9. Stigmatization
10. Forgetfulness or complacency
11. Attitudes toward ill health
12. Religious issues

With the improvement in cognitive functions, reasoning, collecting and processing information adolescents become more aware of the asthma related limitations. (66,67) Feelings of embarrassment about asthma and/or fear of being "interrogated" about their medications in front of peers, negative attitudes towards HCP-health care providers, forgetfulness, bad taste of drugs, oppositional behaviors (e.g., smoking, drinking alcohol) and interference between treatment and daily activities lead to the change in medication behavior during the adolescence period. (68) Data unfortunately also suggest that lack of health insurance is a negative predictor of adherence in both children and adolescents. (69)

To overcome the many barriers that impair to achieve a good compliance with treatment in adolescents, it is mandatory to view and treat teenagers with asthma as a special group. Consequences of poor adherence for adolescents with asthma include poor asthma control and greater asthma morbidity. In addition, poorly controlled asthma diminishes child and adolescent health-related quality of life and it is responsible for increased missed school days, emergency room visits, office visits, and inpatient care, resulting in a cost of more than one billion dollars per year. (70)

Considering both physiological and psychological aspects of adolescents, an optimal management plan for asthma treatment represents a challenge for clinicians. Symptoms monitoring, avoidance of triggers and strict adherence to the treatment plan are recognized to be three crucial factors for asthma control. Multiple steps and long-term strategies should be used to achieve a satisfactory compliance.

Educational plans, regular assessments and electronic devices are considered the most useful tools to improve adherence. Educational plans as a cornerstone of that improvement play a main role in motivating patients, to actively increase their own health literacy, and to take their own responsibility for their specific condition.

Building an effective patient - HCP relationship during adolescence is crucial, and consists of five components: willingness of the patient to share a therapeutic plan; open discussion and evaluation of the available options; information about the pros and cons of the treatment modality; balanced conversation between the physician and the patient; a proper amount of time for the visit.

The support of other HCP such as nurses or pharmacists may also be very helpful in improving the adherence Table 2. (71)

Table 2. Adherence improvement steps

Tabela 2. Poboljšanje saradljivosti

Acceptation	<i>Patient agrees to take medicament</i>
Understanding	<i>Patient understands the role and conditions of treatment use (dosage, time and technique)</i>
Observance	<i>Patient takes medicament according to recommendation</i>
Perseverance	<i>Persistence of adequate treatment during the recommended period</i>

Of note, recent data evidenced a positive attitude towards tablets therapy in comparison with inhaled corticosteroids among the adolescents. (72)

The literature shows that perception (necessity and concerns) about asthma, its treatment and its comorbidities, satisfaction and expectation with respiratory allergies management are the most important factors to improve adherence. (73,74,75)

Accordingly, future research should be more focused on the use of simple questionnaires in order to assess the level of perception, knowledge, satisfaction and expectation with asthma and asthma treatment. Table 3

Table 3. Questionnaire on perception, satisfaction, expectation regarding asthma and asthma treatment

Tabela 3. Upitnik o shvatanjima, očekivanjima, zadovoljstvu u vezi astme i terapije

1. Do you believe that drugs are necessary for asthma control?
2. Do you have any concern about your asthma medications?
3. What do you expect from asthma treatment?
4. Are you satisfied with your asthma treatment?

The positive attitude towards the use of social media or mobile technology among adolescents opens the possibility for future studies to further explore the potential benefits of such interventions in adherence improvement and asthma control. (76,77)

According to recent studies self-management of asthma can now leverage new media technologies. Creation of one application for digital media resource was embraced by both parents and teens, particularly with respect to the possibility of receiving medication reminders, symptom and allergy alert, weather conditions that can alert asthma risk, and education about administering medication. In addition, parents or caregivers agreed on the fact that digital and media tools can help teens to remember them to refill medication.

Although teens are very active on social networking sites, the idea of a dedicated asthma support group has always been viewed with some fear. (78) As patients with asthma frequently use electronic devices, such as tablet computers and social media (e.g. Twitter, YouTube, on line networks) one of the most important role of the HCPs involved in their assessment is to provide quality educational material and information regarding asthma and its treatment. (79)

Since forgetfulness is one of the leading cause of missed appointments especially in young adults, mobile phone messaging applications such as Short Message Service (SMS) and Multimedia Message Service (MMS) could provide an important and inexpensive delivery tool. (80) Even so, the scientific literature provides little information about how such interventions affect patient outcomes.

Recent literature demonstrates that Mobile Health technology / mHealth technology can have a positive impact on the quality of life, self-efficacy and ability to monitor biochemical or physiologic markers of disease control across a wide array of illnesses. With the global improvement of the smart phone technology, they become widely used among all kinds of customers and it seems likely that there will be an increasing demand for this type of health care delivery from patients, particularly from adolescents who are usually very familiar with new technologies. (81)

Future studies should use these types of approaches to address the subject and to identify how they can be used in educational programs to improve adherence (82,83,84).

Many different special devices have been developed to allow self-management. Their main aim is to provide patients with immediate feedback about the disease status and remind them about the appropriate treatment schedule. MASK-rhinitis (MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis) is a recent example based on the most widely used guideline in allergic rhinitis and asthma co-morbidity (ARIA 2015 revision).

Three tools have already been used for the electronic monitoring of allergic diseases: a mobile- phone daily-based visual analogue scale (VAS) assessment of disease control, CARAT (Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test) and the e-Allergy screening (Premedical system of early diagnosis of allergy and asthma based on online tools). These tools, combined with a clinical decision support system (CDSS) are available in many languages. An e-CRF and e-learning tool is also available within MASK (85).

An important place of asthma in MASK allows to assess this co-morbidity also in AR patients. Education of adolescents and their parents is a cornerstone of any strategy to increase adherence, and it should not be limited to a routine visit. Other HCPs like nurses, pharmacists, general practitioners should be more involved in the educational plan for asthma management. The new media and Internet tools can be very helpful in education and in reinforcing information.

General practitioners should be more involved, since they play a key role in any long-term treatment, to support patients and to increase the adherence rate, as well as to educate patients about the possible risk factors and how to avoid them. (86) Although school personnel respect the value of cell phones for safety or as learning adjuvant tools, they still express concerns about their use for "sexing" or "cyber bullying". Before diffusing health related applications for school age children and adolescents on cell phones and mobile devices, school policies must declare how and under what circumstances.

Conclusions

Adolescence is a turbulent period of life with tremendous sudden physiological and psychological changes that may have an impact on asthma development and severity.

It is of great importance to identify the possible risk factors (sex hormones changes, obesity, physical activity or sedentary life style, bad nutritional habits, stressful events, tobacco, drugs and alcohol abuse) and to address them through tailored action plans.

The global burden of non-adherence is even higher in adolescence. All the above-mentioned, lead to poor asthma control and increase the incidence of exacerbation and hospitalization.

Considering all the obstacles, developing an optimal asthma management plan for adolescents represent a big challenge for physicians. Improving the knowledge on asthma and its treatment, as well as increasing the awareness of the use of appropriate treatments and focusing patients' expectations and satisfaction may lead to the improvement of adherence, thus of the overall wellbeing of the asthmatic adolescent.

The dramatic increase in social networks use, especially in adolescents and young adults, is leading health care researchers and professionals to further investigate the effects of these media on people with chronic diseases. Moreover, from a public point of view, social networks have already showed beneficial effects, both in driving health care system reforms and improving patients network.

References

1. Lai CK1, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64:476-483. doi: 10.1136/thx.2008.106609. Epub 2009 Feb 22.
2. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D, Beschorner J, Hoffmann U, Schuster A, Bauer CP et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26: 431-437. doi: 10.1186/s12931-016-0430-8
3. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, Green RH.. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(3):218-224. doi: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
4. Kurukulaaratchy RJ, Raza A, Scott M, Williams P, Ewart S, Matthews S, Roberts G, Hasan Arshad S. Characterization of asthma that develops during adolescence: findings from the Isle of Wight Birth Cohort. *Respir Med* 2012;106:329-337.
5. Grunbaum JA, Kann L, Kinchen S, Ross J, Hawkins J, Lowry R, Harris WA, McManus T, Chyen D, Collins J. Youth risk behavior surveillance-United States, 2003. *MMWR Surveill Summ* 2004;53:1-96.
6. Bender B, and Zhang L. Negative effect, medication adherence, and asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:490-495.
7. Almqvist C, Worm M, and Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy* 2008;63:47-57. Epub 2007 Sep 5.
8. Temprano J, and Mannino DM. The effect of sex on asthma control from the National Asthma Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:854-860. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.009. Epub 2009
9. Macsali F1, Real FG, Plana E, Sunyer J, Anto J, Draatva J, Janson C, Jarvis D, Omenaas ER, Zemp E, et al. Early age at

- menarche, lung function, and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:8–14. doi: 10.1164/rccm.200912-1886OC. Epub 2010 Aug 23.
10. Al-Sahab B, Hamadeh MJ, Arden CI, Tamim H. Early menarche predicts incidence of asthma in early adulthood. *Am J Epidemiol* 2011;173(1):64-70. doi: 10.1093/aje/kwq324. Epub 2010 Oct 29.
 11. Wei J, Gerlich J, Genuneit J, Nowak D, Vogelberg C, von Mutius E, Radon K. Hormonal factors and incident asthma and allergic rhinitis during puberty in girls. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115(1):21-27. doi: 10.1016/j.anai.2015.04.019.
 12. Hong CC, Pajak A, Teitelbaum SL, Vangeepuram N, Galvez M, Pinney SM, Windham G, Kushi LH, Biro FM, Wolff MS; Breast Cancer and Environment Research Program.. Younger pubertal age is associated with allergy and other atopic conditions in girls. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;25:773–780. doi: 10.1111/pai.12307. Epub 2014 Dec 29.
 13. Forbes L, Jarvis D, and Burney P. Do hormonal contraceptives influence asthma severity? *Eur Respir J* 1999 ;14:1028-1033.
 14. Salam MT, Wenten M, and Gilliland FD. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(5):1001-1007.
 15. Macsali F, Real FG, Omenaas ER, Bjørge L, Janson C, Franklin K, Svanes C. Oral contraception, body mass index, and asthma: a cross-sectional Nordic-Baltic population survey. *J Allergy Clin Immunol* 2009 ;123(2):391-396. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.041.
 16. Erkoçoğlu M, Kaya A, Azkur D, Özyer Ş, Özcan C, Beşli M, Civelek E, Kocabaş CN.. The effect of oral contraceptives on current wheezing in young women. *Allergol Immunopathol* 2013;41(3):169-175. doi: 10.1016/j.aller.2012.03.003.
 17. Macsali F, Svanes C, Sothorn RB, Benediktsdottir B, Bjørge L, Draiva J, Franklin KA, Holm M, Janson C, Johannessen A, et al. Menstrual cycle and respiratory symptoms in a general Nordic–Baltic population. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:366–373. doi: 10.1164/rccm.201206-1112OC. Epub 2012 Nov 29.
 18. Protudjer JL, Lundholm C, Bergström A, Kull I2, Almqvist C. The influence of childhood asthma on puberty and height in Swedish adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 474–481.
 19. Ostrom NK, Parsons JP, Eid NS, Craig TJ, Stoloff S, Hayden ML, Colice GL.. Exercise-induced bronchospasm, asthma control, and obesity. *Allergy Asthma Proc* 2012; 34(4):342-348. doi: 10.2500/aap.2013.34.3674
 20. Langdeau JB, Turcotte H, Bowie DM, Jobin J, Desgagné P, Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1479-1484.
 21. Silva AC, Vieira RP, Nisiyama M, Santos AB, Perini A, Mauad T, Dolhnikoff M, Martins MA, Carvalho CR.. Exercise inhibits allergic lung inflammation. *Int J Sports Med* 2012;33:402-409. doi: 10.1055/s-0032-1301888.
 22. Haahntela T, Malmberg P, and Moreira A. Mechanisms of asthma in Olympic athletes-practical implications. *Allergy* 2008;63:685-694. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01686.
 23. Moreira A, Delgado L, Haahntela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C, Mota J, Santos P, Ryttilä P, Castel-Branco MG. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 2008 ;32:1570-1575. doi: 10.1183/09031936.00171707. Epub 2008 Aug 6.
 24. Weinberger M, and Abu-Hasan M. Pseudo-asthma: When Cough, Wheezing, and Dyspnea Are Not Asthma. *Pediatrics* 2007;120:855–864.
 25. Cichalewski Ł, Majak P, Jerzyńska J, Stelmach W, Kaczmarek A, Malewska K, Smejda K, Stelmach I.. Prevalence of exercise-induced cough in schoolchildren: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(1):65-69.
 26. Bueso AK, Berntsen S, Mowinckel P, Andersen LF, Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH. Dietary intake in adolescents with asthma – potential for improvement. *Pediatric Allergy and Immunology* 2011;22: 19–24. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01013.x>
 27. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:78–85.
 28. Hjellvik V, Tverdal A, and Furu K. Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118,723 males and females. *Eur Respir J* 2010;35:1235–1242.
 29. Khan UI, Rastogi D, Isasi CR, Coupey SM. Independent and Synergistic Associations of Asthma and Obesity with Systemic Inflammation in Adolescents. *J Asthma* 2012;49:1044–1050. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.08.025>
 30. Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Weinmayr G, Panagiotakos DB, Priftis KN, Nagel G. Influence of Mediterranean diet on asthma in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:330–338. <https://doi.org/10.1111/pai.12071>
 31. Barros R, Moreira A, Fonseca J, de Oliveira JF, Delgado L, Castel-Branco MG, Haahntela T, Lopes C, Moreira P.. Adherence to the Mediterranean diet and fresh fruit intake are associated with improved asthma control. *Allergy* 2008;63:917-923. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01665
 32. Dai J. Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1364-1370.
 33. Zbikowski SM, Klesges RC, Robinson LA, Alfano CM. Risk factors for smoking among adolescents with asthma *J Adolesc Health* 2002;30(4):279-287.
 34. Ciaccio CE, DiDonna A, Kennedy K, Barnes CS, Portnoy JM, Rosenwasser LJ. Secondhand tobacco smoke exposure in low-income children and its association with asthma. *Allergy and Asthma Proc* 2014 ;35(6):462-466. doi: 10.2500/aap.2014.35.3788
 35. Comhair SA, Gaston BM, Ricci KS, Hammel J, Dweik RA, Teague WG, Meyers D, Ampleford EJ, Bleecker ER, Busse WW, et al. Detrimental Effects of Environmental Tobacco Smoke in Relation to Asthma Severity. *PLoS ONE* 2011;6:e18574.
 36. Mackay D, Haw S, Ayres JG, Fischbacher C, Pell JP. Smoke-free Legislation and Hospitalizations for Childhood Asthma. *N Eng J Med* 2010;363:1139-1145.DOI: 10.1056/NEJMoa1002861.
 37. Ferrante G, Antona R, Malizia V, Montalbano L, Corsello G, La Grutta S. Smoke exposure as a risk factor for asthma in childhood: a review of current evidence. *Allergy and Asthma Proc* 2014;35(6):454-61.
 38. Bellanti JA, and Setticone RA. Environmental exposure, allergic disease and asthma: the distinguishing hallmark of allergy-immunology *Allergy Asthma Proc* 2014;35(6):427-428.
 39. Hulin M, Simoni M, Viegi G, Annesi-Maesano I. Respiratory health indoor air pollutants based on quantitative exposure assessments. *Eur Respir J* 2012;40:1033-1045.
 40. Salvi S. Pollution and allergic airways disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:35-41.
 41. Turyk ME, Hernandez E, and Wright RJ. Stressful life events and asthma in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:255–263.
 42. Kilpatrick DG, Acierno R, Saunders B, Resnick HS, Best CL, Schnurr PP. Risk factors for adolescent substance abuse and

- dependence: data from a national sample. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:19–30.
43. Bender B, Milgrom H, Rand C, Ackerson L. Psychological factors associated with medication nonadherence in asthmatic children. *J Asthma* 1988;35:347–353.
 44. Wright RJ, Mitchell H, Visness CM, Cohen S, Stout J, Evans R, Gold DR. Community Violence and Asthma Morbidity: The Inner-City Asthma Study. *Am J Public Health* 2004;94(4):625–632.
 45. Ritz T, Bobb C, and Griffiths C. Predicting asthma control: the role of psychological triggers. *Allergy Asthma Proc* 2014;35(5):390-397
 46. Kilpeläinen M1, Koskenvuo M, Helenius H, Terho EO. Stressful life events promote the manifestation of asthma and atopic diseases. *Clin Exp Allergy* 2002;32(2):256-263.
 47. Bruzzese J-M, Evans D, and Kattan M. School-based asthma programs. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:195–200.
 48. Shankardass K, Jerrett M, Milam J, Richardson J, Berhane K, McConnell R. Social environment and asthma: Associations with crime and No Child Left Behind programs. *J Epidemiol Community Health*. 2011; 65(10): 859–865.
 49. Miller BD, and Wood BL. Psychophysiological reactivity in asthmatic children: a cholinergically mediated confluence of pathways. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33(9):1236-1243.
 50. Bellanti JA, and Settignano RA. Asthma, allergy, and psychiatric disease. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(6):415-417.
 51. Peters TE, and Fritz GK. Psychological considerations of the child with asthma. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2010;19:319–333.
 52. Lu Y, Mak KK, van Bever HP, Ng TP, Mak A, Ho RC. Prevalence of anxiety and depressive symptoms in adolescents with asthma: a meta-analysis and meta-regression. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23(8):707-715.
 53. Katon W, Lozano P, Russo J, McCauley E, Richardson L, Bush T.. The prevalence of DSM-IV anxiety and depressive disorders in youth with asthma compared with controls. *Adol Health* 2007;41:455-465.
 54. Frieri M, O'Connor M, and Nassef M. Asthma, stress, and depression in women. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(4):256-261.
 55. Bender BG. Depression symptoms and substance abuse in adolescents with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 319-324.
 56. Kólves K, Barker E, and De Leo D. Allergies and suicidal behaviors: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36(6):433-438.
 57. Thompson M, Kingree J, and Ho C. Associations between delinquency and suicidal behaviors in a nationally representative sample of adolescents. *Suicide Life Threat Behav* 2006;36:57–64.
 58. Lehrer JA, Buka S, Gortmaker S, Shrier LA. Depressive symptomatology as a predictor of exposure to intimate partner violence among US female adolescents and young adults. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:270 –276.
 59. Talamayan KS, Springer AE, Kelder SH, Gorospe EC, Joye KA. Prevalence of overweight misperception and weight control behaviors among normal weight adolescent in the United States. *Scientific World Journal* 2006;6:365–373.
 60. Nelson DE, Mowery P, Tomar S, Marcus S, Giovino G, Zhao L. Trends in smokeless tobacco use among adults and adolescents in the United States. *Am J Public Health* 2006;96:897–905.
 61. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Disease-specific reviews. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_section3.pdf. Accessed June 18, 2015.
 62. Hasegawa K, Brenner BE, Clark S, Camargo CA. Emergency department visits for acute asthma by adults who ran out of their inhaled medications. *Allergy Asthma Proc* 2014;35(3):42-50.
 63. Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, Vidaurre CF, Chipps BE. Prescription patterns for asthma medications in children and adolescents with health care insurance in the United States. *Pediatric Allergy and Immunology* 2011;22: 469–476.
 64. Lang DM. Severe asthma: Epidemiology, burden of illness, and heterogeneity. *Allergy Asthma Proc* 2015 Nov;36(6):418-424.
 65. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2012. available from: www.ginasthma.org.
 66. Braido F1, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, Compalati E, Fiocchi A, Fokkens W, Gerth van Wijk R, La Grutta S, Lombardi C, et al. Specific recommendations for PROs and HRQoL assessment in allergic rhinitis and/or asthma: a GA(2)LEN taskforce position paper. *Allergy* 2010;65(8):959-968.
 67. Koster ES, Raaijmakers JA, Vijverberg SJ, Maitland-van der Zee AH. Inhaled corticosteroid adherence in paediatric patients: the PACMAN cohort study. *Pharmacoepidem Drug Safe* 2011;20:1064–1072.
 68. Cohen R, Franco K, Motlow F, Reznik M, Ozuah PO. Perceptions and attitudes of adolescents with asthma. *J Asthma* 2003;40:207–211.
 69. Ferreira-Magalhães M, Pereira AM, Sousa AS, Morais-Almeida M, Azevedo I, Azevedo LF, Fonseca JA. Asthma control in children is associated with nasal symptoms, obesity, and health insurance: a nationwide survey. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26:466–473.
 70. Koster ES, Wijga AH, Koppelman GH, et al. Uncontrolled asthma at age 8: the importance of parental perception towards medication. *Pediatric Allergy and Immunology* 2011;22:462–468.
 71. Britten N. Patient's expectations of consultations. *BMJ* 2004;328:416–417.
 72. Weinberg EG, and Naya I. Treatment preferences of adolescent patients with asthma. *Pediatric Allergy and Immunology* 2000;11:49–55.
 73. Koster ES, Philbert D, Winters NA, Bouvy ML. Adolescents' inhaled corticosteroid adherence: the importance of treatment perceptions and medication knowledge. *J Asthma* 2015;52(4):431-436. <https://doi.org/10.3109/02770903.2014.979366>
 74. Fromer LM1, Blaiss MS, Jacob-Nara JA, Long RM, Mannion KM, Lauersen LA. Current Allergic Rhinitis Experiences Survey (CARES): Consumers' awareness, attitudes and practices. *Allergy Asthma Proc* 2014;35(4):307-315. doi: 10.1186/s40733-017-0036-z
 75. Turner RR, Testa MA, Hayes JF, Su M. Validation of the allergic rhinitis treatment satisfaction and preference scale. *Allergy Asthma Proc* 2013;34(6):551-557. doi: 10.2500/aap.2013.34.3715. Epub 2013 Sep 27.
 76. Koster ES, Philbert D, de Vries TW, van Dijk L, Bouvy ML. "I just forget to take it": asthma self-management needs and preferences in adolescents. *J Asthma* 2015;2:1-7.
 77. Nickels A, and Dimov V. Innovations in technology: social media and mobile technology in the care of adolescents with asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:607-612.

78. Panzera AD, Schneider TK, Martinasek MP, Lindenberger JH, Couluris M, Bryant CA, McDermott RJ. Adolescent asthma self-management: patient and parent-caregiver perspectives on using social media to improve care. *J Sch Health* 2013;83(12):921-930.
79. Gonzalez-Estrada A, Cuervo-Pardo L, Ghosh B, Smith M, Pazheri F, Zell K, Wang XF, Lang DM. Popular on YouTube: A critical appraisal of the educational quality of information regarding asthma. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(6):121-126.
80. de Jongh T1, Gurol-Urganci I, Vodopivec-Jamsek V, Car J, Atun R. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. *Cochrane database Syst Rev* 2012; 12:CD007459.
81. Paré G, Moqadem K, Pineau G, St-Hilaire C.. Clinical effects of home telemonitoring in the context of diabetes, asthma, heart failure and hypertension: a systematic review. *J Med Internet Res* 2010; 12(2):e2.
82. Garner J, and O'Sullivan H. Facebook and the professional behaviors of undergraduate medical students. *Clin Teach* 2010;7:112-115.
83. Wang K, Wang C, Xi L, Zhang Y, Ouyang Y, Lou H, Zhang W, Zhang L. A randomized controlled trial to assess adherence to allergic rhinitis treatment following a daily short message service (SMS) via the mobile phone. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163(1):51-58.
84. Dimov V, and Eidelman F. Utilizing social networks, blogging and YouTube in allergy and immunology practices. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 10:1-4.
85. Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, Samolinski B, Bachert C, Canonica GW, Casale T, Cruz AA, Demoly P, Hellings P, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): The new generation guideline implementation. *Allergy* 2015; 70(11):1372-1392.
86. Sybilski AJ, Lusawa A, Lipiec A, Piekarska B, Raciborski F, Krzych-Falta E, Tomaszewska A, Samoliński B. The effects of disease awareness on lifestyle changes and the use of preventive measures in asthma patients. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(2):14-22. doi: 10.2500/aap.2015.36. 3822.

Acknowledgement:

This work was supported by the Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia(Grant No. III41004).

This publication has been funded by ENTeR-child (COST Action CA16125); ENTeR-child is funded by COST through European Framework Horizon 2020 support

This work was supported by European Academy of Allergy and Clinical Immunology, under project: Knowledge, Perceptions, Expectations And Treatment Satisfaction Among Adolescents Affected By Allergic Asthma and/or Rhinitis

Primljeno/Received: 16.03.2020.

Prihvaćeno/Accepted: 23.03.2020.

Correspondance to:

Prof. dr Zorica Živković
zoricazivkovic@yahoo.com
editor-upps@preventivnapedijatrija.rs

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

Serum uric acid, triglycerides and total bilirubin are associated with Hepatic Steatosis Index in adolescent population

Serumske vrednosti mokraćne kiseline, triglicerida i ukupnog bilirubina su povezane sa Indeksom masne jetre u adolescentnoj populaciji

Aleksandra Klisic^{1}, Nebojsa Kavacic¹, Ana Ninic²*

¹Primary Health Care Center, University of Montenegro-Faculty of Medicine, Podgorica, Montenegro

²Department for Medical Biochemistry, University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Belgrade, Serbia

Summary **Objective:** Given the fact that pathophysiological background of non-alcoholic fatty liver disease is not completely elucidated, we aimed to explore the relationship between dyslipidemia, inflammation and oxidative stress with hepatic steatosis index (HSI) in the cohort of adolescent population in Montenegro.

Patients and Methods: A total of 136 adolescents participated in this cross-sectional study. Anthropometric and biochemical markers were provided. HSI was calculated. Associations of biochemical parameters with HSI were tested using univariable and multivariable ordinal regression analysis for HSI tertiles as dependent variable.

Results: Adjusted odds for uric acid (OR=2.641, P=0.007) and for triglycerides, (OR=5.275, P=0.008) showed their highly significant positive associations with HSI. On the contrary, adjusted odds for bilirubin (OR=0.923, P=0.015), indicated its significant negative independent association with HSI. Although C-reactive protein correlated positively with HSI in univariable analysis (OR=1.962, P<0.001), it lost its independent prediction for HSI in multivariable analysis (OR=1.442, P=0.130).

Conclusion: Serum uric acid, triglycerides and total bilirubin are associated with HSI in adolescents. Longitudinal studies are needed to confirm the causal relationship between mentioned biomarkers and hepatic steatosis and to further explore its diagnostic potential in NAFLD in young population.

Key words: *dyslipidemia, inflammation, hepatic steatosis, oxidative stress*

Sažetak Cilj: S obzirom na činjenicu da patofiziološki aspekt nealkoholne steatoze jetre nije u potpunosti razjašnjen, cilj studije je bio da se ispita povezanost dislipidemije, inflamacije i oksidativnog stresa sa Indeksom masne jetre (IMJ) u kohorti adolescentne populacije u Crnoj Gori.

Pacijenti i Metode: Ukupno 136 adolescenata je učestvovalo u studiji preseka. Antropometrijski i biohemijski marker su mereni. IMJ je izračunat. Povezanost biohemijskih parametara sa IMJ ispitana je univarijantnom i multivarijantnom ordinalnom regresionom analizom, sa tercilnim vrednostima IMJ kao zavisnom varijablom.

Rezultati: Prilagođene odds vrednosti za mokraćnu kiselinu (OR=2,641, P=0,007) i trigliceride (OR=5,275, P=0,008) pokazali su visoko značajnu pozitivnu povezanost sa IMJ. Suprotno tome, prilagođene odds vrednosti za bilirubin (OR=0,923, P=0,015) pokazale su značajnu negativnu povezanost sa IMJ. Premda su vrednosti C-reaktivnog proteina pozitivno korelirale sa IMJ u univarijantnoj (OR=1,962, P<0,001), isti je izgubio nezavisnu predikciju za IMJ u multivarijantnoj analizi (OR=1,442, P=0,130).

Zaključak: Serumske vrednosti mokraćne kiseline, triglicerida i ukupnog bilirubina su povezane sa IMJ u adolescenata. Longitudinalne studije su potrebne da potvrde uzročnu povezanost između pomenutih biomarkera i steatoze jetre, kao i da dalje ispituju njihov dijagnostički potencijal za ovo oboljenje u mladoj populaciji.

Cljučne reči: *dislipidemija, inflamacija, steatoza jetre, oksidativni stres*

Introduction

There is an increasing prevalence in NAFLD in general population during the recent years. However, not only adults but young population also suffers from this metabolic disorder (1). In parallel with the increasing of obesity, sedentary lifestyle and unhealthy eating behaviours, the

increase in NAFLD is reported. If not properly treated NAFLD often tracks late in life, causing severe complications in adulthood (1, 2).

The NAFLD is defined as the accumulation of fat in the liver for more than 5% in hepatocytes, after excluding causes of other liver diseases and alcohol consumption. This disorder

exists in two clinical forms, i.e. simple steatosis being presented with liver fat accumulation only, and non-alcoholic steato-hepatitis (NASH) which is a progressive entity accompanied with lobular inflammation and severe changes (i.e. hepatocytes injury and fibrosis) proven at liver histology (2).

Children and adolescents with NAFLD often exhibit impaired glucose tolerance (3) and are at increased risk of diabetes mellitus type 2 in adulthood (4). Moreover, obstructive sleep apnoea, polycystic ovarian syndrome and cardiovascular diseases are also observed in those youngsters (2). Although the higher prevalence of NAFLD is observed in children with obesity compared with normal weight counterparts, about 5% of cases are shown to have normal body mass index (BMI) (5), thus presuming that central obesity, rather than overall obesity increases the risk for NASH (3, 6, 7).

The NAFLD represents complex and multifactorial disorder but it is assumed that oxidative stress and inflammation represent the major factors of its pathogenesis (8), similarly as it is in obesity (9, 10), metabolic syndrome (11, 12), polycystic ovarian syndrome (13, 14), diabetes type 2 (15, 16), cardiovascular diseases (17-19), which are all tightly associated with NAFLD. Namely, a wide spectrum of pro-inflammatory adipokines and cytokines modulate insulin signaling pathways and lead to insulin resistance (IR). The latter further promotes increased lipolysis in adipose tissue, with excess of free fatty acids (FFA) inflow in the liver. These processes altogether with increased lipogenesis in the liver induce its steatosis (5, 8).

However, the pathophysiological mechanisms are not thoroughly explored, and quest for novel inflammation and oxidative stress biomarkers still continues (20, 21). Additionally, several algorithms that are widely used in adults are reported to be convenient in children and adolescent population, also (22). Among them, hepatic steatosis index (HSI) which includes sex, transaminases (i.e. alanine aminotransferase (ALT) / aspartate aminotransferase (AST) ratio), BMI and diabetes mellitus in its calculation was shown to be a reliable screening tool for NAFLD at an early stage in young population (22, 23). Importantly, if timely and properly diagnosed, the intervention programs of weight loss, nutritional habits and physical activity may be beneficial to reduce cardiometabolic risk factors and to avoid progression of further NAFLD complications in adulthood (2, 24-26).

Given the fact that studies that examined NAFLD in adolescent population using HSI are scarce, and that pathophysiological background of this metabolic disorder is not completely clear, we aimed to explore the relationship between dyslipidemia, inflammation and oxidative stress with HSI in the cohort of exclusively 16-19 years old adolescents in Montenegro.

Patients and Methods

Study population

A total of 136 adolescents from two suburban secondary schools in Podgorica, ages between 16-19 years were consecutively recruited in this study. The research was carried out according to the Declaration of Helsinki principles, after obtaining the approval of the Institutional Ethical Committee. All adolescents signed informed consent that are well informed about the aim of the study. Additionally, for participants <18 years parents' written approval was provided.

After completing a questionnaire consisted of inquiries about lifestyle habits, illnesses, and medications use, anthropometric measurements and blood collection were carried out in the morning between 7-9 hours a.m., after an overnight fast of at least 8 hours.

All normal weight and overweight/obese adolescents, free of known other diseases who voluntarily accepted to participate were included in the research.

Adolescents <16 years and >19 years old, with morbid obesity (i.e. BMI ≥ 40 kg/m²), as well as those with a history of smoking, alcohol consumption or any medications use were excluded. Additionally, those with reported symptoms of acute inflammatory disease, as well as those with C-reactive protein (CRP) >10.0 mg/L were further excluded from the study.

Participants were asked not to perform any vigorous physical activity the day before the venipuncture procedure was performed.

Anthropometric measurements

Basic anthropometric measurements: body height and weight, and waist circumference (WC) were obtained and BMI was calculated, as described elsewhere (27).

Biochemical analyses

The blood samples were taken as previously reported (27). Serum levels of fasting glucose, creatinine, total proteins, AST, ALT, gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin, uric acid, CRP, total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), and triglycerides (TG) were measured using standardized procedures (Roche Cobas 400, Mannheim, Germany).

Statistical analysis

Prior to statistical analysis data distribution was tested using Shapiro-Wilk test. Due to the skewed data distribution Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests were used for three groups and two subgroups comparisons, respectively. Variables from those analyses were presented as median (interquartile range). Comparison of categorical data was performed by Chi-square test for contingency tables. Categorical data were presented as absolute frequencies. Correlation between HSI score and continuous data were tested by Spearman's correlation analysis and presented with correlation coefficient (ρ). In order to test deeper

associations between HSI score and examined markers, ordinal logistic regression analysis was employed. Markers which were significantly correlated with HSI in Spearman's correlation analysis were further tested by univariable ordinal regression analysis. Multivariable ordinal regression analysis was set for examining potential independent associations of predictors (independent variables) significant in univariable analysis and HSI (ordinal dependent variable). Also, multivariable ordinal regression analysis only included markers which showed no multicollinearity. Data from those analysis are presented as the estimated odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). Nagelkerke R² value presented the explained variation in HSI score. IBM® SPSS® statistical software version 22.0 (Chicago, Illinois, USA) was used for data examinations. Significance level was set at P<0.05.

Results

General characteristics and laboratory examinations of adolescents were given for HSI tertile groups and compared in Table 1.

Table 1. General and laboratory data of adolescents according to HSI tertiles

	The first HSI tertile (HSI≤29)	The second HSI tertile (29<HSI<34)	The third HSI tertile (HSI≥34)	P**
Adolescents No.	46	45	45	
Females	35	42	37	0.071
Males	11	3	8	
Age, years	17 (17-18)	18 (17-19)	19 (17-19)	0.449
BMI, kg/m ²	19.6 (18.6-21.6)	22.5 (21.1-25.5) ^{a†}	26.0 (24.6-26.9) ^{a†,b†}	<0.001
WC, cm	74 (72-78)	82 (76-87) ^{a†}	88 (84-97) ^{a†,b†}	<0.001
Glucose, mmol/L	5.0 (4.6-5.2)	4.9 (4.9-5.1)	5.1 (4.8-5.2)	0.145
Creatinine, μmol/L	57 (52-60)	58 (55-64)	57 (46-66)	0.447
Total proteins, g/L	70 (68-72)	73 (70-76) ^{a†}	73 (71-75)	0.017
TC, mmol/L	3.88 (3.72-4.34)	4.29 (3.82-4.77) ^{a†}	4.34 (3.67-4.64) ^{a†}	0.014
HDL-c, mmol/L	1.52 (1.39-1.66)	1.45 (1.29-1.77)	1.45 (1.17-1.82)	0.105
LDL-c, mmol/L	2.05 (1.79-2.31)	2.17 (2.02-2.72)	2.20 (1.99-2.85) ^{a†}	0.006
TG, mmol/L	0.73 (0.54-0.96)	0.87 (0.72-0.99) ^{a†}	0.98 (0.74-1.32) ^{a†,b†}	<0.001
AST, U/L	15 (12-17)	15 (14-17)	17 (14-21) ^{a†}	0.106
ALT, U/L	10 (7-12)	11 (10-14) ^{a†}	19 (13-30) ^{a†,b†}	<0.001
GGT, U/L	9 (6-10)	10 (9-13) ^{a†}	11 (9-14) ^{a†}	<0.001
ALP, U/L	65 (53-85)	63 (60-78)	61 (46-67)	0.106
Bilirubin, μmol/L	11.0 (7.8-13.7)	8.4 (6.7-14.7)	6.5 (4.6-8.9) ^{a†,b†}	<0.001
Uric acid, μmol/L	210 (192-248)	255 (220-303)	268 (225-308) ^{a†,b†}	<0.001
CRP, mg/L	0.31 (0.30-0.42)	0.45 (0.30-0.97) ^{a†}	0.71 (0.35-2.98) ^{a†,b†}	<0.001

Data are given as median (interquartile range) and compared by Kruskal-Wallis test with post hoc Mann-Whitney test.

**P for Kruskal-Wallis test

a-significantly different when compared to the first HSI tertile group

b-significantly different when compared to the second HSI tertile group

†P<0.01; # P<0.05; *P<0.001

Equal number of males and females were in each HIS tertile group. There were significant differences in BMI, WC, total

proteins, TC, LDL-c, TG, ALT, uric acid, bilirubin, and CRP across HSI tertile groups. BMI, WC, TG and CRP were significantly different between all three groups, being the highest in the third and lowest in the first HSI tertile group. Total proteins levels were higher in the second than in the first tertile group. TC level and GGT activity were higher in the second and third group compared to the first HSI tertile group. LDL-c level and AST activity were higher in the third than in the first HSI tertile group. Bilirubin and uric acid were the highest in the third compared to two other groups (Table 1).

Significant negative correlations were determined between HSI score and HDL-c and HSI score and bilirubin. HSI correlated significantly positively with most other examined markers such as TC, LDL-c, TG, GGT, uric acid and CRP. As expected HSI demonstrated significant positive correlation with BMI, AST, AST because those markers entered the HSI score calculation. Also, WC significantly positively correlated with HSI (Table 2).

Table 2. Correlation coefficients of HSI and examined markers

	ρ	P
Age, years	0.033	0.701
BMI, kg/m ²	0.670	<0.001
WC, cm	0.634	<0.001
Glucose, mmol/L	0.109	0.204
Creatinine, μmol/L	-0.058	0.505
Total proteins, g/L	0.096	0.299
TC, mmol/L	0.263	0.002
HDL-c, mmol/L	-0.177	0.039
LDL-c, mmol/L	0.294	<0.001
TG, mmol/L	0.340	<0.001
AST, U/L	0.176	0.040
ALT, U/L	0.680	<0.001
GGT, U/L	0.325	0.001
ALP, U/L	-0.119	0.329
Bilirubin, μmol/L	-0.383	<0.001
Uric acid, μmol/L	0.348	<0.001
CRP, mg/L	0.426	<0.001

Univariable ordinal regression analysis demonstrated significant positive associations of TC, LDL-c, TG, HDL-c, GGT, uric acid and CRP with HSI (Table 3). Explained variation in HSI obtained by each marker is given as Nagelkerke R² in Table 3.

Independent variables that were associated significantly with HSI in univariable analysis (Table 3) and that were showing no multicollinearity were further included in multivariable ordinal regression analysis. This statistical analysis showed independent associations between TG, bilirubin and uric acid and HSI in adolescents (Table 3). As given in the Model, adjusted odds for TG (OR=5.275, P=0.008) and for uric acid (OR=2.641, P=0.007) demonstrated their highly significant positive associations with HSI. On the contrary, adjusted odds for bilirubin (OR=0.923, P=0.015), indicated its significant negative independent association with HSI score. Nagelkerke R² for

the Model was 0.372 indicated that 37.2% variation in HSI score could be explained by the Model and its markers (Table 3).

Table 3. Estimated odds ratios after univariable and multivariable ordinal regression analysis for HSI tertiles as dependent variable

Predictors	Unadjusted OR (95% CI)	P	Nagelkere R ²
TC, mmol/L	1.896 (1.178-3.056)	0.008	0.061
HDL-c, mmol/L	0.413 (0.170-1.005)	0.051	0.031
LDL-c, mmol/L	2.392 (1.361-4.200)	0.002	0.080
TG, mmol/L	5.530 (2.305-13.277)	<0.001	0.135
GGT, U/L	1.165 (1.061-1.280)	0.001	0.117
Bilirubin, μ mol/L	0.912 (0.862-0.966)	0.002	0.103
Uric acid, μ mol/L	3.080 (1.808-5.254)	0.001	0.147
CRP, mg/L	1.962 (1.387-2.774)	<0.001	0.161
Model	Adjusted OR (95% CI)	P	Nagelkere R ²
LDL-c, mmol/L	1.765 (0.875-3.561)	0.113	0.372
TG, mmol/L	5.275 (1.573-18.011)	0.008	
GGT, U/L	1.085 (0.952-1.239)	0.219	
Bilirubin, μ mol/L	0.923 (0.865-2.316)	0.015	
Uric acid, μ mol/L	2.641 (1.266-5.366)	0.007	
CRP, mg/L	1.442 (0.899-2.316)	0.130	

Model consisted of LDL-c, TG, GGT, bilirubin, uric acid and CRP.

Discussion

As far as we are aware, this is the first study that examined the relationship of dyslipidemia, inflammation and oxidative stress with HSI in exclusively adolescent cohort and the first such study in Montenegro. We reported that higher uric acid and TG levels, as well as lower total bilirubin level are associated with higher HSI in youngsters.

Our results are in line with those shown in a cohort of Italian and Turkish children who have also reported uric acid and TG as independent predictors of NAFLD (28, 29). Above this, we have previously reported that uric acid was as an independent predictor of fatty liver index in large sample of adult female population (30). On the other hand, Ozsu et al. (31), showed that these two biomarkers remained poor predictors in children with NASH. Contradictory results in studies mentioned above may be explained by variability in age of children/adolescent cohorts, differences in sample-size groups, ethnicity and different diagnostic methods used for NAFLD detection.

There are several proposed mechanisms of the association between uric acid and NAFLD. Namely, uric acid shows pro-inflammatory properties and can contribute to the release of pro-inflammatory cytokines. Also, high levels of this biomolecule are closely related with hyperuricemia and IR, which are the key points of NAFLD onset and progression (8). At last, the generation of uric acid is

followed by reactive oxygen species (ROS) production causing increased oxidative stress in the liver and consequent NAFLD (32). We have also previously shown an independent association between increased xanthine oxidase (XO) activity (i.e. an enzyme which converts purine bases to uric acid) and BMI in overweight/obese population (9), suggesting that obesity may give significant contribution to such metabolic changes. Above this, enlarged adipose tissue secretes a wide range of adipokines and pro-inflammatory cytokines, accompanied with increased production of free radicals and decreased antioxidative defence system (9, 12, 27, 33, 34). All these mediators contribute to increased IR state (8, 12, 35). The latter promotes increased lipolysis of TG in adipocytes resulting in increased FFA in circulation. The FFA are being uptaken by the liver but were not β -oxidised, which enhance oxidative phosphorylation, leading to increase in ROS production and liver fat peroxidation. As well, concomitantly increased lipogenesis contributes to TG storage and hepatic steatosis (5, 8). Accordingly, TG are shown to be an independent predictor of many cardiometabolic disorders (36, 37). On the other hand, although we reported positive correlation between CRP and HSI, and also inverse correlation between HDL-c and HSI in univariable analysis, these two biomarkers did not remain independent predictor of HSI. This is contrary to findings of some previous studies (21, 31, 38).

It is established that HDL-c and bilirubin exert antioxidant properties (31, 40). Unlike HDL-c, total bilirubin independently correlated with NAFLD in our study which is in concordance with some other reports (39, 40). This might be explained by potential of bilirubin to inhibit lipid peroxidation and prevent the ROS production, thus exerting favourable properties in cardiometabolic disturbances (40-42).

The strength of our study is that we included a cohort comprised of late adolescents with a narrow age range of (i.e. 16-19 years), and excluded confounding factors such as comorbidities, medications use, smoking, hormonal variations during childhood. Moreover, we used non-invasive test, such as HSI, which is proven to be convenient proxy of NAFLD in young population (22). Furthermore, we excluded patients with morbid obesity (i.e. BMI ≥ 40 kg/m²), given the fact that HSI shows insufficient diagnostic accuracy for NAFLD in youngsters with severe obesity (43). The limitations of the study are its small sample size, especially concerning male adolescents, since they were not reluctant to participate in the study, such as girls did. Moreover, cross-sectional nature of this study does not allow us to conclude causality between examined biomarkers and HSI. Above all, we did not use routine imaging method such as ultrasound due to the low sensitivity/specificity for the diagnosing of steatosis in children, especially in those with <33% of hepatocytes occupied with steatosis (5).

We also did not use magnetic resonance-based methods, due to its high cost. Computed tomography scans are not used given the radiation risks, while the gold standard for

NAFLD, i.e. liver biopsy due to its invasive nature is not recommended in such investigations.

Conclusion

This study is the first one that examined the relationship of dyslipidemia, inflammation and oxidative stress with HSI in exclusively adolescent cohort and the first such study in Montenegro. We reported that higher uric acid and TG levels, as well as lower total bilirubin level are associated with higher HSI in youngsters. These biomarkers are widely available, since they are cost-effective and routinely measured. Longitudinal studies are necessary to further explore its diagnostic potential in NAFLD.

References

1. Tzifi F, Fretzayas A, Chrousos G, Kanaka-Gantenbein C. Non-alcoholic fatty liver infiltration in children: an underdiagnosed evolving disease. *Hormones (Athens)*. 2019;18(3):255-265. doi:10.1007/s42000-019-00107-7.
2. Nobili V, Alisi A, Valentini L, Miele L, Feldstein AE, Alkhoury N. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(9):517-530. doi: 10.1038/s41575-019-0169-z.
3. Nobili V, Mantovani A, Cianfarani S, Alisi A, Mosca A, Sartorelli MR, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes in children and adolescents with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2019;71(4):802-810. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.023.
4. Cioffi CE, Welsh JA, Cleeton RL, Caltharp SA, Romero R, Wulkan ML, et al. Natural History of NAFLD Diagnosed in Childhood: A Single-Center Study. *Children (Basel)*. 2017;4(5):34. doi: 10.3390/children4050034.
5. Smith SK, Perito ER. Nonalcoholic Liver Disease in Children and Adolescents. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):723-733. doi:10.1016/j.cld.2018.07.001.
6. Chen HY, Su J, Liu H. A study of the correlation of waist circumference with metabolic risks among non-obese populations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(10):4391-4397. doi: 10.26355/eurrev_201905_17946.
7. Gualtieri P, Tarsitano MG, Merra G, Avolio E, Di Renzo L. The importance of a correct diagnosis of obesity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(10):5199-5200. doi: 10.26355/eurrev_202005_21300.
8. Tong J, Guo JJ. Key molecular pathways in the progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(19):8515-8522. doi: 10.26355/eurrev_201910_19165.
9. Klisic A, Kocic G, Kavacic N, Jovanovic M, Stanisic V, Ninic A. Body mass index is independently associated with xanthine oxidase activity in overweight/obese population. *Eat Weight Disord – St*. 2020;25:9-15. doi: 10.1007/s40519-018-0490-5.
10. Ates E, Set T, Karahan CS, Bicer C, Erel Ö. Thiol/disulphide homeostasis, ischemia modified albumin and peroxidase as oxidative stress markers in women with obesity with insulin resistance. *J Med Biochem*. 2019;38:445-451. doi:10.2478/jomb-2019-0015.
11. Klisic A, Kocic G, Kavacic N, Pavlovic R, Soldatovic I, Ninic A. Nitric oxide products are not associated with metabolic syndrome. *J Med Biochem*. 2019;38:361-367. doi: 10.2478/jomb-2018-0035.
12. Klisic A, Kavacic N, Soldatovic I, Ninic A, Kotur-Stevuljevic J. Retinol-binding protein 4 better correlates with metabolic syndrome than cystatin C. *J Lab Med*. 2019;43(1):29-34. doi: https://doi.org/10.1515/labmed-2018-0042.
13. Nasser HA, Ezz NZA, Abdel-Mageed HM, Radwan RA. Body Mass Index and C-reactive Protein Are Potential Predictors of Asthma Development in Egyptian Polycystic Ovary Syndrome Patients. *J Med Biochem*. 2019;38(4):427-436. doi:10.2478/jomb-2019-0012.
14. Radwan RA, Abuelezz NZ, Abdelraouf SM, Bakeer EM, Rahman AAAE. Decreased Serum Level of Gamma-amino Butyric Acid in Egyptian Infertile Females with Polycystic Ovary Syndrome is Correlated with Dyslipidemia, Total Testosterone and 25(OH) Vitamin D Levels. *J Med Biochem*. 2019;38(4):512-518. doi:10.2478/jomb-2018-0051.
15. Klisic A, Kavacic N, Stanisic V, Vujcic S, Spasojevic-Kalimanovska V, Ninic A, et al. Endocan and a novel score for dyslipidemia, oxidative stress and inflammation (DOI score) are independently correlated with glycosylated hemoglobin (HbA1c) in patients with prediabetes and type 2 diabetes. *Arch Med Sci*. 2020;16:42-50. doi: https://doi.org/10.5114/aoms.2019.87541.
16. Bego T, Čaušević A, Dujčić T, Malenica M, Velija-Asimi Z, Prnjavorac B, et al. Association of FTO gene variant (rs8050136) with type 2 diabetes and markers of obesity, glycaemic control and inflammation. *J Med Biochem*. 2019;38:153-163. doi:10.2478/jomb-2018-0023.
17. Maksimovic M, Vlajinac H, Radak Dj, Marinkovic J, Maksimovic J, Jorga J. Association of overweight and obesity with cardiovascular risk factors in patients with atherosclerotic diseases. *J Med Biochem* 2020;38:215-223. doi: 10.2478/jomb-2019-0027.
18. Ragino YI, Shramko VS, Stakhneva EM, Chernyak EI, Morozov SV, Shakhshneider EV, et al. Changes in the blood fatty-acid profile associated with oxidative-antioxidant disturbances in coronary atherosclerosis. *J Med Biochem*. 2020;39:46-53. doi: 10.2478/jomb-2019-0010.
19. Ninić A, Bogavac-Stanojević N, Sopić M, Munjas J, Kotur-Stevuljević J, Miljković M, et al. Superoxide Dismutase Isoenzymes Gene Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Coronary Artery Disease. *J Med Biochem*. 2019;38:284-291. doi:10.2478/jomb2018-0041.
20. Klisic A, Kavacic N, Abenavoli L, Stanisic V, Spasojevic-Kalimanovska V, Kotur-Stevuljevic J, et al. Is endocan a novel potential biomarker of liver steatosis and fibrosis? *J Med Biochem*. 2020;39(3):363-371. doi: 10.2478/jomb-2019-0042.
21. Klisic A, Isakovic A, Kocic G, Kavacic N, Jovanovic M, Zvrko E, et al. Relationship between Oxidative Stress, Inflammation and Dyslipidemia with Fatty Liver Index in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(06): 371-378. doi: 10.1055/s-0043-118667.

22. Ferraioli G, Calcaterra V, Lissandrin R, Guazzotti M, Maiocchi L, Tinelli C, et al. Noninvasive assessment of liver steatosis in children: the clinical value of controlled attenuation parameter. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):61. doi: 10.1186/s12876-017-0617-6.
23. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2010;42(7):503–508. doi:10.1016/j.dld.2009.08.002.
24. Zanza C, Thangathurai J, Audo A, Muir HA, Candelli M, Pignataro G, et al. Oxidative stress in critical care and vitamins supplement therapy: "a beneficial care enhancing". *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23:7703-7712. doi:10.26355/eurrev_201909_18894.
25. Medrano M, Arenaza L, Migueles JH, Rodríguez-Vigil B, Ruiz JR, Labayen I. Associations of physical activity and fitness with hepatic steatosis, liver enzymes, and insulin resistance in children with overweight/obesity. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(4):565-574. doi: 10.1111/pedi.13011.
26. Juhas I, Skof B, Popović D, Matic M, Janković N. Effects of an eight week-exercise program on parameters of the lipid profile of female students. *J Med Biochem.* 2020;39:40–45. doi: 10.2478/jomb-2019-0006.
27. Klisic A, Kotur-Stevuljevic J, Kavacic N, Martinovic M, Matic M. The association between follicle stimulating hormone and glutathione peroxidase activity is dependent on abdominal obesity in postmenopausal women. *Eat Weight Disord-St* 2018;23:133-141. doi: 10.1007/s40519-016-0325-1.
28. Sartorio A, Del Col A, Agosti F, Mazzilli G, Bellentani S, Tiribelli C, et al. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(7):877-883. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602588.
29. Arslan N, Büyükgöbüz B, Öztürk Y, Cakmakçi H. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. *Turk J Pediatr.* 2005;47(1):23-27. PMID: 15884625.
30. Klisic A, Kavacic N, Ninic A. Predictive values of serum uric acid and alanine-aminotransferase for fatty liver index (FLI) in Montenegrin population. *J Med Biochem.* 2019;38(4):407-417. doi: 10.2478/jomb-2018-0054.
31. Ozsu E, Yazıcıoğlu B. Obese boys with low concentrations of high-density lipoprotein cholesterol are at greater risk of hepatosteatosis. *Hormones (Athens).* 2019;18(4):477-484. doi: 10.1007/s42000-019-00152-2.
32. Gong S, Song J, Wang L, Zhang S, Wang Y. Hyperuricemia and risk of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(2):132-138. doi:10.1097/MEG.0000000000000507.
33. Čolak E, Pap D, Nikolić Lj, Vicković S. The impact of obesity to antioxidant defense parameters in adolescents with increased cardiovascular risk. *J Med Biochem.* 2020; 39:346-354. doi: 10.2478/jomb-2019-0051.
34. Čolak E, Pap D. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders. *J Med Biochem.* 2020; <https://doi.org/10.5937/jomb0-24652>
35. Sayin S, Kuflu R, Kulaksızoğlu M. The relationship between sex steroids, insulin resistance and body compositions in obese women: A case-control study. *J Med Biochem.* 2020;39:25-31. doi: 10.2478/jomb-2019-0009.
36. Klisic A, Kavacic N, Ninic A. Are liver function biomarkers independently associated with Framingham risk score in female population? *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2020; <https://doi.org/10.2298/SARH181120006K>
37. Biyik Z, Guney I. Lipid accumulation product and visceral adiposity index: two new indices to predict metabolic syndrome in chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(5):2167-2173. doi: 10.26355/eurrev_201903_17262.
38. Klisic A, Abenavoli L, Fagoonee S, Kavacic N, Kocic G, Ninić A. Older age and HDL-cholesterol as independent predictors of liver fibrosis assessed by BARD score. *Minerva Med.* 2019;110(3):191-198. doi: 10.23736/S0026-4806.19.05978-0.
39. Nobili V, Parola M, Alisi A, Marra F, Piemonte F, Mombello C, et al. Oxidative stress parameters in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med.* 2010;26(4):471-476. doi: 10.3892/ijmm_00000487.
40. Puri K, Nobili V, Melville K, Corte CD, Sartorelli MR, Lopez R, et al. Serum bilirubin level is inversely associated with nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(1):114-118. doi: 10.1097/MPG.0b013e318291fefe.
41. Klisic A, Kavacic N, Soldatovic I, Bjelakovic B, Kotur-Stevuljevic J. Relationship between cardiovascular risk score and traditional and nontraditional cardiometabolic parameters in obese adolescent girls. *J Med Biochem.* 2016;35(3):282-292. doi: 10.1515/jomb-2016-0005.
42. Mirjanic-Azaric B, Vasic N, Cerne D, Kos J, Bogavac-Stanojevic N. Plasma Cathepsin S is Associated with High-density Lipoprotein Cholesterol and Bilirubin in Patients with Abdominal Aortic Aneurysms. *J Med Biochem.* 2019;38(3):268-275. doi: 10.2478/jomb-2018-0039.
43. Koot BG, van der Baan-Slootweg OH, Bohte AE, Nederveen AJ, van Werven JR, Tamminga-Smeulders CL, et al. Accuracy of prediction scores and novel biomarkers for predicting nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(3):583–590. doi:10.1002/oby.20173.

Acknowledgement

This work was financially supported in part by a grant from the Ministry of Science, Montenegro and the Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia (project number 451-03-68/2020-14/200161).

Primljen: 02.6.2020.

Prihvaćen nakon recenzije: 11.6.2020.

Correspondance to:

Aleksandra Klisic, MD PhD

Center for Laboratory Diagnostics, Primary Health Care Center, University of Montenegro-Faculty of Medicine, Podgorica, Montenegro

Trg Nikole Kovacevica 6, 81000 Podgorica, Montenegro

Phone and Fax: +382 20 481 999

Email: aleksandrklisic@gmail.com

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

Blood pressure measurements in busy pediatric settings – The importance of proper arterial blood pressure measurements of obese children in every day office settings
Merenje arterijskog pritiska u pedijatrijskoj ambulanti – Značaj pravilnog merenja krvnog pritiska u gojazne dece u svakodnevnoj pedijatrijskoj praksi

Ana Radomirovic¹, Bojko Bjelakovic²

¹Primary Health Center, Nis

²Clinic of Pediatrics, Clinical Center Nis, Medical Faculty University of Nis

Summary In the busy pediatric office setting it is of particular importance to accurately recognize obese children without hypertension and/or other metabolic disturbances, to avoid their unnecessary clinical evaluation and exposure to stress. The aim of this study was to compare the prevalence of arterial hypertension in obese children with or without standard preparation.

A total of 120 obese adolescents, 81 boys and 39 girls, mean age and 16.8 ± 1.2 years, who were recruited in the Primary Health Care Center at their regular check-up, were included in the study. In the first group a 60 obese adolescents blood pressure (BP) was measured immediately upon meeting "classic" way of BP measuring, while in the second group of 60 obese adolescents, BP was measured according to 4th NHBPEP recommendation.

We found a higher proportion of systolic hypertension in a those obese adolescents in whom the BP was measured without preparation compared to obese adolescents in whom BP was measured according to 4th NHBPEP measurement. The chi-square statistic was 4.3568. $p=0.037$.

In spite of the time shortage in everyday busy pediatric office setting, it would be prudent to set aside a more time for blood pressure measuring in obese children and spare them from further unnecessary exposure to stress.

Key words: arterijski pritisak, deca, ambuanta

Sažetak U svakodnevnom radu pedijatra, od velikog je značaja prepoznati gojaznu decu bez hipertenzije i drugih pridruženih metaboličkih poremećaja kako bi se ista poštedela nepotrebnih dodatnih kliničkih ispitivanja.

Cilj studije je upoređivanje prevalencije povišenih vrednosti krvnog pritiska u gojazne dece nakon merenja pritiska sa ili bez standardne pripreme.

Studijom je obuhvaćeno 120 gojazne dece, 81 dečak i 39 devojčica, prosečne starosti 16.8 ± 1.2 godina kojima je pritisak meren u sklopu rutinskog godišnjeg sistematskog pregleda. Sva deca su podeljena u dve grupe. Grupu od 60 gojazne dece gde je pritisak (TA) meren odmah po dolasku dece i drugu grupu od 60 gojazne dece gde je krvni pritisak meren po standardnim preporukama.

Deca kod kojih je TA meren odmah po dolasku u odnosu na grupu dece gde je TA meren po standardnim preporukama imaju statistički značajno veću prevancu hipertenzije - kvadrat = 4.3568. $p=0.037$.

Uprkos vremenskog ograničenja u trajanja pregleda u pedijatrijskoj ambulanti, veoma je značajno izmeriti pritisak gojaznoj decu po standardnim preporukama, a kako bi se ista poštedela nepotrebnih kliničkih ispitivanja u slučaju pogrešne dijagnoze.

Ključne reči: blood pressure, children, outpatient settings

Introduction

Arterial hypertension is a well-defined cardiovascular risk factor especially in obese individuals, both children and adults (1,2)

Depending on the used protocols and methodology for measuring blood pressure (ambulatory blood pressure recording vs. standard sphygmomanometer) the prevalence

of true hypertension in obese children and adolescents significantly varies (3,4,5)

Chiolero et al. found that the proportion of children with elevated BP based on one visit was five times higher than based on three measurements taken at few-week intervals (5).

The aim of this study was to compare the prevalence of systolic arterial hypertension in obese with or without standard preparation at first visit.

statistical analyses were performed using SPSS version 20 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Material and Methods

Study design

We conducted a cross-sectional study of 120 obese children 81 boys and 39 girls, mean age 16.8 ± 1.2 years, to explore the prevalence of office hypertension. The children were selected from secondary schools in Nis, and were recruited in the Primary Health Care Center at their regular check-up,, from January 2018 to April 2019. The inclusion criteria were 1) BMI > 95 percentile 2) No history of acute disease 3) No history or regular use of antihypertensive medication. Obesity was defined as a BMI at or above the 95th percentile according to the reference values published by the Centers for Disease Control and Prevention. Body mass index (BMI) was calculated as weight (in kg) divided by height (in m) squared (7).

The study was approved by the Ethical Committee for Medical Research, (protocol number 01-9002-6). We obtained informed consent from the parents of children included in the study.

In all children BP was measured on right arm (to avoid possibility of coarctation of the aorta) with a standard sphygmomanometer of appropriately sized cuff, using a stethoscope placed over the brachial artery pulse, proximal and medial to the cubital fossa, and below the bottom edge of the cuff ; Hypertension was defined as systolic BP values greater than 95 percentiles.

In the first group of 60 consecutive adolescents, BP was measured immediately upon meeting while in the second group of 60 adolescents BP was measured according to 4th NHBPEP recommendation. This assumed that before the measurement the child had been sitting quietly for 5 minutes, and seated with his or her back supported with feet on the floor and right arm supported.

Statistical analysis

Data are presented as mean \pm standard deviation. The assumption of normality was checked through Shapiro-Wilk test. We used two-sample t test for parametric continuous variables to compare examined parameters between groups.

A chi-square test was performed to test the null hypothesis of no association between a number (percentages) of hypertensives and normotensives in studied groups. The p-value < 0.01 was considered statistically significant. All

Results

Characteristics

Of the initial sample of 124 adolescents, 3 were excluded because of common cold and one because of active smoking before the checkup. The study ultimately included 120 obese adolescents who fulfilled the inclusion criteria. Most of the participants were boys (67.5%) with a mean age of 17.2 ± 0.9 years.

There was no statistically significant difference in age, sex and BMI between groups with and without systolic hypertension. However, we found significantly higher systolic blood pressure values in children with "classic" BP measuring compared to children in whom a BP was measured according to 4thNHBPEP criteria in both BP categories normotensives (109.4 ± 7 vs. 102.2 ± 12) and hypertensives (134.8 ± 11 vs 128.3 ± 9)

The prevalence of hypertension in a group with classic BP measurement was 26,6 %, while in a second group 11,6 % adolescents had hypertension. Detail characteristics of the participants according to the prevalence of systolic hypertension are presented in Table 1.

Table 1. The demographic and clinical data of obese adolescents

	Total (n=60) (100 %)	Mean BP in Normotensives (immediately upon meeting)	Mean BP in Hypertensives (immediately upon meeting)	Mean BP in Normotensives 4thNHBPEP criteria	Mean BP in Hypertensive 4thNHBPEP criteria	P - (normotensives vs. hypertensives)
Age (years) (mean \pm SD)	16.8 ± 1.2	111.2 ± 11.2	124.4 ± 12.9	108.3 ± 11.2	121.6 ± 11.1	P>0.5
BMI (kg/m ²)	26.4 ± 2.8	25.8 ± 2.8	27.4 ± 2.8	24.5 ± 2.4	26.5 ± 2.2	P>0.5
TA	107.3 ± 13	109.4 ± 7	134.8 ± 11	102.2 ± 12	128.3 ± 9	P<0.5

Table 2. Association between a number of hypertensives and normotensives according to the type of blood pressure measurements.

	Total (n=60) (100 %)	Number of Normotensives (immediately upon meeting)	Number of Hypertensives (immediately upon meeting)	Number of Normotensives 4thNHBPEP criteria	Number of Hypertensives 4thNHBPEP criteria	P (normotensives vs. hypertensives)
Girls, n (%)	16.4 ± 1.4	13 (10.8%)	6 (5%)	17 (14.1%)	3	P<0.5
Boys, n (%)	17.2 ± 0.9	31 (25.8%)	10 (8.3%)	36 (30%)	4 (3.3%)	p>0.5
Total (%)		44 (36.6%)	16 (13.3%)	53 (44.1%)	7 (5.8 %)	P<0.05

As of the prevalence of hypertension, we found a higher proportion of systolic HAT in those obese adolescents having classic measurement compared to group those with 4th NHBPEP measurement, $\chi^2 (1, N = 120) = 4.3568, p = 0.004$. The chi-square statistic is 4.3568. $p = 0.037$. They had 2.3 times higher prevalence of high BP compared to those with BP NHBPEP measurement.

Discussion

The most important finding of our study is that the prevalence of systolic hypertension is significantly lower in those obese adolescents in whom BP was measured with appropriate preparation, according 4th NHBPEP recommendations compared to the prevalence of systolic hypertension in those obese adolescents in whom BP was measured in classic way, immediately upon meeting. Likewise, obese adolescent in whom BP was measured in line with 4th NHBPEP recommendations had lower systolic BP compared to values of BP in obese adolescents in whom BP was measured in "classic way".

The most studies assessing the prevalence of hypertension in pediatric populations imply the firm sticking to 4thNHBPEP recommendations which is a gold standard for measuring BP in children. However the BP measurements according to NHBPEP standards are time consuming and very hard to implement in everyday busy pediatric settings.

To our knowledge there are no studies examining the differences between different BP methodologies during single check-up visits. Nevertheless, it is well known that BP values tend to get lower after every repeated measurement

and are not ideal marker of BP status when performed only once and without preparation.

Chioloro et al. found that the proportion of obese children with elevated BP based on one visit was five times higher than based on three measurements taken at few-week intervals (5).

On the other hand, Aronovitch-Mazor et al. also reported greater prevalence of elevated BP at first measurement (44.1%) compared to BP measurement (33%) during second visit, a few days apart which is partly in accordance with our results on the arterial hypertension prevalence after repeated measurements during one visit(4.)

According to our results, we would like to stress the importance of proper BP measurement in everyday busy pediatric setting to eliminate incidentally elevated BP as well as unnecessary referral of children for subspecialty care.

In addition, many of obese children with elevated BP measurement could have white coat hypertension phenomenon which can be avoided in case of implementing current NHBPEP standards of BP measurements.

References

1. Exami N. Hypertension in Children and Adolescents. Published online 2006.
2. Lurbe E, Álvarez J, Redon J. Diagnosis and treatment of hypertension in children. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(6):480-486. doi:10.1007/s11906-010-0155-x
3. Lo JC, Chandra M, Sinaiko A, et al. Severe obesity in children: Prevalence, persistence and relation to hypertension. *Int J Pediatr Endocrinol.* Published online 2014. doi:10.1186/1687-9856-2014-3
4. Mazor-Aronovitch K, Lotan D, Modan-Moses D, Fradkin A, Pinhas-Hamiel O. Blood pressure in obese and overweight children and adolescents. *Isr Med Assoc J.* Published online 2014.
5. Chioloro A, Cachat F, Burnier M, Paccaud F, Bovet P. Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight. *J Hypertens.* Published online 2007. doi:10.1097/HJH.0b013e3282ef48b2
6. Fox MD, Afroze A, Studebaker IJ, Wei T, Hellman CM. The prevalence of elevated blood pressure among obese adolescents in a pediatric resident continuity clinic. *J Okla State Med Assoc.* Published online 2010.
7. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data.* 2000;(314):1-27.

Primljeno/Received: 02.06.2020.

Prihvaćeno/Accepted: 12.06.2020.

Corresponding to

Ana Radomirovic, pediatric higher level nurse
Primary Health Center Nis
Vojvode Tankosica 15
18000 Nis, Serbia

UPUTSTVO AUTORIMA ZA PRIPREMU RADA

Radovi u časopisu Preventivna pedijatrija objavljuju se na srpskom i engleskom jeziku.

Priprema rukopisa

Kompletan rukopis, koji uključuje: propratno pismo, tekst rada i sve priloge potrebno je poslati:

- u elektronskoj formi na adresu editor-upps@preventivnapedijatrija.rs, kao i
- odštampana 2 primerka rukopisa na adresu:
Dečja bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu, KBC Dr Dragiša Mišević,
N/R Dr Zorica Živković
11000 Beograd, Heroja Milana Tepića 1

Propratno pismo sadrži:

- Potvrdu autora da rad predstavlja njihovo originalno delo, kao i da nije objavljan, niti je u procesu za objavljivanje u drugim časopisima.
- Saglasnost svih autora sa sadržajem rada
- Kontakt podatke svih učesnika u radu
- Potvrdu svih autora da ne postoji sukob interesa za objavljivanje takvog rada (detaljnije na: World Association of Medical Editors – WAME; <http://www.wame.org>)
- Kategoriju rada (originalni naučni rad, pregledni članak, saopštenje, prikaz slučaja)
- Potpise svih autora.
- Obezbediti saglasnost za reprodukovanje prethodno objavljenih podataka: tekstovi, tabele, slike i sl.

Da bi se rad razmatrao potrebno ga je dostaviti isključivo prema uputstvu redosledu kako sledi:

Opšte

- Koristiti program Microsoft Word
- Format strane: A4
- Margine : po 20mm sa svake strane
- Font: Times New Roman, veličina 12pt; za posebne karaktere font: symbol
- Ne poravnavati i ne formatirati tekst tasterom "spejs" niti drugim, sem alatima za poravnanje kojim raspolaže program Word.
- Posle svakog znaka interpunkcije ostaviti samo jedan prazan prostor
- Stranice numerisati
- Ne stavljati zaglavljaja na stranicama
- Podatke o literaturi u tekstu označiti arapskim brojem u zagradama: primer (1), ili (1, 2), i to sledstveno rasućim nizom.

Autori koji radove dostavljaju na engleskom jeziku moraju dostaviti i naslov i kratak sadržaj na srpskom jeziku.

Prva strana

Pri vrhu strane prvo na srpskom a zatim na engleskom:

- Naslov rada bez skraćenica
- Puno ime i prezime svih autora (bez titula) indeksirana brojevima koji su povezani sa nazivom ustanove u kojima autori radi, mestom i državom

Na dnu strane

- Ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona, faksa i e mail adresu autora zaduženog za korespondenciju

Druga strana

1- Kratak sadržaj

Obima 250 – 350 reči, sa sadržajem u zavisnosti od tipa rada i to:

Originalni rad

- Sledeće strukture: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak. Svaki od naslova početi u novom redu i boldovanim fontom.

Prikaz slučaja

- Sledeće strukture: Uvod, Prikaz slučaja, Zaključak. Svaki od naslova početi u novom redu i boldovanim fontom.

Ostali tipovi radova

- Nema posebne strukture

Ključne reči: Ispod kratkog sadržaja navesti ključne reči (tri do šest)

2 - U nastavku dati kratak sadržaj (Summary) na engleskom

Originalni rad (Original articles)

- Sledeće strukture: Introduction, Objective, Methods, Results, Conclusion. Svaki od naslova početi u novom redu i boldovanim fontom.

Prikaz bolesnika (Case reports)

- Sledeće strukture: Introduction, Case outline, Conclusion. Svaki od naslova početi u novom redu i boldovanim fontom.

Ostali tipovi radova

- Nema posebne strukture

Keywords: Ispod kratkog sadržaja (Summary)

Struktura rada

- Originalni rad, prikaz slučaja ili drugi tip rada treba da ima iste podnaslove kao u kratkom sadržaju.
- Podnaslove u samom radu pisati VELIKIM SLOVIMA boldovano
- Radovi treba da budu obima 3000 – 5000 reči
- Pasuse odvajati jednim enterom bez uvlačenja
- Ne formatirati tekst "spejsom" ili tabulatorima nego samo word alatima
- Nazivi tabela, slika, grafikona, shema i celokupni tekst u njima mora biti dvojezičan (srpski i engleski)
- Tabele raditi isključivo u Wordu bez ikakvog formatiranja
- Tabele, slike, grafikone i sl. numerisati redosledom kako se pojavljuju u tekstu.
- Mesto u tekstu za tabele, slike, grafikone i sl. označiti nazivom a same tabele, slike, grafikone i sl. dati na posebnim stranama na kraju teksta

Literatura

- Literatura se obavezno navodi na kraju rada. Radi lakog pronalaženja citata uz svaku reference potrebno je navesti i DOI broj i PMID broj ako je članak indeksiran u PubMed/MEDLINE.
- Literaturu numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu.
- Broj referenci ne treba biti veći od 25
- Citirani radovi po pravilu ne treba da budu stariji od pet godina (osim u posebnim slučajevima)
- Reference se citiraju prema vankuverskom stilu

Standardni članak – navodi se mksimaqno. 6 autora

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res. 2002;935(1-2):40-46.

Organizacija - udruženje kao autor

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002;40(5):679-686.

Knjiga

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

Poglavlje u knjizi

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

Saopštenje sa skupa

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Reference sa interneta

Navodi se: Naziv rada, kompletna internet adresa i datum pristupa

Detaljno o referencama na: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

DOSTAVLJANJE RADOVA

Radovi se dostavljaju u elektronskom obliku i to jedan primerak kao Microsoft Word dokument i drugi primerak kao Adobe Acrobat (.pdf, ekstenzija) dokument, na e-mail adresu Uredništva: editor-upps@preventivnapedijatrija.rs

INSTRUCTIONS FOR THE AUTHORS

Articles submitted to the journal *Preventive Paediatrics* should preferably be in English, but Serbian is also acceptable.

Instructions for the Manuscript

The fully prepared manuscript, together with the submission letter, body text, and all tables, graphs and photos should be sent to:

- In electronic form to the address
editor-upps@preventivnapedijatrija.rs
- Two printed copies to the following address:
Dečja bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu, KBC Dr Dragiša Mišović,
N/R Dr Zorica Živković
11000 Beograd, Heroja Milana Tepića 1

Submission letter contents:

- Authors' confirmation that the submitted manuscript is their original work, not published previously, and not submitted to other journals
- Authors' agreement with the manuscript content
- Contact details of all authors
- Signed Statement of conflict of interest from all authors (detailed instructions can be found on: World Association of Medical Editors – WAME; <http://www.wame.org>)
- Manuscript category (original paper, review, news, or case presentation)
- Signature of all authors
- Agreement of reproduction of previously published data: text, tables, photos, etc.

Authors are advised to submit the article according to the following instructions:

General instructions

- Microsoft Word format
- Page form: A4
- Margins : 20mm each side
- Font: Times New Roman, 12pt; for special characters use the font: symbol
- Do not use "space" to format the manuscript
- Only one single space between a comma and periods
- Numbered Pages
- Do not use headers
- References should be marked by Arabian numbers in the body text in parentheses: example (1), or (1, 2), according to the order of citation in the text

Manuscripts submitted in english must be accompanied by a translated title and summary in serbian.

First page

Contents of the top first page

- Title without abbreviations
- Full name and surname of the authors (without titles), name of the affiliated institutions, city, and country

Contents of the bottom first page

- Name and surname, contact address of the corresponding author, phone number, fax number, and mailing address

Second page

Summary

250 – 350 words, content depends on the article category.

Original paper

- Contents: Introduction, Objectives, Methodology, Results, Conclusion. section should begin with the appropriate bolded title.

Case presentation

- Contents: Introduction, Case presentation, Conclusion.

Other categories

- No special structure

Key words: below each summary should be 3 to 6 key words

Body text

- Original article, case presentation, or any other category should have the same subtitles as stated in the summary.
- Subtitles in the article should be in uppercase bolded font
- Article should consist of 3000 – 5000 words
- Sequences should be divided by one space, no text alignment
- Titles of any enclosures should be in both languages
- Tables in Word format, no text alignment
- Tables, photos, graphs, etc. should be numbered according to the citations in the text
- Tables, photos, graphs, and other enclosures should contain titles in both languages, and be on separate pages at the end of the article

References

- References should be listed at the end of the article. Whenever available DOI and /or PMID for the papers on PubMed/MEDLINE should be included.
- Do not exceed 25 references.
- Cited articles should not be more than 5 years old (exceptions may exist).
- References should be cited according to Vancouver style.

Not more than 6 authors should be listed.

Reference examples

Article

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-46.

Organizations – Association as the author

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002;40(5):679-686.

Book

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

Book chapter

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

News

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK.* New York: Springer; 2002.

References from the internet

Title of the article, entire electronic address, and date when the reference was accessed.

More details on references can be found at:
http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscript should be submitted in electronic form. One copy as Microsoft Word document and the other copy as Adobe Acrobat (.pdf) should be sent to the e-mail address:
editor-upps@preventivnapedijatrija.rs

Alergijska kijavica?

Curenje nosa.
Svrab i peckanje očiju.
Suzenje očiju.

Tu je
Polinol®
Homeopatski lek

Polinol®
Homeopatski lek
Za terapiju alergijskih oboljenja gornjih disajnih puteva kao npr. polenska kijavica (pollinosis) i alergijska kijavica tokom cele godine (perennialni alergijski rinitis).
Za odrasle i decu stariju od 3 godine.

100 tableta
Za oralnu upotrebu.

Proizvođač: Deutsche Homöopathie-Union
DHU-Arzneimittel GmbH & Co. KG
Karlsruhe, Nemačka

Nosilac dozvole: Alpen Pharma Group

Pre upotrebe detaljno proučiti uputstvo!
O indikacijama, merama opreza i neželjenim reakcijama na lek posavetujte se sa lekarom ili farmaceutom.

IALOCLEAN®

- Deluje na pravom mestu!
- Patentirana formula sa hijaluronskom kiselinom, N-acetilcisteinom i kamilicom.
- Kod problema sa respiratornim traktom Izaberite jednu od tri varijante Ialocleana-a.

Ialoclean sprej za nos
• Brzo deluje;
• Nema rizika od predoziranja;
• Ne isušuje nosnu sluznicu;
• Nema uticaja na ukus;
• Jednostavan za upotrebu.

Ialoclean oralni sprej
• Brzo deluje;
• Jednostavan za upotrebu;
• Praktična primena;
• Nema uticaja na ukus.

Ialoclean rastvor za inhalaciju
• Brzo deluje;
• Ima sve prednosti inhalacione terapije;
• Stiže do najmanjih plućnih grana;
• Mala doza;
• Niska sistemska bioraspoloživost;
• Retki i beznačajni sistemski neželjeni efekti;
• Optimalna lokalna bioraspoloživost.

olakšava izbacivanje sekreta

ublažava bolove

Pogodan za dugotrajnu upotrebu

Upotrebljiv za decu stariju od 2 godine

NOVO

IALOCLEAN
SPREJ ZA NOS
SOLUTIO NASALIS

IALOCLEAN
ORALNI SPREJ
SOLUTIO ORALIS

ИАЛОКЛИЙН
РАСТВОР ЗА НЕБУЛИЗАЦИЈУ
SOLUTION DE NEBULIZATEUR
РАСТВОР ЗА ИНХАЛАЦИЈУ

Dr. Werner Pharma
11080 Zemun, Srbija
(011) 3077 927 | (060) 70 50 281
dr.wernerpharma.srb@gmail.com

Dr. Werner Pharma

WWW.DRWERNER-PHARMA.COM

CIP - Каталогизacija u publikaciji
Народна библиотека Србије, Београд

616-053.2

PREVENTIVNA pedijatrija : časopis Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije = Preventive paediatrics : journal of the Association of Preventive Paediatrics of Serbia / glavni i odgovorni urednik Zorica Živković. - God. 1, sv. 1 (dec. 2015)- . - Niš : Udruženje za preventivnu pedijatriju Srbije, 2015- (Niš : Nais-print). - 29 cm

Dva puta godišnje. - Tekst na srp. i engl. jeziku.
ISSN 2466-3247 = Preventivna pedijatrija
COBISS.SR-ID 219373324



PREVENTIVNA PEDIJARIJA

Časopis Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije
Godište 6, Jun 2020, Sveska 1-2

PREVENTIVE PAEDIATRICS

Journal of the Association of Preventive Paediatrics of Serbia
Volume 6, June 2020, Number 1-2