



Udruženje
za preventivnu pedijatriju Srbije

ISSN: 2466-3247

COBISS.SR-ID 219373324

PREVENTIVNA PEDIJARIJA

Časopis Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije



PREVENTIVE PAEDIATRICS

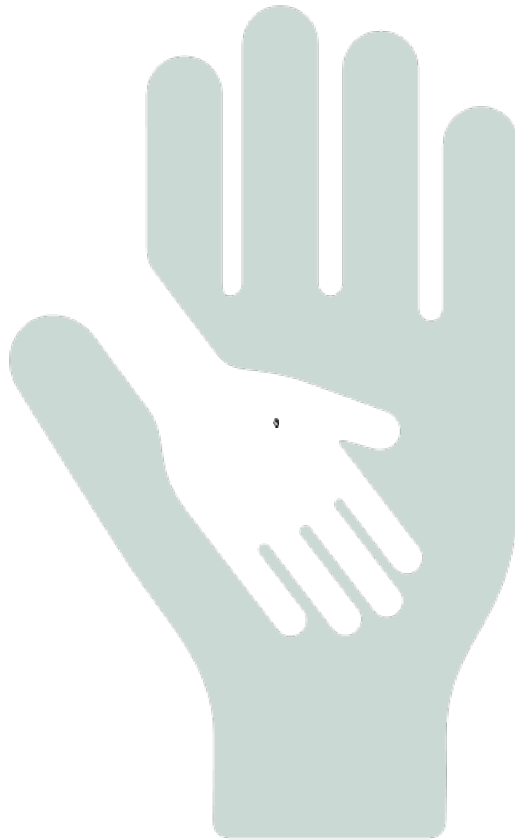
Journal of the Association of Preventive Paediatrics of Serbia

Godište 4, April 2018, Sveska 1-2
Volume 4, April 2018, 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

Godište4, April 2018, Sveska 1-2
Volume4, April 2018, Number 1-2

PREVENTIVNA PEDIJARIJA Časopis Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije

Godište 4, April 2018, 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

Vladimir Vukomanović (Beograd, Srbija)
Bojko Bjelaković (Niš, Srbija)

ČLANOVI UREĐIVAČKOG ODBORA

Marko Jović (Niš, Srbija), Jasmina Jocić Stojanović (Beograd, Srbija), Ivana Djurić Filipović (Beograd, Srbija), Olivera Ostojić (Beograd, Srbija), Andreja Prijic (Beograd, Srbija), Vesna Veković (Beograd, Srbija)

ČLANOVI NAUČNOG ODBORA

Andjelo Beletic (Beograd, Srbija), Ivana Budić, (Niš, Srbija), Bojana Cokić (Zaječar, Srbija), Lidija Dimitrijević, (Niš, Srbija), Zoran Igrutinović (Kragujevac, Srbija), Vladimir Ilić (Niš, Srbija), Tatjana Jevtović Stojmenov, (Niš, Srbija), Ruža Kaličanin (Novi Pazar, Srbija), , Jasmina Knežević (Kragujevac, Srbija), Gordana Kocić (Niš, Srbija), Maja Milojković (Niš, Srbija), Predrag Minić (Beograd, Srbija), Maja Nikolić (Niš, Srbija), Sergej Prijic (Beograd, Srbija), Branislava Stanimirov (Novi Sad, Srbija), Jovan Stojanovic (Niš, Srbija), Ljiljana Šaranac (Niš, Srbija), Snežana Živanović (Niš, Srbija), Gordana Vilotijević-Dautović (Novi Sad, Srbija)

ČLANOVI MEĐUNARODNOG NAUČNOG ODBORA

Snezana Andrejevic-Blant (Lozana, Švajcarska), Marco Caminati (Verona, Italija), Ivane Chkhaidze (Tbilisi, Gruzija), Ivana Kalanovic Dylag (Njujork, SAD), Andrew Dylag (Njujork, SAD), Nebojša Kavarić (Podgorica, Crna Gora), Aleksandra Klisić (Podgorica, Crna Gora), Enrico Lombardi (Florence, Italy), Maria Chiara Osterheld (Lozana, Švajcarska), Dubravko Lepušić (Zagreb, Hrvatska), Renate Oberhoffer (Minhen, Nemačka), Diego Peroni (Ferara, Italija), Gianenrico Senna (Verona, Italija), 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: 300 primeraka

Časopis izlazi dva puta godišnje

Copyright © 2015. Udruženje 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 4, April 2018 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

Vladimir Vukomanović (Belgrade, Serbia)
Bojko Bjelajković (Niš, Serbia)

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

MEMBERS OF THE SCIENTIFIC BOARD

Andjelo Beletić (Belgrade, Serbia), Ivana Budić, (Niš, Serbia), Bojana Cokić (Zaječar, Serbia), Lidija Dimitrijević, (Niš, Serbia), Zoran Igrutinović (Kragujevac, Serbia), Vladimir Ilić (Niš, Serbia), Tatjana Jevtović Stojmenov, (Niš, Serbia), Ruža Kaličanin (Novi Pazar, Serbia), Jasmina Knežević (Kragujevac, Serbia), Gordana Kocić (Niš, Serbia), Maja Milojković (Niš, Serbia), Predrag Minić (Beograd, Serbia), Maja Nikolić (Niš, Serbia), Sergej Prijčić (Beograd, Serbia), Branislava Stanimirov (Novi Sad, Serbia), Jovan Stojanovic (Niš, Serbia), Ljiljana Šaranac (Niš, Serbia), Snežana Živanović (Niš, Serbia), Gordana Vilotijević-Dautović (Novi Sad, Serbia)

MEMBERS OF THE INTERNATIONAL SCIENTIFIC BOARD

Snezana Andrejevic-Blant (Lausanne, Switzerland), Marco Caminati (Verona, Italy), Ivane Chkhaidze (Tbilisi, Georgia), Ivana Kalanovic Dylag (New York, USA), Andrew Dylag (New York, USA), Nebojsa Kavarić (Podgorica, Crna Gora), Aleksandra Klisic (Podgorica, Crna Gora), Enrico Lombardi (Florence, Italy), Maria Chiara Osterheld (Lausanne, Switzerland), Dubravko Lepušić (Zagreb, Hrvatska), Renate Oberhoffer (Munich, Germany), Diego Peroni (Ferrara, Italy), Gianenrico Senna (Verona, Italy), Ulrich Wahn (Berlin, Germany)

Layout and Prepress: Zoran Mošković

Online edition preparation: Milan Marinković

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

Circulation: 200 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.



Reč urednika

Udruženje za preventivnu pedijatriju Srbije i uredništvo časopisa Preventivna pedijatrija pozdravljaju svoje saradnike, čitaoce, autore i koautore objavljenih radova, i sa velikim zadovoljstvom predstavljaju četvrti broj časopisa. U ovom broju je postignut zavidan rezultat, osvežavajuće i savremene teme, eminentni stručnjaci iz zemlje i inostranstva. Izbor urednika je rad autora Obrenović M. i saradnika, „Preventivna medicinska epigenetika“. Tako ozbiljna i komplikovana tema predstavljena na jednostavan i pristupačan način, da ostavlja mesta samo za duboko razmišljanje, ali ne i za nedoumice oko iznetih činjenica. Posebna čast nam je prisustvo autora iz Makedonije, Republike Srpske, Italije.

Želimo i da svojim čitaocima skrenemo pažnju na novosti, lepe i ohrabrujuće: časopis je od 2017. dostupan na Vikipedija Srbije:

(https://sr.wikipedia.org/wiki/Превентивна_педијатрија), kao i na elektronskoj stranici Američkog torakalnog udruženja, (<http://vipn.thoracic.org/society-links.php>)

U toku je procedura uvođenja časopisa Preventivna pedijatrija na listu nacionalnih publikacija koju formira Ministarstvo nauke Republike Srbije.

Naš moto je bio i biće „dela govore više od reči“ i prepuštamo čitaocima časopis u pisanoj i elektronskoj formi da se uvere u dobra dela koja im pružamo.

Zorica Živković

KBC "Dr Dragiša Mišović" Beograd, Srbija
Farmaceutski fakultet Novi Sad, Privredna Akademija u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija
Kontakt e-mail: editor-upps@preventivnapedijatrija.rs

Editor-in-chief address

The Association of Preventive Pediatrics of Serbia and Editorial Board of the journal of Preventive Pediatrics, welcome all collaborators, readers, authors and coauthors of submitted papers. We kindly offer you the forth volume of the journal. The prestigious volume has been in front of you with refreshing, modern topics presented by prominent experts from Serbia and abroad. The Editor's choice has been paper by Obrenovic M. et al. „Preventive medicine : Epigenetics“. Serious and complicated subject presented in a such comprehensive, simple way, leave us overwhelmed with deep thoughts and certainly without dilemma on content of the paper. Our special honor has been the presence of authors from Macedonia, Republic of Srpska, Italy.

We would like to pay the attention of our readers to very special and encouraging news: our journal has been available at Wikipedia Serbia from 2017:

(https://sr.wikipedia.org/wiki/Превентивна_педијатрија) as well as at the electronic page of the American Thoracic Society (<http://vipn.thoracic.org/society-links.php>)

We are just about to be included on the list of the Ministry of Science Republic of Serbia as publication of the national significance.

Highlight of our journal is „works speak more than words“ , so far, we will let our readers the chance to realise the good intentions from our side.

Zorica Živković

Medical Center "Dr Dragiša Mišović" Belgrade, Serbia
Faculty of Pharmacy Novi Sad, Business Academy Novi Sad,, Serbia
Contact e-mail: editor-upps@preventivnapedijatrija.rs

SADRŽAJ - CONTENTS

PREGLEDI LITERATURE – REVIEW ARTICLES

Preventivna medicinska epigenetika.....	7
Preventive Medicine :Epigenetics <i>Milan Obrenović, Ivana Kavečan, Boris Privrodski, Tatjana Redžek Mudrić</i>	
Necelijčna glutenska senzitivnost – dijagnostički i terapijski izazov.....	14
Non celiac Gluten Sensivity- Diagnostic and Therapeutic Challenges <i>Dušanka Marković, Bojko Bjelaković, Marko Jović, Dragana Ilić, Danijela Popović</i>	
Značaj preporuka u prevenciji perioperativnog venskog tromboembolizma kod pedijatrijskih pacijenata.....	19
The importance of guidelines for perioperative venous thromboembolism prophylaxis in pediatric patients <i>Ivana Budić, Vesna Marjanović, Andjelka Slavković, Ivona Đorđević, Danijela Đerić, Marija Stević, Dušica Simić</i>	
Planiranje fizičke aktivnosti za decu i adolescente sa prekomernom telesnom težinom ili gojaznošću: principi, smernice i preporuke.....	22
The Planning of Physical Activities for Overweight/Obese Children and Adolescents: Principles, Guidelines and Recommendations <i>Dragan Radovanović, Aleksandar Ignjatović</i>	
Irritable bowel syndrome in children - how to get diagnosed.....	26
Sindrom nervoznih creva kod dece – kako do dijagnoze <i>Biljana Radovanović-Dinić, Snežana Tešić-Rajković</i>	
Savremena shvatanja etiopatogeneze miokarditisa u dece.....	30
Current opinion on etiopathogenesis of myocarditis in children <i>Bojko Bjelaković, Marija Ćirić Tašić</i>	
Akutni enterokolitis kod dece - aspekti oralne rehidracije.....	36
Acute enterocolitis in children - aspects of oral rehydration <i>Sonja Bojadzieva</i>	
Primarna prevencija oboljenja izazvanih humanim papiloma virusom.....	41
Primary prevention of diseases caused by human papillomavirus <i>Vesna Veković, Zorica Živković, Borko Veković, M. Tomašević</i>	
Current Approaches to Prevent and Diagnose Congenital Toxoplasmosis: the Italian Experience.....	44
Savremeni pristup prevenciji i dijagnozi kongenitalne toksoplazmoze: italijansko iskustvo <i>Chiara Salvottini, Marco Caminati, Valeria Meroni</i>	
New insights into rare metabolic diseases in paediatric practice	49
Savremeni stavovi o retkim metaboličkim bolestima kod dece <i>Ivana Filipović</i>	

ORIGINALNI RADOVI – ORIGINAL ARTICLES

The influence of exposure to environmental tobacco smoke on the prevalence of allergic disease symptoms in children.....	56
Uticaj izloženosti duvanskom dimu na prevalenciju simptoma alergijskih oboljenja kod dece <i>Sanela Domuz Vujnović, Adrijana Domuz, Gordana Radujković-Bukara</i>	
Lečenje simptoma i prevencija respiratornih infekcija kod dece dijetetskim suplementom – efikasnost i kvalitet života...	61
Treatment of symptoms and prevention of respiratory infection in children with dietary supplement – efficiency and quality of life <i>Andreja Prijčić, Olivera Ostojić, Jasmina Jocić-Stojanović, Zorica Živković, Vesna Veković, Davor Korčok, Anita Agić</i>	
Prevenција Spinalnog disrafizma primenom folne kiseline.....	67
Prevention of Spina bifida by folic acid <i>Bojana Cokić</i>	

PRIKAZ SLUČAJA – CASE REPORT

Rana dijagnoza i lečernje anomalnog ishodišta leve koronarne arterije.....	72
Early Diagnosis and Treatment of Anomalous Origin of the Left Coronary Artery <i>Sergej Prijčić, Jovan Košutić, Mila Stajević, Sanja Ninić, Igor Šehić, Saša Popović, Bojko Bjelaković, Vladislav Vukomanović</i>	
Uputstvo autorima.....	76
Instructions for Authors.....	77

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Preventivna medicinska epigenetika

Preventive Medicine :Epigenetics

Milan Obrenović¹, Ivana Kavečan^{2,3}, Boris Privrodski⁴, Tatjana Redžek Mudrić^{2,5}

¹ Kabinet za molekularnu genetiku, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

³ Odeljenje za medicinsku genetiku, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad; Novi Sad

⁴ Klinika za dečiju hirurgiju, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad; Novi Sad

⁵ Odeljenje epileptologije, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad; Novi Sad

Sažetak Epigenetika je oblast medicine koja se intenzivno razvija i saznanja iz ove oblasti se primenjuju u preventivnoj pedijatriji i drugim oblastima medicine. Primena epigenetičkih saznanja u preventivnoj pedijatriji je sve zastupljenija i interesantna sa više aspekata. U određenim okolnostima, s jedne strane uticaj epigenetičkih faktora može da izmeni ekspresiju gena i da dovede do ispoljavanja bolesti, a može svojim uticajem da deluje i preventivno, i da odloži ispoljavanje bolesti, poboljša kvalitet života i utiče na produženje života. Izmenom epigenetičkih faktora može se uticati na to da se pojava oboljenja odloži ili ne ispolji. Kako su epigenetičke promene reverzibilne, i nema primarnog oštećenja DNK sekvence niti promena na hromozomima, postoje velike mogućnosti za osmišljavanje strategije intervencije promenama životnog stila i samim tim primenama tzv. epigenetičke preventivne terapije.

ključne reči: epigenetika, gojaznost, kardiovaskularna oboljenja, preventivna pedijatrija

Summary Epigenetics is a field of medicine that is intensively developing and knowledge in this field are implemented in preventative pediatrics and all areas of medicine. The application of epigenetic information in preventive pediatrics is growing and interesting from several aspects. In certain circumstances, the influence of epigenetic factors can alter gene expression and lead to the development of disease, and its influence can act preventively, and to delay the manifestation of the disease, improve quality of life, and contributes to extension of life. Changing epigenetic factors can influence occurrence of these diseases postpone or do not develop. As epigenetic changes are reversible, and there is no primary damage of DNA sequences nor changes in chromosomes, there are great possibilities for the design of intervention strategies with lifestyle changes and epigenetic preventive therapy.

Key words: Epigenetics, obesity, cardiovascular disease, preventive pediatrics

Uvod

Epigenetika je zastupljena u svim oblastima medicine i ima svoju sve veću primenu u preventivnoj i kliničkoj medicini. Poznavanjem i primenama preventivne epigenetike može se značajno uticati na sprečavanje ispoljavanja različitih oboljenja ili se mogu odložiti manifestacije oboljenja za koje postoji predispozicija.

Termin "epigenotip" objavljen je prvi put 1942. godine od strane Konrada Vedingtona, kako bi se objasnio razvojni proces koji povezuje genotip i fenotip. Epigenetičke promene, označene kao epigenetički markeri mogu biti prenete na ćelije ćerke preko mitoze i mejoze tokom deobe ćelije. Pojmom „epigenetika“ objašnjava se uticaj spoljašnjih činilaca na regulaciju genske ekspresije.

Epigenetika izučava nasledne varijacije ekspresije gena koje se odvijaju bez promene DNK sekvence.

DNK sekvenca je statična, a epigenetički markeri predstavljaju formu stečene ćelijske memorije jer odgovaraju na izmene ćelijskog okruženja. Sve ćelije čoveka sadrže istu DNK sekvencu, a epigenetički markeri mogu biti prepoznatljivi kao dodatni set kodona koji reguliše ekspresiju gena u različitim tipovima ćelija u različitim životnim stadijumima. Ovi markeri čine dinamički proces, jer se ćelija mora adaptirati na izmene hemijskog i fizičkog okruženja. Sposobnost ćelije da odgovori na adaptaciju uključanjem i isključenjem specifičnih gena može da bude različita u zavisnosti od razvojnog životnog perioda.

Stadijum fetusa i detinjstvo su periodi epigenetičke senzitivnosti, u kome se formiraju adaptivni (ili maladaptivni) genetički markeri. Kasnije se ovi markeri stabilizuju i ćelijski program postaje na manje osetljiv na spoljašnje uticaje. Izloženost epigenetičkim faktorima može dovesti do "programiranih" oboljenja godinama nakon izloženosti

spoljnjim uticajima, a epigenetički markeri su potencijalno nasledni.

Generacije koje su bile izložene gladovanju otežano se adaptiraju na okruženje u kome je hrana dostupna u izobilju jer su epigenetičke promene u prethodnim generacijama bile toliko dramatične da ne dozvoljavaju evolucionu adaptaciju za tako kratko vreme. Generacije koje su bile izložene gladovanju su razvile adaptaciju na ranije okruženje, ali u današnje vreme takva epigenetička adaptacija prethodnih generacija dovodi u sadašnjim generacijama do hiperapsorpcije nutrijenata i do predispozicije ka gojaznosti svojim naslednim epigenetičkim osobinama i izmenama okruženja u kome se nalazi hrana u izobilju.

Epigenetika je veoma značajna sa preventivnog aspekta, ne samo na zdravlje pojedinca, već se utiče i na naredne generacije, te stoga ima upliva u javno zdravlje kroz više generacija – transgeneracijski uticaj.

U periodu pre nego što se došlo do saznanja iz oblasti epigenetike smatralo se da ukoliko imamo informacije o genima jedne osobe, imamo uvid u kompletan nasledni materijal jedne osobe. Međutim, saznanjima iz epigenetike ustanovljeno je da postoji regulacija iznad genoma koja reguliše genom i da epigenetički mehanizmi pod uticajem spoljašnje sredine i interakcijom sa činiocima spoljne sredine regulišu koji će geni biti „uključeni“ i koji će biti „isključeni“. Prema tim saznanjima genetički materijal nije fiksiran i stacionaran već je fleksibilan. Na biohemijskom mikronivou, epigenetička regulacija je odgovorna za ispravnu (ili pogrešnu) regulaciju kompletnog genoma, što se postiže dodavanjem ili oduzimanjem hemijske metil grupe.

U cilju prevencije oboljenja kod fetusa, potom deteta i odrasle osobe značajna je interakcija sa činiocima spoljne sredine, te je tako od izuzetnog značaja ishrana majke, njena izloženost uticajima spoljašnje sredine, izloženost stresu i način na koji se na sve te činioce adaptirala, jer će se epigenetičke promene preneti i na generacije potomaka (1-5).

Kontrola gena i faktori koji utiču na genom.

Epigenetičke promene su "suptilne" promene, jer se pozitivnim uticajima spoljnjih činilaca (tj. uticajima sredine koje neka osoba doživljava kao pozitivne) mogu poništiti, što je i velika nada preventivne medicine – u smislu mogućnosti preventivnih intervencija radi kontrole spoljašnjih mehanizama koji bi promovisali i iskoristili pozitivne uticaje epigenetičkih spoljnjih činilaca na genom.

Preventivna epigenetika je relativno novo polje istraživanja. Stanje čoveka može biti izuzetno narušeno uticajem okoline. I ranije se znalo da je osoba izložena stresu i nepovoljnim uticajima spoljne sredine podložnija oboljevanju. Epigenetičkim istraživanjima pronađene su mikropromene

koje utiču na funkcionisanje genoma pojedinca. Optimistična očekivanja da će naredne generacije tj. potomci živeti bolje iako su prethodne generacije živele u nepovoljnim uslovima, doživela su izmene, jer prema epigenetičkim saznanjima, epigenetičke promene sa prethodnih generacija se prenose na naredne generacije, te će tako naredne generacije nositi epigenetičke markere svojih predaka, čak i u nekoliko narednih generacija (4,5).

Epigenetički odgovor

Epigenetički odgovor na činioce spoljne sredine varira tokom različitih perioda života. Period fetusa i period detinjstva su periodi epigenetičke senzitivnosti u kom se formiraju i utvrđuju epigenetički markeri. Ovi markeri se kasnije stabilizuju i efektivni ćelijski program odgovara na određen način na činioce spoljne sredine. Nepovoljno okruženje fetusa u slučaju gladovanje majke tokom trudnoće, programira povećanu individualnu sklonost ka hiperapsorpciji nutrijenata nakon rođenja. Ukoliko tokom života, osoba bude izložena izobilju nutrijenata, takva predispozicija će povećati sklonost ka gojaznosti i ka metaboličkom sindromu tokom života. Adaptacija generacija ljudi na gladovanje u smislu preživljavanja dovela je do toga da su takve promene epigenoma toliko dramatične da ne dozvole evolucionu adaptaciju za tako kratak vremenski period. S jedne strane u razvijenim zemljama postoji izobilje hrane i hiperkalorijska ishrana, a sa druge strane konzumenti su populacija koja je skolna gojaznosti sa hiperapsorpcijom nutrijenata.

Epigenetički sistem ne može da se razmatra nezavisno od genoma. Epigenom i genom funkcionišu zajedno i uzajamno su povezani. Spoljašnji činilac, npr. glad indukuje promene u genskoj ekspresiji izmenom obrasca DNK metilacije. Epigenetički mehanizmi imaju sposobnost da isključe ili uključe produkte genetske mutacije.

Proces epigenetičke regulacije uključuje epigenetičke markere koji se dodaju na lanac DNK ili na hromatin, što dovodi do prolaznih ili perzistentnih izmena genske transkripcije. Svaka ćelija ima jedinstveni epigenetički zapis koji se nasleđuje putem mitoze, ali ono što je veoma važno je da se tokom vremena može modifikovati, čak i u adultnoj dobi, promenama ćelijskog okruženja. Epigenetički markeri nastaju kao deo normalnog razvoja. U svakoj životnoj dobi, DNK se modifikuje tako da su određeni geni uključeni a određeni geni isključeni. Varijacija stepena uključenih i isključenih gena zavisi od modifikacije epigenetičkih markera kao odgovor na spoljašnje činioce.

Najvažniji epigenetički mehanizmi su modifikacija histona i metilacija DNK, mada postoje i drugi mehanizmi kao što su pozicioniranje nukleozoma duž DNK i modulacija genske ekspresije preko nekodirajuće RNK i drugo. Ovi mehanizmi su koordinisani tokom razvoja i diferencijacije u cilju izvršavanja ekspresije gena. Tri glavne kategorije epigenetičkih izmena su: 1) modifikacija histona; 2) DNK metilacija i 3) nekodirajuće RNK (3-8)

Modifikacija histona:

Histoni imaju ulogu u regulaciji genske ekspresije. Posttranslacionom modifikacijom specifičnih histona dodavanjem ili oduzimanjem metil grupe, acetil grupe, molekula ubikvitina, i fosfatne grupe, aminokiseline menjaju svoju trodimenzionalnu strukturu, i takva izmenjena struktura menja gensku ekspresiju. Kada je struktura hromatina odmotana olakšava se početak transkripcije, dok se uklanjanjem dodanih grupa inhibiše transkripcija.

Studije blizanaca ukazuju da oko jedna trećina monozigotnih blizanaca ima razlike u metilaciji i modifikaciji histona u zavisnosti od okruženja gde žive, na čega utiče aerozagađenje, ishrana, izloženost pesticidima, toksičnim materijama, stil života, fizička aktivnost, socijalna interakcija, izloženost stresu, psihosocijalno okruženje, emocije, psihološki uticaji, percepcija okoline i drugo (4,5).

DNK metilacija:

DNK metilacija može da deluje na proces transkripcije direktno, ometanjem vezivanja transkripcionih faktora i DNK, a može imati i indirektan uticaj, izmenom strukture hromatina čime će se sprečiti dalji tok transkripcije. Proces je povezan s genskom ekspresijom, genetskim imprintingom, inaktivacijom X kromozoma, razvojem tumora i pojavom drugih oboljenja kao i sa određivanjem strukture hromozoma. Imprinti koji su u somatskim ćelijama izmenjeni održavaju se tokom razvoja, dok se imprinti u polnim ćelijama brišu i zatim ponovo formiraju. Brisanje imprinta odnosi se na brisanje već postojećeg obrasca metilacije DNK i potom utiskivanjem novog, nasleđenog od roditelja. Nakon oplodnje, dolazi do metilacije parova citozina i gvanina u ćelijama, gde će određeni geni biti ekspresivani.

Metilacijom DNK dodaje se metil grupa na peti ugljenikov atom citozina. Proces se događa na mestima gde se parovi gvanina i citozna nalaze u velikom broju. Takva područja se nazivaju CpG ostrvca koja su najčešće lokalizovana na mestima promotora gena. Nivo metilacije i acetilacije u regijama promotora gena je indikator genetičke aktivnosti. Metilacija DNK utiče na inaktivaciju gena. Procesi modifikacije hromatinskih proteina su dinamični i reverzibilni. Metilacija DNK je važna zbog normalnog razvoja ćelije i održavanja ćelija tokom diferencijacije. Metilirani citozin može imati dvojako delovanje na vezujuće proteine, što može sprečiti njihovo vezivanje za DNK molekul, dok u drugom slučaju može podstaći njihovo vezivanje na DNK. Step i brzina metilacije se razlikuju zavisno od razvojnog stadijuma. Posledica metilacije je inhibisanje transkripcije sprečavanjem vezivanja transkripcijskih faktora na DNK ili olakšavanje vezivanja proteina koji inhibišu transkripciju.

Formiranje kompaktnog hromatina tokom tih procesa onemogućuje vezivanje transkripcijskih faktora i sprečava ekspresiju gena. Ukoliko je promotor metilisan, gen je „utišan“ – inaktivan, a ukoliko je promotor nemetilisan –

gen je aktivan. Kada postoji metilacija DNK tada je gen neaktivan. Proces metilacije je reverzibilan. Metilacija je regulisana enzimima: metilaza i demetilaza. Geni nisu u svakom momentu aktivni u svim tkivima. Npr. u ćelijama trofoblasta koje se prve diferenciraju (što omogućava implantaciju ploda) dolazi do metilacije, a potom i u ostalim ćelijama embriona (3-5).

Nekodirajuća RNK:

Uloga nekodirajuće RNK (RNK koja ne prolazi proces translacije u protein) ima ulogu u genskoj ekspresiji. Svaka mikroRNK je komplementarna sa specifičnom informacionom RNK. Kratke mikro RNK posttranskripcijski vezuju 3' regione koji nisu prošli proces translacije i indukuju degradaciju enzima i preveniraju translaciju. Dugačke nekodirajuće RNK imaju interakciju sa hromatinom, regulišu modifikaciju histona i strukturnu transformaciju koja razdvaja heterohromatin (transkripciono inaktivan DNK) od euhromatina (transkripciono aktivan DNK). Nekodirajuće RNK reguju na spoljašnje činioce.

Imprinting geni:

Imprinting geni su funkcionalno haploidni. Nisu podložni Mendelovom načinu nasleđivanja. Aleli se nasleđuju od oca i majke. Da bi jedan od roditeljskih alela bio ekspresivan, neophodno je odvijanje više procesa. Prvi proces je markiranje, odnosno imprintovanje roditeljskih hromozoma, koje se odvija za vreme gametogeneze ili pre nastanka jedra, dok su roditeljski hromozomi još odvojeni. Drugi proces odnosi se na održivost imprinta koji se pojavio. Treći proces je prepoznavanje imprinta, što rezultira monoalelnom ekspresijom. Poslednji proces koji je specifičan za polne ćelije je brisanje i ponovno utiskivanje imprinta. U slučaju izostanka jednog od koraka javljaju se poremećaji i različita oboljenja.

Faktori koji imaju uticaja na epigenetičke markere su:

- Ishrana predaka
- Hipoksija
- Lekovi (npr. prenatalna izloženost valproatu)
- Psihološka trauma (posttraumatski stres, depresija, psihosocijalna deprivacija, status poslovne sfere, ekonomski status)
- Astma (uključujući alergijsku formu bolesti)
- Maternalni dijabetes
- Izloženost bisfenolu A (iz plastike)
- Maternalna izloženost duvanskom dimu
- Maternalni habitus, dob majke, veličina placente
- Fizička aktivnost
- Konzumiranje alkohola i narkotika

Epigenetički faktori koji se odražavaju i u adultnom dobu:

- Porodajna masa u odnosu na gestacijsku dob, maternalna telesna masa tokom trudnoće
- Indeks telesne mase majke
- Veličina placente

- Porodajna težina i dužina
- Prenatalna ekspozicija
- Maternalna oboljenja
- Hipertenzija, preeklampsija, dijabetes majke, HELLP sindrom.

Očekuje se da lista poznatih faktora koji doprinose izmeni epigenoma bude nadograđena. Primenljivost znanja genetike u preventivnoj pedijatriji je od ogromnog značaja.

Poznavanje mehanizama koji dovode do metilacije može primenama prevencije uticati da se epigenom reprogramira i da se pojava bolesti odloži ili se uopšte ne ispolji. Važan je uticaj na jajne ćelije ženskog fetusa, obzirom da su sve jajne ćelije ženskog fetusa prisutne u uterusu majke.

Biomedicinski potpomognuta oplodnja je povezana sa izmenama epigenetičkih faktora za sledeća oboljenja: Angelmanov sindrom, Beckwith-Wiedemannov sindrom, maternalni hipometilacijski sindrom, retinoblastom, Silver-Russell sindrom.

Genetički sindromi koji mogu imati epigenetičku etiologiju: spektum autističnog poremećaja, CHARGE asocijacija, sindrom fragilnog X hromozoma, maternalna duplikacija 15q11-13; metabolički sindrom, Prader-Willi sindrom, Rett sindrom, Turnerov sindrom (1, 5-8).

Epigenetičko nasleđivanje

Postoji velika zainteresovanost za epigenetička istraživanja u svim oblastima medicine, a naročito u preventivnoj medicini, jer je uočena povezanost epigenetike sa poremećajima i oboljenjima kao što su gojaznost, insulinska rezistencija, kardiovaskularna oboljenja, neurodegenerativna oboljenja, imunološka oboljenja, kao i sa procesom starenja i oboljevanjem od malignih bolesti.

Kako epigenetičke modifikacije nastaju interakcijom epigenoma i genoma uticajem spoljašnjih i/ili unutrašnjih sredinskih faktora i mogu imati sposobnost da menjaju ekspresiju gena, epigenetičke modifikacije se razmatraju kao važan mehanizam u razjašnjavanju nepoznate etiologije mnogih oboljenja.

Epigenetičke promene se mogu preneti na potomstvo ukoliko postoje promene u polnim ćelijama (spermatozoidima i oocitama). Većina epigenetičkih promena se poništava u procesu reprogramiranja tj. briše se pri oplodnji, i dozvoljava da ćelije fetusa „započnu novi početak“ i naprave svoje epigenetičke modifikacije. Smatra se da pojedine epigenetičke promene mogu izbeći proces reprogramiranja i da se mogu preneti na naredne generacije (oko 1% gena). Spoljašnji faktori poput ishrane majke pre začeća i način života mogu imati uticaja na buduće potomstvo.

Epigenetičke promene su reverzibilne, jer nema primarnog oštećenja DNK sekvence ili promena na hromozomima, što pruža velike mogućnosti za osmišljavanje strategije

prevencije (npr. promena načina života) i samim tim primena tzv. epigenetičke terapije.

Da bi se analiziralo epigenetičko nasleđivanje, epigenetičke promene se moraju posmatrati kroz četiri generacije. Kod trudnice, u isto vreme, istim uslovima okruženja (ishrana, hormoni, toksini, stres i dr.) direktno su izložene tri generacije: majka, fetus i reproduktivne ćelije fetusa. Epigenetički uticaji koji se prenose u četvrtu generaciju se mogu razmatrati kao nasleđeni a ne kao uticaji nastali direktnim izlaganjem spoljnim činiocima (3-8).

Ishrana i epigenetičke modifikacije

Ishrana može da modifikuje ekspresiju gena. Uticaj ishrane pre začeća i tokom intrauterinog perioda može dovesti do epigenetičkih modifikacija i kasnijeg rizika od razvoja hroničnih poremećaja kao što su metabolički sindrom i drugi poremećaji metabolizma. Visok nivo glikemije trudnice može pokrenuti epigenetičke modifikacije DNK fetusa, i povećati verovatnoću da će potomak takođe razviti gestacijski dijabetes tokom trudnoće u reproduktivnoj dobi. Metabolički sindrom je jedan od rastućih problema, a posledice metaboličkog sindroma i moguće komplikacija su u porastu. Lečenje komplikacija metaboličkog sindroma utiče na porast materijalnih troškova i pogoršanje kvaliteta života.

Smatra se da prenatalno izlaganje trudnice gladovanju može da utiče na povećanje rizika za oboljevanje od dijabetesa u odrasloj dobi i da su za to odgovorni epigenetički mehanizmi koji mogu dovesti do izmene ekspresije gena fetusa, na način, da promene mogu naslediti i njegovi potomci. Ishrana majke tokom trudnoće i ishrana deteta tokom uzrasta odojčeta može imati uticaja na epigenom koji će se odraziti u odrasloj dobi. U odrasloj dobi, ishrana deficitarna sastojcima koji sadrže metil grupu dovodi do smanjenja metilacije DNK, ali su promene reverzibilne kada se u ishranu ponovo uvedu sastojci koji sadrže metil grupu.

Ključne hranljive materije za buduće potomstvo iz kojih se izdvajaju metil grupe i vezuju za DNK su: folati, vitamini B2, B6 i B12, holin i S adenzil metionin, jer učestvuju u metabolizmu metionina. Ishrana oskudna folatima i holinu pre i/ili posle rođenja dovodi do hipometilacije određenih regija genoma. Ishrana bogata sastojcima koji sadrže metionin može rapidno da ošteti ekspresiju gena, naročito tokom ranog razvoja kada se prvi put uspostavlja epigenom. Hemijske materije i aditivi koji se unose hranom takođe mogu modifikovati epigenom. Npr. dokazani su štetni efekti Bisfenola A koji se primenjuje u izradi polikarbonatne plastike.

Smatra se da na epigenom potomstva ima uticaja ne samo ishrana majke već i ishrana oca. Istraživanja su pokazala da na životni vek i pojavu oboljenja poput dijabetesa, gojaznosti i kardiovaskularnih oboljenja mogu imati epigenetički uticaji njihovih predaka. Na životni vek može da utiče ishrana

predaka i dostupnost hrane u uzrastu od devet do dvanaest godina. Nestašica hrane kod dede u navedenoj dobi je povezana sa produženim životnim vekom unuka. Obilje hrane, s druge strane, može biti povezana sa znatno skraćenim životnim vekom unučadi, kao posledica dijabetesa ili srčanih oboljenja. Nije objašnjeno zašto je period od devete do dvanaeste godine „kritično razdoblje“ za „pamćenje“ informacije vezane za spoljnu sredinu koje se prenose na sledeće generacije.

Životnim stilom i načinom ishrane može se uticati na procese metilacije koji se mogu preneti i na naredne generacije. Supstancije *genistein* iz semenki soje i epigalokatehin-3-galat iz zelenog čaja utiču na to da se ponovo aktiviraju tumor supresorski geni koji sprečavaju nastanak maligniteta (ali im je delovanje onemogućeno „blokadam očitavanja“).

Spoljašnji uticaji uključujući i faktore rizika utiču na epigenom i na subkliničko ispoljavanje bolesti a potom i na kliničke manifestacije bolesti. **Nutrigenomika** se intenzivno razvija kako bi se bolje razumela povezanost između ishrane i epigenoma i kako bi saznanja imala preventivnu i kliničku primenu. Mapiranje varijacija genoma daje mogućnost identifikacije **personalizovanih potreba**, a analiza **epigenoma** pruža mogućnosti identifikacije **profila personalizovanog epigenoma**. Personalizovani epigenom može pružiti informacije o tome kako da se sprovodi dijeta pojedinca, prema individualnim načinima metilacije, te da se individualno dizajnira **personalizovan plan ishrane**, što otvara mogućnost da se načinom ishrane i životnim stilom utiče na procese metilacije, i da se zatim takve modifikacije prenese i na naredne generacije (6-14).

Epigenetika i oboljevanje

Kardiovaskularna oboljenja su povezana sa epigenetičkim modifikacijama i različite epigenetičke modifikacije mogu da utiču na progresiju procesa aterogeneze. Važni faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja su hiperholesterolemija, gojaznost, hiperhomocistinemija, povišena glikemija i imaju uticaja na procese epigenetičkog reprogramiranja, utičući na diferencijaciju monocita i makrofaga u nastanku proaterogenih fenotipova. Kardiovaskularna oboljenja se često pojavljuju nakon prolongirane asimptomatske faze. Identifikacija epigenetičkih modifikatora je važna radi daljeg razvoja strategije prevencije.

Osobe sa kardiovaskularnim oboljenjem imaju sniženu metilaciju DNK u leukocitima periferne krvi. DNK metilacija je primarni regulator inflamacije, kontroliše funkciju leukocita koja je u vezi sa rizikom od kardiovaskularnog oboljenja. Snižena metilacija gena LINE-1 i Alu u leukocitima periferne krvi je prediktor ishemijske bolesti srca i infarkta. Visok nivo adenozil-homocisteina je u korelaciji sa hipometilacijom DNK i pojavom ateroskleroze i može dovesti do redukcije DNK metilacije u limfocitima periferne krvi. Ishrana bogata folatima i flavonoidima dovodi do izmene DNK metilacije i

inverzno je povezana sa rizikom od kardiovaskularnog oboljenja. Kardiovaskularna oboljenja pokazuju veću prevalenciju kod potomstva majki koje su gladovale tokom prvog trimestra trudnoće. Očev način ishrane tokom prepubertetskog perioda rasta i razvoja je povezan sa većim rizikom ranog kardiovaskularnog oboljenja i letaliteta kod njihovih unuka.

U leukocitima periferne krvi bolesnika sa hipertenzijom, dokazano je da postoji smanjenje celokupne genomske metilacije kao i hipermetilacija gena HSD (3-beta (β)-hidroksisteroid dehidrogenaza).

Osobe koje su prenatalno bile izložene smanjenom unosu hrane imaju potomke koji češće imaju prekomernu težinu, poremećaj homeostaze glukoze i povećan kardiovaskularni rizik u odrasloj dobi zbog hipometilacije IGF2 i gena INSIGF (*Insulin-indukovan gen protein*) i hipermetilaciju gena GNASAS (guanin nukleotid regulatorni protein), RNK gen MEG3 (*maternally expressed 3 (non-protein coding)*), IL10 (*interleukin 10*), protein kodirajući gen ABCA (*ATP-vezujući cassette, pod-familija A*) i LEP (*leptin*) (15-16).

Smatra se da epigenetika može da ima ulogu u razvoju pojedinih formi maligniteta, koje se odnose na nenasledne forme bolesti. Npr. epigenetičke promene koje „utišavaju“ tumor supresor gene, mogu dovesti do nekontrolisanog rasta ćelije. Takođe, epigenetičke promene koje „isključuju“ gene koji pomažu u **reparaciji oštećene DNK**, dovode do povećanja grešaka u DNK, koji ukoliko se uključe povećavaju rizik od malignog oboljenja.

Hipermetilacijom promotera gena dolazi do utišavanja reparatornih gena i njihove inaktivnosti što dovodi do mikrosatelitne nestabilnosti i povećane sklonosti pojavi mutacija.

Ishod i preživljavanje pacijenata obolelih od malignih bolesti zavisi u velikoj meri od rane dijagnostike malignih lezija i dostupnosti preventivnih mera. Epigenetičke promene se u sve većoj meri ispituju i kod različitih malignih bolesti. Npr. Epigenetička hipermetilacija promotora gena kao što su p16INK4a, BRCA1 i BRCA2, Era, RARβ2, APC, RASSF1A je povezana sa ranim fazama geneze tumora mlečne žlezde i može da se primeni za procenu rizika od karcinoma dojke. Kod pacijenata sa malignim oboljenjem pluća koji su pušači ili su izloženi duvanskom dimu moguće je registrovati hipermetilaciju gena p16INK4a i Mgmt, čak i nekoliko godina pre kliničkih manifestacija karcinoma. Kod muškaraca sa karcinomom prostate postoji hipermetilacija gena GSTP1 zajedno sa promenama u nivou metilacije LINE-1 i Sat2. Kod osoba sa karcinomom debelog creva opisuje se hipermetilacija gena hMLH1 i Mgmt na mestima gde će se razviti karcinom debelog creva. Na ove epigenetičke promene mogu imati uticaja činioci kao što su ksenoestrogeni, folati i vitamini.

Otkrivanje epigenetičkih promena može pomoći u ranoj detekciji malignog oboljenja i u određivanju osetljivosti malignog oboljenja na primenu terapije (17).

Epigenom ima važnu ulogu u pojavi ili izostanku psihičkih oboljenja. Nepovoljni međuljudski odnosi, stil života zasnovan na štetnim navikama, dugotrajna teška psihička stanja, napetost, anksioznost, zabrinutost, stres mogu dovesti do epigenetičkih modifikacija koje će aktivirati ili suprimirati gene i dovesti do pojave oboljenja. Osobe koje su depresivne i koje izvrše suicid kao i osobe koje su zanemarivane, zlostavljane i bile pod psihosocijalnom deprivacijom u detinjstvu imaju u mozgu povišenu metilaciju određenih regija genoma u odnosu na osobe koje su zdrave (18).

Epigenetika i starenje

Starenje je individualno predodređeno, multifaktorskim činiocima. Geni povezani sa starenjem se nazivaju **gerontogeni**, koji ukoliko su prekomerno ekspresivani ili imaju mutaciju produžuju životni vek. Gerontogeni su klasifikovani u regulatore dužine života, medijatore, efekte, gene uključene u funkcije mitohondrija i gene regulatore ćelijskog starenja i apoptoze. Većina gena koji su uključeni u regulaciju dugovečnosti su međusobno veoma povezani i takođe su povezani i sa odgovorom na stres. Identifikovani su pojedini genetički i epigenetički mehanizmi koji imaju pozitivan uticaj na dugovečnost. Većina gena povezanih sa procesom starenja i dugovečnošću učestvuje i u drugim biološkim procesima.

Većina gena uključenih u procese starenja su geni koji pokazuju promene pod uticajem stresa. Izloženost akutnom ili hroničnom stresu iscrpljuje odbrambene mehanizme i stoga ubrzava starenje. Umereni stres indukuje „**program dugovečnosti**“ **stimulacijom ekspresije gena dugovečnosti i unapređuje prevenciju ili eliminaciju grešaka, uključujući nove i spontane mutacije.**

Iako se DNK ne menja starenjem, metabolizam čoveka se menja. U različitim periodima života se aktiviraju različiti geni. Različiti vremenski momenat ekspresije gena kontroliše rast, razvoj, polnu zrelost i starenje.

Epigenetičko stanje DNK čoveka je ekvivalent **biološkom satu individue**. Epigenetika je s jedne strane i postala atraktivna zbog istraživanja faktora koji utiču na procese starenja, jer je proces starenja aktivan proces (5, 17).

Procenat gena koji su u nekom trenutku neaktivni iznosi oko 80-90%. Izbor koji su geni ekspresivani se menja od momenta do momenta putem specijalizovanih molekula promotera ili inhibitora kao odgovor na kompleksnu mrežu hemijskih reakcija i nervnih impulsa (5,17, 19,20).

Zaključak

Najveći potencijal epigenetike u preventivnoj medicini je u tome što su epigenetičke promene fleksibilne i reverzibilne.

DNK sekvenca je statična, ali su epigenetičke promene dinamične.

Intervencije u oblasti preventivne pedijatrije se sastoje u tome da se prevencijom i promovisanjem zdravih životnih stilova podstakne epigenom svake osobe u osetljivoj fazi razvoja (u dečijem uzrastu) da funkcioniše u korist pojedinca. Epigenetički markeri mogu biti modifikovani. Najveći potencijal preventivne epigenetike je u tome što su epigenetičke informacije fleksibilne. DNK sekvenca je statična, iako rizik od oboljevanja može biti zavisn od prisustva DNK varijanti. Intervencije koje menjaju DNK sekvencu nisu u dogledno vreme izvesne, epigenetički markeri, s druge strane mogu biti modifikovani. Proučavanjem uticaja spoljne sredine kao što su ishrana, hemikalije, socijalno okruženje, uticaj na gensku ekspresiju, mogu se razviti terapijski programi reprogramiranja genoma od genoma sklonom oboljevanju ka zdravijem dečijem razvoju i programiranjem epigenoma u kom je podstaknut zdrav razvoj dece.

Epigenetika je **genomski činilac** koji treba da bude prepoznat i sa stanovišta ličnog zdravlja i sa stanovišta javnog zdravlja.

Epigenetika je u međusobnoj interakciji sa genomikom, proteomikom, metabolomikom, ineraktomikom. Epigenetičkim uticajem može se menjati ekspresija gena tj. može se uticati na gene u pozitivnom ili negativnom smislu. Kontinuiranim unapređenjem znanja iz epigenetike može se doprineti prevenciji brojnih oboljenja i izbeći pojedini faktora rizika koji se uticajem spoljnjih činilaca mogu prevenirati, te se mogu ublažiti i odložiti manifestacije oboljenja, i samim tim može se pozitivno uticati na kvalitet života i produženje kvalitetno provedenog životnog veka.

Literatura

1. Inbar-Feigenberg M, Choufani S, Butcher DT, Roifman M, Weksberg R. Basic concepts of epigenetics. *Fertil Steril*. 2013 Mar 1;99(3):607-15. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2013. 01. 117. PMID:23357459.
2. Wright R, Saul RA. Epigenetics and primary care. *Pediatrics*. 2013 Dec;132(Suppl 3):S216-23. doi: 10.1542/peds.2013-1032F. PMID: 24298130.
3. Duarte JD. Epigenetics primer: why the clinician should care about epigenetics. *Pharmacotherapy*.2013;33(12):1362-8. doi: 10.1002/phar.1325. PMID: 23864439.
4. Lim JP, Brunet A. Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory. *Trends in Genetics* 2013;29(3): 176-186. doi: 10.1016/j.tig.2012.12.008. PMID: 23410786.
5. Yehuda R, Daskalakis NP, Lehrner A, Desarnaud F, Bader HN, Makotkine I, Flory JD, Bierer LM, Meaney MJ. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. *Am J Psychiatry* 2014;171(8):872-80. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13121571. PMID: 24832930
6. Attig L, Gabory A, Junien C. Early nutrition and epigenetic programming: chasing shadows. *Curr Opin Clin Nutr Metab*

- Care 2010;13(3):284-93. doi: 10.1097/MCO.0b013e328338aa61. PMID: 20375884.
7. Cao-Lei L, De Rooij SR, King S, Matthews SG, Metz GAS, Roseboom TJ, Szyf M. Prenatal Stress and Epigenetics. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; S0149-7634(16)30726-6. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.05.016. PMID:28528960.
 8. Girchenko P, Lahti J, Czamara D, Knight AK, Jones MJ, Suarez A, Hämäläinen E, Kajantie E, Laivuori H, Villa PM, Reynolds RM, Kobor MS, Smith AK, Binder EB, Räikkönen K. Associations between maternal risk factors of adverse pregnancy and birth outcomes and the offspring epigenetic clock of gestational age at birth. *Clin Epigenetics* 2017; 9:49. doi: 10.1186/s13148-017-0349-z. PMID: 28503212.
 9. Choi SW, Claycombe KJ, Martinez JA, Friso S, Schalinske KL. Nutritional Epigenomics: A Portal to Disease Prevention. *Adv Nutr* 2013;4(5):530–532. doi: 10.3945/an.113.004168. PMCID: PMC4311512.
 10. Contu L, Hawkes CA. A Review of the Impact of Maternal Obesity on the Cognitive Function and Mental Health of the Offspring. *Int J Mol Sci*. 2017;19(5). doi: 10.3390/ijms18051093. PMID: 28534818.
 11. Thaler L, Steiger H. Eating Disorders and Epigenetics. *Adv Exp Med Biol* 2017;978:93-103. doi: 10.1007/978-3-319-53889-1_5. PMID:28523542.
 12. Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martinez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: progresses and perspectives *Mol Aspects Med* 2013;34(4):782-812. doi: 10.1016/j.mam.2012.06.010 PMID: 22771541
 13. Bays H, Scinta W. Adiposopathy and epigenetics: an introduction to obesity as a transgenerational disease. *Current Medical Research and Opinion* 2015; 31(11): 2059-69. doi: 10.1185/03007995.2015.1087983. PMID:26331354.
 14. Monte E, Fischer MA, Vondriska TM. Epigenomic Disruption of Cardiovascular Care: What It Will Take. *Circ Res* 2017;26:120(11):1692-1693. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311072. PMID:28546346.
 15. Kurotsu S, Suzuki T, Ieda M. Direct Reprogramming, Epigenetics, and Cardiac Regeneration. *J Card Fail* 2017; S1071-9164(17)30147-1. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.05.009. PMID:28529134.
 16. Kinnaird A, Michelakis D. Metabolic modulation of cancer: a new frontier with great translational potential. *J Mol Med* 2015;93(2):127–142. doi:10.1007/s00109-014-1250-2. PMID:25586106
 17. López-León M, Goya RG. The Emerging View of Aging as a Reversible Epigenetic Process. *Gerontology* 2017. doi: 10.1159/000477209. PMID: 28538216.
 18. Bartlett AA, Singh R, Hunter RG. Anxiety and Epigenetics. *Adv Exp Med Biol* 2017;978:145-166. doi: 10.1007/978-3-319-53889-1_8. PMID:28523545.
 19. Holder LB, Haque MM, Skinner MK. Machine Learning for Epigenetics and Future Medical Applications. *Epigenetics*. 2017. doi: 10.1080/15592294.2017.1329068. PMID:28524769.
 20. D'Urso A, Brickner JH. Mechanisms of epigenetic memory. *Trends Genet*. 2014 Jun; 30(6): 230–236. doi: 10.1016/j.tig.2014.04.004. PMID:24780085.
-
- Primljeno/Received: 23.60.2017.
Prihvaćeno/Accepted: 05.09.2017.
-

Correspondence to:

Doc. dr Ivana Kavečan

Medical Faculty, University of Novi Sad
Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu
Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine
Hajduk Veljkova 3
21000 Novi Sad, Srbija
tel. +381 63 580 552; fax: +381 21 4722960
email: IVANA.KAVECAN@mf.uns.ac.rs

Necelijačna glutenska senzitivnost – dijagnostički i terapijski izazov Non celiac Gluten Sensitivity- Diagnostic and Therapeutic Challenges

Dušanka Marković¹, Bojko Bjelaković^{2,3}, Marko Jović², Dragana Ilić³, Danijela Popović⁴

¹Centar za medicinsku biohemiju, Klinički centar Niš, Srbija

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Srbija

³Klinika za dečije interne bolesti, Klinički centar Niš, Srbija

⁴Klinika za kožne i polne bolesti, Klinički centar Niš, Srbija

Sažetak Necelijačna glutenska senzitivnost (NCGS) predstavlja glutenom posredovano oboljenje kojem se, u poslednje vreme, pridaje velika pažnja zbog sve većeg broja pacijenata sa preosetljivošću na hranu koja sadrži gluten. Ovo je stanje kod kojeg ingestija hrane koja sadrži gluten, dovodi do imunoloških, morfoloških i simptomatskih manifestacija kod osoba kod kojih je isključeno postojanje celijakije i alergije na gluten. Epidemiološki podaci variraju od studije do studije, tako da se prevalenca kreće u rasponu od 0,6-6 %. Patogeneza je heterogena i još nedovoljno poznata. Dominantnu ulogu ima urođeni imunski odgovor uz druge faktore kao što su intestinalna inflamacija sa promenama u intestinalnoj mikrobioti i permeabilnosti. Karakteriše se gastrointestinalnim i ekstraintestinalnim simptomima koji se javljaju ubrzo nakon konzumiranja glutena, a povlače nakon uvođenja bezglutenske dijeta. Nedostatak biomarkera je još uvek glavni ograničavajući faktor kliničkih studija, što otežava razlikovanje NCGS od drugih stanja izazvanih konzumacijom glutena. Buduće studije bi trebale definisati smernice i dati odgovore na pitanja vezana za patogenezu, dijagnostiku i terapijski pristup NCGS.

Cljučne reči: necelijačna glutenska senzitivnost, glutenom izazvane bolesti, patogenetski mehanizmi, bezglutenska dijeta

Summary Non celiac gluten sensitivity (NCGS) is a gluten-mediated disease which has, from recently, pays great attention due to an increasing number of a patients with hypersensitivity to gluten-containing food. NCGS is a condition in which ingestion of gluten-containing food leads to immunological, morphological and symptomatic manifestations, in persons with excluded the existence of celiac disease or wheat allergy. Epidemiological data vary from study to study, so the prevalence ranges from 0.6 to 6%. The pathogenesis is heterogeneous and still not well-known. The dominant role has an innate immune response, along with other factors, such as intestinal inflammation with changes in intestinal microbiota and permeability. It is characterized by gastrointestinal and extra-intestinal symptoms that occur shortly after consuming gluten-containing food, and withdraw after the beginning of use of a gluten-free diet. A lack of biomarkers is still the main limiting factor in clinical studies, which makes it difficult to differentiate NCGS from other gluten related disorders. Future studies should define guidelines and provide answers to questions related to pathogenesis, diagnosis and therapeutic approach to NCGS.

Key words: non celiac gluten sensitivity, gluten-induced diseases, mechanisms of pathogenesis, gluten free diet

Uvod

Poslednjih godina zabeležen je porast patoloških stanja koja se dovode u vezu sa konzumiranjem glutena. Gluten je glavni protein pšenice, ječma i raži i sastoji se od dva različita proteina: monomernih gliadina, rastvorljivih u alkoholu i polimernih glutenina, nerastvorljivih u alkoholu. Gliadini i glutenini mešanjem testa upijaju vodu i bubre, pa testo dobija elastična i plastična svojstva (1). Prema konsenzusu iz 2012. godine koji je donesen u Minhenu, glutenom izazvane bolesti dele se na: autoimunske celijakiju, alergijske-alergija na gluten i nealergijske necelijačnu glutensku senzitivnost (2).

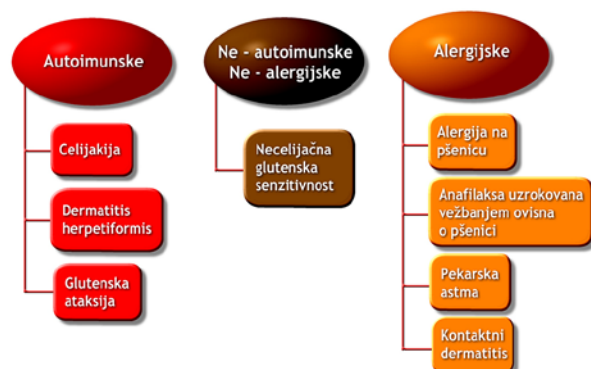
Necelijačna glutenska senzitivnost (NCGS) predstavlja novi sindrom intolerancije na gluten, kojem se pridaje sve veća pažnja (2).

Definiše se kao stanje kod kojeg ingestija hrane, koja sadrži gluten, dovodi do imunoloških, morfoloških i simptomatskih manifestacija kod osoba kod kojih je isključeno postojanje celijakije i alergije na gluten (3). Bolest se manifestuje gastrointestinalnim i ekstraintestinalnim simptomima, koji se brzo povlače nakon uvođenja bezglutenske dijeta (4). Prvi pacijenti sa simptomima NCGS opisani su još 1978. godine od strane Ellisa i Linakera, ali im se do nedavno nije pridavala pažnja (5). Ovaj sindrom u dečjem uzrastu je još manje istražen, a prvi slučaj opisan je tek 2012. godine (2). Svega nekoliko studija se bavilo proučavanjem ovog stanja kod dece, kao što su studije Francavilla i saradnika i Elli i saradnika (6, 7).

Postoji više faktora koji se razmatraju kao razlozi povećanog broja obolelih od NCGS: uzgoj novih vrsta pšenice koje sadrže veće količine glutena, povećana upotreba herbicida (glifosat), smanjeno vreme fermentacije testa što dovodi do povećanog sadržaja toksičnih glutenskih frakcija u pekarskim proizvodima (4).

Nomenklatura

Sa spoznajom da postoji velika grupa poremećaja vezanih za unos glutena javila se i potreba za definisanjem i imenovanjem istih. Tako se u literaturi spominju različita imena kao što su glutenska senzitivnost, glutenska hipersenzitivnost ili necelijačna glutenska intolerancija. Naziv glutenska senzitivnost predložena je na prvom sastanku eksperata održanom u Londonu 2011. godine na kojem je i usvojena definicija NCGS. Necelijačna glutenska senzitivnost se definiše kao nealergijsko i neautoimunske stanje u kojem konzumiranje glutena dovodi do pojave simptoma sličnih celijakiji (8). Na drugom sastanku eksperata održanom u Minhenu 2012. godine naziv glutenska senzitivnost se menja u necelijačna glutenska senzitivnost kako bi se stanje razlikovalo od celijakije (2). Na istom sastanku predložena je i klasifikacija poremećaja izazvanih glutenom (slika 1). Prema patofiziološkim mehanizmima svi navedeni poremećaji dele se u tri velike grupe: *autoimunske* (celijakija, dermatitis herpetiformis i glutenska ataksija), *alergijske* (alergija na pšenicu, anafilaksa uzrokovana vežbanjem ovisna o pšenici, pekarska astma i kontaktni dermatitis), *neautoimunske i nealergijske* (necelijačna glutenska senzitivnost) (1, 2). Celijakija je bolest za koju se danas zna da je autoimunske prirode sa produkcijom autoantitela (antitela na tkivnu transglutaminazu-TTG, endomizijalna antitela-EMA i antitela na deaminirani glijadinski peptid-DGP) kao i karakterističnim histološkim promenama sluzokože creva (parcijalna ili subtotalna atrofija vilusa sa hiperplazijom kripti). Alergijske reakcije na pšenicu odlikuju se pozitivnim kožnim testovima na pšenicu i prisustvom serumskog specifičnog IgE-a na gluten. Važno je poznavati osnovne karakteristike ovih stanja, jer su one ključne za postavljanje dijagnoze NCGS (na osnovu odsustva autoantitela i alergijske reakcije na gluten) (9).



Slika 1. Podela poremećaja izazvanih glutenom.

Picture 1: Classification of gluten-related disorders.

Epidemiologija

Prevalenca NCGS je još uvek nepoznata. Najvećim delom zbog postavljanja "samodijagnoze" i započinjanja terapije bezglutenskom dijetom bez konsultovanja lekara. U poslednje vreme raste trend bezglutenske ishrane, što uz nespecifičnu simptomatologiju dodatno otežava dijagnostiku (10). Bolest se češće javlja kod žena i odraslih osoba mlađe/srednje životne dobi. Epidemiološki podaci značajno variraju od studije do studije, tako da se prevalenca kreće u rasponu od 0,6-6 %. Neki autori smatraju da je učestalost NCGS veća nego celijakije i alergije, dok učestalost kod dece još nije utvrđena (4, 11). Usled nedovoljnog broja studija nisu poznate dugoročne komplikacije NCGS. Komplikacije karakteristične za celijakiju kao što su limfomi tankog creva, maligniteti gastrointestinalnog trakta i automunske bolesti nisu zabeleženi kod pacijenata sa NCGS (8).

Imunološki mehanizmi i patogeneza

Patogeneza NCGS je još uvek nedovoljno poznata. Sapone i saradnici u svojoj studiji navode da su mehanizmi uključeni u nastajanje NCGS različiti od onih kod celijakije (12). Urođeni i stečeni imunski odgovor imaju centralnu ulogu u održavanju tolerancije na nutritivne antigene, pa se poremećaji od strane imunskog sistema, prvenstveno urođenog, smatraju odgovornim za nastanak NCGS (13). Gluten predstavlja okidač koji pokreće mehanizme urođene imunosti i stimulaciju dendritičnih ćelija preko Toll-like receptora (TLR), što dovodi do infiltracije leukocita i inflamacije u mukozi digestivnog trakta (2). TLR su membranski receptori na površini dendritičnih ćelija i makrofaga koji prepoznaju strukturno konzervisane molekule mikroba.

Kada mikrobi prodru u organizam, kroz narušene fizičke barijere, TLR se vezuju za njih i pokreću imunski odgovor (13). Potvrđena je povećana ekspresija TLR2, a snižena TLR1 i TLR4 u mukozi pacijenata sa NCGS u odnosu na zdrave osobe i osobe obolele od celijakije (14). Markeri stečene imunosti: IL-6, IL-17, IL-12, INF- γ su povećani u mukozi pacijenata sa celijakijom, ali ne i sa NCGS, što ukazuje na sporednu ulogu stečene imunosti u patogenezi NCGS (15). Još jedna studija Sapone i saradnika ukazuje na očuvanu permeabilnost creva u odnosu na pacijente sa celijakijom, sa povećanim brojem α , β intraepitelijalnih limfocita (16). Duodenalna mukoza pacijenata sa NCGS, prilikom *in vitro* ekspozicije glutenom, ne ispoljava markere inflamacije, koja je karakteristična za mukožu osoba obolelih od celijakije (8).

Sve ovo ukazuje na značaj urođenog imunskog odgovora u patogenezi NCGS sa minimalnom ili gotovo nikakvom ulogom stečenog imunskog odgovora.

Kliničke manifestacije

Klinička prezentacija NCGS je multisistemska sa širokim spektrom različitih simptoma. Karakterističan je kratak latentni period, nekoliko sati ili dana, od momenta konzumacije glutena pa do ispoljavanja prvih simptoma (17). Bolest se manifestuje gastrointestinalnim i ekstraintestinalnim simptomima. Gastrointestinalni simptomi se preklapaju sa simptomima iritabilnog kolona: bol, proliv, nadutost, gastroezofagealni refluks (15).

Od ekstraintestinalnih simptoma najzastupljeniji su slabost i glavobolja, zatim anemija, bolovi u mišićima, osip po koži i narušavanje mentalnog zdravlja: letargija, depresija, anksioznost (18, 19). U dečjem dobu NCGS se manifestuje nespecifičnim gastrointestinalnim tegobama: abdominalnim bolovima, prolivom, povraćanjem dok se ekstraintestinalne tegobe ispoljavaju uglavnom u vidu umora, malaksalosti, a neretko i poremećajem pažnje što se odražava na uspeh u školi (6).

Zadnjih godina posebno se istražuje veza konzumiranja hrane sa glutenom i pojave neuroloških i psihijatrijskih poremećaja: ataksija, šizofrenija, autizam, depresija, pojava halucinacija. Pretpostavlja se da povećana intestinalna permeabilnost omogućava glutenskim peptidima da krvotokom prelaze hematoencefalnu barijeru (10, 17). Opioidni peptidi koji nastaju nekompletnom razgradnjom glutena i kazeina dovode do stimulacije opioidnih receptora u mozgu i neuroinflamacije (2).

U literaturi je opisan slučaj deteta sa epilepsijom rezistentnom na terapiju antiepilepticima, a u čijoj pozadini je bila NCGS (20). Drugi slučaj je devojčica sa dijagnozom psihoze, koja se manifestovala i pogoršavala nakon konzumacije glutena (21). U oba slučaja indikovana je bezglutenska dijeta koja je dovela do poboljšanja stanja ili samog izlečenja. Karakteristično je da pacijenti sa NCGS nemaju povećan rizik oboljevanja od autoimunskih bolesti, koji se viđa kod celijakije (dijabetes melitus tip I, autoimuni tireoiditis) (8). Danas je poznato da i neki drugi sastojci pšenice, sem glutena, mogu dovesti do NCGS.

Fermentabilni ugljeni hidrati kratkih lanaca (FODMAP) koji uključuju fruktozu, laktozu, fruktane, galaktane i poliole, slabo se resorbuju, dovodeći do perzistentne inflamacije duodenalne mukoze (10). Amilaza tripsin inhibitori (ATI) predstavljaju grupu niskomolekularnih proteina koji se nalaze u pšenici i drugim cerealijama, a imaju važnu ulogu kao okidači urođenog imunskog odgovora i takođe imaju ulogu u nastajanju NCGS (2). Potreban je veći broj studija koje bi utvrdile tačnu ulogu glutena, FODMAP i ATI sastojaka hrane u patogenezi NCGS.

Dijagnostički kriterijumi

Dijagnostika nije jednostavna jer ne postoje laboratorijski biomarkeri specifični za NCGS, što u praksi otežava razlikovanje NCGS od celijakije i alergije na gluten (2). Oktobra 2014. godine na trećem sastanku eksperata, održanom u Salerno, Italija donešen je konsenzus o dijagnostičkim procedurama neophodnim za potvrdu dijagnoze NCGS (17). Dijagnoza se postavlja na osnovu negativnih testova za celijakiju (odsustvo antiendomizijalnih antitela i antitela na tkivnu transglutaminazu) i ne postojanja alergije na gluten (odsustvo specifičnog IgE-a na gluten i negativnih kožnih testova) (15). U oko 50 % pacijenata sa NCGS nađena su pozitivna antiglijadinska antitela klase IgG (6). Ova antitela se kod NCGS gube nakon uvođenja bezglutenske dijeta i predstavljaju dobar terapijski odgovor, dok se ista zadržavaju kod 40% pacijenata sa celijakijom i nakon prelaska na bezglutensku ishranu (2). Antiglijadinska antitela su antitela „prve generacije“ na nativni glijadin. U dijagnostici celijakije zamenjena su senzitivnijim antitelima na deaminirani glijadinski peptid (DGP). Kod 50% pacijenata prisutan je i HLA-DQ2 i DQ8 genotip. Dijagnostički problem predstavlja i to što celijakija i NCGS imaju brojne razlike, ali i sličnosti. Zajednička im je inflamacija digestivnog trakta sa infiltracijom neutrofila i pozitivnim antiglijadinskim IgG antitelima (15). Celijakija, NCGS i alergija na pšenicu imaju niz karakteristika po kojima se ipak razlikuju, što ima izuzetnu važnost u samoj dijagnostici (tabela 1). Najpouzdaniji dijagnostički parametar je dvostruko slepi placebo kontrolisan provokativni test sa glutenom kojeg je najbolje izvesti nakon bezglutenske dijeta koja je trajala 8 nedelja (7). Simptomi se vrlo brzo povlače nakon uvođenja bezglutenske dijeta, ali se isto tako ponovo ispoljavaju, u roku od nekoliko sati do nekoliko dana, nakon konzumiranja namirnica koje sadrže gluten (19).

Tabela 1. Dijagnostički kriterijumi za celijakiju, NCGS i alergiju na pšenicu

Table 1. Diagnostic criteria for celiac disease, NCGS and wheat allergy

	Celijakija	NCGS	Alergija na pšenicu
Vreme ispoljavanja simptoma nakon unosa glutena	Dani-nedelje	Sati-dani	Minuti-sati
Patogeneza	Th1 autoimunost/stečena imunost	Urođena imunost	Th2 alergijski imunski odgovor
HLA-DQ2/DQ8 genotip	DA	50%	NE
Autoantitela	DA (TTG, EMA, DGP)	50% AGA IgG	NE
Enteropatija	DA	Minimalna	Minimalna
Simptomi	Intestinalni i ekstra-intestinalni		

Terapija

Nakon potvrđene dijagnoze pacijentima se preporučuje dijeta bez glutena koja dozvoljava konzumiranje cereali (pirinač, kukuruz) i leguminoza (kinoa, soja). Bezglutenska dijeta veoma brzo dovodi do gubitka simptoma kod najvećeg broja pacijenata, dok se kod jednog broja simptomi i dalje održavaju. Kod jednog dela pacijenata moguće je ponovno uvođenje glutena u ishranu i to obično nakon dve godine, dok kod drugog dela ponovna konzumacija glutena dovodi do pogoršanja zdravstvenog stanja (14). Budući da nije poznato da li je NCGS stanje koje je privremeno ili trajno, Fasano sa saradnicima preporučuje ponovno postepeno uvođenje glutena u ishranu nakon 6-12 meseci (8). Od izuzetne važnosti je ne uključivati bezglutensku dijetu samoinicijativno bez prethodne konsultacije sa lekarom. Ona je opravdana samo u onim slučajevima u kojima postoji dokazana povezanost glutena i patološkog stanja. Neopravdano uvođenje bezglutenske dijetete može dovesti do različitih nutritivnih poremećaja, sa posledičnom gojaznošću i drugim komorbiditetima (22). Dijagnostički i terapijski problem je što za sada ne postoje smernice za praćenje pacijenata sa NCGS.

Zaključak

Kako bi saznali više o mehanizmima nastajanja NCGS i njenoj učestalosti potreban je veći broj studija, posebno u dečjoj populaciji (7, 18). Buduće studije bi trebale proceniti korisnost odnosno štetnost bezglutenske dijetete po zdravlje pacijenata kod kojih nije dijagnostikovana celijakija (23). Od ovih studija očekuju se i odgovori na brojna pitanja, kao što su: prevalenca i patogenetski mehanizmi NCGS, uloga drugih sastojaka hrane sem glutena (FODMAP, amilaza tripsin inhibitora) u nastajanju bolesti, da li je stanje trajno ili prolazno (8). Od izuzetne je važnosti dobro definisati simptome bolesti i histološke promene, kao i raditi na pronalazanju novih biomarkera koji bi omogućili primenu objektivnih testova u postavljanju dijagnoze.

Literatura

1. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012;10:13. doi:10.1186/1741-7015-10-13 PMID: 22313950
2. Czaja-Bulsa G, Non coeliac gluten sensitivity-a new disease with gluten intolerance. *Clin Nutr* 2015;34(2):189-94. doi: 10.1016/j.clnu.2014.08.012 PMID: 25245857
3. Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJ, et al. Non-coeliac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain? *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22(4): 435–40 PMID: 24369326
4. Volta U, Caio G, De Giorgio R, et al. Non-coeliac gluten sensitivity: a work-in-progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29(3): 477–91. doi: 10.1016/j.bpg.2015.04.006 PMID: 26060112
5. Ellis, A.; Linaker, B.D. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet* 1978, 1, 1358–1359. PMID:78118
6. Elli L, Branchi F, Tomba C, et al. Diagnosis of gluten related disorders: celiac disease, wheat allergy and non-coeliac gluten sensitivity. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2015;21(23):7110-9. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7110 PMID: 26109797
7. Francavilla R, Cristofori F, Castellana S, et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *JPediatr* 2014;164(3):463-7. doi:10.1016/j.jpeds.2013.10.007 PMID: 24252792
8. Caio G, Riegler G, Patturelli M, Facchiano A, DE Magistris L, Sapone A. Pathophysiology of non-coeliac gluten sensitivity: where are we now? *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017;63(1):16–21. doi: 10.23736/S1121-421X.16.02346-1. PMID: 27808487
9. Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA et al. Celiac Disease or Non-Celiac Gluten Sensitivity? An Approach to Clinical Differential Diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:741–6. doi:10.1038/ajg.2014.41 PMID: 24619056
10. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, et al. Non-coeliac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013;5(10):3839-53. doi: 10.3390/nu5103839 PMID: 24077239
11. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, et al. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-coeliac gluten sensitivity. *BMC Medicine* 2014;12:85. doi:10.1186/1741-7015-12-85 PMID: 24885375
12. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med.* 2011;9:23. doi: 10.1186/1741-7015-9-23. PMID: 29378512
13. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-coeliac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol.* 2013;10(5):383-92. doi: 10.1038/cmi.2013.28. PMID: 23934026
14. Volta U, Caio G, Karunaratne TB, et al Non -coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(1):9-18. doi: 10.1080/17474124.2017.1260003 PMID: 27852116
15. Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Feb 28;9(5):295-9. doi: 10.1038/nrgastro.2012.15 PMID: 22371218
16. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152(1):75-80. doi: 10.1159/000260087 PMID: 19940509
17. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015;7(6):4966-77. doi: 10.3390/nu7064966 PMID:26096570
18. Biesiekierski JR, Iven J. Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European Gastroenterology J.* 2015;3(2):160-5. doi: 10.1177/2050640615578388 PMID: 25922675
19. Mišak Z. Gluten u prehrani: uzrok celijakije ili nešto više. *Paediatr Croat* 2014;58 (1): 175-9.
20. Bruni O, Dosi C, Luchetti A, et al. An unusual case of drug-resistant epilepsy in a child with non-coeliac gluten sensitivity. *Seizure.* 2014;23(8):674-6 doi:10.1016/j.seizure.2014.04.005 PMID: 24813861
21. Lionetti E, Leonardi S, Franzonello C, et al. Gluten psychosis: confirmation of a new clinical entity. *Nutrients.* 2015;8(7(7)):5532-9. doi: 10.3390/nu7075235 PMID: 26184290

22. Leccioli V, Oliveri M, Romeo M, et al. A New Proposal for the Pathogenic Mechanism of Non-Coeliac/Non-Allergic Gluten/Wheat Sensitivity: Piecing Together the Puzzle of Recent Scientific Evidence. *Nutrients*. 2017; 2:9(11). pii: E1203 doi: 10.3390/nu9111203 PMID:29099090
23. Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, et al. Predictors of gluten avoidance and implementation of a gluten-free diet in children and adolescents without confirmed celiac disease. *J Pediatr* 2012;161(3):471-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.049 PMID: 22484356

Primljeno/Received: 14.03.2018
Prihvaćeno/Accepted: 28.03.2018.

Correspondance to:
Dušanka Marković
Centar za medicinsku biohemiju
Klinički centar Niš
Bulevar dr Zorana Đinđića 48
18 000 Niš, Srbija
Tel: 062/271 211
e-mail: dudapaskas@yahoo.com

Značaj preporuka u prevenciji perioperativnog venskog tromboembolizma kod pedijatrijskih pacijenata
The importance of guidelines for perioperative venous thromboembolism prophylaxis in pediatric patients

Ivana Budić^{1,2}, Vesna Marjanović^{1,2}, Andjelka Slavković^{2,3}, Ivona Đorđević^{2,3}, Danijela Đerić³, Marija Stević^{4,5}, Dušica Simić^{4,5}

¹ Klinika za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Niš, Srbija

² Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

³ Klinika za dečju hirurgiju i ortopediju, Klinički centar Niš, Srbija

⁴ Univerzitetska dečja klinika, Beograd, Srbija

⁵ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

Sažetak Venski tromboembolizam (VTE) se sve više prepoznaje u pedijatrijskoj praksi. Zbog malog broja kliničkih istraživanja kod dece, lečenje se u velikoj meri zasniva na iskustvima iz prakse kod odraslih gde postoji značajna baza dokaza. Nedostatak kliničkog iskustva upravo i dovodi do retke i izrazito varijabilne primene tromboprolifakse kod kritično obolele dece. Incidenca VTE značajno se smanjila nakon implementacije preporuka koje se odnose na tromboprolifaksu kod kritično obolele dece.

Ključne reči: venski tromboembolizam, tromboprolifaksa, dete

Summary Venous thromboembolism (VTE) is increasingly recognized in paediatric practice. Few clinical trials have been performed in this area in children and management is largely extrapolated from adult practice where there is a considerable evidence base. The lack of evidence results in infrequent and highly variable use of thromboprophylaxis in critically ill children. The incidence of VTE decreased after implementation of clinical guidelines for thromboprophylaxis in critically ill children.

Key words: venous thromboembolism, thromboprophylaxis, child

Uvod

Venski tromboembolizam (VTE) se sve više prepoznaje u pedijatrijskoj praksi. Zbog malog broja kliničkih istraživanja kod dece, lečenje se u velikoj meri zasniva na iskustvima iz prakse kod odraslih gde postoji značajna baza dokaza (1). Nedostatak kliničkog iskustva upravo i dovodi do retke i izrazito varijabilne primene tromboprolifakse kod kritično obolele dece (2). Činjenica je da je kod dece incidenca venskog tromboembolizma manja u odnosu na odrasle. Čak i u slučaju postojanja urođenih trombofilija većina ljudi neće doživeti prvu epizodu VTE do odraslog doba. Mogući faktori koji doprinose retkom perioperativnom nastanku VTE u dečijem uzrastu su: nivo trombinskog inhibitora α_2 -makroglobulina (α_2M) je do tri puta veći, koncentracija protrombina u plazmi je za 10-20% niža dok su nivoi faktora II, V, VII, IX, X, XI i XII značajno niži u određenim periodima detinjstva (3). Više od 90% dece koja razviju VTE imaju više predisponirajućih faktora. VTE se najčešće javlja kod dece mlađe od 1 godine, a nakon toga u periodu adolescencije. Faktori rizika za nastanak VTE su mnogobrojni, pri čemu se u širem smislu mogu podeliti na urođene i stečene. Kongenitalni faktori uključuju mutaciju gena za faktor V Leiden i protrombin, kao i deficit ATIII, proteina C and proteina S.

Stečeni faktori rizika uključuju infekcije (pr. HIV i varicela), malignitet, primenu lekova kao što su L-asparginaza (citostatik) i steroidi, traum i hirurške procedure. Do sada, najčešći faktor rizika bilo je prisustvo CVC (4,5). Mortalitet usled VTE ide do 2,2% a kod dece koja prežive može doći do ozbiljnih i doživotnih posledica.

Jackson et Morgan (3) su ustanovili sistem za skorovanje koji može biti korišćen u opštim pedijatrijskim bolnicama, naročito za elektivne hirurške slučajeve. Hanson i sar. (6) ukazali su na značaj postojanja kliničkih preporuka za smanjenje incidence venskog tromboembolizma kod teško povređene dece. Na osnovu skorovanja rizika i vrste hirurške intervencije ili postupaka u jedinici intenzivnog lečenja (JIL) svu decu je moguće podeliti na bolesnike sa niskim, srednjim i visokim rizikom, i prema tome prilagoditi plan profilakse.

U daljem tekstu predstavljene su savremene preporuke za prevenciju perioperativnog tromboembolizma kod pedijatrijskih pacijenata date od strane Udruženja dečjih anesteziologa Veliki Britanije i Irske (7).

Procena rizika

Najveći deo pedijatrijskih hirurških bolesnika ne zahteva tromboprolifaksu. Rizik za nastanak venskog tromboembolizma (VTE) treba utvrditi odmah po prijemu, pre hirurške procedure uz dalju procenu tokom čitavog toka lečenja. Posebnu pažnju obratiti i procenu pažljivo sprovesti kod adolescenata > 13 godina, naročito u prisustvu jednog ili više faktora rizika, kod kojih se očekuje duži period nepokretnosti.

Načini prevencije VTE

Najbitnija je rana mobilizacija i adekvatan unos tečnosti kod svih pacijenata. Primenu mehaničkih metoda (čarapa i pneumatskih kompresivnih sredstava odgovarajućih veličina) razmotriti kod dece uzrasta > 13 godina kod kojih postoje faktori rizika. Antiembolijske čarape smanjuju mogućnost nastanka VTE kod hirurških pacijenata i savetuju se ako postoje u odgovarajućoj veličini. Antiembolijske čarape moguće je primeniti kod dece i adolescenata telesne težine > 40 kg. Čizme sa intermitentnom pneumatskom kompresijom savetuju se i efikasne su za intraoperativnu primenu kod dece uzrasta 13 godina i starije, telesne težine > 40 kg, kod kojih se očekuje trajanje hirurške intervencije duže od 60 minuta. Antiembolijske čarape mogu se kombinovati sa farmakološkom profilaksom i sredstvima za intermitentnu pneumatsku kompresiju kod hirurških pacijenata, u cilju prevencije tromboze dubokih vena. Kod dece uzrasta 13 godina i starije kod kojih postoji veći broj faktora rizika za trombozu treba razmotriti primenu niskomolekularnog heparina (LMWH). Kod devojčica u post-pubertetu koje koriste kombinovane kontraceptivne pilule, obustaviti primenu 4 nedelje pre planirane hirurške intervencije

Centralni venski kateter

Centralni venski kateteri su najčešći faktor rizika za pedijatrijski VTE i treba ih ukloniti što ranije kada njihova primena nije neophodna. Plasiranje katetera u unutrašnju jugularnu venu udruženo je sa manjim rizikom za nastanak tromboze.

Hirurgija, ortopedija i trauma

Profilaksa uobičajeno nije potrebna pre puberteta, čak i u slučaju izvođenja velikih hirurških procedura ako ne postoje drugi faktori rizika za VTE. Ne postoje dokazi o neophodnosti rutinske profilakse VTE kod dece koja se podvrgavaju hirurgiji kičme, kuka ili karlice u odsustvu dodatnih faktora rizika. Farmakološka profilaksa VTE se ne preporučuje kao rutinska metoda. Kod dece u post-pubertetu koja se podvrgavaju velikim hirurškim intervencijama koje ograničavaju ranu mobilizaciju savetuje se mehanička profilaksa.

Kod pacijenata kod kojih postoji veći broj faktora rizika za nastanak VTE, treba razmotriti primenu LMWH.

Opekotine

Ne postoji dokaz o neophodnosti rutinske profilakse u dečjem uzrastu. Kod adolescenata kod kojih postoje ekstenzivne povrede i povećan rizik VTE treba razmotriti profilaksu.

Regionalna anestezija

Ako ne postoji koagulopatija, primena tromboprolifakse niskomolekularnim heparinom (LMWH) ne predstavlja kontraindikaciju za izvođenje neuroaksijalnih blokova. Vreme izvođenja procedura regionalne anestezije treba strogo prilagoditi vremenu davanja LMWH.

Kod pacijenata na profilaksi, plasiranje igle ili epiduralnog katetera, odnosno uklanjanje ili korigovanje položaja epiduralnog katetera treba izvesti najmanje 12h nakon standardne profilaktičke doze LMWH. Ukoliko dođe do punktiranja epiduralnih vena („bloodytap“) tokom plasiranja igle ili katetera, primenu LMWH treba odložiti 24h. Kod pacijenata kod kojih postoji plasiran epiduralni kateter, savetuje se da prvu dozu LMWH treba dati najmanje 12h nakon hirurške procedure. Kod dece koja su na LMWH koji se primenjuje jednom dnevno, ukloniti epiduralni kateter najmanje 10-12h nakon poslednje doze LMWH. Kod dece kod koje se LMWH primenjuje dva puta dnevno, epiduralni kateter ukloniti najmanje 8h od poslednje doze. Bez obzira da li se tromboprolifaks niskomolekularnim heparinom sprovodi na 24 ili 12h (jedna ili dve dnevne doze), sledeću dozu LMWH treba dati najmanje 4h nakon uklanjanja epiduralnog katetera. Kod pacijenata kod kojih je plasiran epiduralni kateter i koji su na LMWH tromboprolifaksi, biti vrlo obazriv pri istovremenoj primeni drugih lekova koji utiču na hemostazu (pr. NSAID's) ili agregaciju trombocita. Ukoliko se kod bilo kog pacijenta tokom epiduralne infuzije ispolji značajna slabost donjih ekstremiteta infuziju treba obustaviti i ne primenjivati LMWH do oporavka. Ukoliko nema znakova oporavka (vraćanja mišićne snage) unutar 4h, treba uraditi MRI radi utvrđivanja eventualnog postojanja epiduralnog hematoma.

Blokovi perifernih nerava

Krvarenje predstavlja ozbiljnu komplikaciju pri izvođenju blokova perifernih nerava kod dece koja su na antikoagulantnoj terapiji. Iz ovog razloga, kod visokorizičnih procedura važe sve preporuke koje se odnose na izvođenje centralnih sprovodnih blokova kod pacijenata koji su na LMWH, a isto važi i za plasiranje i uklanjanje katetera prilikom izvođenja kontinuiranih perifernih nervnih blokova.

Skrining

Rutinski skrining asimptomatske dece (do uzrasta tinejdžera) kod koje se u porodičnoj anamnezi dobija

podatak o trombofiliji se ne savetuje, pošto je rizik za nastanak tromboze mali.

Zaključak

Prevenciju perioperativnog venskog tromboembolizma kod pedijatrijskih pacijenata treba sprovoditi prema savremenim preporukama predloženim od strane relevantnih strukovnih udruženja. Poštovanjem preporuka smanjio bi se broj tromboembolijskih komplikacija nastao usled neadekvatne i varijabilne primene perioperativne trombopofilakse u dečijem uzrastu.

Literatura

1. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, Williams M; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol* 2011; 154(2):196-207.
2. Faustino EV, Hanson S, Spinella PC, Tucci M, O'Brien SH, Nunez AR, Yung M, Truemper E, Qin L, Li S, Marohn K, Randolph AG; PROphylaxis against ThrombosisprACTice (PROTRACT) Study Investigators of the PALISI BloodNet. A multinational study of thromboprophylaxis practice in critically ill children. *Crit Care Med* 2014; 42(5):1232-40.
3. Jackson PC, Morgan JM. Perioperative thromboprophylaxis in children: development of a guideline for management. *PaediatrAnaesth* 2008; 18(6):478-87.
4. Braga AJ, Young AE. Preventing venous thrombosis in critically ill children: what is the right approach? *PaediatrAnaesth* 2011; 21(4):435-40.
5. Latham GJ, Thompson DR. Thrombotic complications in children from short-term percutaneous central venous catheters: what can we do? *PaediatrAnaesth* 2014; 24(9):902-11.
6. Hanson SJ, Punzalan RC, Arca MJ, Simpson P, Christensen MA, Hanson SK et al. Effectiveness of clinical guidelines for deep vein thrombosis prophylaxis in reducing the incidence of venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2012; 72(5):1292-1297.
7. APA guidelines: Prevention of perioperative venous thromboembolism in paediatric patients 2017 Available from: <http://www.apagbi.org.uk/publications/apa-guidelines>

Primljeno/received: 17.03.2018..

Prihvaćeno/Accepted: 18.3.2017.

Correspondance to:

Ivana Budić

Telefon: +381 63 477 380

E-mail: ibudic@mts.rs; md.ivanabudic@gmail.com

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Planiranje fizičke aktivnosti za decu i adolescente sa prekomernom telesnom težinom ili gojaznošću: principi, smernice i preporuke

The Planning of Physical Activities for Overweight/Obese Children and Adolescents: Principles, Guidelines and Recommendations

Dragan Radovanović¹, Aleksandar Ignjatović²

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

² Fakultet pedagoških nauka Jagodina, Univerzitet u Kragujevcu, Srbija

Sažetak U strukturi „novog morbiditeta“ mlade populacije u savremenim društvima prekomerna telesna masa i gojaznost, pored zloupotrebe psihoaktivnih supstanci, poremećaja reproduktivnog zdravlja, povreda i nasilja, predstavlja vodeći uzrok oboljevanja. Redovna fizička aktivnost treba da bude sastavni deo svakodnevnog života u kombinaciji sa pravilnom ishranom. Naročito tokom adolescencije, fizička aktivnost igra važnu ulogu u fizičkom, socijalnom i mentalnom razvoju.

Dva glavna principa u planiranju fizičke aktivnosti dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću su: stvaranje pozitivnih iskustava kroz različite oblike fizičke aktivnosti i uključivanje fizičke aktivnosti u svakodnevni život.

Opšte smernice za planiranje fizičke aktivnosti dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću obuhvataju: dnevnu učestalost, umeren do energičan intenzitet, trajanje 60 i više minuta dnevno, postepeno povećanje od 10% nedeljno i kao obavezni dodatak smanjenje sedaternih aktivnosti (TV, PC, Internet) u slobodnom vremenu na manje od dva sata dnevno.

Najčešće preporuke u planiranju fizičke aktivnosti dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću su da epizode vežbanja treba da traju najmanje 15 minuta, te najveći deo treba da čine aerobne aktivnosti. Međutim, višak telesne mase deluje kao otežavajući faktor tokom aerobnih fizičkih aktivnosti umerenog do visokog intenziteta (npr. trčanje i sportovi sa loptom), a pored toga povećavaju rizik od nastanka oštećenja mišičnoskeletnog sistema koji se klasifikuju kao sindromi preopterećenja. Zbog toga se poslednjih godina preporučuje trening sa opterećenjem, kao vrsta vežbanja koji omogućava ovoj zdravstveno-rizičnoj grupi da se istakne, čime pokazuje potencijalno pozitivno delovanje na njihovo fizičko i psihičko zdravlje. Pozitivna socijalna iskustva gojaznih mladih osoba tokom treninga sa opterećenjem mogu da povećaju njihove individualne sposobnosti samokontrole, samopoštovanje i unutrašnju motivaciju za vežbanje.

Osnovne škole, srednje škole i univerziteti su verovatno najpodesnija mesta za promovisanje obrazaca fizičke aktivnosti i pravilne ishrane, a takođe pružaju mogućnosti za angažovanje roditelja i šire društvene zajednice.

Cljučne reči: gojaznost, fizička aktivnost, deca, adolescenti.

Summary Within the structure of the "new morbidity" of the young population in modern societies, obesity, in addition to psychoactive substances abuse, reproductive health disorders, violence and injuries, is the leading cause of morbidity in adolescents. Regular physical activity should be an integral part of everyday life, in combination with proper nutrition. Especially during adolescence, physical activity plays an important role in physical, social and mental development.

Two main principles in the planning of the physical activity for overweight/obese children and adolescents are: creating positive experiences through various forms of the physical activity and involving physical activity in everyday life.

General guidelines for the planning of physical activity for overweight/obese children and adolescents include: daily frequency, moderate to high intensity, duration of 60 minutes or more, incremental increase of 10% per week and reduction in sedative activities during free time (TV, PC, Internet) to less than two hours per day.

The most common recommendations in planning of the physical activity for overweight/obese children and adolescents includes different aerobic exercises which should last at least 15 minutes. However, overweight acts as an aggravating factor during aerobic physical activity of moderate to high intensity (e.g. running and ball games), and in addition, it increases the risk of musculoskeletal injuries that is classified as overload syndromes. Therefore, during the past few years, resistance training is recommended to this health-risk group, as a type of exercise that demonstrate a potentially positive effect on their physical and mental health. Positive social experiences of overweight/obese young people during resistance exercise can increase their individual self-control ability, self-esteem and inner motivation for exercise.

Elementary schools, secondary schools and universities are probably the most suitable places to promote physical activity patterns and the proper nutrition, and also provide opportunities for the involvement of parents and the community.

Keywords: obesity, physical activity, children, adolescent

Uvod

Proteklih nekoliko decenija donelo je izražene promene u načinu života širom sveta, i kod svih uzrasnih populacija, koje su rezultovale smanjenom fizičkom aktivnošću i porastom energetskog unosa (1). U strukturi „novog morbiditeta“ mlade populacije u savremenim društvima gojaznost, pored zloupotrebe psihoaktivnih supstanci, poremećaja reproduktivnog zdravlja, povreda i nasilja, predstavlja vodeći uzrok oboljevanja adolescenata (2). Tokom ranog detinjstva indeks telesne mase fiziološki se smanjuje do uzrasta četiri do pet godina, a zatim počinje da raste, što se nastavlja tokom adolescencije. Ponovni porast indeksa telesne mase naziva se „skok adipoznosti“. U nekoliko studija je opisan porast rizika za gojaznost u kasnijem dobu kod osoba kod kojih je „skok adipoznosti“ nastupio u ranijem uzrastu od uobičajenog (3).

Principi u planiranju fizičkih aktivnosti dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom

Dva glavna principa u planiranju fizičke aktivnosti dece trebalo bi da budu (4):

- Stvaranje ranih pozitivnih iskustava za decu kroz različite oblike fizičke aktivnosti i
- Uključivanje fizičke aktivnosti u svakodnevni život dece sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću

U kasnijem periodu života, fizička aktivnost adolescenata se odvija tokom redovne nastave fizičkog vaspitanja u školama, kao i kroz aktivno i rekreativno bavljenje sportom. Tokom adolescencije fizička aktivnost igra važnu ulogu u fizičkom, socijalnom i mentalnom razvoju mladih osoba.

Bavljenje sportom ili redovna fizička aktivnost ima direktan i indirektan značaj za zdravlje adolescenata. Zdravstvene koristi od fizičke aktivnosti su: smanjenje telesne mase i/ili održavanje poželjne telesne mase, poboljšanje glikemije, poboljšanje vrednosti holesterola u serumu i vrednosti ostalih činilaca lipidnog profila, sniženje krvnog pritiska, itd (5,6).

Smernice za planiranje aerobne fizičke aktivnosti

- Učestalost: dnevno.
- Intenzitet: umeren do energičan (kontrola srčane frekvencije ili „razgovor test“).
- Trajanje: 60 min i više (iz više delova).
- Povećanje trajanja: 10% nedeljno.
- Obavezni dodatak: smanjenje sedaternih aktivnosti (TV, PC, Internet...) u slobodnom vremenu na < 2h dnevno (2).

Višak telesne mase deluje kao otežavajući faktor tokom aerobnih fizičkih aktivnosti umerenog do visokog intenziteta (npr. trčanje i sportovi sa loptom), a pored toga povećavaju rizik od nastanka oštećenja mišićnoskeletnog sistema koji se klasifikuju kao sindromi preopterećenja.

Zbog toga se poslednjih godina preporučuje trening sa opterećenjem, kao vrsta vežbanja koji omogućava ovoj zdravstveno-rizičnoj grupi da se istakne i time pokazuje potencijalno pozitivno delovanje na njihovo fizičko i psihičko zdravlje. Pozitivna socijalna iskustva gojaznih mladih osoba tokom treninga sa opterećenjem mogu da povećaju njihove individualne sposobnosti samokontrole, samopoštovanje i unutrašnju motivaciju za vežbanje (7,8).

Najčešće se kao opterećenje prilikom treninga za razvoj sile i snage koriste tegovi (*Free weights*) i sprave za vežbanje koje mogu biti standardnih dimenzija, ali i specijalno dizajnirane za mlade uzraste (9). Veoma često programi treninga se sastoje od vežbi koje koriste sopstvenu masu vežbača kao opterećenje, vežbanjima sa medicinskim loptama i elastičnim trakama ili ekspanerima (10,11).

Trening sa opterećenjem kao i većina drugih fizičkih aktivnosti nosi sa sobom određeni rizik od povređivanja. Ipak, ovaj rizik nije veći od rizika u drugim sportovima ili rekreativnim aktivnostima u kojima deca redovno učestvuju (12). Istegnuća, iščašenja i prelomi su zabeleženi, ali ne i uslovi pod kojima su se oni dogodili i koji su mogli dovesti do povređivanja. Ovakve povrede su neuobičajene, i pretpostavlja se da su se u velikoj meri mogle sprečiti korišćenjem pravilnih trenažnih tehnika, izbegavanjem prevelikog trenažnog opterećenja, kao i loše i nekvalitetne opreme. Naravno, vežbanje uz prisustvo i pomoć kvalifikovane odrasle osobe bi drastično smanjilo mogućnost od povređivanja. Trenutna saznanja iz dobro organizovanih i praćenih istraživanja na uzorku dece ili adolescenata ukazuju na veoma malu mogućnost povređivanja kada se ispoštuju sve trenažne preporuke za dati uzrast (13).

Smernice za program treninga sa opterećenjem

Dizajniranje programa treninga sa opterećenjem kod dece i adolescenata mora da poštuje iste osnovne principe treninga, kao i kod odraslih osoba, ali se pri tome mora imati na umu da deca ili adolescenti nisu „mali“ ljudi i ne sme se jednostavno prekopirati trening za odrasle osobe ili sportiste (4). Čak i u slučajevima kada deca ili mladi sportisti ispoljavaju slične ili čak i veće mišićne sposobnosti nego odrasli, treba imati na umu da oni nisu još u potpunosti anatomski, fiziološki i psihološki sazreli. Pravilnim i jasnim instrukcijama uz stalni stručni nadzor, trening sa opterećenjem za razvoj mišićne sile i snage, može imati pozitivan uticaj na celokupno zdravstveno stanje i dovesti do

stvaranja pozitivnih navika prema redovnom treningu sa opterećenjem, ali i zdravom načinu života (14,15).

Prilikom primene treninga sa opterećenjem kod dece i adolescenata treba poštovati sledeće smernice (4,9,16):

- Pre početka organizovanog vežbanja neophodno je obaviti detaljan pregled kod specijaliste sportske medicine da bi se utvrdilo da li postoje neki medicinski problemi ili mišičnoskeletni nedostaci koji bi se treningom mogli pogoršati, ali i utvrditi da li je dete ili mladi sportista fiziološki i psihološki spremno za organizovani trening sa opterećenjem.
- Pre početka programa treninga treba odrediti nivo mišićne sile i snage sa ciljem dizajniranja trenažnog obima i intenziteta, kao i željenih ciljeva u skladu sa potrebama i sposobnostima mladog sportiste.
- Instrukcije i saveti koji se odnose na tehniku izvođenja vežbi moraju biti jasni i precizni.
- Pre početka programa treninga treba odrediti nadzor od strane stručne osobe koja je upoznata sa svim specifičnostima treninga sa mladim sportistima.
- Pravila ponašanja u vežbaonici i protokol pri pomaganju (spotting procedures) moraju se doslovno primenjivati.
- Uslovi u kojima se vežba moraju biti u potpunosti bezbedni.
- U slučajevima kada je to potrebno zarad maksimalne bezbednosti neophodno je prisustvo odraslih pomagača (spotters).
- Mladi vežbači moraju biti upoznati sa pozitivnim efektima treninga sa opterećenjem, kao i eventualnim rizicima. Takođe, njihova očekivanja o efektima treninga moraju biti realna.
- Pre svakog treninga neophodno je adekvatno zagrevanje.
- Obim i intenzitet tokom treninga bi mladi sportista trebalo da savladava bez izlaganja ekstremnim naporima.
- Obim i intenzitet treninga se može postepeno povećavati u skladu sa povećanjima u mišićnoj sili i snazi.
- Akcenat treba staviti na trening većih mišićnih grupa, kao i na jačanje trbušne i leđne muskulature.
- Završni deo treninga bi trebalo da se sastoji od vežbi slabijeg intenziteta ili vežbi za rastezanje muskulature.
- Za optimalan napredak je neophodna adekvatna ishrana i hidratacija, kao i dovoljno vremena za odmor i oporavak (prvenstveno celonoćni san).
- Program treninga ne sme biti jednoličan i monoton. Stalnim promenama, uvođenjem novih i zahtevnijih vežbi motivišuće se deluje na mlade sportiste koji rado iščekuju svaki sledeći trening.
- Podrška i ohrabivanje od strane roditelja i trenera pomaže stvaranju pozitivnog odnosa prema treningu.

Predlog nedeljnog plana fizičkih aktivnosti

- Subota: pešačenje po okolnim brdima sa drugaricama iz škole / kolegama-inicama.
- Nedelja: vožnja bicikla sa komšijama-nicama.
- Ponedeljak: bez aktivnosti.
- Utorak: vežbanje sa opterećenjem korišćenjem tegova i sprava za vežbawe
- Sreda: porodična šetnja nakon večere.
- Četvrtak: vežbanje sa opterećenjem korišćenjem elastičnih traka i medicinske lopte
- Petak: porodična šetnja nakon večere.

Zaključak

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 treba da bude sastavni deo svakodnevnog života u kombinaciji sa pravilnom ishranom. 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. Redovna fizička aktivnost dece i adolescenata, uz unapređenje njihove ishrane, je efikasna investicija za buduće generacije.

Literatura

1. Ignjatovic, A. Cvecka, 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, edsitors. Physical education and best practices in primary schools . Lecce: Pensa Multimedia Editore; 2017. p. 97–108.
2. 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; 2014. str. 13–17.
3. Rolland-Cachera MF, Péneau S. (2013). Growth trajectories associated with adult obesity. World Rev Nutr Diet. 2013;106:127–34. PMID:23428691 DOI:10.1159/000342564
4. Radovanović D, Ignjatović A. Fiziološke osnove treninga sile i snage. 2. izdanje. Jagodina: Fakultet pedagoških nauka Univerziteta u Kragujevcu; 2013.
5. Kelley GA, Kelley KS. Effects of exercise in the treatment of overweight and obese children and adolescents: a systematic review of meta-analyses. J Obes. 2013;2013:783103. PMID:24455215 DOI:10.1155/2013/783103
6. Smith JJ, Eather N, Morgan PJ, Plotnikoff RC, Faigenbaum AD, Lubans DR. The health benefits of muscular fitness for children and adolescents: a systematic review and meta-

- analysis. *Sports Med.* 2014;44(9):1209–23. PMID:24788950 DOI:10.1007/s40279-014-0196-4
7. Schranz N, Tomkinson G, Olds T. What is the effect of resistance training on the strength, body composition and psychosocial status of overweight and obese children and adolescents? A systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2013;43(9):893–907. PMID:23729196 DOI:10.1007/s40279-013-0062-9
 8. Ten Hoor GA, Plasqui G, Ruitter RA, Kremers SP, Rutten GM, Schols AM, Kok G. A new direction in psychology and health: Resistance exercise training for obese children and adolescents. *Psychol Health.* 2016;31(1):1–8. PMID:26155905 DOI:10.1080/08870446.2015.1070158
 9. Ignjatović A, Stanković R, Radovanović D, Marković Ž, Cvečka, J. Resistance training for youth. *Facta Universitatis Series Physical Education and Sport.* 2009;7(2):57–66.
 10. Ignjatovic A, Markovic Z, Radovanovic D. Effects of 12-week medicine ball training on muscle strength and power in young female handball players. *J Strength Cond Res.* 2012;26(8):2166–73. PMID:22027860 DOI:10.1519/JSC.0b013e31823c477e
 11. Ignjatovic A. Calisthenics exercises with balls among preschool children. *Proceeding of the 12th FIEP European Congress* pp. 116–117; 2017 Sep 13–16 University of Luxembourg. Berlin: Logos Verlag; 2017.
 12. Radovanović D, Ignjatović A. Resistance training for youth: myths and facts. *Annales Kinesiologiae.* 2015;6(2):85–92.
 13. Lloyd RS, Faigenbaum AD, Stone MH, et al. Position statement on youth resistance training: the 2014 International Consensus. *Br J Sports Med.* 2014;48(7):498–505. PMID:24055781 DOI: 10.1136/bjsports-2013-092952
 14. Radovanović, D. Efektivnost treninga snage kod dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću. *Prev Ped,* 2017;3(1-2):9–12.
 15. Ignjatovic A. Health benefits of resistance training in children. *Proceeding of the 11th International Conference on Kinanthropology "Sport and Quality of Life"* pp. 133–142; 2017 Nov/Dec 29–1 Brno, Czech Republic. Brno: Masarik University; 2017.
 16. Radovanović, D. Resistance Training for Children and Adolescents: From Physiological Basis to Practical Applications. *Abstract Book of the 4th International Scientific Conference „Anthropological and Teo-anthropological Views on Physical Activity From the Time of Constantine the Great to Modern Times"* p.21; 2017 Mar 22–25 Kopaonik, Serbia. Leposavić: University of Priština in Kosovska Mitrovica; 2017.

Primljeno/Received: 05.03.2018.

Prihvaćeno/Accepted: 17.03.2018.

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

Irritable bowel syndrome in children - how to get diagnosed
Sindrom nervoznih creva kod dece – kako do dijagnoze

Biljana Radovanović-Dinić^{1,2}, Snežana Tešić-Rajković^{1,2}

¹Clinic for Gastroenterology and Hepatology, Clinical Centre Nis, Nis, Serbia

²Faculty of Medicine, University of Niš, Nis, Serbia

Summary Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic and relapsing functional gastrointestinal disorder. IBS affects 9%-23% of the population across the world. Epidemiologic studies in populations less than 18 years of age suggest higher prevalence among teenagers and children compared to adult population. The pathophysiology of IBS is not yet completely understood and seems to be multifactorial. Many pathogenetic factors, in various combinations, and not all necessarily present in each patient, can play an important role. Discomfort or abdominal pain relieved by defecation, associated with a change in stool form, is a typical clinical manifestation of IBS. Some factors, such as emotional stress and some food, may initiate and exacerbate the symptoms. A timely diagnosis of IBS is important so that treatment which will provide adequate symptomatic relief (pain and bloating, diarrhoea, constipation) can be introduced. There is no specific test for diagnosing IBS. The diagnosis is made using criteria based on clinical symptoms such as Rome criteria. Today the Rome Criteria IV is the gold-standard for the diagnoses of IBS in the adult and child populations. Treatment of patients with IBS requires a multidisciplinary approach. Some patients respond well to non-pharmacological treatment, while others require pharmacological treatment.

Keywords: Irritable bowel syndrome, children, pathogenesis, diagnosis, Rome criteria

Keywords: Irritable bowel syndrome, children, pathogenesis, diagnosis, Rome criteria

Sažetak Sindrom iritabilnog creva (IBS) je hronični i recidivni funkcionalni gastrointestinalni poremećaj. IBS obuhvata 9% - 23% svetske populacije. Epidemiološke studije kod populacije mlađe od 18 godina ukazuju na veću prevalenciju među tinejdžerima i decom u poređenju sa odraslom populacijom. Patofiziologija IBS-a još nije u potpunosti jasna i izgleda da je multifaktorna. Mnogi patogenetski faktori, u različitim kombinacijama, i ne svi obavezno prisutni kod svakog pacijenta, mogu igrati važnu ulogu. Nelagodnost ili bol u truhu koji nestaju defekacijom, udruženi sa promenama oblika stolice, tipična je klinička manifestacija IBS-a. Mnogi faktori, kao što su emocionalni stres i neka hrana, mogu započeti i pogoršati simptome. Pravovremena dijagnoza IBS je važna da bi se primenio tretman koji će obezbediti adekvatno simptomatsko olakšanje (bol i nelagodnost, dijareja, konstipacija). Ne postoje specifični testovi za dijagnozu IBS. Dijagnoza se postavlja korišćenjem kriterijuma zasnovanih na kliničkim simptomima kao što su Roma kriterijumi. Danas su Roma IV kriterijumi zlatni standard za dijagnozu IBS-a kod adultne i dečije populacije. Lečenje bolesnika sa IBS-om zahteva multidisciplinarni pristup. Neki pacijenti dobro reaguju na ne-farmakološki tretman, dok drugi zahtevaju farmakološki tretman.

Ključne reči: Sindrom iritabilnog creva, deca, patogeneza, dijagnoza, Rome kriterijumi

Introduction

Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic, relapsing, remitting and the most prevalent functional disorder of the gastrointestinal tract. This disease is characterized by abdominal pain, bloating, and changes in bowel habits that lack a known structural or anatomic explanation (1-3). Over the years, the unexplained gastrointestinal symptoms of IBS have been described in various terms, including nervous colon, mucous colitis, and irritable colon (4). The symptoms of IBS appear and disappear over time, and are often associated with other functional gastrointestinal diseases and non-gastrointestinal somatic pain disorders (5).

Patients with IBS are often referred to gastroenterology, undergo various investigations, take various medicines, have a poor quality of life. However, there is a large number of adult patients that do not report to the doctor's office or seek medical attention (6-7). Children with IBS are often absent from school and have a poor quality of life.

Epidemiology

IBS is a chronic and debilitating functional gastrointestinal disorder that affects 9%-23% of the population across the

world (7). Women are two to four times more likely to develop IBS than men (8). Age-related onset of IBS symptoms occurred predominantly in patients younger than 45 years but prevalence rose again in the elderly (9).

Many cases develop in early childhood (10). Epidemiologic studies in populations less than 18 years of age suggest higher prevalence among teenagers and children compared to adult population (11). In a Sri Lankan study of 1717 school children aged 10-16 years randomly selected from 4 provinces; 107 children were diagnosed with IBS symptoms as per Rome III criteria. The overall prevalence of IBS was found to be 6.23% with a higher prevalence amongst girls (12). The influence of gender on IBS has been reported in several studies and most authors report a higher prevalence in the females than males (12-14). This finding has been attributed to possible hormonal changes and it has been noted that the symptoms of IBS appear to be worse with menstrual cycles (15).

Etiopathogenesis

The pathophysiology of IBS is not yet completely understood and seems to be multifactorial (4,6,12). Many pathogenetic factors in various combinations, and not all necessarily present in each patient, can play an important role. It is unclear which among these factors is the trigger or how these conditions converge to initiate IBS (16).

Possible risk factors of IBS in children included young age, food allergies, gastroenteritis during childhood, preference for fried food, anxiety, psychological insults during childhood, and parental constipation (15). Factors potentially involved in the pathogenesis of irritable bowel syndrome are: genetic predisposition, altered intestinal motility, intestinal hypersensitivity, enteric infection/inflammation, altered intestinal immunity, altered gut microbiota and food intolerance (7,13-18).

The influence of genetic predisposition in the development of IBS has been well researched. Having a parent with IBS is a greater predictive factor for IBS than having a twin with IBS, which indicates that environmental factors may play a greater role than genetic ones (17). Traditionally, IBS has been conceptualized as a condition of altered intestinal motility (leading to diarrhea or constipation), intestinal hypersensitivity (leading to abdominal discomfort or pain), and psychopathology (7,15). In patients with IBS, environmental stress or strong emotion via the brain-gut axis can lead to dysmotility throughout the small and large intestine. Patients with IBS have an even greater motility response to stressors when compared with normal subjects (19-21). Intestinal hypersensitivity occurs as a result of stimulation of various receptors of visceral afferent nerve fibres in the gut wall, triggered by bowel distention or bloating, and is a possible explanation for IBS symptoms (22). The brain-gut axis plays an important role in pain perception related to the gut. In young children, it is difficult

to assess pain and validated measures of infant crying and chronic pain assessment are currently not available (23).

There is a clear increased prevalence of current psychological distress among patients who seek medical care for IBS. Symptoms of anxiety, depression, paranoia and global psychological symptoms are commonly encountered in these patients (7).

Enteric inflammation has been noted in some patients with IBS after prolonged infectious enteritis (postinfectious IBS) (18). Furthermore, the microbiota is altered in IBS and such alterations may contribute to the pathogenesis of the disorder (24). A better understanding of the gut microbiota in healthy children is of critical importance in order to improve our understanding of the role of the gut microbiota in pediatric IBS. Patients with IBS tend to report that their symptoms are often exacerbated by certain foods. The classical IgE-mediated food allergy does not seem to play an important role in IBS (25). In recent years, it has been observed that the ingestion of gluten causes abdominal discomfort and IBS-like symptoms in subjects without a diagnosis of celiac disease (the so-called gluten sensitivity). Most likely, the gluten, as other well-known factors, alters the intestinal permeability, activating the enteric and autonomous nervous systems and producing the typical symptoms of IBS (26).

Clinical symptoms and signs

Discomfort or abdominal pain relieved by defecation, associated with a change in stool form, is a typical clinical manifestation of IBS (4). Recurrent abdominal pain of childhood is an important feature of IBS. Apley et al was first described first recurrent abdominal pain (13). Some factors, such as emotional stress and some foods, may exacerbate the clinical manifestation of IBS. Patients with IBS complain of an altered bowel habit, ranging from diarrhoea, constipation, or alternating diarrhoea and constipation. Up to a third of patients will move from one group to another. Patients with IBS and constipation may experience a sensation of incomplete evacuation and periods of constipation can last from days to months alternating with diarrhoea or normal bowel function (27).

Bloating or feeling of abdominal distension are very frequent complaints in IBS and may be included in the diagnostic criteria for IBS in the future. Bloating is an important symptom of IBS and must be part both of the symptom complex and of the outcome measures of drug trials (4, 27). Most adults with the condition experience episodes of symptom exacerbation, followed by periods of remission. Comorbidity with other functional gastrointestinal disorders is high and can be caused by shared visceral hypersensitivity pathophysiological mechanisms (4,5). There are comorbidity with some nongastrointestinal disorders, including psychiatric disorders (depression, anxiety and somatoform disorders) (4,7).

Diagnosis

A timely diagnosis of IBS is important so that therapy which will provide adequate symptomatic relieve can be introduced. Though, when making a diagnosis, consideration should be given to the fact that the symptoms of IBS are similar to those of organic disorders and can co-exist with organic diseases. The first attempt at establishing a diagnostic criteria that would define IBS dates back to 1970 by Manning and Associates (28). Following this, more attention was paid to this functional digestive problem, such that in Rome a Rome Foundation was formed which played a pivotal role in creating a diagnostic criteria and operationalizing the dissemination of new knowledge in the field of all functional gastrointestinal disorders. An international group of pediatric gastroenterologists gathered together in Rome in 1995 to define the diagnostic criteria for IBS in childhood and this was published in 1999 as part of the larger Rome II criteria. Later, these criteria were modified by the entire Roma IV criteria (29,30). (Table 1)

Table 1. Rome IV Criteria for Diagnosing IBS

Abdominal pain at least 4 days per month associated with one or more of the following:

- Related to defecation
- A change in frequency of stool
- A change in form (appearance) of stool

Similar to the adult Rome criteria, IBS can now be divided into subtypes reflecting the predominant stool pattern (IBS-C, with constipation, IBS-D, with diarrhoea, IBS-M, with constipation and diarrhoea, and unspecified IBS-U, the symptoms cannot be categorized into one of the above three subtypes) (30,31).

If a child suffers from constipation and abdominal pain related to defecation or a change in frequency/form of stools, the child should first be treated for constipation and, if despite successful treatment, the abdominal pain persists, the child should be considered to suffer from IBS with constipation.

It is important to ask the patient to clarify the timing, severity, and location of their pain or discomfort, and whether this is generalised abdominal pain. Great care should be taken to rule out any organomegaly, tenderness and/or abdominal mass in the right iliac fossa.

In children that meet the diagnostic criteria for IBS, other digestive diseases should be excluded, and the following investigations be undertaken: blood count, biochemical and inflammatory markers, serological screening for celiac disease, and Lactosa intolerance test. The decision to undertake further investigations (e.g rectosigmoidoscopy or colonoscopy) is dependent on the presence of alarming symptoms: recurrent unexplained fever, rectal bleeding, night time pain or diarrhea, weight loss, family history of inflammatory bowel disease, persistence of severe vomiting or diarrhea, pallor, stools that may be difficult to flush away, raised inflammatory markers and delay in progression of puberty (13,16).

In patients with IBS-D, a differential diagnostic that includes the following should be considered: microscopic colitis, ulcerative colitis, Crohn's disease, celiac disease, Giardiasis, lactose malabsorption, bacterial small bowel contamination, malabsorption of bile salts and colorectal cancer.

Treatment and prognosis

Before commencing with treatment, the patient should be educated and made aware of the nature of IBS. Amongst other things, patients should be informed about the normal frequency of intestinal emptying, which ranges from three times per day to three times a week. The most important step in managing children with IBS is to explain the diagnosis to parents and the child if age appropriate. Treatment of patients with IBS requires a multidisciplinary approach. Treatment is on an individual basis and dependent on the dominant symptoms. Not all patients respond to the same treatment. Particular attention should be paid to aggravating factors in IBS such as nutrition, stress, and psychological factors. Some patients respond well to non-pharmacological treatment, while others require pharmacological treatment. Despite numerous studies that have considered numerous therapeutic options, an ideal IBS therapy algorithm cannot yet be formed (1,2,7,9,17).

In most adult patients and children with IBS symptoms persists but they do not worsen, while the rest may experience worsening or complete resolution. Factors that may contribute to a poor prognosis include: uncertainty or doubt with regards to the effect of medicinal therapy, damage to the bowel as a result of existing symptoms, long standing IBS, chronic stress exposure and comorbidity of psychiatric illnesses.

Conclusion

IBS is a common disorder in children and adolescents. Since IBS is the result of interaction between biological, social and psychological factors it is necessary to influence all of these factors in order to prevent this syndrome. Early diagnosis will avoid unnecessary testing of children and improve the quality of life. The major goal in managing IBS in this population is to control the symptoms and eliminate factors that can exacerbate the condition.

References

1. Sinagra E, Romano C, Cottone M. Psychopharmacological treatment and psychological interventions in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:486067.
2. Belcaro G, Gizzi G, Pellegrini L, Corsi M, Dugall M, Cacchio M, et al. Supplementation with a lecithin-based delivery form of *Boswellia serrata* extract (Casperome®) controls symptoms of mild irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(9):2249-2254.

3. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712-721.
4. Soares RL. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(34):12144-60.
5. Noddin L, Callahan M, Lacy BE. Irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: different diseases or a single disorder with different manifestations? *MedGenMed.* 2005;7(3):17.
6. Scalera A, Loguercio C. Focus on irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol. Sci* 2012;16(9):1155-71.
7. Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol.* 2014;20(22):6759-6773.
8. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:71-80.
9. Grundmann O, Yoon SL. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, diagnosis and treatment: An update for healthcare practitioners. *J Gastroenterol Hepatology.* 2010 ;25(4):691-699.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE guidelines: the manual [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015.
11. Karabulut GS, Beşer OF, Erginöz E, Kutlu T, Cokuğraş FÇ, Erkan T. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):90-3. doi: 10.5056/jnm.2013.19.1.90.
12. Rajindrajith S, Devanarayana NM. Subtypes and Symptomatology of Irritable Bowel Syndrome in Children and Adolescents: A School-based Survey Using Rome III Criteria. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012;18(3):298-304. doi: 10.5056/jnm.2012.18.3.298.
13. McOmber ME, Shulman RJ. Recurrent Abdominal Pain and Irritable Bowel Syndrome in Children. *Current opinion in pediatrics.* 2007;19(5):581-585. doi:10.1097/MOP.0b013e3282bf6ddc.
14. Zhou H, Li D, Cheng G, Fan J, Lu H. An epidemiologic study of irritable bowel syndrome in adolescents and children in South China: a school-based study. *Child Care Health Dev.* 2010;36(6):781-6. doi: 10.1111/j.1365-2214.2010.01120.x.
15. Zhu X, Chen W, Zhu X, Shen Y. A cross-sectional study of risk factors for irritable bowel syndrome in children 8-13 years of age in Suzhou, China. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:198461. doi: 10.1155/2014/198461
16. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712-721.
17. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(6):1340-4.
18. Bellini M, Gambaccini D, Stasi C, Urbano MT, Marchi S, Usai-Satta P. Irritable bowel syndrome: A disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):8807-8820.
19. Chumpitazi BP, Shulman RJ. Underlying molecular and cellular mechanisms in childhood irritable bowel syndrome. *Molecular and Cellular Pediatrics.* 2016;3:11.
20. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150:1262-1279.
21. Posserud I, Ersryd A, Simrén M. Functional findings in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2006;12(18):2830-8.
22. Dorn SD, Palsson OS, Thiwan SI, Kanazawa M, Clark WC, van Tilburg MA, et al. Increased colonic pain sensitivity in irritable bowel syndrome is the result of an increased tendency to report pain rather than increased neurosensory sensitivity. *Gut.* 2007;56(9):1202-9.
23. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1443-1455.e2.
24. Hyland NP, Quigley EM, Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2014;20(27):8859-8866.
25. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut.* 2004;53(10):1459-64.
26. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2015;21(23):7110-7119.
27. Seo AY, Kim N, Oh DH. Abdominal Bloating: Pathophysiology and Treatment. *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* 2013;19(4):433-453.
28. Sunderland R. Irritable bowel syndrome in adults: symptoms, treatment and management. *Nurs Stand.* 2017;31(26):52-63.
29. Koppen IJ, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(3):193-201. doi: 10.1080/17474124.2017.1282820. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(2):151-163.
30. Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(4):15.
31. Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ, Funch-Jensen P, Janssens J, Whitehead WE. Identification of subgroups of functional bowel disorders. *Gastroenterology International.* 1990;3(4):159-172.

Primljeno/Received: 19.03.2018.

Prihvaćeno/Accepted: 29.03.2018.

Correspondance to:

Biljana Radovanović-Dinić,
Elektronska 1/1 18000 Nis, Serbia,
Tel. +381641223464;
email: bikius@yahoo.com

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Savremena shvatanja etiopatogeneze miokarditisa u dece
Current opinion on etiopathogenesis of myocarditis in children

Bojko Bjelaković^{1,2}, Marija Ćirić Tašić¹

¹Dečja interna klinika, Klinički centar Niš, Niš, Srbija

²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš, Srbija

Sažetak Miokarditis tj. inflamacija tkiva miokarda predstavlja veoma kompleksan klinički entitet koji u mnogim svojim segmentima predstavlja enigm za lekare i istraživače. Pored virusa koji su u najvećem broju slučajeva glavni inicijatori inflamacije srca u dece, miokarditis može biti uzrokovan i toksinima, ishemijom, mehaničkim oštećenjem, lekovima, ali i imunim reakcijama kod transplantirane dece ili u sklopu sistemskih bolesti vezivnog tkiva. Iako je incidenca klinički manifestnih formi miokarditisa relativno mala, evolucija bolesti i često nepovoljan tok: razvoj dilatantne kardiomiopatije, kliničke slike aritmogene displazije desne komore ili infarkta miokarda i ne retko fulminantni tok bolesti, pridaju mu veliki sociomedicinski značaj. Iako je danas nedvosmisleno pokazano da je ključna komponenta koja određuje način i formu ispoljavanja bolesti kao i njen konačan ishod upravo kvalitet imunog odgovora, još uvek postoje velike dileme vezane za način kliničke evaluacije i terapiju kako dece tako i odraslih osoba sa miokarditisom.

Ključne reči: miokarditis, etiopatogeneza, deca

Summary Myocarditis, inflammation of myocardial tissue is very complex clinical entity, from some point of view it presents serious question for physicians and researchers as well. The most prominent cause for myocardial inflammation in children has been viruses. However, myocarditis might be caused by toxins, ischemia, mechanical damage, drugs, immune reactions in post-transplant children or it might be related to systemic tissue diseases. The incidence of clinically manifested myocarditis is rather low, but the evolution of the disease and frequently uneventful and even fulminant outcome make it significantly important. The key component for clinical presentation and final outcome is the quality of immune response which is no doubt therapeutic dilemma in children as well as in adults.

Keywords: myocarditis, etiopathogenesis, children

Uvod

Miokarditis tj. inflamacija tkiva miokarda još uvek predstavlja veoma kompleksan klinički entitet koji u mnogim svojim segmentima predstavlja enigm za lekare i istraživače.

Pored virusa koji su u najvećem broju slučajeva glavni inicijatori inflamacije srca u dece, miokarditis može biti uzrokovan i toksinima, ishemijom, mehaničkim oštećenjem, lekovima (penicilin, sulfonamidi, cefalosporini) ali i imunim reakcijama kod transplantirane dece ili u sklopu sistemskih bolesti vezivnog tkiva. Od skora se kao jedan od važnijih etioloških faktora miokarditisa i/ili perikarditisa u dece navodi i vakcina protiv malih boginja.

Iako je incidenca klinički manifestnih formi miokarditisa relativno mala, evolucija bolesti i često nepovoljan tok: razvoj dilatantne kardiomiopatije, kliničke slike aritmogene displazije desne komore ili infarkta miokarda i ne retko fulminantni tok bolesti, pridaju mu veliki sociomedicinski značaj (1,2,3,4,5).

Pored toga prema nekim autopsijskim nalazima miokarditis se sreće u 17 % dece umrle naprasnom srčanom smrću (6). Incidenca klinički neprepoznatih oblika miokarditisa znatno je veća iako je pravi uvid u to moguć tek pronalaženjem lako dostupnog ali i dovoljno specifičnog i senzitivnog markera ove bolesti (7). Dok se u pedijatriji još uvek uvelikoj meri vodi polemika o najsenzitivnijem markeru bolesti, najaktuelniji podaci za odraslu populaciju ukazuju da se porast troponina T registruje tek u 35 % slučajeva patohistološki potvrđenog miokarditisa (8). Sa druge strane drugi serumski markeri miokarditisa, poput komplementa, citokina i antisrčanih antitela još uvek čekaju na kliničku potvrdu.

Koliko je još uvek kompleksno postaviti dijagnozu miokarditisa govori i studija Hauck-a i sar. koji su autopsijskim ispitivanjem biopta srca pokazali da je potrebno najmanje 17 uzoraka srčanog tkiva ne bi li dijagnoza miokarditisa bila ispravno postavljena u 80 % slučajeva (9).

Stoga ne čude ni sadašnje preporuke za biopsiju srca koje su znatno izmenjene i pooštrene i koje se uglavnom indikuju kod najtežih formi popuštanja srca refrakternih na standardnu terapiju sa ili bez pridruženih malignih poremećaja ritma ili pak neke specifične, terapijski zahvalne forme miokarditisa (1).

Interesantni su rezultati Kuhl-a i saradnika koji su ispitujući evoluciju miokarditisa u dece izazvanog parvovirusom opisali ili negativan patohistološki nalaz ili mali broj inflamatornih ćelija (<10 ćelija /mm²) na osnovu standardnih Dallas-ovih kriterijuma (10). Isti uzročnik se često okrivljuje za bol u grudnom košu i često prisutnu kliničku sliku infarkta miokarda kada je diferencijalna dijagnoza prema miokarditisu i drugim uzročnicima infarkta u dece veoma teška (11). Tako je i nastala spekulacija da postoje različiti mehanizmi miokardne destrukcije poput makrofag-zavisnog i limfocit-zavisnog mehanizma, kao i da nedostatak limfocitne predominacije u dece sa parvovirus uzrokovanim miokarditisom ukazuje na njegov neefektivni klirens iz organizma. Postoje i literaturni podaci da je isti virus čest uzročnik poliserozitisa i da se per-kontinuitetom prenosi sa perikarda na miokard, zbog čega se najčešće sreće i u biopu epikarda kada je i patohistološki nalaz često negativan (12).

Iako je danas nedvosmisleno pokazano da je ključna komponenta koja određuje način i formu ispoljavanja bolesti kao i njen konačan ishod upravo kvalitet imunog odgovora, još uvek postoje velike dileme vezane za način kliničke evaluacije i terapiju kako dece tako i odraslih osoba sa miokarditisom (13,14,15)

Potpunijem uvidu u različite kliničke scenarije ove bolesti u velikoj meri doprinose najnovija medicinska saznanja o kompleksnosti patofizioloških dešavanja kako na celularnom tako i na molekularnom nivou. Ipak i pored velikog napretka medicine, danas još uvek nije moguće predvideti da li će imuni odgovor dovesti do klirensa samog virusa iz organizma, kardiomiopatije, fulminantnog miokarditisa ili nekog drugog kliničkog scenarija. Zbog toga se i slikovito reakcija imunog sistema u osoba sa miokarditisom opisuje kao mač sa dve oštrice.

Veliki broj literaturnih podataka ukazuje da u slučaju prejakog imunog odgovora bolest najčešće ima rapidno progresivni tok, dok je nasuprot tome, u slučaju preslabog ili neadekvatnog imunog odgovora česta progresija bolesti do stadijuma kongestivne srčane insuficijencije. U prvom slučaju i pored veoma teške kliničke slike i neizvesne kratkoročne prognoze, dugoročna prognoza bolesti jeste odlična, dok je u drugom slučaju situacija većinom obrnuta. Klinička slika je većinom nespecifična ili čak neprepoznata, a pacijenti u značajnom procentu bivaju dijagnostikovani tek u stadijumu dilatantne kardiomiopatije.

Otkriće genoma kardiotropnih virusa u značajnom procentu osoba sa "idiopatskom" dilatantom (CMP) ili aritmogenom kardiomiopatijom desne komore (ARCV), ali ne i osoba sa valvularnom ili ishemijskom kardiomiopatijom, takođe ukazuje da su kvalitet i kvantitet imunog odgovora ključne pretpostavke u različitom kliničkom ispoljavanju i evoluciji ove bolesti, a da je neprepoznati virusni miokarditis

najverovatniji etiološki faktor u nastanku idiopatske CMP ili ARCV.

U kojoj je meri značajan kvalitet imunog odgovora govore i epidemiološki podaci da deca sa miokarditisom koji se klinički prezentuje pod slikom akutne dilatantne kardiomiopatije, a koja uz to imaju neku od autoimunih bolesti ili timom najčešće imaju najsumorniju prognozu (19). Iako će bolje upoznavanje genetike i epigenetike sigurno doprineti boljem uvidu zašto isti virusi kod nekih dovode, a kod drugih ne dovode do upale miokarda, trenutno najaktuelnija dilema jeste da li sam genom virusa u miokardu dovodi do nepovoljne progresije bolesti ili su to pak karakteristike samog inflamatornog infiltrata srca. U studijama prvenstveno nemačkih autora se aktuelno kao najvažniji nepovoljan prognostički faktor vezan za konačan ishod miokarditisa navodi specifičan inflamatorni infiltrat koji karakteriše prisustvo inflamatornih ćelija sa pojačanom ekspresijom HLA molekula druge klase, nezavisno od prisustva genoma virusa (20).

Etiopatogeneza

Najprošćenije shvatanje etiopatogeneze miokarditisa se svodi na to da miokarditis ima četiri faze, pri čemu se preinfektivna ili nulta faza karakteriše viremijom uslovnog patogena koji može ali i ne mora da izazove bolest.

Ono što je najbitnije za ovu fazu bolesti jeste činjenica da se pojedina stanja poput nehranjenosti organizma, trudnoća, veliki napor, nedostatak sna, deficijencija selena kao i polni hormone češće opisuju kao predisponirajući faktori kod osoba sa miokarditisom iako epidemiološki podaci ukazuju da ne postoji različita sklonost ka nastanku drugih infekcija kod osoba koje su preležale i osoba koje nisu preležale miokarditis (13). Obimnije genetske studije na ljudima koji su preležali miokarditis nedostaju ali se lokus HLA-DQ i CD45 polimorfizam navode kao mogući genetski faktori za nastanak bolesti (21,22). Intrigantan je i podatak dobijen eksperimentom na miševima sa deficitom selena kojim je intraperitonealno dat avirulentni soj coxackiae virusa (CVB3/0), da isti soj virusa mutira i prelazi u virulentni soj (23).

Sledeća faza u nastanku miokarditisa jeste akutna faza bolesti kojoj sa kliničkog aspekta odgovara klinička slika fulminantnog ili akutnog miokarditisa.

Ova faza se karakteriše ulaskom virusa u ćeliju miokarda i aktivacijom imune kaskade iako se zna da za pojedini virusi poput humanog herpes virusa 6, Epstein-Barr virusa i virusa influence ne ulaze u kardiomiocit iako dovode do imune aktivacije i posledične upale miokarda (13).

U najčešćem slučaju i najpoželjnijem scenariju nakon inicijalne aktivacije imunog sistema (prva 4 do 5 dana) prvenstveno njegove urođene (antigen nespecifične) komponente dolazi do klirensa virusa iz organizma i samoizlečenja bez većih kliničkih komplikacija i pre nego što dođe do maksimalne aktivacije stečene (antigen specifične) komponente imunog sistema.

Danas se zna da coxsackie i adenovirus koriste isti receptor "coxsackiae-adenovirus receptor (CAR) prilikom internalizacije u ćeliju, a interesantno je stanovište da se veća ekspresija CAR u najmlađem uzrastu povezuje sa povećanom sklonošću dece za razvoj miokarditisa. Njegova ekspresija je najveća u ranom postnatalnom periodu nakon čega se vremenom smanjuje. Pokazano je da je u odsustvu ekspresije za CAR nemoguća inflamacija srca ovim virusima. Pored CAR, coxsackiae virus koristi "decay accelerating factor" (DAF) a adenovirus integrine ($\alpha_{v\beta 3}$ i $\alpha_{v\beta 5}$) kao koreceptore za ulazak u ćeliju. Ispitivanje njihove uloge će verovatno doprineti još detaljnijem uvid u ćelijska i molekularna dešavanja tokom miokardisa (13).

Iako su interferoni, kao veoma potentni antivirusni citokini jedni od prvih i najbolje proučenih medijatora urođenog imunog odgovora na virusnu infekciju, još uvek postoje kontradikcije vezane za njihovu pravu ulogu. Bez obzira na činjenicu da u kulturi ćelija oba tipa interferona (interferon I - interferon α i β i interferon II - interferon γ) inhibiraju porast titra coxsackie virusa B3 virusa (CVB3), eksperimentima "in vivo" na transgeničnim miševima sa deficijencijom receptora za neki od interferona ove dve grupe pokazano je da isti ne inhibiraju porast titra ovog virusa u srcu. Nasuprot tome pokazano je deficijencija receptora za tip I interferona dovodi do značajnog porasta titra CVB3 u jetri, ali ne i u srcu kao i do porasta mortaliteta, dok deficijencija receptora za interferon II izaziva neznatno povećanja titra CVB3 u srcu i jetri. Iako ovi rezultati ukazuju na sistemski antivirusni efekat, još uvek nije jasno u koje je meri endogeni interferonski sistem značajan za ranu kontrolu virusne infekcije srca. Pored toga još uvek nije ispitana uloga egzogene administracije interferona i njen efekat na srce i druge organe (13,25). Poslednji radovi ukazuju i na značajnu ulogu mastocita, moćnih proinflamatornih ćelija koje u velikoj meri utiču na etiopatogenezu miokarditisa sintezom interferona. Odatle je i proizašla studija gde je pokazan povoljan efekat H1 antihistamika na eksperimentalno izazvan miokarditis encefalomiokarditis virusom u miševa. (26,27)

Kao sastavni deo antigen nespecifičnog imunog odgovora, otkriće "Toll like receptora" (TLR) je dovelo do novih pomaka u shvatanju etiopatogeneze miokarditisa. Za razliku neznatne ekspresije informacione RNK (mRNK) za TLR 7, TLR 8, TLR 9 ekspresija mRNK za TLR 3 i TLR 4 u srcu je jasna i značajna (29).

S obzirom na podatke o odsustvu antivirusnog efekta endogenog interferonskog signalnog mehanizma u srcu, nije još uvek jasno da li TLR signalna indukcija interferona ima uticaja na proliferaciju virusa ili su značajni sasvim drugi signalni mehanizmi.

U prilog tome govori eksperiment da "nokaut" miševi za TLR3 receptore koji su inficirani encefalomiokarditis virusom (EMCV) i koji imaju mnogo izraženiju virusnu replikaciju i miokardno oštećenje u poređenju sa divljim "TLR3 pozitivnim" miševima.

Interesantno je da je kod istih za razliku od smanjenja inflamatornih citokina poput TNF alfa, IL 1 - beta i IL - 6 došlo do paradoksalnog porasta interferona - beta što sugerise na da TLR zavistan urođeni imuni odgovor može aktivirati još uvek nepoznati interferon nezavisni antivirusni mehanizam u srcu (30).

Iako su mehanizmi u sklopu signalne aktivacija posredovani preko TLR4 nepoznati, TLR4 deficijencija takođe dovodi do povećanog titra CVB3 virusom inficiranih miševa.

Uloga drugih TLR nije u potpunosti poznata ali je pokazano da deficijencija mijeloid diferencijujućeg faktora (MyD88) glavnog adaptornog molekula za grupu TLR, dovodi do paradoksalnog smanjenja CVB3 titra inficiranih miševa i boljeg preživljavanja. Ovaj prilično neočekivan rezultat sugerise na kompleksnost TLR signalne regulacije u srcu (31). Spekulacije su da MyD88 nezavistan antivirusni signalni put može biti pojačan u odsustvu MyD88 tokom CVB3 infekcije ili da MyD88 zavistan signalni put aktivacije može aktivirati CVB3 replikaciju nepoznatim mehanizmima (32).

Novija naučna saznanja ukazuju da u prepoznavanju virusne double-stranded RNA-e (dsRNA-ze) koja se nakon internalizacije nalazi u citozolu, učestvuju i dve RNA helikaze: retinoidnom kiselinom indukovani protein I (RIG-I) i melanoma diferencijujući vezani gen 5 (MDA-5). Slično tome intracelularna virusna DNA može biti prepoznata od strane DNA zavisnog aktivatora interferon regulatornih faktora poznatih kao (DAI ili DLM-1/ZBP1). RIG je esencijalna za prepoznavanje paramikso virusa, virusa influence i "Japanase encefalitis virusa" dok je MDA-5 kritična za prepoznavanje EMCV i sintetskih analoga dsRNA (33,34).

Kao još jedan od značajnijih antivirusnih sistema navodi se uloga JAK-STAT signalnog mehanizma kardiomiocita. Danas se zna da ovaj mehanizam takođe ima jak antivirusni efekat koji može biti suprimiran inhibicijom supresora citokinskog signalnog mehanizma (SOCS1 i SOCS3). Pored toga pokazano je da SOCS familija proteina ima negativan uticaj na regulaciju janus kinaze i signalnih transduktora - takozvanog STAT signalnog mehanizma odgovornog za aktivaciju transkripcije citokin odgovornih gena uključujući i SOCS proteine. Pokazano je da povećana ekspresija SOCS proteina značajno povećava osetljivost miokarda na infekciju CVB3 virusom.

Kako je ekspresija SOCS familije proteina ograničena samo na kardiomiocite ovaj podatak ukazuje na veoma bitnu ulogu urođenog imunog odgovora u osetljivosti na virusne infekcije kao i navažnost ovog sistema kao potencijalni cilj za buduće terapijske i dijagnostičke strategije (35).

Virusi koji efikasno izbegavaju eliminaciju nakon inicijalne aktivacije imunog sistema počinju replikaciju proizvodeći virusne proteine koji mogu dovesti do direktnog miokardnog oštećenja. CVB3 proteaza 2A može specifično razdvojiti tri zglobna regiona distrofina, poremetiti integritet membrane sarkoleme a pokazano je da ista proteaza sama može da sistemski inhibiše sintezu sopstvenih proteina ili izazove kardiomiopatiju. Pored navedenog efekta proteaza 2A i 3C

pokazano je da iste mogu dovesti i do apoptoze aktivacijom spoljnog puta kaspaza-8-posredovan put i unutrašnjeg mitohondrija- posredovanog puta. Sve u svemu smatra se da inhibicija ovih proteaza može biti važan terapijski cilj u osoba sa miokarditisom (36,37). Kao što je već spomenuto interesantno je da deficijencija distrofina sama po sebi povećava osetljivost miokarda na infekciju CVB3 pospešujući virusnu propagaciju na susedne kardiomiocite. Posmatrajući ulogu distrofina u nastanku dilatantne kardiomiopatije (CMP) čini se da u slučaju Duchennove i Beckerove distrofije postoji povećana osetljivost kardiomiocita na virusnu infekciju usled anomalija u distrofin-glikoproteinskom kompleksu i moguće je da rekurentne virusne infekcija srca u ovih bolesnika dovode do nastanka CMP (38).

U mnogobrojnim kliničkim i eksperimentalnim studijama je pokazano da ozbiljnijim patohistološkim promenama kardiomiocita kao i kliničkom pogoršanju osnovne bolesti prethodi infiltracija miokarda T limfocitima kao i da se ista ćelijska invazija javlja između 7. i 14. dana od dana inokulacije kada i praktično počinje i aktivacija stečenog imunog sistema.

Pored aktivacije T limfocita u ovoj fazi se javlja i specifična imunološka kaskada u kojoj važnu ulogu imaju i NK ćelije i makrofazi.

Smatra se da NK ćelije imaju kardioprotektivnu ulogu i da limitiraju replikaciju virusa, dok se T ćelije okrivljuju za nastanak miokardnog oštećenja. Makrofagi se pak okrivljuju za aktivaciju citokina koji su se u eksperimentima na miševima pokazali kako toksični tako i protektivni za srce (39). Ova infiltracija dovodi do protivrečnog uticaja: klirensa virusa koji je poželjan i miokardne nekroze koja je štetna. Pretpostavlja se da u ovoj fazi bolesti zbog molekularne mimikrije virusa T ćelije mogu neselektivno napasti kardiomiocite i dovesti do posledične masivne nekroze. Kako su kardiomiociti terminalno diferencijalne ćelije, nesposobne za dalje deljenje T ćelijski posredovana virusna eliminacija udružena sa miokardnim oštećenjem predstavlja nepovoljan scenario u poređenju sa infekcijom drugih tkiva sposobnih za reparaciju. To rezultiralo i pojavom novih terapijskih shema, i to prvenstveno uvođenje imunomodulatorne i imunosupresivne terapije (40). Pokazano je da nokaut miševi za CD4+ T Ly (helper T limfociti) i CD8+ T Ly (citotoksični T limfociti) imaju manji mortalitet i manje izražen miokarditis nakon CVB3 infekcije. Interesantno je i da uprkos kompletnej ablaciji CD4+ (Helper) i CD8+ T (citotoksičnih) T Ly ćelija, nije nađena značajna razlika u titru virusa 4 i 7 dana nakon CVB3 infekcije ukazujući na značaj T ćelijski nezavisnog mehanizma u klirensu virusa iz organizma. Ista situacija je registrovana i sa nokaut miševa za p56lck i CD45 (41,42).

Perzistencija virusnog genoma bez detektibilne viralne replikacije bi odgovarala drugoj fazi bolesti. Iako se dugo smatralo da genom virusa mora biti sposoban za replikaciju ne bi li doveo do razvoja dilatantne kardiomiopatije, eksperiment na transgeničnim miševima sa replikaciono-

nekompetentnim virusima je pokazao da i tako mutiran virus bez mogućnosti formiranja infektivnih viriona, dovodi do patohistoloških promena poput fibroze, degeneracije i hipertrofije kardiomiocita koje su karakteristične za CMP (43).

Ako uopšte ne dođe do eliminacije virusa može doći do razvoja hroničnog miokarditisa i/ili nastanka dilatantne kardiomiopatije kao krajnje konsekvence bolesti što je treća faza bolesti koju karakteriše fibroza i trajno ili privremeno zalečenje uz perzistentnu inflamaciju i viremiju uz razvoj kongestivne srčane isnuficijencije. Na razvoj ove faze je posebno bitan balans između proinflamatornih i profibrotičkih citokina koji se u velikoj meri sintetišu u monocit-sličnim ćelijama koje predstavljaju rezervu koja ćelija koje se mogu diferencijovati u monocite ili pak putem transformig faktora beta izazvati fibrozu. Kao nepovoljan prognostički parametar smatraju se nekolicina seroloških markera od kojih je povišena serumska vrednost Fas liganda ili interleukina 10 čija visoka serumska trenutno najsenzitivniji. S obzirom da bolesnici u ovoj fazi bolesti ne mogu biti razlikovani od pacijenata sa CMP oni se leče istom doktrinom što ukazuje ponovo na značaj rane i precizne dijagnostike miokarditisa (13,44).

Literatura

1. Cooper L. Myocarditis. N Engl J Med. 2009 Apr 9;360(15):1526-38
2. Chimenti C, Pieroni M, Maseri A, Frustaci A. Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. J Am Coll Cardiol 2004; 43:2305-13
3. Kearney MT, Colton JM, Richardson PJ, Shah AM. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. Postgrad Med J 2001; 77:4-10
4. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. Heart 2000;84:245-50.
5. Anne M Keogh, Margaret E Billingham, John S Schroeder. Rapid histological changes-in, endomyocardial biopsy specimens after myocarditis Br Heart J 1990;64:406-85.
6. Tavora F, Li L, Burke A. Sudden coronary death in children. Cardiovasc Pathol. 2010 Jul 7.
7. Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, et al. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. Pediatrics 2007; 120:1278-1285.
8. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis: experimental and clinical correlates. Circulation 1997;95:163-8.
9. Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. Mayo Clin Proc. 1989; 64:1235-45.
10. Kuhl U, Pauschinger M, Bock T, et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. Circulation 2003; 108:945-950.
11. Bjelakovic B, Pejčić L, Parezanovic V. Vomiting as the initial clinical presentation of myocardial infarction in children with

- anomalous left coronary artery from the pulmonary trunk. The Turkish Journal of Pediatrics 2008;50:476-479.
12. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock CT, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006; 114: 1581-90
 13. Toshitaka Yajima, U. Knowlton. *Viral Myocarditis: From the Perspective of the Virus Circulation* 2009;119:2615-2624
 14. M Burch Immune suppressive treatment in paediatric myocarditis: still awaiting the evidence *Heart* 2004;90;1103-1104
 15. Gagliardi MG, Bevilacqua M, Bassano C, Leonardi B, Boldrini R, Camassei FD, Fierabracci A, Ugazio AG, Bottazzo GF. Long term follow up of children with myocarditis treated by immunosuppression and of children with dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2004 Oct;90(10):1103-4.
 16. Caruso A, Rotola A, Comar M, Favilli F, Galvan M, Tosetti M, Campello C, Caselli E, Alessandri G, Grassi M, Garrafa E, Cassai E, Di Luca D. HHV-6 infects human aortic and heart microvascular endothelial cells, increasing their ability to secrete proinflammatory chemokines. *J Med Virol*. 2002;67:528-533.
 17. Caruso A, Favilli F, Rotola A, Comar M, Horejsh D, Alessandri G, Grassi M, Di Luca D, Fiorentini S. Human herpesvirus-6 modulates RANTES production in primary human endothelial cell cultures. *J Med Virol*. 2003;70:451-458.
 18. Beck MA, Kolbeck PC, Rohr LH, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Benign human enterovirus becomes virulent in selenium-deficient mice. *J Med Virol*. 1994;43:166-170.
 19. Cooper LT Jr. Giant cell myocarditis: diagnosis and treatment. *Herz*. 2000 May;25(3):291-8.
 20. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Muller T, Lindinger A, Bohm M. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008 Aug 5;118(6):639-48.
 21. Tchilian EZ, Gil J, Navarro ML, Fernandez-Cruz E, Chapel H, Misbah S, Ferry B, Renz H, Schwitzer R, Beverley PC. Unusual case presentations associated with the CD45 C77G polymorphism. *Clin Exp Immunol*. 2006;146:448-454.
 22. Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, Kurt-Jones EA, Krithivas A, Hong JS, Horwitz MS, Crowell RL, Finberg RW. Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science*. 1997;275:1320-1323.
 23. Shi Y, Chen C, Lisewski U, Wrackmeyer U, Radke M, Westermann D, Sauter M, Tschöpe C, Poller WC, Klingel C, Gotthardt M. Cardiac deletion of the Coxsackievirus-adenovirus receptor abolishes Coxsackievirus B3 infection and prevents myocarditis in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1219-1226.
 24. Kashimura T, Kodama M, Hotta Y, Hosoya J, Yoshida K, Ozawa T, Watanabe R, Okura Y, Kato K, Hanawa H, Kuwano R, Aizawa Y. Spatiotemporal changes of coxsackievirus and adenovirus receptor in rat hearts during postnatal development and in cultured cardiomyocytes of neonatal rat. *Virchows Arch*. 2004;444:283-292
 25. Wessely R, Klingel K, Knowlton KU, Kandolf R. Cardiospecific infection with coxsackievirus B3 requires intact type I interferon signaling: implications for mortality and early viral replication. *Circulation*. 2001;103:756-761.
 26. Higuchi H, Hara M, Yamamoto K, Miyamoto T, Kinoshita M, Yamada T, Uchiyama K, Matsumori A. Mast cells play a critical role in the pathogenesis of viral myocarditis. *Circulation*. 2008 Jul 22;118(4):363-72.
 27. Matsumori A, Yamamoto K, Shimada M. Cetirizine a histamine H1 receptor antagonist improves viral myocarditis. *J Inflamm (Lond)*. 2010 Aug 4;7:39.
 28. Lozano MD, Rubocki RJ, Wilson JE, McManus BM, Wisecarver JL. Human leukocyte antigen class II associations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Myocarditis Treatment Trial Investigators*. *J Card Fail*. 1997; 3: 97-103.
 29. Zarembek KA, Godowski PJ. Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines. *J Immunol*. 2002;168:554-561.
 30. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S, Lipford G, Wagner H, Bauer S. Species-specific recognition of singlestranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science*. 2004;303: 1526-1529.
 31. Fairweather D, Yusung S, Frisancho S, Barrett M, Gatewood S, Steele R, Rose NR. IL-12 receptor beta 1 and Toll-like receptor 4 increase IL-1 beta- and IL-18-associated myocarditis and coxsackievirus replication. *J Immunol*. 2003;170:4731-4737.
 32. Fuse K, Chan G, Liu Y, Gudgeon P, Husain M, Chen M, Yeh WC, Akira S, Liu PP. Myeloid differentiation factor-88 plays a crucial role in the pathogenesis of Coxsackievirus B3-induced myocarditis and influences type I interferon production. *Circulation*. 2005;112:2276-2285.
 33. Kato H, Takeuchi O, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, Matsui K, Uematsu S, Jung A, Kawai T, Ishii KJ, Yamaguchi O, Otsu K, Tsujimura T, Koh CS, Reis e Sousa C, Matsuura Y, Fujita T, Akira S. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature*. 2006;441:101-105.
 34. Gitlin L, Barchet W, Gilfillan S, Cella M, Beutler B, Flavell RA, Diamond MS, Colonna M. Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic:polyribocytidylic acid and encephalomyocarditis picornavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:8459-8464.
 35. Yasukawa H, Yajima T, Duplain H, Iwatate M, Kido M, Hoshijima M, Weitzman MD, Nakamura T, Woodard S, Xiong D, Yoshimura A, Chien KR, Knowlton KU. The suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS1) is a novel therapeutic target for enterovirus-induced cardiac injury. *J Clin Invest*. 2003;111:469-478.
 36. Chau DH, Yuan J, Zhang H, Cheung P, Lim T, Liu Z, Sall A, Yang D. Coxsackievirus B3 proteases 2A and 3C induce apoptotic cell death through mitochondrial injury and cleavage of eIF4G1 but not DAP5/ p97/NAT1. *Apoptosis*. 2007;12:513-524.
 37. Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, Martone ME, Campbell KP, Rhoads RE, Knowlton KU. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med*. 1999;5:320-326.
 38. Xiong D, Lee GH, Badorff C, Dörner A, Lee S, Wolf P, Knowlton KU. Dystrophin deficiency markedly increases enterovirus-induced cardiomyopathy: a genetic predisposition to viral heart disease. *Nat Med*. 2002;8: 872-877.
 39. Levine MC, Klugman D, Teach SJ. Update on myocarditis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22 :278-83.
 40. Aziz KU, Patel N, Sadullah T, Tasneem H, Thawarani H, Talpur S. Acute viral myocarditis: role of immunosuppression: a prospective randomised study. *Cardiol Young*. 2010 Oct;20(5):509-15. Epub 2010 Jun 28.
 41. Liu P, Aitken K, Kong YY, Opavsky MA, Martino T, Dawood F, Wen WH, Kozieradzki I, Bachmaier K, Straus D, Mak TW, Penninger JM. The tyrosine kinase p56lck is essential in coxsackievirus B3-mediated heart disease. *Nat Med*. 2000;6:429-434.

42. Irie-Sasaki J, Sasaki T, Matsumoto W, Opavsky A, Cheng M, Welstead G, Griffiths E, Krawczyk C, Richardson CD, Aitken K, Iscove N, Koretzky G, Johnson P, Liu P, Rothstein DM, Penninger JM. CD45 is a JAK phosphatase and negatively regulates cytokine receptor signalling. *Nature*. 2001;409:349 – 354.
43. Wessely R, Klingel K, Santana LF, Dalton N, Hongo M, Jonathan Lederer W, Kandolf R, Knowlton KU. Transgenic expression of replication-restricted enteroviral genomes in heart muscle induces defective excitation-contraction coupling and dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 1998;102:1444 – 1453.
44. *Trends Cardiovasc Med*. 2009 Nov;19(8):247-52. Mechanisms of cardiac fibrosis in inflammatory heart disease. Kania G, Blyszczuk P, Eriksson U.

Primljeno/Received: 28.02.2018.

Prihvaćeno/Accepted: 10.03.2018.

Correspondence to:

Bojko Bjelakovic

Dečja interna klinika, Klinički centar Niš

Zorana Djindjica 81, 18000 Niš, Srbija

Tel: +381184288332

Mob: +381652083321

Fax: +381184238770

E-mail: bojko968@gmail.com

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Akutni enterokolitis kod dece - aspekti oralne rehidracije
Acute enterocolitis in children - aspects of oral rehydration

Sonja Bojadzieva

Univerzitetska Dečja Klinika, Skopje, Makedonija

Sažetak Akutni enterokolitis (AE) je najčešći problem u detinjstvu, posebno u prve tri godine života. Akutni enterokolitis definiše se kao smanjenje konzistencije izmeta i/ili uvećane frekvencije stolice (≥ 3 za 24 sata) sa ili bez povećanom temperaturom i povraćanjem. Učestalost dijareje je 0,5 do 2 epizode po detetu godišnje za decu mlađu od tri godine. Rota virus je najčešći entero-patogen sa najvećom učestalošću od januara do marta. Procena stepena dehidracije je ključan parametar u tretmanu akutne dijareje kod dece. Najbolji su tri individualni parametri za procenu dehidracije: produženo punjenje kapilare; abnormalni turgor kože; respiratorni simptomi. Generalno, dehidracija je glavni klinički pokazatelj težine bolesti. Aktivni tretman akutnog enterokolitisa sa probioticima uz dodatak oralne rehidracione solucije (ORS) je preporuka Evropskog udruženja za pedijatrijsku gastroenterohepatologiju i nutriciju (ESPGHAN). Preporučuju se probiotici *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) i *Saccharomyces boulardii*. Tretman AE treba započeti kod kuće sa oralnim rehidracijskim solucijama. Preporučuje se rehidracija sa „ESPGHAN“ hipotona osmolarna oralna solucija kod dece. Hospitalizacija je namenjena onoj deci koja zahtevaju intravenoznu rehidraciju u teškim slučajevima. Rano započeta rehidracija može prevenirati komplikacije i bolničke hospitalizacije. Redovna svakodnevna ishrana se ne prekida i treba se produžiti nakon inicijalne rehidracije. Prevenciju sa anti Rota virusnom vakcinom primenjuje se u Evropi i očekuje se postupno smanjivanje težine bolesti AE i prevencija najteže forme bolesti kod dece.

Ključne reči: enterokolitis, dehidracija, oralna rehidracija dece..

Summary Acute enterocolitis (AE) is the most common childhood problem, especially in the first three years of life. Acute enterocolitis is defined as a decrease in the consistency of the feces and / or the increased frequency of the stool (≥ 3 in 24 hours) with or without increased temperature and vomiting. The frequency of diarrhea is 0.5 to 2 episodes per child per year for children under the age of three years. Rota virus is the most common enteropathogen with the highest frequency from January to March. Estimation of degree of dehydration is a key parameter in the treatment of acute diarrhea in children. The best three are the individual parameters for assessing dehydration: prolonged filling of capillaries; abnormal skin turgor; respiratory symptoms. In general, dehydration is the main clinical indicator of the severity of the disease. The active treatment of acute enterocolitis with probiotics with the addition of oral rehydration solution (ORS) is a recommendation of the European Association for Pediatric Gastroenterohepatology and Nutrition (ESPGHAN). Probiotics of *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) and *Saccharomyces boulardii* are recommended. Treatment of AE should be started at the house with oral rehydration solutions. Rehydration with "ESPGHAN" hypotonic oral solution is recommended. Osmolar oral solution in children. Hospitalization is intended for those children who require intravenous rehydration and severe cases. Early rehydration can prevent complications and hospitalization. Regular daily diet is not interrupted and should be prolonged after initial rehydration. Prevention with anti-Rota virus vaccine is applied to Europe and a gradual decrease in the severity of AE disease and the prevention of the most severe form of the disease in children is expected.

Key words: enterocolitis, dehydration, oral rehydration of children

Uvod

Akutni enterokolitis (AE) je najčešći problem u detinjstvu, posebno u prve tri godine života. Akutni enterokolitis definiše se kao smanjenje konzistencije izmeta i/ili uvećane frekvencije stolice (≥ 3 za 24 sata) sa ili bez povećanom temperaturom i povraćanjem (1). Dijareja uobičajeno traje manje od 7 dana i ne više od 14 dana.

Učestalost dijareje je 0,5 do 2 epizode po detetu godišnje za decu mlađu od tri godine u Evropi (2). Može se pojaviti sporadično i u epidemijama. Od virusne etiologije, Rota virus je najčešći enteropatogen sa najvećom incidencijom od januara do marta. Od bakterijske etiologije *Campylobacter* je najčešći enteropatogeni uzrok u Severnoj Evropi

zemljama, a u južnim evropskim zemljama, Salmonella. Paraziti su retko uzrok AE kod prethodno zdrave dece (1). Sveobuhvatno istraživanje iz literature i vodič baziran dokazima za tretman akutnog enterokolitisa kod dece iz ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) i ESPID (European Society for Pediatric Infection Diseases) 2014 godine incidenca rotavirusni gastroenteritis je u rasponu 1,33 do 4,96 slučaja /100 osoba godišnje. Stopa hospitalizacije za rotavirusni gastroenteritis variraju od 7%-81% u raznim zemljama (2).

Težina bolesti i klinička evaluacija

Studije su pokazale da virusni patogeni, uglavnom rotavirus je uzrok teške dijareje kod dece u Evropi, dok su paraziti glavni uzrok u zemljama u razvoju (3). U Španiji su teška klinička stanja povezani sa rotavirusnim infekcijama (4). Prospektivno istraživanje je prijavilo incidencu od 1.2/100.000 slučajeva sa encefalopatijom i smrću sa rotavirusom (5). Više studije su pokazale da je uporna i teška dijareja češća kod dojenčadi uzrasta < 6 meseca (6-8).

Težina bolesti je usko povezana sa stupnjevima dehidracije dece. Povraćanje predstavlja indirektni znak za težak AE. Gubitak apetita, povećana telesna temperatura, povraćanje i mukus u izmetu najčešće su u asocijaciji sa perzistentnom dijarejom. Dojenčad, mlađi od 6 meseci imaju veliku incidencu dehidracije i veći rizik teške ili perzistentne dijareje i veću smrtnost (1). Povećana telesna temperatura >40, krvava stolica, bol u stomaku, kao i simptomi povezani sa centralnim nervnim sistemom (CNS) ukazuju na bakterijsku etiologiju AE. Povraćanje i respiratorni simptomi su u asocijacijom sa virusnom etiologijom bolesti (9).

Procena dehidracije

Procena dehidracije je najvažnija u tretmanu akutnog enterokolitisa. Prema Svetske zdravstvene organizacije i vodiča iz Centra za kontroli bolesti pacijenata, klasificiraju se u tri grupe: minimalna ili odsutna dehidracija (<3% gubitka telesne težine); srednja ili umerena dehidracija (3-9% gubitka telesne težine) i teška dehidracija (> 9% gubitka telesne težine), (tabela 1) (10-12).

Anamnestički podatci su umereno senzitivni u proceni dehidracije kod deteta. Skrining testovi za dehidraciju su neprecizni. Podatci dobijeni od roditelja ponekad su toliko oskudni ili nepravilni da ponekad ne mogu da budu klinički korisni. Anamnestičke podatke treba usmeriti u sledeća pitanja; Aktuelna telesna težina deteta, broj pelena potrošenih po danu, da li ima urin, povraćanje (koliko na broju), stolicu (količina i frekvencija), opće stanje deteta, aktivnost deteta, oralni unos i tečnosti, telesna temperatura. Klinički testovi za dehidraciju su neprecizni i generalno ukazuju malu ili umerenu saglasnost između ispitanicima.

Najbolja su tri individualna parametra za procenu dehidracije:

- Produženo vreme punjenje kapilara*
- Abnormalni turgor kože
- Abnormalni respiratorni znaci

* *Produženo vreme punjenje kapilara meri se na koži sa prstom šake i to je vreme koje je potrebno da se ponovo pojavi normalna boja kože posle pritiska kože dok ne pobeli. Vreme potrebno za ponovno pojavljivanje normalne boje kože meri se sekundarnikom. Vrednosti kod nedehidrirane dece je manji od 1,5-2 sekunde (13).*

Turgor kože određuje se na lateralnom abdominalnom zidu na nivo umbilikusa. Procena opšteg stanja, budnost deteta, manifestaciju respiratornih simptoma, hiperpnea (duboko, ubrzano disanje, temperatura, puls i arterijska tenzija. Hladni ekstremiteti, slab puls ili odsustvo suza mogu biti pomoćni indikatori dehidracije. Halonirane i suve mukozne membrane, ubrzani puls, uvučena fontanela kod dojenčadi sve su manje korisni u evaluaciji dehidracije.

Najbolje određivanje dehidracije je preko procentualnog gubitka telesne težine. Klasifikacija dehidracije na grupe: odsustvo dehidracije, laka ili umerena dehidracija i/ili teška dehidracija, je esencijalna osnova za adekvatni tretman dehidracije.

Tabela 1. Stepni dehidracije

Table 1. Dehydration stages

Stupnjevi dehidracije	Gubitak telesne težine
Nema ili je minimalna dehidracija	(<3%)
Blaga ili umerena dehidracija	(3-9%)
Teška dehidracija	(>9%)

Biohemijski testovi?

Testovi za dehidraciju su neprecizni i generalno su umereno senzitivni kao skrining test za dehidraciju. Jedinstveno laboratorijsko ispitivanje koje se smatra da je uspešno u smanjivanju verovatnosti za postojanje dehidracije >5 %, su serumski bikarbonati. Vrednosti serumskih bikarbonata od 15 ili 17 mEq/l smanjuju verovatnost za postojanje dehidracije kod dece sa AE. Najveći broj dehidracije su izonatremiske i isleđivanje elektrolita nije potrebno. Generalno nisu potrebni nikakve testove kod dece sa blagom i umerenom dehidracijom (1).

Ispitivanje kulture izmeta rutinski nije potrebno, osim u slučajeve gde postoji perzistentna dijareja, suspektna dizenterija, kod imunokompromitovanih pacijenata, kada se mora isključiti inetstinalna infekcija kako bi se isključila ili potvrdila neka druga bolest kao što je inflamatorna bolest creva (14,15).

Najveći broj epizode enterokolitisa su izonatremiske i serumske elektrolite nije potrebno ispitivati osim u slučajevima kada se sumnja da postoji još neka bolest kao ileus ili teška dehidracija (1).

Tretman akutne dijareje

Akutni gastroenteritis ima generalno relativno laku klinicku sliku i pretstavlja samolimitirajuću kondiciju, koja se može lečiti u kućnim uvetima, ali ponekad se može razviti u ozbiljnu bolest. Telefonska konzultacija može biti dovoljna u vođenju nekompliciranih slučajeva AGE-a. Pitanja lekara treba da se odnose na faktore rizika koji su povezani sa dehidracijom. Tretman AGE-a treba započeti kod kuće. Ohrabrivanje roditelja da se započne sa oralnim rehidracionim solucijama (ORS) što pre, odnosno odmah kad je AGE započeo, neovisno od etiološkog agensa. Rani početak sa oralnim rehidracionim solucijama, može smanjiti komplikacije, smanjiti ambulantske i kliničke preglede, hospitalizacije i prijeme na odeljenja intenzivne nege. Kod dojenčadi <2-3 meseci potrebna je medicinska evaluacija zato što su podložni većem stepenu dehidracije i komplikacijama od dojenčadi od 9-11 meseci. Adekvatni tretman akutne dijareje kod dece bazira se na: proceni dehidracije i klasifikaciji stupnjeva dehidracije.

Indikacije za medicinsku evaluaciju

Dojenčadi i mala deca sa akutnim enterokolitom trebaju se uputiti za medicinsku evaluaciju ako postoje sledeći simptomi:

- Jako puno dijarealnih ispraznika sa značajnim volumenom (> 8 epizoda po danu)
- Perzistentno povraćanje
- Ozbiljna oboljenja kao: dijabetes, renalna insuficijencija i ostalo.
- Dojenčad mlađa od dva meseca

Oralna rehidracija

Oralne rehidracije trebaju se koristiti kao prvi izbor terapije kod dece sa akutnim enterokolitisom (AE). Kada oralna rehidracija nije moguća, počinje se sa enteralnom rehidracijom preko nazogastrične sonde. Preporuke iz ESPGHAN su deci koja se mogu oralno rehidrirati, nije potrebna intravenozna terapija. Enteralna rehidracija je u asocijaciji sa uspehom kod većeg broja dece, manje negativnih efekata i kraći bolnički prestonj v.s. intravenozne rehidracije. Fredman je dokazao u svom radu da deca koja su primala oralnu rehidraciju imali su kraći boravak u bolnici u poredenju sa djecom koja su primala iv. terapiju (srednja razlika) MD=-1,2 dana (-2,38-0,02) (16).

Oralni rastvori sa reduciranom ili smanjenom osmolarnosti trebaju se koristiti kao prvi izbor terapije u tretmanu dece sa AE. Kod blage i umerene dehidracije počinje se sa oralnim rehidracionim solucijama (ORS) u prvih 3-4 sata. Zatim se produžuje sa terapijom izgubljenih tečnosti i elektrolite u toku AE.

Nekolerična dijareja: rastvori sa reduciranom osmolarnosti su efikasniji u lečenje v.s. standardne ORS rastvore i

smanjuju potrebu intravenozne rehidracije. Koleričnu dijareju: solucije sa reduciranom osmolarnosti su bezbedniji i efektivniji u tretmanu kolere u dečjem uzrastu. Iako je oralna rehidrataciona terapija adekvatna u tretmanu blage i umerene izonatremiske dehidracije, intravenozna terapija je sigurnija kod dece sa teškom dehidracijom i dete sa hiponatremijom (17).

Oralne rehidratacione solucije (ORS)

U 1957 godinu indiski doktor Hemendra Nath Chatterjee prvi put je formulisao i demonstrirao benefit oralne rehidratacione solucije u tretmanu akutne dijareje (18). Svetska zdravstvena organizacija i UNICEF 1975 godina promovirali su oralnu rehidratacionicu soluciju (ORS), kada i se pojavljuje termin „oralna rehidrataciona terapija“ koja odnosi se na pripremu koju su propisali iz Svetske zdravstvene organizacije (WHO) i UNICEF (19). U Maju 2002 godine WHO promovirala je novi ORS sa reduciranom osmolarnosti od 311 na 245mOSM/L i Na⁺ 75 mEq/L, 75 mmol/L glucose (19,20). U 2002 godinu promovirana je ESPGHAN ORS, koja je pokazala bolji efekat u tretmanu akutnog enterokolitisa kod dece. Hahn S, Kim S, Garner P. (21,22)

ORS

1. Standardni oralni rehidratacioni rastvor od WHO sadrži: Na⁺ 90 mmol/l (Osmolarnost 331 mOsm/l)
2. Oralna rehidrataciona solucija sa smanjenom osmolalnosti sadrži: Na⁺ 75 mmol/l. (Osmolalnost 245 mOsm/l)
3. Hipotona osmolarna solucija - preporuka iz ESPGHAN sadrži: Na⁺ 60mmol/l (Osmolarnost 200-250 mOsm/l)

Tabela 2. Sastav oralne rehidratacione solucije (ORS) iz Svetske zdravstvene organizacije (WHO) i ESPGHAN.

Table 2. The composition of oral rehydration solution (ORS) from the World Health Organization (WHO) and ESPGHAN

	WHO Standard oral solution	WHO Reduce osmolar solution	“ESPGHAN” Hipotone osmolar solution
Na (mmol/l)	90	75	60
K (mmol/l)	20	20	20
Cl (mmol/l)	80	65	25
Base (mmol/l)	30 (bicarbonates)	10 citrate	10 (citrate)
Glucose (mmol/l)	111	75	75-111
Osmolality (mOsm/l)	331	245	200-250

ORS na bazi pirinača može se koristiti kao alternativna terapija standardnih ORS rastvora kod dece sa kolera-dijarejom zbog malog ali važnog benefita u tretmanu akutnog enterokolitisa. ORS na bazi pirinača se ne preporučuje kod nekolerične dijareje, nema podataka za benefit u tretmanu AE kod dece u usporedbi sa standardnim ORS. ORS na bazi cerealia koje sadrže i komponente pirinača, pšenice mogu namaliti dijareju kod dece. Još ne postoje ESPGHAN preporuke za rutinsku primenu ovih kod AE:

Super ORS

Super ORS su supstrati i supstance koje ne sadrže cerealijske ili pirinač i dodaju se u ORS s ciljem da povećaju kliničku efikasnost.

- ORS+ kombinacija od nedigestibilnih karbohidrata se ne preporučuje u tretmanu AE.
- ORS+Glutamin ne se preporučuje u tretmanu AE.
- ORS+ Cink - insuficijentni su dokazi za preporuku, prihvatiti ili odbiti dodatak cinka u ORS.
- ORS + probiotik. Upotreba na ORS sa Lactobacillus GG može imati benefit kod dece sa AE, ali se ne preporučuje za rutinsku upotrebu.

Probiotici

Probiotici su živi mikroorganizmi koje date u adekvatnim količinama pozitivno utiču na zdravlje domaćina. Probiotike sa dokazanim efektom iz ESPGHAN su: Lactobacillus rhamnosus GG i Saccharomyces boulardii. Dokazano je da probiotike mogu smanjiti sredno vreme hospitalizacije za 1.12 dana (CI -1.16, -0.38) (16).

Prevenција AGE-a u dečjem uzrastu

Prevenција AGE kod dece je veoma važna i odnosi se na:

- Poboljšavanje lične higijene, sredine i poboljšavanje higijensko-dijetetskog režima
- Obezbeđivanje čiste vode za piće i odstranjivanje mogućih zagađivača hrane i vode za piće.
- Po potrebi sprovedivanje odgovarajuće imunizacije
- Prevenција antibiotičko asocirajuće dijareje sa probioticima
- Dojenje i zdravstveno prosvetčivanje i savetovanje
- Vakcine protiv rota virusa primenjuje se u Evropi. Vakcine za Shigella spp, enterotoksigenic coli i Campylobacter jejuni su u fazi istraživanja
- Pasivna prevenција imunoglobulinima ili hiperimunog kolostruma kod rota virus i enterotoksicne E.Coli ili Shigelle daje benefi, ali za sada ne postoji preporuka za rutinske primene.
- Rutinska hemoprofilaksa kod dece se ne preporučuje.

Zaključak

Ključna terapija akutnog enterokolitisa kod dece je tretman rehidracije i treba se započeti što ranije. Preporuka je koristiti oralne rehidracione solucije sa reduciranom ili niskom osmolarnosti preporučene iz ESPGHAN i treba se ponuditi detetu neograničeno.

Rano započeta rehidracija može prevenirati komplikacije i bolničke hospitalizacije. Redovna svakodnevna ishrana se ne prekida i treba se produžiti nakon inicijalne rehidracije. Prevenција sa anti Rota virusnom vakcinom primenjuje se u Evropi i očekuje se postepeno smanjivanje težine bolesti AE i prevenција najteške forme bolesti kod dece (1).

Literatura

1. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. J Pediatr. Gastroenterol Nutr 2008;46 (suppl 2):S81–122.
2. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric, Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. JPGN 2014;59: 132–152
3. Friesema IH, de Boer RF, Duizer E, et al. Etiology of acute gastroenteritis in children requiring hospitalization in The Netherlands. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:405–15.
4. Gimenez-Sanchez F, Delgado-Rubio A, Martinon-Torres F, et al. Multicenter prospective study of the role of rotavirus on acute gastroenteritis in Spain. Acta Paediatr 2010;99:738–42.
5. Shai S, Perez-Becker R, von Konig CH, et al. Rotavirus disease in Germany—a prospective survey of very severe cases. Pediatr Infect Dis J 2013;32:e62–7.
6. Moore SR, Lima NL, Soares AM, et al. Prolonged episodes of acute diarrhea reduce growth and increase risk of persistent diarrhea in children. Gastroenterology 2010;139:1156–64.
7. Rivera FP, Ochoa TJ, Maves RC, et al. Genotypic and phenotypic characterization of enterotoxigenic Escherichia coli strains isolated from Peruvian children. J Clin Microbiol 2010;48:3198–203.
8. Sutra S, Kosuwon P, Chirawatkul A, et al. Burden of acute, persistent and chronic diarrhea, Thailand, 2010. J Med Assoc Thai 2012;95 (suppl7):S97–107.
9. Yalcin SS, Hizli S, Yurdakok K, et al. Risk factors for hospitalization in children with acute diarrhea : a case control study. Turk J Pediatr 2005; 47:339–42.
10. Strand TA, Sharma PR, Gjessing HK, et al. Risk factors for extended duration of acute diarrhea in young children. PLoS One 2012;7:e36436.
11. King CK, Glass R, Bresee JS, et al. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR Recomm Rep 2003;52:1–16.
12. The treatment of diarrhoea—a manual for physicians and other senior health workers. Geneva, Switzerland: World

- Health Organization; 2005. Fourth revision. http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_FCH_CAH_03.7.pdf.
13. Saavedra JM, Harris GD, Li S, et al. Capillary refilling (skin turgor) in the assessment of dehydration. *Am J Dis Child* 1991;145:296-8.
14. Klein EJ, Boster DR, Stapp JR, et al. Diarrhea etiology in a children's hospital emergency department: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2006;43:807-13.
15. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA, et al. Diarrhea in American infants and young children in the community setting: incidence, clinical presentation, and microbiology. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:2-7.
16. Freedman SB, Ali S, Oleszczuk M, Gouin S, Hartling L. Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries. *Evid Based Child Health*. 2013;8(4):1123-37.
17. Anigilaje E. Management of Diarrhoeal Dehydration in Childhood: A Review for Clinicians in Developing Countries. *J. Front. in Pediatr.* 2018;6:28
18. Chatterjee HN. Control of vomiting in cholera and oral replacement of fluid. *Lancet*. 1953;2(6795):1063
19. World Health Organization. Oral rehydration salts (ORS): a new reduced osmolarity formulation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.
20. The treatment of diarrhoea—a manual for physicians and other senior health workers. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005. Fourth revision. http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_FCH_CAH_03.7.pdf.
21. Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. *BMJ* 2001;323:81-5.
22. Hahn S, Kim S, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002847.

Primljeno/Received: 22.03.2018.

Prihvaćeno/Accepted: 29.03.2018.

Correspondance to:

Doc dr Sci Sonja Bojadzieva
Pedijatar- gastroenterohepatolog
Oddeljenje za gastroenterohepatologiju
Univerzitetska Dečja Klinika, Skopje, R.Makedonija
Vodnjanska 17, 1000, Skopje, R.Makedonija
Mobilni: 0038976457627
e-mail: Sonjaboj@yahoo.com

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Primarna prevencija oboljenja izazvanih humanim papiloma virusom
Primary prevention of diseases caused by human papillomavirus

Vesna Veković¹, Zorica Živković^{1,2}, Borko Veković³ Milena Tomašević⁴

¹. Kliničko bolnički centar „Dr Dragiša Mišović“, Dečija bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd, Srbija

². Farmaceutski fakultet Novi Sad, Univerzitet Privredna akademija u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

³. Institut za neonatologiju, Beograd, Srbija

⁴. Zavod za zdravstvenu zaštitu studenata, Beograd, Srbija

Summary Primarna prevencija oboljenja koja izaziva infekcija humanim papiloma virusom je vakcinacija. Vakcina je dostupna više od deset godina i preporuka je da se vakcinišu i devojčice i dečaci uzrasta od 9 do 12 godina. Edukacija zdravstvenih radnika radi bolje komunikacije sa roditeljima, primena literature i preporuka, kontinuirana edukacija lekara, spremnost na davanje jasnih i preciznih odgovora na brojna pitanja i nedoumice roditelja, su put da se značaj vakcinacije shvati i prihvati.

Cljučne reči: humani papiloma virus, prevencija

Sažetak The primary prevention of the diseases caused by human papillomavirus is vaccination. It has been acknowledged for more than ten years, and it is recommended for both girls and boys from age 9 to age 12 years. The education of health workers for better communication with parents, the application of literature and recommendations, the continuous education of doctors, the readiness to provide clear and precise answers to numerous questions and parents' concerns are the way to understand and accept vaccine significance .

Key words: human papillomavirus, prevention

Uvod

Humani papiloma virus (HPV) danas se smatra glavnim uzročnikom cervikalnog karcinoma kod žena. Godišnje u Srbiji od karcinoma grlića materice oboli oko 1.200 žena, a godišnje umre oko 500 žena. Srbija je na četvrtom mestu po broju novoobolelih i treća po smrtnosti u grupi evropskih zemalja. (1,2)

Primarna prevencija može se sprovesti primenom vakcine. Humani papiloma virusi (HPV) su mali DNA virusi koji inficiraju ćelije kože i sluzokože kod ljudi. Početkom sedamdesetih godina, razvojem molekularne biologije, počela su molekularna istraživanja ovog virusa. Danas je već relativno dobro poznata njihova biologija, kao i mehanizam kojim dovode do ćelijske transformacije. Kod infekcija određenih serotipova humanog papiloma virusa može doći do ugradnje virusnog genoma u genom domaćina. Pri tome se remeti ekspresija osnovnog virusnog regulacijskog proteina, povećava se ekspresija virusnih onkogenih, dolazi do poremećaja ćelijske proliferacije, prekida procesa apoptoze, genomske nestabilnosti i posledične progresije u karcinom .

Humani papiloma virus (HPV) je izazivač najčešćih polno prenosivih bolesti kod žena i muškaraca širom sveta. Inficirane osobe mogu biti asimptomatske i više godina, do ispoljavanja bolesti, ili do spontane rezolucije. Studije navode da su sve odrasle seksualno aktivne osobe u životu izložene i inficirane bar jednom ovim virusom. Najčešće spontane rezolucije u većini slučajeva (70-90%), naše telo se odupre infekciji virusa prirodnim putem uz pomoć imuniteta. Kod trećine inficiranih javiće se manifestacija bolesti. Najveća prevalenca je među mlađom odraslom populacijom, a zatim opada sa starijom dobi kao posledica razvoja imunog odgovora i smanjenjem seksualne aktivnosti.(3,4)

Diferencirano je više od 180 serotipova humanog papiloma virusa, a za 80 je učinjeno potpuno mapiranje genoma, serotipovi sa poznatim DNK kodom i na njih je moguće odraditi testiranje. Manifestacije infekcija koje izazivaju dati serotipovi: promene na koži u vidu bradavica koje srećemo na rukama i stopalima kod dece, adolescenata i odraslih, zatim genitalne bradavice, displazije i karcinomi anogenitalne regije, papilomatoze gornjih respiratornih puteva, displazije i kanceri orofaringealne regije. Vertikalnom

transmisijom, HPV infekciju tokom porođaja može majka da prenese na dete, uzrokujući rekurentnu respiratornu papilomatozu.

Lokalizacija promena i kancerozni potencijal zavise od tipa virusa. Promene na mukozama su izazvane serotipovima koji imaju nizak ili visok kancerozni potencijal.

Dva najzastupljenija tipa sa niskim potencijalom su serotipovi HPV-6 i HPV-11. Oni su u 90 % slučajeva izazivači genitalnih bradavica i cervikalnih displazija i vrlo retko prelaze u kanceroznu formu.

Serotipovi HPV-16 i HPV-18 su visokog kancerogenog potencijala. Zaslužni su za 70% cervikalnih kancera, 95% kancera analne regije (HPV-16) i 70 % kancera orofaringealne regije (HPV-16). Ostali onkogeni tipovi (HPV-31, 33, 45, 52 i 58) odgovorni su takođe za HPV karcinoma kod žena i muškarca.(9,10)

Većina ovih karcinoma može se prevenirati HPV vakcinom. Istraživanja biologije ovog virusa i njegovih interakcija sa ćelijskim procesima omogućilo je i proizvodnju vakcine.

Od 2006. godine, odobrena je vakcina sa četiri tipa – HPV4 serotipovi 6, 11, 16 i 18. Tri godine kasnije, 2009. godine, odobrena je HPV2 za dva najzastupljenija serotipa 16 i 18. Godine 2014. odobrena je devetovalentna vakcina HPV9 (6,11,16,18, 31, 33, 45, 52 i 58), preporučena i za žensku i za mušku populaciju. Vakcine ne sadrže DNA ili RNA virusa, tako da ne mogu izazvati bolest.(5)

Devetovalentna vakcina deluje na dodatnih pet onkogenih serotipova koji zajedno učestvuju u dodatnih 30 % izazivača karcinoma kod žena.

Trenutno u svetu 67 zemalja ima ovu vakcinu u svojim nacionalnim programima vakcinacija.

HPV vakcine su se pokazale efikasne u prevenciji cervikalnih prekanceroznih promena, kao i drugih anogenitalnih prekanceroznih lezija (i kod žena i muškaraca) izazvanih serotipovima HPV sa visokim kancerogenim potencijalom. Vakcine HPV4 i HPV9 pružaju zaštitu i od serotipova sa niskim kancerogenim potencijalom, izazivačima kondiloma.

Preporučeni uzrast za vakcinaciju i dečaka i devojčica je 11-12 godina, uz mogućnost početka vakcinacije od 9-te godine. Ako nisu prethodno vakcinisane, mlađe odrasle osobe mogu biti vakcinisane do uzrasta od 26 godina.

Za decu do 15 godina vakcina se daje u dve doze, a za starije od 15 godina u tri doze.(6,7)

Cilj koji je postavljen - da se do 2020. godine vakciniše do 80% devojčica i dečaka, teško da će biti postignut sa trenutnom niskom stopom rasta vakcinacije. Studije pokazuju da postoji izrazito nerazumevanje i negativan stav prema vakcinaciji HPV-om, više nego u odnosu na druge preporučene vakcine. Ovo se naročito odnosi na preporuke da se vakcinišu dečaci. HPV vakcina je takođe vakcina čiju preporuku roditelji najčešće odbijaju i/ili odlažu. Takođe je i značajno niža stopa završetka kompletne vakcinacije u dve, ili tri preporučene doze. Niska je i stopa preporuka i volje za diskusijom na temu vakcinacije od strane ordinirajućeg lekara, pedijatra.

U literaturi navode se najznačajniji faktori koji doprinose da se HPV vakcinacija loše prihvata:

- roditelji ne prihvataju da će njihovo dete uskoro biti u riziku od seksualno prenosivih bolesti, žele da odlože vakcinaciju za kasnije;
- roditelji su zabrinuti zbog ispoljavanja neželjenih dejstava primenjene vakcine;
- roditelji smatraju da ovom vakcinacijom promovišu rani početak seksualne aktivnosti svoje dece;
- roditelji ne razumeju zašto je potrebno vakcinisati dečake;
- roditelji misle da nevakcinisanje njihove dece neće uticati na druge;
- roditelji nisu sigurni da će korist od vakcine biti veća od mogućih rizika.

Lekari pedijatri bi trebalo da koriste svaku priliku da savetuju i naglašavaju važnost vakcine (ove kao i svih vakcina koje deca treba da prime u školskom uzrastu), uz isticanje značaja uzrasta kada se preporučuje vakcinacija.

Javnost lakše prihvata vakcinaciju kada se umesto „Zaštita od seksualno prenosive bolesti“, govori „Prevencija karcinoma“. Naročito ako se navode primeri iz okruženja pacijenta koji su se susretali sa bilo kojom vrstom karcinoma, kao i kako to utiče na život porodice obolelog, kako izgleda život obolelog od karcinoma i saznanje da sada postoji mogućnost prevencije određene vrste karcinoma. U tom smislu trebalo bi edukovati roditelje pacijenata o bolestima (pre svega karcinomima), koje ova vakcina prevenira u odraslom dobu i značaju njene primene u periodu preadolescencije - kada je imuni odgovor promptan i izdašan i još nije bilo izloženosti virusu, što je najbolji vid primarne prevencije.(8,11)

Uprkos govoru medija i društvenih mreža, koji su uglavnom negativnog stava, pacijenti i dalje najviše veruju ordinirajućem lekaru. Zato je edukacija zdravstvenih radnika najvažnija za bolju komunikaciju sa roditeljima, adolescentima.

Zahvalnost

Rad je podržan od strane Ministarstva nauke Republike Srbije. Nacionalni projekat: III41004.

Literatura

1. Institut za javno zdravlje Srbije „Milan Jovanović Batut“, www.batut.org.rs, www.skriningsrbija.rs
2. Milenković VM „Analiza rezultata oportunog i organizovanog skrininga za rak grlića materice u beogradskoj opštini Čukarica, doktorska disertacija, 2017
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2010 Sexually Transmitted Diseases Surveillance. www.cdc.gov/std/stats10/figures/49.htm.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HPV and cancer. www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm

5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases (STDs). Atlanta, GA: CDC; 2014. <http://www.cdc.gov/std/general/>
6. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR. 2015;64:300-304.
7. US Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion. Healthy People 2020: Immunization and infectious diseases. <https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/immunization-and-infectious-diseases/objectives>
8. Klosky JL, Hudson MM, Chen Y, et al. Human papillomavirus vaccination rates in young cancer survivors. J Clin Oncol. 2017
9. Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus (HPV): Genital HPV infection - fact sheet. Atlanta, GA: CDC; 2016.
10. Centers for Disease Control and Prevention. HPV-associated cancer statistics. Atlanta, GA: CDC; 2016. <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/>
11. Dempsey FA et al, Effect of a Health Care Professional Communication Training Intervention on Adolescent Human Papillomavirus Vaccination. A Cluster Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. Published online March 5, 2018. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0016

Primljeno/Received: 26.03.2018.

Prihvaćeno/Accepted: 31.03.2018.

Correspondance to:

Dr Vesna Veković

Kliničko bolnički centar „Dr Dragiša Mišović“, Dečija bolnica za

plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd, Srbija

Heroja Milana Tepića 1, 11000 Beograd, Srbija

E-mail: vesna.vekovic@gmail.com

Current Approaches to Prevent and Diagnose Congenital Toxoplasmosis: the Italian Experience Savremeni pristup prevenciji i dijagnozi kongenitalne toksoplazmoze: italijansko iskustvo

Chiara Salvottini¹, Marco Caminati², Valeria Meroni³

¹ Hospital for Mother and Child, Department of Pediatrics, University of Verona, Verona, Italy

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

³ Department of Internal Medicine and Medical Therapy, University of Pavia, Microbiology and Virology Unit Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

Summary Congenital toxoplasmosis is an important cause of morbidity and mortality in congenitally infected newborns: even if the classic triad of hydrocephalus, intracranial calcifications and chorioretinitis is almost a remnant from the past, the infection can still cause retinal disease during childhood or adolescence. Preventive strategies and a correct diagnosis in pregnant women and in newborns are very important. The infection usually runs asymptomatic and the diagnosis relies primarily on serological tests. In pregnant women the differential diagnosis between early seroconversion and false positive IgM is always puzzling. The diagnosis of congenital toxoplasmosis at birth is usually a complicated task; the decision to treat with potentially harmful compounds relies exclusively on laboratory findings (either the detection of anti-Toxoplasma IgM and IgA, or the detection of persistent production of specific IgG during the first year of life) and their interpretation can be challenging when they give heterogeneous results. Researchers are trying to develop new tests that exploit the cellular immunity involved during the course of the infection like an interferon-gamma release assay similar to the Quantiferon for *Mycobacterium tuberculosis*.

Key words: Toxoplasmosis, diagnosis, IGRA test, newborns, pregnancy

Sažetak Kongenitalna toksoplazmoza je ozbiljan uzrok morbiditeta i mortaliteta inficirane novorođenčadi, i čak i kada klasičan trijas nije prisutan: hidrocefalus, intrakranijalne kalcifikacije i hiororetinitis, moguće je da se razvije retinalna bolest tokom djetinjstva ili adolescencije. Preventivne strategije i pravilna dijagnoza kod trudnica i novorođenčadi je od velike važnosti. Infekcija najčešće protiče asimptomatski i dijagnoza se postavlja serološki. Kod trudnica diferencijalna dijagnoza između rane serokonverzije i lažno pozitivnog IgM je uvek diskutabilna. Postavljanje dijagnoze na rođenju je komplikovano; odluka da se započne lečenje potencijalno štetnim agensima zasniva se prvenstveno na laboratorijskim nalazima (detekcija anti-Toxoplasma IgM i IgA, ili detekcijapersistente produkcije specifičnog IgG tokom prve godine života). Tumačenje nalaza je vrlo problematično, pošto su rezultati često heterogeni. U toku su istraživanja da se razvije test koji će ispitivati celularni imunitet uključen u infekciju kao što je interferon-gamma povezan sa Quantiferon testom za *Mycobacterium tuberculosis*.

Ključne reči: Toxoplasmosis, dijagnoza, IGRA test, novorođenčad, trudnoća

Introduction

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) is a worldwide prevalent parasite: it is believed that approximately 25% to 30% of the global human population is infected by *Toxoplasma*. Prevalence varies widely between countries, and often within a given country or even among different communities in the same region (1). Average IgG seroprevalence in women of childbearing age ranges between 19.4 and 43.8% in Europe (2). Knowledge of the epidemiology of the infection in a given area is very important in order to introduce adequate preventive measures. Seroprevalence in Italy was found to be 23.6% among women of reproductive age, according the last study of this type conducted in Italy (3).

Despite the absence of a national register of congenital infections, 1-2 congenital toxoplasmosis cases per 10000 births per year are currently estimated in Italy (4). Therefore, Italy provides a free voluntary serological screening for toxoplasmosis in pregnancy supported by the public health system.

The majority of human infections are caused either by the consumption of raw meat contaminated with tissue cysts or by ingestion of soil, water or food contaminated by sporulated oocysts. Less frequently the infection is acquired directly from feline faeces.

Any meat from warm-blooded animals and birds has been traditionally considered a major source of infection, the risk of infection however is very different and depends on the type of meat (susceptibility of each species), how the animal is raised (indoor or outdoor, animal friendly facilities), age of the animal, parts of the animal that are eaten, post slaughter treatments (heating or freezing) (5): any cooking will anyway kill the parasite.

An adequate dietary education of the woman who is susceptible to *T.gondii* infection is a mandatory step in the prenatal follow-up of the pregnant woman and should be particularly focused on the less frequent routes of infection, given the general knowledge of women about traditional ways of acquiring the infection (6).

Maternal infection

Typically congenital infection results when primary infection is acquired during pregnancy. Frequency of vertical transmission and severity of the disease depend on the gestational age at maternal infection: the placental barrier is more efficient at the beginning of gestation, leading to transmission of the parasite in 10% of cases during the first trimester, but becomes more permeable as pregnancy progresses, with transmission rates of 30% during the second trimester and 60-70% during the last trimester.

The severity of foetal infection is instead inversely correlated with gestational age. When transplacental transmission occurs during the first trimester, the consequences are heavy, often leading to severe abnormalities or abortion (7). Neonates are instead asymptomatic in 80% of cases when infected during the third trimester of gestation (8).

Retinochoroiditis is the most particular clinical manifestation of congenital toxoplasmosis, as it can be observed whatever the time of maternal infection and it is frequently characterized by a delayed clinical expression after birth. If infection is suspected to have occurred during the first trimester of pregnancy, spiramycin is the drug of choice.

The usual dose in adults is 9 million IU divided in three times per day. The drug can clear the parasite from the blood and reduces the frequency of placental infection: if the treatment has been introduced early during the first trimester, it reduces the incidence of placental infection from 89%-90% to 75% (9). It is considered to be efficient when given within 4 weeks after maternal infection (10).

Due to the fact that it is not parasitocidal and to its limited ability to cross the placenta, its use is not recommended if foetal infection is confirmed and a switch to pyrimethamine/sulfadiazine regimen is recommended (11).

Materials and methods

Strategy for Literature Search

The available literature on the diagnosis of *T. gondii* infection was obtained by search on Pubmed. The literature was restricted to English and Italian language, and searched from their inception until December 2017 with the key words "Toxoplasma gondii" or "toxoplasmosis" or "*T. gondii*" combined with "diagnosis".

Discussion

Diagnosis in the mother

First level tests include measurement of IgG and IgM in the blood ideally before conception, otherwise as soon as the woman realizes to be pregnant.

The interpretation of positive anti-Toxoplasma IgM is challenging: IgM can persist in the blood for months or years after infection, and isolated positive IgM may be an unspecific reactivity against low molecular weight antigens of the parasite, referred to as "natural IgM production" (12). Isolated IgM positivity is also believed to result from cross reactions due to other viral infections, such as cytomegalovirus (CMV) or Epstein-Barr virus (EBV). As a general rule they should never be used alone as a sign of acute infection but must be tested in parallel to IgG (13).

Anti-Toxoplasma IgG antibodies are detectable 2 to 4 weeks after infection, they reach a peak in 2 or 3 months, then they stabilize at a plateau for several months before starting a slow decline until reaching very low levels that persist throughout life. Positivity of IgG and negativity of IgM is a marker of proven immunity and women with these findings do not need to be treated or to be tested for antibodies during pregnancy.

Avidity is a second level test that was developed in order to give a better temporal estimation of the infection. This test measures the strength of the antigen-antibody binding complex, which increases during the course of the immune response: a high avidity index allows to exclude an infection acquired in the last 12- 16 weeks. If high avidity is detected in the first trimester of pregnancy, it can be excluded that the infection was acquired after conception. Low avidity values instead have no diagnostic significance, as low IgG titres may persist for long time. Furthermore late gestational period at the time of infection and treatment initiation may contribute to delay avidity maturation (14, 15).

The prenatal diagnosis of foetal infection is based on ultrasound scans and PCR testing of amniotic fluid. Amniotic fluid PCR testing should be offered to all those women who seroconvert during pregnancy or who display abnormal findings on ultrasounds. Amniocentesis should be carried out after 18 weeks of gestation and at least 4 weeks after the estimated date of maternal infection: in order to detect

parasitic DNA in the amniotic fluid the parasite must be able to reach the foetus (16).

Infection in newborns

Congenital toxoplasmosis is considered a chronic ophthalmologic and neurologic disease because recurrences and relapses of ocular lesions can occur throughout life. Ocular lesions may develop in treated children at any age: they are more frequent before 5 years of age, but may be detected even more than 12 years after birth (17). Therefore all affected individuals should undergo regular ophthalmologic follow-up in early childhood and, when being able to report visual symptoms, at least until the age of 10-12 years of life.

Diagnosis in newborns

Laboratory evaluation of the newborn infant should be undertaken when either maternal infection during pregnancy has been suspected or documented or when the newborn presents clinical manifestations suggestive for congenital toxoplasmosis. Anti-toxoplasma IgG antibodies are not a reliable marker of congenital infection in newborns, as they only reflect the placental transfer of maternal IgG. Given the fact that IgA and IgM cannot cross the placenta, their presence in newborn blood could demonstrate congenital infection (18).

Some newborns with congenital infection may be negative for IgA and IgM: in these patients it is essential to determine if IgG present in their blood are due either to maternal transfer or to the infant's own immune response. They undergo monthly measurements of IgG titres up to 1 year of age, as maternal antibodies in non-infected offspring decrease by approximately half each month to finally become negative (14).

Western blots of paired maternal and baby sera have been developed to determine if antibodies recovered in the infant derive from maternal transfer or not: The specificity of IgG or IgM present in the serum of infected infants could be different from the mother's and demonstrates that antibodies formed by the foetus in response to the congenital infection may recognize different *T.gondii* antigens than do antibodies formed by the mother and therefore are confirmatory of congenital infection (19).

When congenital infection is confirmed, the newborn must be treated immediately and must then be followed with regular serologic and clinical assessments at 1 month of age and then every three months. Its serologic status should reflect a progressive decline of maternally derived IgG and the active production of its own IgG. A rebound of IgG titres has been frequently observed in infants after treatment discontinuation (20): serologic rebound is not associated to

the risk of intracranial calcifications, or to unfavourable ocular outcomes.

We must always take into account that a negative workup at birth cannot exclude congenital toxoplasmosis: disease presentation is subclinical in most of the cases, and results of serology are often unreliable in early infancy. The widely accepted criterion to rule out congenital infection in untreated infants is the persistent decline in specific IgG up to their negativization in the first year of life, demonstrating that the foetus has eliminated maternally transmitted IgG and has not synthesized his or her own (6).

Toxoplasma gondii can be detected at birth in blood, CSF, urine or placenta by using a PCR assay: the most used method is the detection of parasite in the placenta with sensitivities and specificities of 79.5% and 92%, respectively (21).

The diagnosis of congenital toxoplasmosis at birth is usually a complicated task; the decision to treat with potentially harmful compounds relies mostly on laboratory findings, and their interpretation can be challenging when they give heterogeneous results. There is therefore the need to develop more reliable and precise tests to confirm or exclude this serious condition in the newborn.

Discussion: IGRA test, a promising tool

The demonstration of the importance of host cellular immunity in the control of *T.gondii* infection, with the production of IFN- γ mainly by sensitized T-cells mirrors the immune response in the course of the infection with *Mycobacterium tuberculosis*. From the similarities between these two intracellular pathogens emerged the idea of exploiting IGRA tests (Interferon Gamma Release Assays) routinely used for the diagnosis of latent tuberculosis infection for a more precise diagnosis of toxoplasmosis. (22,23).

Therefore an in vitro miniaturized assay has been developed to measure IFN- γ responses of T-cells that had been stimulated by *T.gondii* antigens. The test requires only 1 ml of whole blood and therefore it is suitable for all patients, including newborns in whom it is usually difficult to collect big amounts of blood. Moreover, in addition to the IFN- γ release assay, serological tests can be performed using the same blood sample.

Chapey and Peyron investigated the validity of IGRA test for Toxoplasmosis applying it to a newborn population. They were able to demonstrate that infected infants displayed a significantly higher IFN-gamma production when their blood samples were stimulated by crude toxoplasmic antigens, with respect to uninfected newborns. They reported a sensitivity and specificity of 94 and 98%, respectively (24,25).

This test is a simple and easy-to-perform tool for the diagnosis of congenital toxoplasmosis in newborns: it could help to rule out a potential infection and avoid unnecessary drugs and follow up in infants. However, it is still an experimental test: new data are needed to set up standardized cut-offs. Furthermore, an application to pregnant women would be extremely useful in order to manage all those puzzling serological profiles. According to previous studies, which demonstrated that the specific T cell response to parasitic antigens is reduced in young children (26), a different cut-off should be applied for those 2 population of patients given the weaker immune system of infants, with respect to adult women.

Conclusion

The assessment of IFN- γ may help to interpret an ambiguous serological status which may be encountered during pregnancy. Furthermore it allows to treat truly seropositive patients and to stop treatment in those who are not infected, thus avoiding the potential side effects associated to therapy. This is especially important for newborns, who, in case of infection, should take pyrimethamine-sulfadiazine-folinic acid for at least one year after birth, with the risk of developing neutropenia. Being able to treat only those pregnant women who are for sure infected allows us to avoid, when not needed, the discomforts associated to the spiramycin or pyrimethamine-sulfadiazine-folinic acid regimens, which must be taken by the mother three times a week until birth in most instances. Further studies are needed in order to make IGRA tests a part of routine laboratory work-up for the diagnosis of *T. gondii* infection.

References

1. Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *International journal for parasitology*. 2009;39 (12):1385-1394. DOI: 10.1016/j.ijpara.2009.04.003.
2. de Jong EP, Vossen AC, Walther FJ, Lopriore E. How to use... neonatal TORCH testing. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013 Jun; 98(3):93-8. doi: 10.1136/archdischild-2012-303327. DOI: 10.1136/archdischild-2012-303327.
3. Mosti M, Pinto B, Giromella A et al. A 4-year evaluation of toxoplasmosis seroprevalence in the general population and in women of reproductive age in central Italy. *Epidemiology and infection*. 2013;141(10):2192-2195. DOI: 10.1017/S0950268812002841.
4. Tomasoni LR, Meroni V, Bonfanti C et al. Multidisciplinary approach to congenital *Toxoplasma* infection: an Italian nationwide survey. *New Microbiol* 2014;37(3):347-354. PMID:25180849.
5. Kijlstra A, Jongert E. Toxoplasma-safe meat: close to reality? *Trends in parasitology* 2009;25(1):18-22. DOI: 10.1016/j.pt.2008.09.008.
6. Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington JS, Klein J. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Foetus and Newborn Infant*. 8th ed. Saunders; 2015.
7. Robert-Gangneux F, Dardé M-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clinical microbiology reviews* 2012;25 (2):264-296. DOI: 10.1128/CMR.05013-11.
8. Desmots G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *New England Journal of Medicine*. 1974; 290 (20):1110-1116. DOI: 10.1056/NEJM197405162902003.
9. Couvreur J, Desmots G, Thulliez P. Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on placental infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1988; 22(Supplement B): 193-200. PMID: 3182443.
10. Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group 1, *Lancet*. 2007 Jan 13;369(9556):115-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60072-5.
11. Schoondermark-Van de Ven E, Galama J, Camps W et al. Pharmacokinetics of spiramycin in the rhesus monkey: transplacental passage and distribution in tissue in the foetus. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994; 38 (9):1922-1929. PMID:PMC284663.
12. Dao A, Azzouz N, Nga CE et al. Unspecific reactivity of IgM directed against the low-molecular-weight antigen of *Toxoplasma gondii*. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2003; 22(7):418-421. DOI:10.1007/s10096-003-0948-9.
13. Gras L, Gilbert R, Wallon M et al. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiology and infection* 2004; 132 (03):541-548. PMID:PMC2870133.
14. Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *Journal of clinical microbiology* 2004; 42 (3):941-945. PMID: PMC356902.
15. Meroni V, Genco F, Tinelli C et al. Spiramycin treatment of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women impairs the production and the avidity maturation of *T. gondii*-specific immunoglobulin G antibodies. *Clinical and Vaccine Immunology* 2009; 16(10):1517-1520. DOI: 10.1128/CVI.00253-09.
16. Hohlfield P, Daffos F, Costa J-M et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *New England Journal of Medicine* 1994; 331(11):695-699. DOI: 10.1056/NEJM199409153311102.
17. Faucher B, Garcia-Meric P, Franck J et al. Long-term ocular outcome in congenital toxoplasmosis: a prospective cohort of treated children. *Journal of Infection* 2012;64(1):104-109. DOI:10.1016/j.jinf.2011.10.008.
18. Gilbert RE, Thalib L, Tan HK et al. Screening for congenital toxoplasmosis: accuracy of immunoglobulin M and immunoglobulin A tests after birth. *Journal of Medical Screening* 2007;14 (1):8-13. DOI:10.1258/096914107780154440.
19. Rilling V, Dietz K, Krczal D et al. Evaluation of a commercial IgG/IgM Western blot assay for early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2003; 22 (3):174-180.

20. McAuley J, Boyer KM, Patel D et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 18(1):38-72. PMID:8054436.
21. Robert- Gangneux F, Dupretz P, Yvenou C et al: Clinical Relevance of placenta examination for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:33-38. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181b20ed1.
22. Sturge CR, Yarovinsky F. Complex immune cell interplay in the gamma interferon response during *Toxoplasma gondii* infection. *Infection and immunity* 2014; 82 (8):3090-3097. DOI: 10.1128/IAI.01722-14.
23. Coombes J, Hunter C. Immunity to *Toxoplasma gondii*—into the 21st century. *Parasite immunology* 2015; 37 (3):105-107. DOI:10.1111/pim.12177.
24. Chapey E, Wallon M, Debize G et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis by using a whole-blood gamma interferon release assay. *Journal of clinical microbiology* 2010; 48(1):41-45. DOI:10.1128/JCM.01903-09.
25. Mahmoudi S, Mamishi S, Suo X, Keshavarz H. Early detection of *Toxoplasma gondii* infection by using a interferon gamma release assay: A review. *Experimental parasitology* 2017; 172:39-43. DOI:10.1016/j.exppara.2016.12.008.
26. Guglietta S, Beghetto E, Spadoni A et al. Age-dependent impairment of functional helper T cell responses to immunodominant epitopes of *Toxoplasma gondii* antigens in congenitally infected individuals. *Microbes and infection* 2007; 9 (2):127-133. DOI:10.1016/j.micinf.2006.10.017.

Prilijeno/Received: 07.03.2018

Prihvaćeno/Accepted: 20.03.2018.

Correspondance to:

Chiara Salvottini, MD

Hospital for Mother and Child, Department of Pediatrics, University of Verona, Verona, Italy

Piazzale Stefani 1, 37126

Verona, Italy

chiara.salvottini@gmail.com

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

New insights into rare metabolic diseases in paediatric practice

Savremeni stavovi o retkim metaboličkim bolestima kod dece

Ivana Filipović MD. PhD

Sanofi Genzyme, Beograd, Srbija

Summary Rare diseases are those that affect at most one in 2000 persons worldwide. According to the date around 6000-7000 rare diseases have been described until now. Although there are so many differences between rare diseases patents that are affected are facing with the more or less same difficulties. Before a final diagnose they usually spend a few years losing a precious time for the treatment. The aim of this review article is to give insight into a several rare diseases that are successfully treated by enzyme replacement therapy (ERT). A complete search of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library, MEDLINE and Pub Med up to January 2018 was carried out. Fabry disease (FD) is a progressive, X-linked inherited disorder of glycosphingolipid metabolism due to deficient or absent lysosomal α -galactosidase A activity. Gaucher disease is characterized by a deficiency of acid β -glucosidase and accumulation of glucosylceramide within lysosomes of tissue macrophages. The accumulation of glucosylceramide is responsible for the manifestations of Gaucher disease, including hepatomegaly, splenomegaly, thrombocytopenia, and anemia. MPS I characterized the defect in the gene for α -L-iduronidase (IUDA), an enzyme that degrades glycosaminoglycans (GAGs) in lysosomes. Pompe disease is a rare, progressive, debilitating and often fatal neuromuscular disorder resulting from the deficiency of a lysosomal enzyme, acid alpha-glucosidase (GAA). Enzyme testing on Dried Blood Spots (DBS) is a 1st tier/screening test for all four above mentioned metabolic rare diseases. An enzyme replacement therapy is the only effective treatment patients with Fabry disease, Pompe disease, Gaucher disease and MPS I.

Key words: lysosomal enzyme, replacement therapy, rare disease

Sadržaj Retke bolesti su one bolesti koje pogađaju jednu od 2000 osoba širom sveta. Prema podacima oko 6000-7000 retkih bolesti je opisano do sada. Iako su one veoma različite oboleli se susreću sa sličnim problemima. Pre posatvljanja dijagnoze ponekad prođe i nekoliko godina, tokom kojih oni izgube dragocene vreme da započnu sa terapijom. Cilj ovog revijalnog rada je da da uvid u nekoliko retkih bolesti koje se uspešno tretiraju enzimskom supstitucionom terapijom. Istraživanje je sprovedeno pretragom the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane biblioteke, MEDLINE i Pub Me do januara 2018. Fabrijeva bolest je progresivno X vezano nasledno oboljenje poremećaja metabolizma glikosfingolipida usled odsustva ili smanjene aktivnosti lizozomskog enzima α -galaktozidaze. Gošeova bolest se karakteriše nedostatkom ili kisele β -glucozidaze u akumulacijom glukozilceramida u lizozomima tkivnih makrofaga. Akumulacija glukozilceramida je odgovorna za kliničku sliku Gošeove boelsti koju karakteriše hepato, splenomegalija, trombocitopenija i anaemija. MPS I progresivne, nasledne bolesti koje nastaju kako posledica genske mutacije gena za α -L-iduronidazu (IUDA), enzim koji razlaže glicozaminoglikane (GAGs). Pompeova bolest je retko progresivno oboljenje koje dovodi do nesposobnosti i fatalnog neuromišićnog poremećaja koja nastaje kao posledica nedostataka lizozomalnog enzima alfa glukozidaze. Enzimsko testiranje iz suve kapi krvi je ključno za dijagnozu sve prethodno četiri pomenute retke bolesti. Enzimska supstitucionna terapija je jedini efikasna tretman pacijenata sa Fabrijevom bolešću, Gošeovom bolešću, Pompeovom bolešću i MPS I.

Ključne reči: lizozomski enzim, supstitucionna terapija, retke bolesti

Introduction

Rare diseases are those that affect at most one in 2000 persons worldwide. According to the date around 6000-7000 rare diseases have been described until now. (1) 6%-7% (around half of million) of Serbian population suffer from some kind of rare diseases although many of the patients remain undiagnosed.

The main characteristics of rare disease are: 80% of them are genetic, while the rest are caused by viral infections, allergies, or under the influence of environmental factors such as pollutants. They can be also degenerative or proliferative. In 50% of the cases the first symptoms are present at birth or developed in the first years of life. Unfortunately 30% of children with diagnosed rare disease live less than 5 years. (2) For more than 95% of rare

disease there is no treatment. Most commonly rare disease leads to permanent invalidity. Although there are so many differences between rare diseases patients that are affected are facing with the more or less same difficulties. Before a final diagnose they usually spend a few years losing a precious time for the treatment. As they are very uncommon there is both a lack of information on them, as well as physicians who are familiar with the clinical symptoms, diagnosis and treatment. The costs of treatment are very high including very expensive drugs and overall care. The quality of life is usually very impaired with a huge impact on social life. (3) Registries for rare disease are of extremely importance for better understanding of all cases in one population. Registration is a process of collecting and analysing all data of the patients that are affected with the aim to put insight in an exact number of the persons with rare diseases as well as to help experts to calculate incidence of the certain rare disease and distribution according to the age, gender ect. Geographical distribution, environment, age are all factors that can influence rare disease. 350 million of patients suffered from some kind of a rare disease worldwide. (3)
The aim of this review article is to give insight into a several rare diseases that are successfully treated by enzyme replacement therapy (ERT).

Materials and methods

A complete search of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library, MEDLINE and Pub Med up to January 2018 was carried out.

Discussion

Fabry Disease – Progressive, debilitating, life-threatening but under-recognized

Fabry disease (FD) is a progressive, X-linked inherited disorder of glycosphingolipid metabolism due to deficient or absent lysosomal α -galactosidase A activity. FD is pan-ethnic and the reported annual incidence of 1 in 100,000 may underestimate the true prevalence of the disease. Both males and females can be affected. FD is X linked dominant disease. That means that children of affected mothers have 50% chance of inheriting a mutation regardless of gender. All daughters of affected fathers will inherit a mutation. No sons of affected fathers will inherit the mutation. Males usually present with typical clinical signs and symptoms whereas females are usually suffered from less severe disease, but they can be also symptomatic (unusual for X linked disease). Due to the deficit in the gene encoding α -galactosidase A (α -Gal A)^{1, 2} males have deficient or undetectable α -Gal A activity (often <1% residual enzyme activity). This deficient leads to a progressive, multisystem lysosomal accumulation of GL-3. Vascular endothelial and smooth muscle cells, multiple renal cell types, including

podocytes, cardiomyocytes, conduction system cells, neural cells, multiple other cell types such as vascular endothelial and smooth muscle cells, multiple renal cell types can be places for GL-3 accumulation. GL-3 accumulation triggering a cascade towards tissue and organ damages. Two stages of the disease can be distinguished subclinical phase and clinical phase. (4)

Table 1. Early signs and symptoms of Fabry disease

Organ system Sign/Symptom
Nervous system
Acroparesthesias Nerve deafness Heat intolerance Hearing loss, tinnitus
Gastrointestinal tract
Postprandial bloating pain early satiety Difficulty gaining weight
Skin
Hypohidrosis Angiokeratomas
Eyes
Corneal and lenticular opacities Vasculopathy (retina, conjunctiva)
Kidneys
Microalbuminuria Proteinuria Impaired concentration ability Hyperfiltration Increased urinary Gb3 excretion
Heart
Impaired heart rate variability Arrhythmias ECG abnormalities (shortened PR interval) Mild valvular insufficiency

Fabry disease at the pediatric age

Due to no specificity of signs and symptoms it is an extremely difficult to diagnose a disease at paediatric age. Young boys rather than girls can present with early neural damage primarily involves small nerve fibers of the peripheral somatic (5) and autonomic nerve systems (6) with onset of related symptoms generally. (7-10) Two types of pain have been described: episodic crises ("Fabry crises") characterized by agonizing burning pain originating in the extremities and radiating inwards to the limbs and other parts of the body, and chronic pain characterized by burning and tingling paraesthesia. (11) Rheumatoid arthritis, rheumatic fever, Raynaud's disease, systemic lupus erythematosus (SLE) should be consider as differential diagnosis. Due to deposition of Gb3 in autonomic ganglia of bowel and mesenteric vessels FB patients can suffer from gastrointestinal problems such as postprandial pain,

diarrhoea, nausea, and vomiting, that are common, but under-estimated, manifestation of FD. (12,13) Fabry patients can be presented with anorexia and problems with weight gain. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (IBS) is a differential diagnosis. (14) Gb3 accumulation in sweat gland leads to the absence (anhidrosis) or a decreased ability of sweating (15) to sweat (hypohidrosis) (16) with decreased skin impedance (17) is a significant problem for patients and can cause heat (18) and exercise intolerance. (19)

The most common skin presentation is angiokeratoma red-purple, non-blanching skin lesion usually in area from umbilicus to thigh, also often on mucosa membranes.

In a cohort of 35 paediatric patients (15 boys and 20 girls, median age 12,6 years), cornea verticillata was detected in 73% of boys and 70% of girls. Tinnitus may be an early symptom and hearing loss has been reported in children. (20) Chronic fatigue and difficulty gaining weight may also frequently occur, particularly during adolescence. High flow priapism can also be observed in young boys affected with FD. Despite the absence of major organ dysfunction, these symptoms, individually or in combination, may cause significant morbidity limiting the child's physical, school and social performances. (21) Early signs of cardiac and cerebrovascular abnormalities may be present during adolescence in both genders. Signs of involvement of the sinus node and conduction system (e.g. shortened PR interval, arrhythmias, impaired heart rate variability, and mild valvular insufficiency) have been demonstrated. (22) Although rare, evidence of microvascular ischemic brain involvement on magnetic resonance imaging (MRI) may be detectable at young ages. (23) Males are diagnosed at median age of 24 years, and females at median age of 31 years. Diagnosis delay approximately 15 years has been reported. Early recognition of signs and symptoms of FD and identification of patients in an early stage of the disease through family screening are of extremely importance. (24-36)

Kidney involvement

When we are talking about classic type of FD we usually consider kidney type.

While the pathogenesis of kidney failure is almost clearly understood in adults the natural course of Fabry nephropathy in children or adolescent patients is still not explained. It is an extremely rarely that children or adolescents develop clinical signs kidney failure although potentially irreversible changes to glomeruli, interstitial tubules and vascular structures appear before the first appearance of microalbuminuria can be observed in renal biopsy specimens from children. Podocyte foot process effacement has been reported and indicates focal segmental glomerulosclerosis.

A decline in glomerular filtration rate (GFR) is uncommon at paediatric ages but may be seen as early as adolescence (37,38) Studies on renal function in children with FD have mainly been done using estimated creatinine-based GFR.

The widely used original Schwartz formula (39) substantially overestimates GFR with a low accuracy, whereas the new abbreviated Schwartz formula (40) shows relatively good performances with a mean GFR overestimation of 5.3 ml/min/1.73 m², being only slightly superior to the Counahan-Barratt formula. (41) The new abbreviated Schwartz formula should replace the original Schwartz formula in the routine follow-up of children with FD. (42) The current creatinine-based GFR formulas are all hampered by low accuracy in the "creatinine-blind" GFR range. Supplemental measured GFR is, therefore, recommended in patients where changes in GFR have potential impact on important treatment regimens. (42)

Gaucher disease

Gaucher disease is characterized by a deficiency of acid β -glucosidase and accumulation of glucosylceramide within lysosomes of tissue macrophages. The accumulation of glucosylceramide is responsible for the manifestations of Gaucher disease, including hepatomegaly, splenomegaly, thrombocytopenia, and anemia.

Glucosylceramide accumulates in the lysosomes of certain cells, primarily tissue macrophages. (43) Gaucher cells are macrophages—monocytic cells engorged by the presence of the incompletely degraded lipid glucocerebroside in the lysosome. At high magnification, these cells present with a fibrillary type of cytoplasm ("wrinkled tissue paper appearance") and an eccentrically displaced nucleus. Disease associated with a high cellular membrane turnover can sometimes be associated with "pseudo-Gaucher cells." Pseudo-Gaucher cells have been reported in chronic granulomatous leukemia, thalassemia, multiple myeloma, Hodgkin's disease, plasmacytoid lymphomas, and in AIDS in a patient with *Mycobacterium avium* infections. (44,45) Gaucher disease, previously described as having discrete phenotypes, is now recognized to encompass a continuum of clinical findings from a perinatal-lethal form to an asymptomatic form or one that is diagnosed initially in the elderly. Nonetheless, this wide spectrum of clinical findings and broad variability in patient presentation is still described by clinical subtypes, which are useful in determining prognosis and management.

Three clinical types are delineated by the absence (type 1) or presence (types 2 and 3) of primary CNS involvement. Gaucher disease type 1 has been described in various ethnic groups, although it is prevalent among individuals of Ashkenazi Jewish heritage (carrier frequency 1 in 12-15).⁴ Gaucher disease types 2 and 3 are found primarily in non-Jewish individuals; perhaps because the major disease mutation among the Ashkenazi Jewish patients, the N370S gene defect, precludes CNS involvement. The glucocerebroside gene has been mapped to chromosome 1q21. It comprises 11 exons (coding portion of the gene). There are over 300 identified glucocerebroside gene defects (mutations).⁴ The majority of identified mutations

represent single-base substitutions, primarily exonic missense mutations. These mutations result in mRNA instability, and/or a severely truncated protein, or an enzyme with altered activity and/or conformation. Certain mutations, such as N370S and L444P, account for a significant proportion of gene defects among patients. (46,47)

In Europe, the US & Canada, Israel and other European-derived Caucasian populations the most prevalent form is type 1 (non-neuronopathic) disease. Although characterized by the absence of primary neurologic involvement, type 1 disease patients may demonstrate marked hepatosplenomegaly, severe anemia, and thrombocytopenia due to marrow infiltration and splenic sequestration, and may also have disabling bone disease. An early age of onset appears to correlate with more severe presentation of disease. In addition to the typical findings of hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, and bone disease, children with severe involvement may often also show signs of growth and pubertal delay. Fatigue, abdominal distention, and bleeding tendencies are also common complaints. Type 2 Gaucher disease is associated with rapid progression, limited development, and neurodegeneration leading to death usually in the second year of life. In contrast to types 1 and 3, patients do not usually live long enough to develop skeletal manifestations. Gaucher disease type 3 is characterized by wide heterogeneity in presentation. Patients may have onset before 2 years of age. In contrast to type 2 patients, they often have a more slowly progressive course with a life span that can extend into adulthood. Oculomotor apraxia, saccadic initiation failure, and optokinetic nystagmus are frequently noted. Generalized tonic-clonic seizures and progressive myoclonic epilepsy have been observed in some patients. Dementia and ataxia have been observed in the later stages of chronic neurologic disease. It should be noted that the neurologic complications observed in patients with Gaucher disease type 3 develop along with the extra-neurologic problems found in the typical patient with Gaucher disease type 1 (eg, anemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly). Also similar to the findings in Gaucher disease type 1, Gaucher disease type 3 patients with progressive disease may manifest severe bone and lung involvement. In fact, some patients have been initially diagnosed as having Gaucher disease type 1 before onset of the neurologic problems. (48-50) Gaucher disease is an autosomal recessive disorder. "Autosomal recessive" means that a person must inherit 2 defective copies of the gene, one from each parent, to develop the disease. Carriers of a mutation in the GBA gene are asymptomatic for Gaucher disease (due to the fact that they have a working copy of the GBA gene as well). When both parents are carriers of a mutation in GBA, there is a 25% chance with each pregnancy of conceiving a child with Gaucher disease. There is a 50% chance of having a child who is a carrier (like parents), and a 25% chance that the child will be neither a carrier nor affected with the disease. (51)

Mucopolysaccharidosis I

Mucopolysaccharidosis I is an inherited, multi-systemic, life-threatening disease. According to the epidemiological and registry data estimated world-wide incidence: 1:100,000 births. The disease is pan-ethnic but prevalence varies in different populations. The majority of recognized patients have the severe form of the disease called "Hurler" phenotype, but also attenuated "Hurler-Scheie" or "Scheie" phenotypes have been described in some patients with mild to moderate form. MPS is autosomal recessive disease which means that both parents must be carriers of MPS I. If both parents are affected their offspring have 25% chance to have a disease. MPS I characterized the defect in the gene for α -L-iduronidase (IUDA), an enzyme that degrades glycosaminoglycans (GAGs) in lysosomes. The affected patients have less than 1% of normal IUDA activity that leads to progressive, multisystemic accumulation of GAGs (dermatan and heparan sulfates). Clinical presentation and organ involvement varies with phenotype and extent of disease progression. Phenotype specificity: macrocephaly, progressively coarse facial features, macroglossia, corneal clouding, hepatosplenomegaly, inguinal, umbilical hernias, toe walking, abnormal gait, cardiac involvement: cardiomyopathy, valvular disease, Ear, Nose and Throat (ENT): chronic rhinorrhoea, recurrent otitis media, enlarged tonsils and adenoids, obstructive sleep apnoea, hearing loss, respiratory: recurrent lower respiratory tract infections, reactive airways disease, neurodevelopmental: developmental delay, cognitive impairment, hydrocephalus, carpal tunnel syndrome; orthopaedic / musculoskeletal: dysostosis multiplex, lumbar kyphosis, joint contractures. Changes in appearance (facial coarsening) are progressive, and in severe MPS I are often what initially prompts parents to seek medical help. Not all patients have all these characteristics and patients with attenuated MPS I often have normal or only subtly altered appearance. (52)

Pompe disease

Pompe disease is a rare, progressive, debilitating and often fatal neuromuscular disorder resulting from the deficiency of a lysosomal enzyme, acid alpha-glucosidase (GAA). Pompe disease results from mutations leading to deficiency of GAA enzyme activity and progressive lysosomal glycogen accumulation. Glycogen accumulation leads to progressive muscle weakness, loss of respiratory function, and often premature death. Pompe disease is characterized by progressive degeneration of skeletal, respiratory and, in infants, cardiac muscle. Signs and symptoms of the disease may begin anywhere from early infancy through adulthood. Encompasses a single-disease continuum with variable rates of disease progression. Pompe disease is also known as acid maltase deficiency (AMD), glycogen storage disease type II (GSD-II), and glycogenosis type II. (53) Infants with Pompe disease usually present with symptoms within the first months of life, and have a rapidly progressive disease course that is usually fatal by one year of age. They have

little to no detectable enzyme activity (<1%). On the other side children and adults with Pompe disease have a less rapid and more variable disease course, where symptoms may begin anywhere from infancy to adulthood and low to moderate GAA activity (1-30%). (54) The deficiency of GAA results in glycogen accumulation within the lysosomes in virtually all tissues, with profound effects in cardiac, skeletal, and respiratory muscle. (55)

While the exact process by which muscle function is inevitably lost is still unknown, the depiction below illustrates conceptually the progression of disease at the cellular level. Progressive glycogen accumulation causes inflammation, fibrosis, and disruption of contractile elements of muscle. (56) The disease is autosomal recessive inheritance that means both parents must be carriers of GAA gene mutations. Children of affected parents have 25% chance to have Pompe disease. Males and females are equally likely to be affected. (55)

Diagnosis of rare diseases

Enzyme testing on Dried Blood Spots (DBS) is a 1st tier/screening test for all four above mentioned metabolic rare diseases. The test is easily performed and inexpensive. A positive DBS enzyme test requires confirmatory test for definitive diagnosis by evidence of enzyme level in blood (lymphocytes, mixed leukocytes), skin fibroblasts or muscle. The other possibility is genetic testing to identify of specific gene mutation by sequence analysis (usually blood, and can also be performed from the same DBS sample used for first-tier enzyme activity testing). (57,58)

Enzyme replacement therapy

An enzyme replacement therapy is the only effective treatment patients with Fabry disease, Pompe disease, Gaucher disease and MPS I. ERT is usually given intravenous every other week. For some of those diseases like Fabry and Gaucher oral treatment is also available. The treatment usually effective if it starts on time, that is often not a case due late diagnosis. Concerning the safety a majority of concerns are related to infusion associated reaction (IAR) that can be prevented by adequate pre medication.

References

1. www.orpha.net
2. www.globalgenes.org
3. www.norbs.rs
4. Dominique PG, Fabry disease. Germain Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:30. <http://www.ajrd.com/content/5/1/30>
5. Dutsch M, Marthol H, Stemper B, Brys M, Haendl T, Hilz MJ: Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. J Clin Neurophysiol 2002, 19:575-586. PMID: 12488789

6. Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD: Fabry disease: impaired autonomic function. Neurology 1982, 32:498-502.
7. Neufeld EF: Lysosomal storage diseases. Annu Rev Biochem 1991, 60:257-280. DOI: 10.1146/annurev.bi.60.070191.001353
8. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Beck M: Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. Acta Paediatr 2006, 95:86-92. PMID: 16498740
9. Desnick RJ, Brady RO: Fabry disease in childhood. J Pediatr 2004, 144: S20-26. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.01.051
10. Zarate YA, Hopkin RJ: Fabry's disease. Lancet 2008, 372:1427-1435. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61589-5.
11. Charrow J: A 14-year-old boy with pain in hands and feet. Pediatr Ann 2009, 38:190-192. PMID: 19455947
12. Sheth KJ, Werlin SL, Freeman ME, Hodach AE: Gastrointestinal structure and function in Fabry's disease. Am J Gastroenterol 1981, 76:246-251. PMID: 6274188
13. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S: Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2007, 5:1447-1453. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.08.012
14. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM, Strotmann JM, Wilcox WR: Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multiorgan system involvement. Genet Med 2006, 8:539-548. DOI: 10.109701.gim.0000237866.70357.c6
15. Kang WH, Chun SI, Lee S: Generalized anhidrosis associated with Fabry's disease. J Am Acad Dermatol 1987, 17:883-887. PMID: 3119682
16. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, Ramaswami U, Parini R, Sunder-Plassman G, Beck M, Mehta AB: Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry Outcome Survey. Br J Dermatol 2007, 157:331-337. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08002.x
17. Gupta SN, Ries M, Murray GJ, Quirk JM, Brady RO, Lidicker JR, Schiffmann R, Moore DF: Skin-impedance in Fabry Disease: a prospective, controlled, non-randomized clinical study. BMC Neurol 2008, 8:41. DOI: 10.1186/1471-2377-8-41
18. Shelley ED, Shelley WB, Kurczynski TW: Painful fingers, heat intolerance, and telangiectases of the ear: easily ignored childhood signs of Fabry disease. Pediatr Dermatol 1995, 12:215-219. PMID: 7501549.
19. Germain DP: [Fabry's disease (alpha-galactosidase-A deficiency): physiopathology, clinical signs, and genetic aspects]. J Soc Biol 2002, 196:161-173. PMID: 12360745
20. Keilmann A, Hajioff D, Ramaswami U: Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. J Inher Metab Dis 2009, 32:739-744.
21. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, Rosing DR, Robinson C, Schaefer E, Gal A, Dambrosia JM, Garman SC, Brady RO, Schiffmann R: Pediatric Fabry disease. Pediatrics 2005, 115:e344-355. DOI: 10.1542/peds.2004-1678
22. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, Baehner FA, Mengel E, Beck M: Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. Acta Paediatr 2008, 97:463-469. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00700.x
23. Cabrera-Salazar MA, O'Rourke E, Charria-Ortiz G, Barranger JA: Radiological evidence of early cerebral microvascular disease in young children with Fabry disease. J Pediatr 2005, 147:102-105. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.03.004
24. Wilcox et al. Anti- α -galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: Data from the Fabry Registry Mol

- Genet Metab. 2012;105:443-9. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.12.006
25. Warnock et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1042-9. DOI: 10.1093/ndt/gfr420
 26. Patel et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1093-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.018
 27. Wanner et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2220-8. DOI: 10.2215/CJN.04340510
 28. Watt et al. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2010;12:703-1. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181f13a4a
 29. Ortiz et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:769-75. DOI: 10.1093/ndt/gfp554
 30. Waldek et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009;11:790-6. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181bb05bb
 31. Sims et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: Natural history data from the Fabry Registry. *Stroke.* 2009;40:788-94. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.526293
 32. Wilcox et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008;93:112-28. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.09.013
 33. Ortiz et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transpl.* 2008;23:1600-7. DOI: 10.1093/ndt/gfm848
 34. Hopkin et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008;64:550-5. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318183f132
 35. Eng et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis.* 2007;30:184-9. DOI: 10.1007/s10545-007-0521-2
 36. Eng et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ involvement. *Genet Med.* 2006;8:539-48. DOI: 10.109701.gim.0000237866.70357.c6
 37. Tondel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E: Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis* 2008, 51:767-776. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.12.032
 38. Ramaswami U, Najafian B, Schieppati A, Mauer M, Bichet DG: Assessment of renal pathology and dysfunction in children with Fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, 5:365-370. DOI: 10.2215/CJN.08091109
 39. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A: A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976, 58:259-263.
 40. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL: New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20:629-637. DOI: 10.1681/ASN.2008030287
 41. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM: Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976, 51:875-878. PMID: PMC1546071
 42. Tondel C, Ramaswami U, Aakre KM, Wijburg F, Bouwman M, Svarstad E: Monitoring renal function in children with Fabry disease: comparisons of measured and creatinine-based estimated glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25:1507-1513. DOI: 10.1093/ndt/gfp658
 43. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. Grabowski G.A., Petsko G.A., Kolodny E.H. Gaucher Disease. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson K, Mitchell G. Valle D, Beaudet A.L., Vogelstein B, Kinzler K.W., Antonarakis S.E., Ballabio A, Gibson K, Mitchell G eds. OMMBID - The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. New York, NY: McGraw-Hill;2013. <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=474&Sectionid=45374148> Accessed November 30, 2015.
 44. Grabowski G, Gregory P, Kolodny E. Gaucher Disease. In: Shriver C, Beaudet A, Sly W, editors. The online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Diseases. New York, NY: McGraw Hill Companies 2010. p. 3635-68.
 45. Gaucher Cell, Photomicrograph #2: MedlinePlus Medical Encyclopedia Image." U.S National Library of Medicine. U.S. National Library of Medicine, n.d. Web. 25 Nov 2014. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/1451.htm>
 46. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. Gaucher Disease. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson K, Mitchell G. eds. New York, NY: McGraw-Hill;2014.
 47. <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971&Sectionid=62643884> Accessed August 03, 2015.
 48. Mistry P. Genetics and diagnosis of Gaucher disease. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 2012;10:7-9.
 49. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr* 2013;172:447-58. DOI: 10.1007/s00431-012-1771-z
 50. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. Gaucher Disease. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson K, Mitchell G. eds. OMMBID - The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. New York, NY: McGraw-Hill; 2013.
 51. Grabowski G. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008;372:1263-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61522-6
 52. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. Grabowski G.A., Petsko G.A., Kolodny E.H. Gaucher Disease. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson K, Mitchell G. Valle D, Beaudet A.L., Vogelstein B, Kinzler K.W., Antonarakis S.E., Ballabio A, Gibson K, Mitchell G eds. OMMBID - The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. New York, NY: McGraw-Hill; 2013.
 53. Estimates based on MPS I Registry data; **Estimates based on Moore et al. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:24 and MPS I Registry data.
 54. Hirschhorn R, Reuser A.J. Glycogen Storage Disease Type II: Acid. In: Valle D, et al. OMMBID - The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. New York, NY: McGraw-Hill;2013. <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=474&Sectionid=45374135> [Accessed April 2014].
 55. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet.* 2008;11;372(9646):1342-53. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61555-X.
 56. Thurberg BL1, Lynch Maloney C, Vaccaro C, Afonso K, Tsai AC, Bossen E, Kishnani PS, O'Callaghan M. Characterization

- of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Lab Invest.* 2006 Dec;86(12):1208-20. DOI: 10.1038/labinvest.3700484
57. Kishnani PS et al. Pompe Disease: Diagnosis and Management Guidelines. *Genetics in Medicine*, 2006; 8(5) 267j-288. DOI: 10.109701.gim.0000218152.87434.f3
58. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM). Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2009;40(1):149-160.
59. Winchester B, Bali D, Bodamer OA, et al; for Pompe Disease Diagnostic Working Group. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab.* 2008;93(3):275-281.

Primljeno/Received: 25.03.2018.

Prihvaćeno/Accepted: 01.04.2018.

Correspondance to:

Ivana Filipović MD. PhD

Medical Advisor SGZ Serbia, Macedonia, Montenegro

BLUE CENTER Španskih boraca 3; 11070 Belgrade, Serbia

mob: +381 63 512678; tel; +381 11 44 22 910;

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

The influence of exposure to environmental tobacco smoke on the prevalence of allergic disease symptoms in children

Uticaj izloženosti duvanskom dimu na prevalenciju simptoma alergijskih oboljenja kod dece

Sanela Domuz Vujnović¹, Adrijana Domuz², Gordana Radujković-Bukara³

¹ School of applied medical sciences Prijedor, Prijedor, Republic of Srpska

² Paediatrics Department, Primary health center Srbac, Srbac, Republic of Srpska

³ Paediatric Clinic, University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Banja Luka, Republic of Srpska

Summary **Introduction:** Prenatal and postnatal smoke exposure is generally considered to be a strong risk factor for the development of respiratory symptoms and asthma, particularly in early life. The children exposed to environmental tobacco smoke had statistically significant higher prevalence of symptoms of allergic diseases. **Objective:** The aim of this study was to determine the influence of environmental tobacco smoke exposure on the prevalence of allergic diseases symptoms in children aged 6 to 15 years in Republic of Srpska. **Methods:** Our study was conducted as a cross-sectional study and included 3,000 children aged 6 to 15 years from 13 primary schools in Republic of Srpska. The allergic diseases symptoms and environmental tobacco smoke exposures were assessed by questionnaire, which was completed by the parents. **Results:** Maternal smoking during pregnancy was reported by 9,2% participants. Children were classified into two groups according to smoking status of householders: none (54,8%), and > 1 (45,2%). Children were not exposed to environmental tobacco smoke (62,9%) or they spent a short time in these rooms (< 1 hour 17,4%; 1-5 hours 14,4%; > 5 hours 5,3%) in our study. Children exposed to environmental tobacco smoke were reported a higher prevalence of wheezing (9,5%), allergic rhinitis (28,0%) and eczema (6,9%) than unexposed children (7,7%, 21,4% and 3,9%, respectively). **Conclusion:** In summary, our results support the need for public policy to protect children from environmental tobacco smoke exposure in their environment. Additional studies are needed to clarify the association between environmental tobacco smoke exposure and childhood allergic diseases.

Key words: asthma, rhinitis, eczema, prevalence, tobacco smoke, children

Sažetak **Uvod:** Prenatalna i postnatalna izloženost duvanskom dimu generalno se smatra važnim faktorom rizika za razvoj respiratornih simptoma i astme, naročito u ranoj životnoj dobi. Deca izložena duvanskom dimu imaju statistički značajno veću prevalenciju simptoma alergijskih bolesti. **Cilj rada:** Cilj ove studije bio je utvrditi uticaj izloženosti duvanskom dimu u životnoj sredini na prevalenciju simptoma alergijskih bolesti kod dece u dobi od 6 do 15 godina u Republici Srpskoj. **Metode rada:** Naša studija provedena je kao studija preseka i obuhvatila je 3.000 dece uzrasta od 6 do 15 godina iz 13 osnovnih škola u Republici Srpskoj. Simptomi alergijskih bolesti i izloženost duvanskom dimu u životnoj sredini su procenjivani upitnikom, koji su popunjavali roditelji. **Rezultati:** Pušenje tokom trudnoće prijavilo je 9,2% učesnika. Deca su klasifikovana u dve grupe prema statusu pušenja ukućana: ni jedan (54,8%) i >1 (45,2%). Deca nisu bila izložena duvanskom dimu (62,9%) ili su u ovim prostorijama provodila kratko vreme (<1 sata 17,4%, 1-5 sati 14,4%, >5 sati 5,3%). Kod dece koja su bila izložena duvanskom dimu zabeležena je veća učestalost vizinga (9,5%), alergijskog rinitisa (28,0%) i ekcema (6,9%) od neizložene dece (7,7%, 21,4% i 3,9%, redom). **Zaključak:** Ukratko, naši rezultati podržavaju potrebu za javnom politikom sa ciljem zaštite dece od izloženosti duvanskom dimu u njihovom okruženju. Potrebne su dodatne studije kako bi se razjasnila povezanost između izloženosti duvanskom dimu i alergijskih bolesti u detinjstvu.

Ključne reči: astma, alergijski rinitis, ekcem, prevalencija, duvanski dim, deca

Introduction

Exposure to environmental tobacco smoke (ETS) is common in children and causes substantial morbidity (1). Prenatal and postnatal smoke exposure is generally considered to be a strong risk factor for the development of respiratory symptoms, allergic diseases and asthma,

particularly in early life (2). An ecological analysis of ISAAC Phase I data from 463 801 children aged 13–14 years in 155 countries and in 257 800 children aged 6–7 years in 91 centres in 38 countries, found an association between several factors including smoking by women during

pregnancy and the prevalence of symptom of three conditions in children (asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema) (3). This is in agreement with the majority of published studies, which observe a clear damaging effect of parental smoking on the respiratory health of their children (4,5). The present results support the hypothesis that besides postnatal secondhand smoke exposure, intrauterine effects of maternal smoking contribute to the risk of wheezing in children (6).

Children are particularly vulnerable to exposure and are likely to suffer from both short- and long-term adverse consequences after early life tobacco smoke exposure (7). As they typically have little to no control over their environment, unlike adults, children have limited options for avoiding exposure to secondhand smoke and are unable to reduce the quantity of products inhaled (8). The World Health Organization estimates that approximately half of the children in the world are exposed to ETS, mostly in their homes (1). However, given how prevalent smoking is in some countries, ETS exposure is an important contributor to the burden of asthma and allergies in children in those countries (9).

The Aims

The aim of this study was to determine the influence of environmental tobacco smoke exposure on the prevalence of allergic diseases symptoms in children aged 6 to 15 years in Republic of Srpska.

Methodology

Our study conducted as a cross-sectional study and included 3,000 children aged 6 to 15 years from 13 primary schools in Republic of Srpska. Criteria for child's exclusion from the study were the age of the child under 6 years and above 15 years, the diagnosis of chronic respiratory disease (bronchopulmonary dysplasia, bronchiectasis, primary ciliary dyskinesia or cystic fibrosis). The study included children whose parents signed informed consent for this study. The agreements for visiting the schools were obtained by the Ministry of Education and Culture of Republic of Srpska and directors of the involved primary schools before the start of the study. The envelopes with written questionnaires distributed in schools in June 2014 in Banja Luka, Trebinje, Gacko and Bileca. In Bijeljina, Pale and Han Pijesak the questionnaire distributed in October 2014. We again visited all participating schools after 4 weeks, after they collected envelopes with filled questionnaires.

In our study, we use a questionnaire of the International Institute for Asthma and Allergy in Children (ISAAC). These questionnaires are designed for the multi-center studies concerning the prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in children. In our study, all the questionnaires completed by parents/guardians because the envelopes with a questionnaire and informed consent submitted

together. Also parents/guardians signed the consent to participate in the study for their child.

We organized the lectures for teachers about the topic of the research and allergic diseases in children at the beginning of the study process. During lectures, teachers were able to ask all the questions about any doubts and uncertainties related to the research or their participation in the study. Each teacher gets the ten envelopes with a questionnaire and informed consent which they distributed to the children who are randomly enrolled in this study. Document Information for parents/guardians contained all the necessary information about the research. In any time during this study parents had the opportunity to ask any additional question to the main researcher either by the phone or by the e-mail. The main researcher named one person in every included school as the contact person to collect all the returned envelopes with the completed questionnaires.

The prevalence of asthma was defined by a positive response to the question about occurrences of the wheezing in the last 12 months according to the ISAAC methodology. The prevalence of diagnosed asthma from a doctor was defined as a positive responses to the question "does your child ever had asthma".

The prevalence of allergic rhinitis was defined by a positive response to the question about the presence of the sneezing, runny or blocked nose accompanied with itchy-watery eyes in the last 12 months. The presence of eczema in children in the last 12 months was defined by a positive response to the question about the presence of an itchy rash affected any of the following places: the folds of the elbows, behind the knees, in front of the ankles, under the buttocks, or around the neck, ears or eyes. Children with a positive response to the question "have you ever" had hayfever or eczema are grouped as children with the diagnosis of these diseases by a doctor. Maternal smoking habits during pregnancy were classified as no or yes. The daily ETS exposure was classified as none, less than 1 hour, 1 to 5 hours and more than 5 hours. Children were grouped as "none" and "more than one" according the number of household smokers. The descriptive statistic is used to summarize data as frequencies and percentages. The prevalence of allergic diseases is calculated as the ratio of the number of positive responses and the total number of analyzed subjects. Using Pearson's chi-square test, we analyzed the relationships between independent variables and the prevalence of allergic diseases. The criterion for statistical significance was $p < 0.05$. All statistical analyzes were performed using the statistical software package IBM SPSS Statistics 23.

This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects/patients were approved by the Ethical Review Board, Public Health Institute, Republic of Srpska and the Commission for the ethics of clinical trials involving human, Faculty of medicine, University of Novi Sad. Written informed consent was obtained from all subjects.

Results

The study was included 1975 children aged between 6 and 15. The overall response rate of study was 77,4%. Of all children included in the study 47,3% were boys and 52,7% girls. The average age of the children was 10,2 years (SD = 2,4). The prevalence of allergic diseases according to the gender and age groups was shown by Charts 1 and 2. Maternal smoking during pregnancy was reported by 9,2% participants. Children were classified into two groups according to smoking status of householders: none (54,8%), and > 1 (45,2%). Children were not exposed to ETS (62,9%) or they spent a short time in these rooms (< 1 hour 17,4%; 1-5 hours 14,4%; > 5 hours 5,3%) in our study. Children exposed to ETS were reported a higher prevalence of wheezing (9,5%), allergic rhinitis (28,0%) and eczema (6,9%) than unexposed children (7,7%, 21,4% and 3,9%, respectively) (Table 1). The difference for allergic rhinitis and eczema was statistically significant. The prevalence of wheezing (13,4%), allergic rhinitis (27,4%) and eczema (5,0%) was higher among children exposed in utero to maternal smoking than unexposed children (7,5%, 23,1% and 5,1%, respectively). But these difference was statistically significant only for wheezing in past 12 months. Children who lived with smokers had statistically significant higher prevalence of wheezing (9,6%), allergic rhinitis (26,4%) and eczema (6,9%) than children which household members were not smokers (6,7%, 21,2% and 3,5%, respectively). The association between ETS exposure, maternal smoking during pregnancy, number of household smokers and occurrence of allergic diseases was shown in Table 1.

Daily exposure to environmental tobacco smoke was associated with an elevated risk for the occurrence of allergic diseases (Table 2).

Figure 1. The prevalence of allergic diseases by age groups
Grafikon 1. Prevalencija alergijskih bolesti prema starosnim grupama

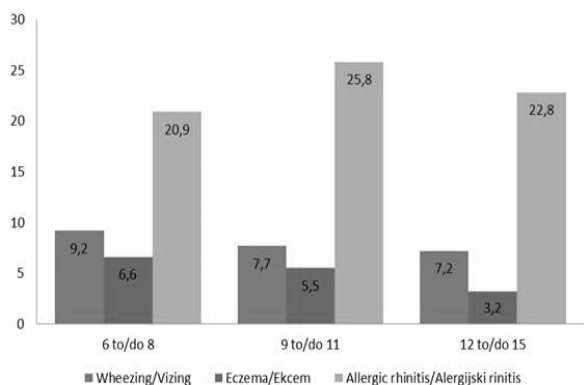
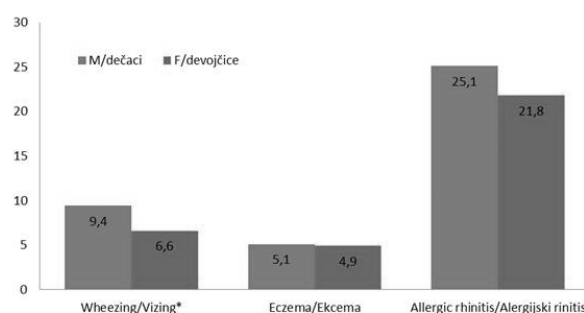


Figure 2. The prevalence of allergic diseases by gender
Grafikon 2. Prevalencija alergijskih bolesti prema polu



* $p < 0.05$

Table 1. Association between tobacco smoke exposure with asthma, allergic rhinitis and eczema

Tabela 1. Povezanost izloženosti duvanskom dimu sa astmom, alergijskim rinitisom i ekcemom

	Asthma/Astma		Allergic rhinitis/ Alergijski rinitis		Eczema/Ekcem		
	Wheezing in past 12 months/ Vizing u poslednjih 12 meseci	Diagnosed asthma/ Dijagnoza astme	Dry cough at night/ Suv kašalj noću	Allergic rhinitis in past 12 months/ Alergijski rinitis u poslednjih 12 meseci	Diagnosed allergic rhinitis/ Dijagnoza alergijskog rinitisa	Typical localization/ Tipična lokalizacija	Diagnosed eczema/ Dijagnoza ekcema
No. smokers in household/ Br. ukućana pušača	$p=0,019$	$p=0,093$	$p=0,250$	$p=0,007$	$p=0,072$	$p=0,001$	$p=0,265$
none/ni jedan	6,7%	2,9%	14,1%	21,2%	17,8%	3,5%	13,7%
> 1	9,6%	4,3%	15,9%	26,4%	21,0%	6,9%	15,5%
Daily ETS exposure/ Dnevna izloženost duvanskom dimu	$p=0,168$	$p=0,757$	$p=0,572$	$p=0,001$	$p=0,139$	$p=0,004$	$p=0,272$
yes/da	9,5%	3,5%	15,9%	28,0%	21,4%	6,9%	15,7%
no/ne	7,7%	3,8%	14,9%	21,4%	18,6%	3,9%	13,8%
Maternal smoking during pregnancy/ Pušenje majke tokom trudnoće	$p=0,012$	$p=0,014$	$p=0,283$	$p=0,438$	$p=0,292$	$p=0,636$	$p=0,188$
no/ne	7,5%	3,2%	14,6%	23,1%	19,1%	5,1%	14,2%
yes/da	13,4%	7,3%	18,4%	27,4%	22,3%	5,0%	17,9%

Table 2. Association between daily environmental tobacco smoke exposure with asthma, allergic rhinitis and eczema
Tabela 2. Povezanost dnevne izloženosti duvanskom dimu sa astmom, alergijskim rinitisom i ekcemom

	Asthma	Allergic rhinitis	Eczema
	Wheezing in past 12 months/ Vizing u poslednjih 12 meseci	Allergic rhinitis in past 12 months/ Alergijski rinitis u poslednjih 12 meseci	Typical localization/ Tipična lokalizacija
Daily ETS exposure/ Dnevna izloženost	$p=0,042$	$p=0,013$	$p=0,003$
none/nema	7,7%	21,5%	3,9%
< 1 h	8,2%	30,1%	6,3%
1 - 5 h	9,9%	21,2%	6,1%
> 5 h	13,3%	31,6%	11,2%

Discussion

Studies have shown that the large number of children are still exposed to secondhand tobacco smoke in their environment (about 44%) (10). Results of our study also showed that a large number of children (37,1%) was exposed to environmental tobacco smoke. The true prevalence of home ETS is likely higher than reported, because parents' response can be a reason for underestimated true exposure (11). Smoking by younger participants (6-10 years) is unlikely, by it is more likely in the elder participants (13-15 years). About 14% of children aged 13 to 15 are active smokers worldwide, reaching a prevalence of 40% in some countries (8). Nearly 25% of the children have smoked their first cigarette before the age of 10 years (8,12). Certainly, the lack of our study is the collection of data on exposure to tobacco smoke by the participants themselves.

The children exposed to ETS had statistically significantly higher prevalence of wheezing in our study (8,2 – 13,3%) than unexposed children (7,7%). In our study children who spent more than 5 hours in the smoking room had statistically significantly higher prevalence of wheezing in the past 12 months. The results of the Gonzalez-Barcala study also show that the prevalence of asthma symptoms increases with the exposure to parental smoking (4). The results of studies that investigated the effect of ETS on the prevalence of asthma or wheezing are certainly more uniform than studies that investigated the effect of ETS on the prevalence of rhinitis or eczema. In our study, exposure to ETS was statistically significantly influenced on the prevalence of rhinitis and eczema symptoms. Children who did not stay in a smoking room had statistically significantly lower prevalence of symptoms of rhinitis (21,5%) and eczema (3,9%) compared to children who stayed longer than 5 hours in those rooms (31,6 % and 11,2% respectively). Passive smoking was associated with an increased risk for eczema and rhinitis in study by Saulyte et al (8). Graif et al reported a dose-response association between smoking and atopic eczema compared to those not smoking (13). Numerous studies did not observe any association between eczema or rhinitis and ETS exposure (14,15). Association between ETS and symptoms of rhinitis did not reach statistical significance in study by Mitchell et al (9).

The prevalence of mothers smoking during pregnancy was 9,2% in our study. The number of mothers smoking during pregnancy does not significantly deviate from the results of the available epidemiological studies (16,17). Maternal smoking in utero was reported in 12,7% of families in study by Thacher et al (18). Smoking during pregnancy statistically significantly influenced the wheezing prevalence and asthma diagnosis in children in our study. Gilliland et al also found relation between tobacco smoke exposure in utero with asthma diagnosis and wheezing in children (16). The results of epidemiological studies indicate that children of mothers who were smoking during pregnancy have

significantly higher prevalence of wheezing and asthma diagnosis during childhood (19,20,21). Australian study reported an elevated risk for asthma associated with maternal smoking during pregnancy (22). Studies suggest that mothers smoking during pregnancy affects the lung development, decreasing pulmonary function and increased the bronchial hyperresponsiveness in children (1,20,21). Evidence of the effects of in utero exposure to maternal smoking on rhinitis and eczema is inconsistent. In our study, the influence of the smoking during pregnancy on the prevalence of rhinitis or eczema was not statistically significant. The same results were shown in study by Thacher et al (18). Results of their study indicated an elevated risk for rhinitis primarily related to postnatal ETS exposure (18). However, the ISAAC study reported an elevated risk of rhinitis in children aged 9-11 years who had been exposed to in utero maternal smoking (23). Yi et al found eczema to be highly correlated with in utero exposure to maternal smoking (24).

Some limitations of this study deserve to be mentioned. The allergic diseases symptoms and ETS exposures were assessed by questionnaire, which was completed by the parents. The limitation was also absence of data on smoking by the participants themselves. Regarding ETS exposure, parents may underreport smoking habits, especially in the context of children's exposure, because of the known negative effects of tobacco smoke. It might lead to some exposure misclassification but is unlikely to result in any systematic bias. Selection bias is also unlikely as the response rate from centers included in these analyses was high. The strength of our study is mainly the use of a validated ISAAC questionnaire and the large sample of randomly selected children and adolescents included in the study.

In summary, our results support the need for public policy to protect children from ETS exposure in their environment in which they are likely to have little control. Also, this study provided that additional studies are needed to clarify the association between ETS exposure and childhood allergic diseases.

References

1. Tsai CH, Huang JH, Hwang BF, Lee YL. Household environmental tobacco smoke and risks of asthma, wheeze and bronchitic symptoms among children in Taiwan. *Respir Res.* 2010;11:11. DOI: 10.1186/1465-9921-11-11. PMID:20113468.
2. Dotterud CK, Storrø O, Simpson MR, Johnsen R, Øien T. The impact of pre- and postnatal exposures on allergy related diseases in childhood: a controlled multicentre intervention study in primary healthcare. *BMC Public Health.* 2013;13:123. DOI: 10.1186/1471-2458-13-123. PMID:23394141.
3. Asher M, Stewart A, Mallol J, Montefort S, Lai CK, Ait-Khaled N, et al. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analysis of ISAAC Phase One. *Respir*

- Res 2010;11:8. DOI: 10.1186/1465-9921-11-8. PMID:20092649.
4. Gonzalez-Barcala FJ, Pertega S, Sampedro M, Lastres JS, Gonzalez MA, Bamonde L, et al. Impact of parental smoking on childhood asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(3):294-9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.11.001. PMID:23684453.
 5. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Pruss-Ustun A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011;377:139-46.
 6. Duijts L, Jaddoe VVW, van der Valk RJP, Henderson JA, Hofman A, Raat H, et al. Fetal exposure to maternal and paternal smoking and the risk of wheezing in preschool children: the Generation R Study. *Chest*. 2012 Apr;141(4):876-885. DOI: 10.1378/chest.11.0112. PMID:21960695.
 7. Ciaccio CE, Gentile D. Effects of tobacco smoke exposure in childhood on atopic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(6):687-92. DOI: 10.1007/s11882-013-0389-1. PMID:24057650.
 8. Saulyte J, Regueira C, Montes-Martínez A, Khudyakov P, Takkouche B. Active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(3):e1001611. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001611. PMID:24618794.
 9. Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J, ISAAC Phase Three Study Group. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax*. 2012;67(11):941-9. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200901. PMID:22693180.
 10. Quinto KB, Kit BK, Lukacs SL, Akinbami LJ. Environmental tobacco smoke exposure in children aged 3–19 years with and without asthma in the United States, 1999–2010. *NCHS data brief*. 2013;126:1-8. PMID:24152420.
 11. 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 Asthma Proc*. 2014;35(6):462-6. DOI: 10.2500/aap.2014.35.3788. PMID:25584913.
 12. Shirinde J, Wichmann J, Vayi K. Environmental tobacco smoke and the risk of eczema symptoms among school children in South Africa: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2015;5(8):e008234. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008234. PMID:26310401.
 13. Graif Y, German L, Ifrah A, Livne I, Shohat T. Dose-response association between smoking and atopic eczema: results from a large cross-sectional study in adolescents. *Dermatology*. 2013;226(3):195-9. DOI: 10.1159/000348333. PMID:23711459.
 14. Fedortsiv O, Brozek G, Luchyshyn N, et al. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in the Ternopil region of Ukraine - results of BUPSA study. *Adv Med Sci*. 2012;57:282–9. DOI: 10.2478/v10039-012-0034-6. PMID:23333894.
 15. Ciaccio CE, DiDonna AC, Kennedy K, et al. Association of tobacco smoke exposure and atopic sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:387–90. DOI: 10.1016/j.anai.2013.07.023. PMID:24125146.
 16. Gilliland FD, Li Y-F, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(2):429-36. DOI: 10.1164/ajrccm.163.2.2006009. PMID:11179118
 17. Tong VT, Dietz PM, Morrow B, D'Angelo DV, Farr SL, Rockhill KM, et al. Trends in smoking before, during, and after pregnancy—Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, United States, 40 sites, 2000–2010. *MMWR Surveill Summ*. 2013;62(6):1-19. PMID:24196750
 18. Thacher JD, Gruzjeva O, Pershagen G, Neuman Å, Wickman M, Kull I, et al. Pre- and postnatal exposure to parental smoking and allergic disease through adolescence. *Pediatrics*. 2014;134(3):428-34. DOI: 10.1542/peds.2014-0427. PMID:25136039.
 19. Lee S, Lam T, Leung T, Wong W, Schooling M, Leung G, et al. Foetal exposure to maternal passive smoking is associated with childhood asthma, allergic rhinitis, and eczema. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:542983. DOI:10.1100/2012/542983. PMID:22927783.
 20. Wijga AH, Kerkhof M, Gehring U, de Jongste JC, Postma DS, Aalberse RC, et al. Cohort profile: the prevention and incidence of asthma and mite allergy (PIAMA) birth cohort. *International journal of epidemiology*. 2014;43(2):527-35. DOI:10.1093/ije/dys231. PMID:23315435.
 21. Wu P. Maternal smoking during pregnancy and its effect on childhood asthma: understanding the puzzle. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(10):941-2. DOI:10.1164/rccm.201209-1618ED. PMID:23155212.
 22. Hollams EM, de Klerk NH, Holt PG, Sly PD. Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(4):401–407. DOI:10.1164/rccm.201302-0323OC. PMID:24251622.
 23. Civelek E, Yavuz ST, Boz AB, Orhan F, Yuksel H, Uner A, et al. Epidemiology and burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in 9- to 11-year-old children. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(5):364–370. DOI:10.2500/ajra.2010.24.3484. PMID:20579411.
 24. Yi O, Kwon JH, Kim H, Ha M, Hong SJ, Hong YC, et al. Effect of environmental tobacco smoke on atopic dermatitis among children in Korea. *Environ Res*. 2012;113:40–5. DOI:10.1016/j.envres.2011.12.012. PMID:22264877.

Primljeno/Received: 12.03.2018.

Prihvaćeno/Accepted: 28.03.2018.

Correspondance to:

Dr sci. med. Sanela Domuz Vujnović
78 000 Banja Luka, dr Đorđa Bukinca 41
Tel. +387 65 544 119
e-mail: drdomuz@gmail.com

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

Lečenje simptoma i prevencija respiratornih infekcija kod dece dijetetskim suplementom – efikasnost i kvalitet života

Treatment of symptoms and prevention of respiratory infection in children with dietary supplement – efficiency and quality of life

Andreja Prijic¹, Olivera Ostojic¹, Jasmina Jocić-Stojanovic¹, Zorica Živkovic^{1,3}, Vesna Vekovic¹, Davor Korčok², Anita Agić²

¹ KBC "Dr Dragiša Mišović-Dedinje", Bolnica za dečje plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd, Srbija

² Abela Pharm, Beograd, Srbija

³ Farmaceutski fakultet Novi Sad, Univerzitet Privredna Akademija u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Sadržaj Uvod. U zimskom periodu velika je zastupljenost respiratornih infekcija virusnog i bakterijskog porekla kod dece. Fitoterapija, koja predstavlja kombinaciju biljnih preparata, ima ulogu u lečenju pored standardne terapije. Cilj našeg istraživanja je procena kvaliteta života kod roditelja i efikasnost dece sa respiratornim infekcijama koji su koristili PropoMucil[®] sirup.

Metod rada: Istraživanje je sprovedeno u Dečjoj bolnici za plućne bolesti i tuberkulozu KBC "Dr. D. Mišović - Dedinje" od decembra 2016. do februara 2017. godine. Istraživanje je učinjeno pomoću upitnika koji je popunjen na osnovu odgovora roditelja dece sa kašljem. Upitnik se sastojao od tri dela. Prvi deo upitnika se odnosio na demografske podatke, drugi deo upitnika se odnosio na karakteristike kašlja, a treći deo se odnosio na kvalitet života roditelja dece koji imaju kašalj.

Rezultati. U istraživanju je učestvovalo 75 dece koja su prema uzrastu podeljena u dve grupe, grupa predškolskog uzrasta (grupa A) i grupa školskog uzrasta (grupa B). Prema polu deca nisu imala statistički značajnu razliku. Statistički značajna razlika je bila između grupa u odnosu na uzrast kada su krenuli u kolektiv. U grupi A registrovan je veći broj respiratornih infekcija koje traju duže od dve godine u odnosu na grupu B. U grupi A kašalj nije remetio decu u obavljanju dnevnih aktivnosti (77,6%). U grupi B 57,7% slučajeva kašalj je remetio obavljanje dnevne aktivnosti i taj broj je smanjen za 11,5% posle primene terapije. Takođe, u grupi B 15,4% više dece nije imalo noćne simptome nakon primene sirupa. Na kontrolnom pregledu uočena je razlika u pogledu redovnog uzimanja sirupa, grupa A je uzimala sirup (59,2%), dok je grupa B uzimala sirup u znatno većem procentu (92,3%). U pogledu kvaliteta života u porodici sa detetom koja imaju kašalj nije uočena statistički značajna razlika.

Zaključak. Fitoterapija zauzima značajno mesto u prevenciji i lečenju bolesti sa visokom stopom učestalosti. Naše istraživanje je potvrdilo da je PropoMucil[®] sirup za decu efikasan i bezbedan za primenu u svim životnim dobnim grupama, i značajno popravља kvalitet života kako deteta, tako i roditelja.

Gljučne reči: deca, respiratorne infekcije, kašalj, PropoMucil[®]

Summary **Introduction.** In the winter period, the presence of respiratory infections of viral and bacterial origin in children is high. Phytotherapy, which is a combination of herbal preparations, has a role in the treatment of standard therapy. The aim of our research is to assess the quality of life of parents and the efficiency of PropoMucil[®] syrup used by children with respiratory infections.

Patients and Method: The research was conducted in University Hospital Center „Dr Dragiša Mišović“, Dedinje - Children's Lung Disease and TB in a period from December 2016. to February 2017. The research was done using a questionnaire that was filled based on the response of the parents of children with cough. The questionnaire consisted of three parts. The first part of questionnaire was related to demographic data, second part was related to the characteristics of cough and the third part was related to the quality of life of parents of children with cough.

Results. The study included 75 children who, according to age, were divided in two groups, group of pre-school age (group A) and group of school age (group B). By gender, they did not have a statistically significant difference. A statistically significant difference was between groups relative to their age when they went to the collective. Group A had a higher number of respiratory infections lasting more than two years in regard to Group B. In group A, cough didn't disturb children in daily activities (77,6%). In group B, 57,7% of cases of cough disrupted daily activity, but this number was reduced by 11,5% after the treatment. Also, in group B, 15,4% more children didn't have night symptoms after the application of syrup. The control examination showed difference in compliance, group A was taking syrup (59,2%), while group B took syrup in a significantly higher percentage (92,3%). Regarding to the quality of life in the family with child with the cough, a statistically significant difference wasn't noticed.

Conclusion. Phytotherapy takes important place in the prevention and treatment in high frequency diseases. Our research confirmed that PropoMucil[®] syrup for children is efficient and safe for use in all age groups, and significantly improves quality of life both children and parents.

Key words: cough, children, PropoMucil[®] syrup

Uvod

Najznačajnije akutne respiratorne infekcije (ARI) gornjih disajnih puteva su prehlada, akutni otitis i rinosinusitis, a donjih disajnih puteva bronhitis i upala pluća. Akutne respiratorne infekcije su glavni uzrok pedijatrijskog morbiditeta u zemljama u razvoju i obuhvataju 1/3 oboljevanja kod dece uzrasta 1-5 godina (1). Uzročnici ARI kod dece su analizirani velikom multicentričnom studijom u SAD-u (3). U ovoj studiji dijagnostički testovi su otkrili 81% uzročnika, od čega je virusni uzročnik bio zastupljen kod 73% obolele dece, a bakterijski uzročnik kod 15% obolelih (3). Respiratorni sincicijalni virus (RSV) je najčešći uzročnik ARI kod dece mlađe od 2. godine života i odgovoran je za 28% oboljenja, kao i akutnog pogoršanja i ponovne hospitalizacije kod dece sa bronhopulmonalnom displazijom (3). Rinovirusi uzrokuju 27% upala pluća kod dece. Humani metapneumovirus, adenovirus, virus parainfluence i koronavirus čine 1/3 uzročnika (3). Od bakterijskih uzročnika u školskom uzrastu najzastupljenija je *Mycoplasma pneumoniae* koja uzrokuje 15% upala pluća. Drugi zastupljeniji bakterijski uzročnik u uzrastu do pete godine je *Streptococcus pneumoniae*, koji izaziva upale ušiju i upale pluća. Povećanjem godina života dece, smanjuje se učestalost upala pluća (2).

Jedan od glavnih simptoma ARI kod dece je kašalj. Poznato je da svaki roditelj daje detetu neki od više puta dnevno proizvoda za izbacivanje sekreta. Kašalj predstavlja odbrambeni mehanizam organizma pomoću koga se sekret (mukus) ili strane partikule (prašina, pušački dim i drugo) izbacuju iz disajnih organa. Na početku infekcije, najčešće se kod dece javlja suvi ili neproduktivni kašalj, koji prelazi u produktivni kašalj. Kašalj koji je neefikasan može biti uzrokovan veoma gustim sekretom u disajnim putevima, nedovoljno izraženim refleksom kašlja, dubokim disanjem, ograničenom bronhijalnom prohodnošću i drugim (4,5).

Fitoterapija (terapija biljem) je imala značajno mesto kroz istoriju u pokušajima prevencije i lečenja ARI. Prvi pisani podatak o lečenju biljem nađen je na asirsim glinenim tablicama (2000. pne) i u Egiptu na Erbes papirusu (1550 pne). Hipokrat, Galen i Paracel govore o lekovitim svojstvima bilja. Tradicionalna medicina, koja koristi lekovito bilje, na osnovu dugogodišnjih iskustva permanentno ukazuje na nova farmakodinamska dejstva lekovitog bilja (6). Fitoterapija, koja predstavlja kombinaciju biljnih preparata, ima ulogu u lečenju pored standardne terapije.

Cilj našeg istraživanja je procena kvaliteta života kod roditelja, kao i efikasnost i bezbednost PropoMucil® sirupa kod dece sa akutnim respiratornim infekcijama.

Metodologija

Studija je rađena u periodu od decembra 2016. godine do februara 2017. godine u Dečjoj bolnici za plućne bolesti i tuberkulozu KBC "Dr. Dragiša Mišović - Dedinje". Istraživanjem je obuhvaćeno 75. dece koja su prema uzrastu podeljena u dve grupe, grupa predškolskog uzrasta (grupa A) i grupa školskog uzrasta (grupa B).

Pomoću upitnika prikupljeni su podaci koji su bili podeljeni u tri dela. Prvi deo upitnika obuhvatio je demografske podatke (uzrast, pol, boravak u kolektivu, broj epizoda kašlja, upotreba antibiotika u poslednjih mesec dana, broj respiratornih infekcija, da li dete ima alergije). Drugi deo upitnika odnosio se na dužinu trajanja simptoma (kašalj – interval trajanja, uticaj na kvalitet života deteta, kao i ukus i bezbednost primene sirupa). Treća grupa pitanja odnosila se na pitanja o kvalitetu života roditelja kod dece koja imaju kašalj. Deca sa ARI su koristila PropoMucil® sirup za decu (kombinacija prečišćenog 20% suvog ekstrakta propolisa standardizovanog na 12% ukupnih polifenola (217 mg/12 ml)) uz dodatak N-acetilcisteina (50 mg/12 ml), meda, ekstrakta belog sleza i šipurka, proizvođača Abela Pharm, Beograd, Srbija) dva puta dnevno u preporučenoj terapijskoj dozi u toku 7-10 dana.

Na kontrolnom pregledu popunjen je drugi deo upitnika o kašlju i zabeležena su iskustva i mišljenja roditelja o efikasnosti i bezbednosti sirupa, kao i kvalitetu života.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta ove ustanove. Za statističku obradu dobijenih podataka korišćen je statistički program (SPSS 17.0 Inc., Chicago, IL, USA). Za opisivanje atributivna obeležja posmatranja ispitivanih grupa korišćeni su procenti, za numeričke mere centralne tendencije i mere varijabiliteta, dok je za poređenje podataka u dva vremena (prvi i kontrolni pregled) korišćena je jednofaktorska analiza sa ponovljenim merenjem (ANOVA). Rezultati su prikazani tabelarno.

Rezultati

U istraživanju je učestvovalo ukupno 75. dece, koja su prema starosnom dobu podeljeni u dve grupe: **grupu A** činilo je 49. dece predškolskog uzrasta (25 muškog pola i 24 ženskog pola, prosečne starosti $4,69 \pm 0,85$ godina), dok je **grupu B** činilo 26. dece školskog uzrasta (11 muškog i 15 ženskog pola, prosečne starosti $8,00 \pm 1,75$ godina). Distribucija dece obe grupe, prema polu i starosnom dobu prikazana je u tabeli 1.

Tabela 1. Distribucija ispitanika prema polu i starosti
Table 1. Distribution according to sex and age

Opšti podaci	Grupa A	Grupa B	p
	n (%)	n (%)	
Pol:			
muški	25 (51,0)	11 (42,3)	0,628*
ženski	24 (49,0)	15 (57,7)	
Starost (u godinama):			0,000**
X ± SD; Med (min-max)	4,69 ± 0,85; 5 (3-6)	8,00 ± 1,75; 7 (7-14)	
n-broj ispitanika; %-procenat ispitanika; X-srednja vrednost; SD-standardna devijacija; Med-medijana; min-minimum; max-maksimum; p-statistična značajnost; *X ² test; ** t-test nezavisnih grupa			

Podaci o istoriji respiratornih bolesti i stanja govore u prilog činjenici da nije postojalo statistički značajne razlike između dece grupe A i grupe B, sem u slučaju uzrasta u kome su deca krenula u zajednički kolektiv - Tabela 2. Naime, deca

grupe A su u proseku ranije kretala u zajednički kolektiv (sa $1,33 \pm 0,48$ godina), u odnosu na decu grupe (sa $1,68 \pm 0,69$), što je bilo statistički značajno - Tabela 2.

Tabela 2. Podaci iz istorije bolesti

Table 2. Patients history

Screening	Grupa A	Grupa B	p
	n (%)	n (%)	
Broj dece u kući: X ± SD: Med (min-max)	1,86 ± 0,71; 2 (1-4)	1,96 ± 0,66; 2 (1-4)	0,528*
Da li su ostala deca mlađa ili starija? mlađa starija	18 (36,7) 15 (30,6)	7 (26,9) 14 (53,8)	0,166**
Broj epizoda kašlja, kijavice ili zadržavanja sekreta u poslednjih mesec dana: manje od 3 3 do 5 više od 5	22 (44,9) 25 (51,0) 2 (4,1)	15 (57,7) 8 (30,8) 3 (11,5)	0,722**
Koliko puta je dete dobijalo antibiotik u poslednjih mesec dana? jedan put dva puta više puta	21 (42,9) 17 (34,7) 9 (18,4)	13 (50,0) 8 (30,8) 3 (11,5)	0,390**
Da li dete ide u kolektiv? da ne	45 (91,8) 4 (8,2)	25 (96,2) 1 (3,8)	0,653**
Ako ide, od koje je godine krenulo u kolektiv? X ± SD: Med (min-max)	1,33 ± 0,48; 1 (1-2)	1,68 ± 0,69; 2 (1-3)	0,032*
Da li ima više od tri respiratorne infekcije godišnje od kada boravi u kolektivu? da ne	37 (75,5) 6 (16,3)	19 (73,1) 6 (23,1)	0,548**
Da li je dete imalo u poslednjih godinu dana respiratorne infekcije koje traju duže od 2. nedelje, praćene kašljem i sekretom? da ne	46 (93,9) 3 (6,1)	18 (69,2) 8 (30,8)	0,075**
Koliko puta je imalo u poslednjih godinu dana respiratorne infekcije koje traju duže od 2. nedelje, praćene kašljem i sekretom? X ± SD: Med (min-max)	2,11 ± 1,27; 2 (1-5)	2,22 ± 1,17; 2 (1-4)	0,729*
Da li dete ima neku vrstu alergijske reakcije? da ne	20 (40,8) 29 (59,2)	15 (57,7) 11 (42,3)	0,225**
Da li dete, kada je zdravo, ima neku dodatnu aktivnost (sport i sl.)? da ne	14 (28,6) 35 (71,4)	12 (46,2) 14 (53,8)	0,202**
Da li u porodici ima pušača? da ne	20 (40,8) 29 (59,2)	11 (42,3) 15 (57,7)	1,000**
Da li je majka pušač i da li je pušila u trudnoći? da ne	12 (24,5) 8 (16,3)	7 (26,9) 4 (15,4)	0,973**

n-broj ispitanika; %-procenat ispitanika; X-srednja vrednost; SD-standardna devijacija; Med-medijana; min-minimum; max-maksimum; p-statistična značajnost; *X²test; ** t-test nezavisnih grupa

Na prvom pregledu, beleženi su podaci koji su se odnosili na sadašnju bolest dece - Tabela 3. Statistički značajna razlika između ispitivanih grupa dece zabeležena je u pogledu vremenskog perioda kada deca imaju najčešće kašalj, kao i u pogledu remećenja dece u obavljanju dnevnih aktivnosti zbog kašlja - Tabela 3. U grupi A je najviše bilo dece kod kojih se kašalj javljao u toku dana (34,7%), dok je u grupi B bilo znatno više takvih slučajeva (50,0%) - Tabela 3. Takođe, u grupi A kašalj najčešće nije remetio decu u obavljanju dnevnih aktivnosti (77,6%), dok je u grupi B u čak 57,7% dece kašalj remetio obavljanje dnevnih aktivnosti - Tabela 3.

Tabela 3. Prva poseta lekaru

Table 3. First visit

Prva poseta	Grupa A	Grupa B	p*
	n (%)	n (%)	
Kada dete najčešće kašlje? rano ujutru, posle buđenja preko dana uveče, čim legne u krevet cele noći	9 (18,4) 17 (34,7) 12 (24,5) 11 (22,5)	7 (26,9) 13 (50,0) 4 (15,4) 2 (7,7)	0,047
Kakav je sekret? žučkasto prebojen, lepljiv bistar, sluzav tečan	18 (36,7) 20 (40,8) 11 (22,4)	8 (30,8) 8 (30,8) 10 (38,4)	0,800
Da li čest kašalj sa sekretom remeti dete u obavljanju dnevnih aktivnosti? da ne	11 (22,4) 38 (77,6)	15 (57,7) 11 (42,3)	0,004
Da li se dete zbog sekreta budi tokom noći? da ne	20 (40,8) 29 (59,2)	15 (57,7) 11 (42,3)	0,911
Bris nosa: negativan <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	45 (91,8) 2 (4,2) 1 (2,0) 1 (2,0) 0 (0)	23 (88,6) 1 (3,8) 0 (0) 1 (3,8) 1 (3,8)	0,343
Bris grla: negativan <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	49 (100,0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	24 (92,4) 1 (3,8) 0 (0) 0 (0) 1 (3,8)	0,095

n-broj ispitanika; %-procenat ispitanika; p-statistična značajnost; *X²test

Na kontrolnom pregledu, statistički značajna razlika između posmatranih grupa zabeležena je samo u pogledu redovnosti uzimanja sirupa - Tabela 4. Naime, deca grupe B su u znatno većem procentu (92,3%) bila redovnija u uzimanju sirupa, za razliku od dece grupe A (59,2%) - Tabela 4.

Tabela 4. Kontrolna poseta lekaru

Table 4. Check up visit

Kontrolna poseta	Grupa A	Grupa B	p*
	n (%)	n (%)	
Da li je dete redovno (po savetu lekara) koristilo sirup?			
da	29 (59,2)	24 (92,3)	0,002
ne	20 (40,8)	2 (7,7)	
Kako deca ocenjuju sirup?			
prijatnog ukusa	7 (14,3)	4 (15,4)	0,085
prihvatljivog ukusa	22 (44,9)	17 (65,4)	
neprijatnog ukusa	20 (40,8)	5 (19,2)	
Da li dete ima sekret?			
da	16 (32,7)	9 (34,6)	0,276
ne	33 (67,3)	17 (65,4)	
Da li čest kašalj sa sekretom remeti dete u obavljanju dnevnih aktivnosti?			
da	16 (32,7)	12 (46,2)	0,318
ne	33 (67,3)	14 (53,8)	
Da li se dete budi tokom noći zbog sekreta?			
da	19 (38,8)	11 (42,3)	0,808
ne	33 (61,2)	15 (57,7)	
Kako se dete oseća?			
ima poboljšanja simptoma	22 (44,9)	14 (53,8)	0,984
nema promena	9 (18,4)	0 (0)	
ima pogoršanja simptoma	18 (36,7)	12 (46,2)	
Da li je dete imalo neke neželjene efekte?			
da	0 (0)	0 (0)	1,000
ne	49 (100,0)	26 (100,0)	
Bris nosa:			
negativan	49 (100,0)	24 (100,0)	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0)	0 (0)	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0 (0)	0 (0)	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0 (0)	0 (0)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0 (0)	0 (0)	
Bris grla:			
negativan	49 (100,0)	26 (100,0)	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0)	0 (0)	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0 (0)	0 (0)	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0 (0)	0 (0)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0 (0)	0 (0)	

n-broj ispitanika; %-procenat ispitanika; p-statistična značajnost; * χ^2 test

U pogledu kvaliteta života, na osnovu iskaza roditelja, nije uočena statistički značajna razlika između dece grupe A i grupe B - Tabela 5. Roditelji dece obe grupe su uglavnom navodili da su im se retko u toku protekle nedelje remetili planovi porodice, kao i obavljanje dnevnih aktivnosti i posla, da se nisu osećali frustrirano ili nestrpljivo zbog bolesti deteta, da nisu imali neospavanih noći i da nisu bili ljuti i zabrinuti zbog bolesti deteta - Tabela 5.

Tabela 5. Kvalitet života

Table 5. Quality of life assessment

Prva poseta	Grupa A	Grupa B	p*
	n (%)	n (%)	
Tokom protekle nedelje, koliko često je Vaša porodica promenila planove zbog kašlja Vašeg deteta?			
sve vreme	1 (2,0)	0 (0)	0,633
veći deo vremena	6 (12,2)	3 (11,5)	
često	13 (26,5)	5 (19,2)	
retko	23 (46,9)	16 (61,5)	
nikad	6 (12,2)	2 (7,7)	
Tokom prošle nedelje, koliko često ste se osećali frustrirano ili nestrpljivo jer je Vaše dete bilo razdražljivo zbog napada kašlja?			
sve vreme	0 (0)	1 (3,8)	0,185
veći deo vremena	4 (8,2)	1 (3,8)	
često	19 (38,8)	5 (19,2)	
retko	23 (46,9)	15 (57,7)	
nikad	3 (6,1)	4 (15,4)	
U toku protekle nedelje, koliko često Vas je bolest Vašeg deteta ometala u Vašem poslu ili aktivnostima kod kuće?			
sve vreme	0 (0)	1 (3,8)	0,203
veći deo vremena	10 (20,4)	2 (7,7)	
često	13 (26,5)	4 (15,4)	
retko	22 (44,9)	16 (61,5)	
nikad	4 (8,2)	3 (11,5)	
U toku protekle nedelje, koliko često ste imali neospavane noći zbog bolesti Vašeg deteta?			
sve vreme	2 (4,1)	0 (0)	0,059
veći deo vremena	6 (12,2)	2 (53,8)	
često	14 (28,6)	4 (15,4)	
retko	18 (36,7)	12 (46,2)	
nikad	9 (18,4)	8 (30,8)	
Tokom prošle nedelje, koliko često ste bili ljuti što je Vaše dete bilo bolesno?			
sve vreme	0 (0)	0 (0)	0,678
veći deo vremena	5 (10,2)	2 (57,7)	
često	15 (30,6)	4 (15,4)	
retko	16 (32,7)	16 (61,5)	
nikad	13 (26,5)	4 (15,4)	
Tokom protekle nedelje, koliko ste bili zabrinuti na bolest Vašeg deteta, kao i da li je u stanju da vodi normalan život?			
sve vreme	0 (0)	0 (0)	0,884
veći deo vremena	1 (2,0)	2 (7,7)	
često	12 (24,5)	5 (19,2)	
retko	20 (40,8)	10 (38,5)	
nikad	16 (32,7)	9 (34,6)	

n-broj ispitanika; %-procenat ispitanika; p-statistična značajnost; * χ^2 test

Diskusija

Faktori rizika za razvoj ARI su loša ishrana, prenaseljenost, zagađenost vazduha, izloženost duvanskom dimu, grejanje na drva, slabo provetravanje prostorija u kojima se boravi, hronična i imunološka oboljenja. Prema dužini trajanja kašalj se klasifikuje kao akutni ili hronični. Akutni kašalj uglavnom je uzrokovan virusnom infekcijom kod dece (7). Hronični kašalj traje duže od 4 nedelje (7). Deca sa vlažnim kašljem imaju veću šansu da dobiju virusnu, bakterijsku ili mešovitu infekciju respiratornog trakta. Veliki broj studija je pokazalo da je rizik za pojavu infekcije donjih disajnih puteva tri puta veći u kolektivu dece od 2. do 5. godine života, a razlog ovakvim činjenicama jeste da deca predškolskog uzrasta imaju smanjenu sposobnost stvaranja pojedinih antitela (IgG tip 2 i IgG tip 3) (8). U našoj studiji, preko 90% dece ide u kolektiv, stoga treba uzeti u obzir i kolektiv kao faktor rizika gde su deca u kontaktu sa vršnjacima istog doba, pa je i veća izloženost potencijalnim izvorima zaraze na koja su deca, generalno, manje otporna (8).

Mukolitici su lekovi koji menjaju fizičko-hemijska svojstva sluzi uzrokujući smanjenje viskoznosti sluzi. U pedijatrijskoj populaciji se često koriste acetilcistein i karbocistein koji razređuju gust, viskozni sekret, ali i dodatno vrše aktivaciju mukocilijarnog klirensa (9, 10). N-acetilcistein (NAC) ima dobra antibakterijska svojstva i dokazano smanjuje stvaranje bakterijskih biofilmova koji su uzročnici infekcija (11). Med je slatka viskozna tečnost koji sadrži jedinjenja koja imaju antioksidativna svojstva, antibakterijska i anti-inflamatorna svojstva (12, 13). Rađena je studija u kojoj je pokazano antimikrobno dejstvo meda, tj. širok antibakterijski spektar na gram pozitivne i gram negativne bakterije (14). Propolis je proizvod koji se dobija od pčela i koji se vekovima koristi za ARI (15). Ima jaku antibakterijsku aktivnost, smanjuje inhibiciju inflamatornih ćelija i sistemsku progresiju alergijske inflamacije (15, 16, 17). Efekat propolisa se ogleda u tome da je on zapravo kompleksna smeša različitih jedinjenja koja sinergistički doprinose njegovom ukupnom antioksidativnom efektu stoga se i preporučuje njegovo korišćenje kod akutnih respiratornih infekcija (18). I naše istraživanje je potvrdilo da nakon primene sirupa je došlo do poboljšanja simptoma kod većine pacijenata (u obe grupe više od 50%). Takođe, na kontrolnom pregledu su i brisevi grla i nosa bili negativni, tako da može da ukaže da su NAC, med i propolis delovali antimikrobno na najučestalije uzročnice ARI kod ispitivane dece (*Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*).

NAC ima terapijsku, ulogu, razređuje sekret u disajnim putevima, i nisku toksičnost (9, 10). Beli slez deluje na suvi, neproduktivni kašalj, deluje na inflamiranu sluznicu respiratornog trakta tako što povećava aktivnost fagocita (19, 20). Plod šipurka je bogat izvor fitonutrijentima, vitaminom C i polifenolima, koji dodatno deluju i antiinflamatorno (21).

Upravo ove sastojke sadrži PropoMucil®, čija je efikasnost pokazana u više studija (8, 18, 22, 23). Antiinflamatorni efekat ovog preparata je potvrđen i kod starijih pacijenata koji boluju od astme i hronične opstruktivne bolesti, a imaju produktivan kašalj (22). Pokazano je da PropoMucil® dovodi do značajnog smanjenja sedimentacije i količine sputuma i da značajno ublažava simptome kod pacijenata (22). U nedavnom istraživanju, na većem broju ispitanika koja je uključivala i decu stariju od tri godine, dobijeni su rezultati koji nedvosmisleno ukazuju na značanu efikasnost, ali i bezbednost ovog preparata, a osim toga i samu dobrobit upotrebe istog tokom sedmodnevne primene kod akutnih respiratornih oboljenja (23).

U obe grupe dece u našem istraživanju je došlo do smanjenja sekreta na kontrolnom pregledu u preko 2/3 dece. Statistički značajna razlika između posmatranih grupa zabeležena je samo u pogledu redovnosti uzimanja sirupa kod dece školskog uzrasta su u znatno većem procentu (92,3%) bila redovnija u uzimanju sirupa, za razliku od dece predškolskog uzrasta (59,2%). Takođe, 80,8 % dece školskog uzrasta je prokomentarisalo da je sirup prijatnog ili prihvatljivog ukusa.

Kašalj kod dece dovodi do zabrinutosti kod roditelja i jedan je od vodećih poseta pedijatrija u Domu zdravlja. Hronični kašalj može da utiče na kvalitet života u porodici deteta, uzrokuje anksioznost, utiče na san roditelja i dece (24). Naše praćenje u pogledu kvaliteta života u porodici sa detetom sa kašljem je dovelo do zaključka da nije uočena statistički značajna razlika, ali je znatno poboljšan kvalitet života deteta i roditelja nakon korišćenja ispitivanog proizvoda. Nije bilo zabeleženih neželjenih efekata prilikom korišćenja multikomponentnog sirupa za decu.

Zaključak

Fitoterapija zauzima značajno mesto u prevenciji i lečenju bolesti sa ponavljanim respiratornim infekcijama. Naše istraživanje je potvrdilo da je PropoMucil® sirup za decu efikasan i bezbedan za primenu u svim životnim dobnim grupama, i značajno popravlja kvalitet života kako deteta, tako i roditelja.

Literatura

1. Smith KR, Samet JM, Romieu I. *et al.* Indoor air pollution in developing countries and acute lower respiratory infections in children. *Thorax* 2000; 55(6):518-532.
2. Johnston SL, Pattemore KP, Sanderson G. *et al.* "Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children." *BMJ* 1995; 310:6989, 1225-1229. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6989.1225>
3. Jain S, Williams JD, Arnold RS. *et al.* "Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US children." *N*

- Engl J Med 2015; 372.9:835-845. DOI: 10.1056/NEJMoa1405870
4. Zharkova NE. Kasha': prichiny, diagnostika, lechenie. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2006; 6: 1171–1174.
 5. Klyachkina IL. Eshche raz o mukolitikakh. *Consilium medicum* 2008; 10 (3): 124–128.
 6. Mateescu I, Paun L, Popescu S. et al. "Medicinal and aromatic plants-a statistical study on the role of phytotherapy in human health." *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Animal Science and Biotechnologies* 2014;71.1:14-19.
 7. Veković V, Korčok D, Stojanović J. et al. Iskustva sa biljnim preparatima u terapiji kašlja kod dece. *Timočki glasnik* 2015; 40, 4: 248-258.
 8. Bajec-Opancina A, Subarevic V, Stankovic K. et al. Comparative Study of PropoMucil® For the Treatment of Acute Respiratory Infections of the Upper Respiratory Tract in Children. *Preventive pediatrics*, 2017; 3(1-2): 63-69.
 9. Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. 2007 (10th edn.); 964-965.
 10. Cuparencu B. *Textbook of fundamental and clinical pharmacology*. Groupromo Edition. 2003; 2: 719-722.
 11. Blasi F, Page C, Rossolini MG. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med* 2016; 117:190-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.06.015>
 12. Castro I, Sanz ML, Gonzalez M. et al. Carbohydrate composition and physico chemical properties of artisanal honeys from Madrid (Spain): occurrence of *Echium* sp. honey. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2004;84(12):1577–84. <https://dx.doi.org/10.1002/jsfa.1823>
 13. Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP. et al. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine* 2003;21(5):242–7. [https://doi.org/10.1016/S1043-4666\(03\)00092-9](https://doi.org/10.1016/S1043-4666(03)00092-9)
 14. Golob T, Doberšek U, Kump P. et al. Determination of trace and minor elements in Slovenian honey by total reflection x-ray fluorescence spectroscopy. *Food Chemistry* 2005;91(4):593–600. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.04.043>
 15. Yukse S, Akyol S. The consumption of propolis and royal jelly in preventing upper respiratory tract infections and as dietary supplementation in children. *J Intercult Ethnopharmacol*. 2016; 5(3): 308-311. <https://dx.doi.org/10.5455%2Fjice.20160331064836>
 16. Chirumbolo S. Anti-inflammatory property of propolis. *J Clin Biochem Nutr*. 2015; 56(2): 163-4. <https://doi.org/10.3164/jcbn.14-110>
 17. Wojtyczka RD, Kepa M, Idzik D. et al. In Vitro Antimicrobial Activity of Ethanolic Extract of Polish Propolis against Biofilm Forming *Staphylococcus epidermidis* Strains. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; Volume 2013, Article ID 590703, 11 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/590703>
 18. Bajec-Opancina A, Subarevic V, Stankovic K. et al. Efficiency of Propolis and N-acetylcysteine for the Treatment of Acute Respiratory Infections in Children. *MD-Medical Data* 2017; 9(3): 149-153.
 19. EMEA WHO monographs - European Union herbal monograph on *Althaea officinalis* L., radix. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). 2015: EMA/HMPC/436679/2015.
 20. Al-Snafi EA. The pharmaceutical importance of *Althaea officinalis* and *Althaea rosea*: A review. *Int J Pharm Tech Res* 2013;5(3):1387-1385.
 21. Fan C, Pacier C, Martirosyan MD. Rose hip (*Rosa canina* L): A functional food perspective. *Functional Foods in Health and Disease*. 2014; 4(11):493-509.
 22. Zujovic D. The Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Efficacy and Safety of Propolis and N-Acetylcysteine Compared to Placebo in Adults in Acute Condition with Sputum Production. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017;195: A2675.
 23. Agić A, Korčok D, Lazović B. Herbal Medicine in Acute Respiratory Infections. *MD-Medical Data* 2017;9(4): 213-217.
 24. Landau LI. Acute and chronic cough. *Paediatric Respiratory Reviews* 2006;7(1):64–7.

Primljeno/Received: 12.03.2018

Prihvaćeno/Accepted: 26.03.2018.

Correspondance to:

Dr Olivera Ostojić

KBC "Dr Dragiša Mišović-Dedinje", Bolnica za dečje plućne bolesti i tuberkulozu

Heroja Milana Tepića 1, Beograd

Mob. Tel: 066-8501-463

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

Prevenција spinalnog disrafizma primenom folne kiseline
Prevention of Spina bifida by folic acid

Bojana Cokić

Zdravstveni centar „Zaječar“, Dečije odeljenje

Sažetak **Uvod:** Folna kiselina je neophodna za funkcionisanje svake ćelije i za izgradnju svih novih ćelija, za konverziju nekih aminokiselina, ima i važnu ulogu u eritropoezi. Značajna je za normalan razvoj neuralne cevi i zbog toga je veoma značajna za normalan razvoj ploda. Prenatalna primena folne kiseline, u primarnoj i sekundarnoj prevenciji defekata neuralne cevi, poznata je unazad nekoliko decenija. U radu prikazujemo poznate dokaze o dejstvu folne kiseline na prevenciju nastanka defekata neuralne cevi, ali i na pravilnu suplementaciju u trudnoći, te mogućnost dejstva suplementacije folnom kiselinom na druge ishode trudnoće.
Metodologija: Istraživanje je sprovedeno u Opštini Zaječar. U porodilištu Zdravstvenog centra Zaječar, u periodu od 1987. do 2015. godine rođeno je 22 145. dece. Od tog broja 13-ro dece sa defektom neuralne cevi ili 0,587/1000 živorođene dece. Majke čija deca su imala Spinu bifidu nisu koristile u toku trudnoće folnu kiselinu. Od 2012. godine, kada je uvedena primena folne kiseline, nije rođeno nijedno dete sa ovom kongenitalnom anomalijom.
Rezultati: Rezultati istraživanja govore da je broj dece sa defektom neuralne cevi u padu, nakon primene folne kiseline.
Zaključak: Pokazan je značaj primene folne kiseline kod trudnica sa ciljem prevencije urođenih anomalija neuralne cevi.

ključne reči: Folna kiselina, Spina bifida, prevencija

Summary **Introduction:** Folic acid is necessary for cell functioning and normal development of new cells, for activation of some amino acids, for erythropoiesis. It is also important for the normal development of the neural tube. Therefore, it is very important in the development of the fetus. Prenatal use of folic acid, in primary and secondary prevention of defects of the neural tube, has been known for several decades. The paper presents well known evidence of the effect of folic acid on the prevention of defects in the neural tube, but also on the correct supplementation in pregnancy, and the possibility of the effect of folic acid supplementation on other outcomes of pregnancy.
Methodology: The survey was conducted in the Municipality of Zaječar. The incidence of children with defective neural tube in the period from 1987-2015 is shown. Data were obtained from Registry for congenital anomalies. Diagnosis in all children is postnatal. During the analysed period there was 22 145 born children, and apart of that number there was 13 children with defective neural tube, which means 0,587/1000 live newborns. Mothers of affected children have not been on folic acid supplementation. After 2012. Folic acid was introduced during pregnancy, until 2015 no defective neural tube in newborns at all.
Results: The results of our retrospective analyses show that the number of children with Spina bifida decreased when folic acid was introduced as supplementatuion before and during the pregnancy..
Conclusion: Folic Acid is important in preventing defects in the neural tube.

Key words: Folic acid, Spina bifida, prevention.

Uvod

Folna kiselina je jedan od vitamina B grupe. Prvi put izolovana je 1940. godine iz spanaća (lat. Folium : list). Engleska doktorka Luciviliis (1888-1964.) iz bolnice „Royal Free“ u Londonu prva otkriva i opisuje folnu kiselinu kao preventivni faktor protiv anemije. (Slika 1)
Folna kiselina je neophodna za sintezu DNA, za funkcionisanje svake ćelije i izgradnju svih novih ćelija. Takođe za konverziju nekih aminokiselina, ima važnu ulogu u eritropoezi. Ima značajnu ulogu za normalan razvoj

ploda. Naučno je dokazana njena uloga za normalan razvoj neuralne cevi. (1, 2, 3)

Folna kiselina se nalazi u listovima zelenog povrća, spanaća, blitve. Pored toga se nalazi i u orasima, kvascu, svinjskoj, goveđoj, jagnjećoj i pilećoj jetri, žitaricama, žumancu, voću i voćnim sokovima (4, 5, 6)

Slika 1. Luci Vilis
Picture 1. Lucy Willis

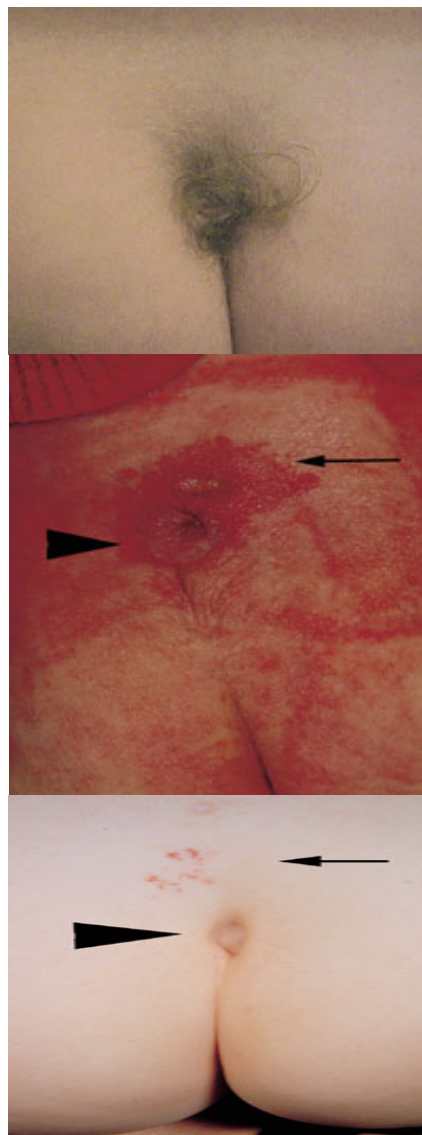


Podaci iz Sjedinjenih američkih država pokazuju da se svake godine 4000 trudnoća završava rođenjem deteta sa SB. Godišnje se rodi 240-oro dece sa SB, odnosno 20-oro mesečno. (19)

Klinička slika

Zatvorena SB prepoznaje se po promenama na koži iznad koštanog rascepa, pojačana dlakavost, prošireni kapilari, masno tkivo, vrečasto udubljenje na koži sakralnog predela. Otvorena SB vrlo je jasna, na leđima u srednjoj liniji vidljiva je cista, kao kila, prekrivena kožom koja može da ruptuira. (10, 11, 12, 13, 14, 16).

Slika 2. Spina bifida occulta (Zatvorena spina bifida)
Picture 2. Spina bifida occulta



Folna kiselina iz prirodnih izvora je manje iskoristljiva nego iz gotovih preparata. Na osnovu naučnih istraživanja (US Public Health 1992., Institute of Medicine 1998.) preporučuje se primena folne kisleine u dozi od 400-800 mcg, koja smanjuje rizik za nastajanje defekta neuralne cevi i do 80%. Folna kiselina je dostupna, cena pristupačna, oko 200 RSD. (5).

Defekt neuralne cevi je ozbiljan urođeni defekt koji uključuje:

- Anencefaliju (predstavlja nerazvijen mozak i nepotpunu lobanju. Većina dece ne preživi ni par sati nakon rođenja).
- Encefalokelu (nastaje zbog otvora u lobanji kroz koji izlazi moždano tkivo, većina dece sa encefalokelom ne preživi ili su teško retardirana).
- Spinu bifidu ili spinalni disrafizam. (8, 9, 10)

Spina bifida (SB) ili spinalni disrafizam predstavlja rascep kičmenog stuba i nepotpuno zatvaranja kičmene moždine. Poremećaj se obično javlja tokom prvih meseci trudnoće. Incidenca je 0,5-1 na 1000 živorođene dece. SB je jedna od najčešćih urođenih anomalija spojiva sa životom. Oboljenje nastaje usled udruženog delovanja genetskih faktora i faktora sredine.

Ko je pod povećanim rizikom?

Žene koje:

- Imaju spinu bifidu,
- Koje su rodile dete sa SB
- Koje su rodile dete sa nekim defektom neuralne cevi
- Insulin zavisani dijabetes majke
- Neki antikonvulzivi (valproična kiselina, karbamazepam)
- Gojaznost (7, 15)

Slika 3. Spina bifida aperta (Otvorena spina bifida)
Picture 3. Spina bifida aperta



Intrauterino postavljena dijagnoza je najznačajnija.

Lečenje

Lečenje je moguće hirurško i medikamentozno. Hirurško lečenje sprečava nastajanje infekcija i povreda kičmene moždine, ali ne uspostavlja funkciju, koja nedostaje nakon rođenja.

Poslednjih decenija operacija se izvodi intrauterino. Najnovije studije su pokazale da novorođenčad, podvrgnuta operaciji pre rođenja, imaju bolju prognozu od onih koje su operisane posle rođenja. (9)

I nakon intervencije pitanje je da li će dete imati normalan razvoj. Važno pitanje, a odgovor je veoma složen. Jedan deo dece ima uredan mentalni i fizički razvoj. Nažalost, ima dece koja su ometena u razvoju, najčešće motornom, te su vezana za invalidska pomagala, zavisna od pomoći drugih. Nije retko da u sklopu ovih problema postoje inkontinencija, psihičke i kognitivne smetnje (15, 18, 19, 20, 21).

Prevenција Spine bifide

Naučna istraživanja pokazuju da je folna kiselina važna u sprečavanju defekata neuralne cevi.

Žene koje nisu pod povećanim rizikom uzimaju 0.4 mg folne kiseline svaki dan, a one pod rizikom 4 mg svaki dan. (1,2).

Naše istraživanje

Metodologija

Istraživanje je sprovedeno Opštini Zaječar. Prikazana je incidenca dece sa defektom neuralne cevi u periodu od 1987-2015. godine. Podaci su dobijeni iz registra za kongenitalne anomalije. Dijagnoza u sve dece je postavljena je postnatalno. Majke čija deca su imala Spinu bifidu nisu koristile u toku trudnoće folnu kiselinu.

Rezultati

U porodilištu Zdravstvenog centra Zaječar u periodu od 1987. do 2015. godine rođeno je 22 145. dece. Od tog broja 13-oro dece sa defektom neuralne cevi ili 0,587/1000 živorođene dece. 11-oro dece je imalo otvorenu SB (Slika 4) , jedno dete zatvorenu SB, jedno mrtvorodeno sa anencefalijom (Slika 5). Poslednje dete sa spinom bifidom je rođeno 2012. godine.

U terminu je rođeno 11-oro dece (84,62%), i dva deteta pre termina (15,38%). Živorodjenih je bilo 12. (92,30%) i jedno mrtvorodeno (7,70%). Sa izolovanom defektom neuralne cevi je rođeno 5. (38,46%). Sa udruženim anomalijama rođeno je osmoro dece (61,54%). Muškog pola bilo je desetero dece (76,92%), a ženskog pola troje (23,08%). Prosečna vrednost Apgar scora je 6,12±2,44. Prosečna porodajna težina je iznosila 2668,75±826,29 gr.

U daljem postnatalnom toku troje dece je imalo letalan ishod u prvom mesecu života (infekcija CNS-a) i tri školska deteta je takođe imalo letalan ishod zbog bubrežne insuficijencije. Jedno dete je egzistiralo postnatalno od komplikacija stečenog hidrocefalusa (Slika 6).

Dva deteta sa izolovanim defektom neuralne cevi je živo bez neuroloških komplikacija.

Najstariji pacijent ima 28 godina. Nažalost invalid, ali očuvanog intelekta i bez pratećih anomalija bubrega.

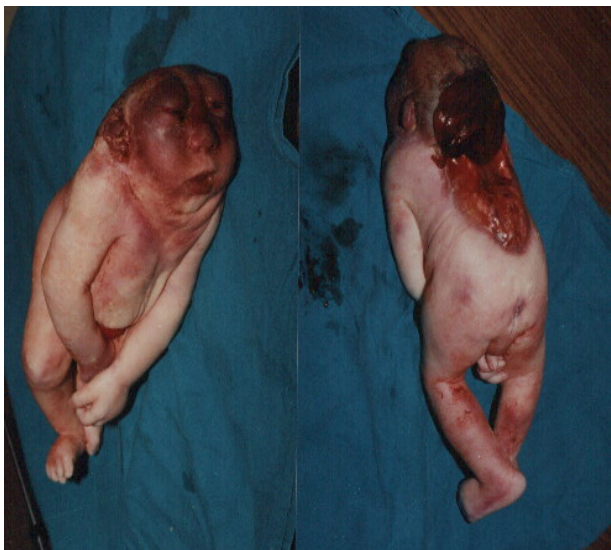
Slika 4. Naš pacijent sa otvorenom SB

Picture 4. Our patient with SB



postnatalno. U preživelih pacijenata invalidnost narušava kvalitet života.

Slika 5. Naš pacijent sa anencefalijom
Picture 5. Our patient with anencephaly



Slika 6. Naš pacijent sa hidrocefalusom
Picture 6. Our patient with hydrocephalus



Deca...to su naše sutrašnje sudije...(M. Gorki)

Literatura

1. Grosse SD, Berry RJ, Tilford JM, Kucik JE, Waitzman NJ. Retrospective assessment of cost savings from prevention: Folic acid fortification and spina bifida in the U.S. American Journal of Preventive Medicine. January 2016.
2. Mertens P. Spina Bifida and primary prevention. Orphanet Journal of Rare Diseases 20127(Suppl 2): A18.
3. Osterhues A, Ali NS, Michels KB. The role of folic acid fortification in neural tube defects: a review. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2013; 53, 1180–1190.
4. Patel N, Viguera AC, Baldessarini RJ. Mood. Stabilizing Anticonvulsants, Spina Bifida, and Folate Supplementation: Commentary. J Clin Psychopharmacol. 2018; Feb 38 (1):7-10.
5. Ricks, D. J. et al. Peru's national folic acid fortification program and its effect on neural tube defects in Lima. Rev. Panam. Salud Publica 2012; 32, 391–398.
6. Systematic Reviews. Folic acid supplements before conception and in early pregnancy (up to 12 weeks) for the prevention of birth defects. 2015, Issue 12.
7. American Pregnancy Association 2017. Maternal Serum Alpha-Fetoprotein Screening (MSAFP) . 2016 Sep 2.
8. Schechter MS, Liu T, Soe M, et al. Sociodemographic Attributes and Spina Bifida Outcomes. Pediatrics. 2015 April; 135(4).
9. Saadai P, Farmer DL. Fetal surgery for myelomeningocele. Clinics in Perinatology 2012; 39 (2), 279–288.
10. American Association for Clinical Chemistry. 2017; Glossary: Spina Bifida.
11. National Center for Advancing Translational Sciences/Genetic and Rare Diseases. U.S. Department of Health and Human Services; Neural Tube Defects. 2017.
12. Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. Lancet Neurol 2013;12: 799-810.
13. Oakeshott P, Hunt GM, Poulton A. et al. Open spina bifida: birth findings predict long-term outcome. Arch Dis Child 2012; 97, 474–476.
14. Juriloff DM, Harris M J. Hypothesis: the female excess in cranial neural tube defects reflects an epigenetic drag of the inactivating X chromosome on the molecular mechanisms of neural fold elevation. Birth Defects Res Clin Mol Teratol 2012; 94, 849–855.
15. Agopian AJ, Tinker SC, Lupo PJ, et al. Proportion of neural tube defects attributable to known risk factors. Birth Defects Res Clin Mol Teratol 2013; 97, 42–46.
16. Bahlmann F. et al. Cranial and cerebral signs in the diagnosis of spina bifida between 18 and 22 weeks of gestation: a German multicenter study. Prenat Diag 2014; 35, 228–235.
17. Adzick NS. Fetal surgery for myelomeningocele: trials and tribulations. Isabella Forshall Lecture. J Pediatr Surg 2012; 47, 273–281.
18. Murray CB et al. A longitudinal examination of health-related quality of life in children and adolescents with spina bifida. J Pediatr Psychol 2014.

Zaključak

Incidenca na našem materijalu odgovara incidenci iz literature. Dijagnoza u sve dece je postavljena je

19. Wilde J J, Petersen JR, Niswander L. Genetic, epigenetic, and environmental contributions to neural tube closure. *Annu Rev Genet* 2014; 48, 583–611.
20. Stubberud J, Langenbahn D, Levine B, et al. Emotional health and coping in spina bifida after goal management training: a randomized controlled trial. *Rehabil Psychol* 2014; 60, 1–16.
21. EUROCAT. Special Report: Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe. 2009.

Primljeno/Received: 18.02.2018.
Prihvaćeno/Accepted: 04.03.2018.

Correspondance to:

Bojana Cokić
Zdravstveni centar Zaječar, Dečije odeljenje
19000 Zaječar Rasadnička bb
e-mail: laboca@mts.rs
Telefon 019420-383, 065 2 420 383

PRIKAZ SLUČAJA – CASE REPORT

Rana dijagnoza i lečernje anomalnog ishodišta leve koronarne arterije

Early Diagnosis and Treatment of Anomalous Origin of the Left Coronary Artery

Sergej Prijčić^{1,2}, Jovan Košutić^{1,2}, Mila Stajević^{1,2}, Sanja Ninić, Igor Šehić, Saša Popović, Bojko Bjelaković^{3,4}, Vladislav Vukomanović^{1,2}

¹Odeljenje kardiologije i kardiohirurgije, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije «Dr Vukan Čupić», Beograd, Srbija

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

³ Dečja interna klinika, Klinički centar Niš, Niš, Srbija

⁴ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš, Srbija

Sažetak Anomalno ishodište leve koronarne arterije iz plućne arterije (ALCAPA) predstavlja retku kongenitalnu anomaliju, koja se javlja sa učestalošću od 1:300.000 živorođene dece i kod koje ishemija miokarda nastaje usled fenomena »koronarne krađe«.

Dvomesечно odojče je hospitalizovano sa znacima teške kongestivne srčane insuficijencije, koja je bila praćena metaboličkom acidozom, povišenim koncentracijama kardijskih enzima i proteina, radiografskim uvećanjem srčane senke i elektrokardiografskim znacima ishemije miokarda. Ehokardiografski je registrovana značajna dilatacija i hipokontraktilnost leve komore uzrokovani anomalnim ishodištem leve koronarne arterije iz plućne arterije i prisutnim fenomenom »koronarne krađe«. Dijagnoza je potvrđena angiografijom koronarnih krvnih sudova. U uzrastu od tri i po meseca učinjena je kardiohirurška intervencija po tipu transfera leve koronarne arterije sa urednim operativnim i dugoročnim postoperativnim tokom. Kontrolni nalazi, tokom dvogodišnjeg praćenja bolesnika, su ukazali na kompletni oporavak.

Kod nelečenih bolesnika sa ALCAPA smrtnost u prvoj godini iznosi 90%. Međutim, prognoza oboljenja je značajno poboljšana kao rezultat mogućnosti rane ehokardiografske dijagnoze i poboljšanja hirurške tehnike.

Cljučne reči: Anomalno ishodište leve koronarne arterije, ALCAPA, kardiomiopatija, ishemija, odojče

Summary Anomalous origin of the left coronary artery from pulmonary artery (ALCAPA) presents very rare congenital anomaly, with prevalence rate of 1:300.000 live births, and in such a case myocardial ischemia occurs due to phenomenon called »steal phenomenon«.

Two months old infant was admitted with signs of serious congestive heart insufficiency, followed by metabolic acidosis, highly elevated cardiac enzymes and proteins, heart enlargement on chest X ray and electrocardiogram revealed myocardial ischemia. Echocardiography showed significant dilatation and hypocontractility of left ventricle caused by anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery in presence of phenomenon »steal phenomenon«. Diagnosis was confirmed by coronary angiography. At age three and half months cardiac surgical intervention was performed – transposition of left coronary artery. Child had normal postoperative recovering and excellent long duration outcome. Check up visits during two years of follow up showed complete recovery.

In nontreated patients with ALCAPA mortality rate in a first year of life is 90%. However, prognosis has been significantly improved as a result of early echocardiographic diagnosis and accomplished surgical intervention.

Key words: Anomalous origin of left coronary artery, ALCAPA, cardiomyopathy, ischemia, infant

Uvod

Anomalno ishodište leve koronarne arterije predstavlja retku kongenitalnu anomaliju, koja je prvi put opisana 1882. godine (1). Prvi klinički opis datira iz 1933. godine i po autorima ovo oboljenje se naziva Bland-White-Garland sindrom (2). Embrionalni mehanizam nastanka anomalije podrazumeva ili perzistenciju pulmonalnih pupoljaka koronarnih arterija ili abnormalnu septaciju konotrunkusa. U radu će biti prikazano odojče sa ALCAPA sa komplikovanim

kliničkim tokom, pravovremenom dijagnozom i uspešnim hirurškim lečenjem.

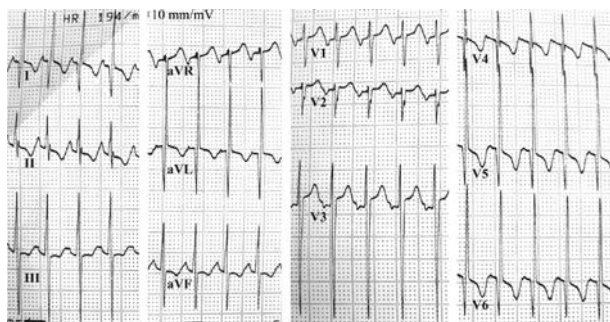
Prikaz bolesnika

Žensko odojče uzrasta dva meseca je hospitalizovano u teškom opštem stanju i pod sumnjom na sepsu. Bolest je

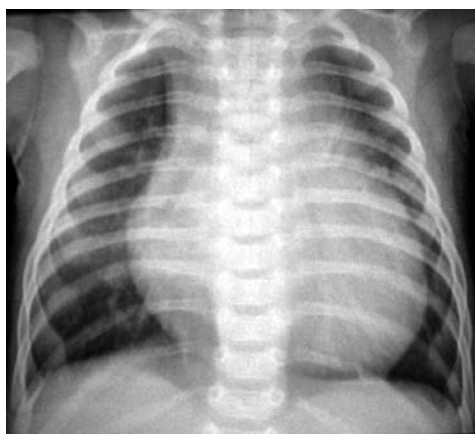
počela dan pred prijema, a ispoljena je u vidu pospanosti, hipotermije (34,2 C), bledila, periferne cijanoze, stenjanja, otežanog i ubrzanog disanja. Odojče je odbijalo obroke i u nekoliko navrata je povratilo. Početak bolesti je bio udružen sa virusnom infekcijom gornjih respiratornih puteva, koja je bila praćena pojavom makuloznog osipa po telu.

Pri prijemu se registruju znaci dekompezovanog kardiogenog šoka sa izrazito teškim opštim stanjem, tahikardijom (177/min), otežanim i ubrzanim disanjem (70/min), nečujnim srčanim tonovima, hipotenzijom (srednji pritisak 20 mmHg), oslabljenim perifernim pulsevima, hladnom periferijom, hepatomegalijom i anurijom. U gasnim analizama se zapaža teška metabolička acidoza sa pH 6,93, acido-bazni eksces (-28,1 mmol/l) i snižena koncentracija bikarbonatnih jona (3,2 mmol/l). Laboratorijski je utvrđena povišena koncentracija kardiospecifičnih enzima (SGOT 645 IJ/L, SGPT 320 IJ/L, CK-MB 213 IJ/L, LDH 2670 IJ/L) kao i povišena koncentracija troponina (troponin T 1,03 ng/ml, troponin I 5,85 ng/ml). Elektrokardiografski se registruju znaci ishemije prednje levog zida miokrada, s patološkim Q zupcima u I standardnom i aVL odvodu i inverzijom T talasa u prekordijalnim odvodima (slika 1). Radiografski nalaz je pokazao uvećanu srčanu senku (slika 2).

Slika 1. EKG nalaz pri prijemu (patološki Q zupci u I i aVL odvodu, inverzija T talasa u prekordijalnim odvodima).



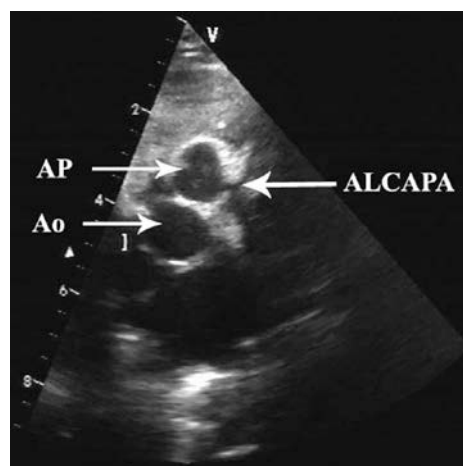
Slika 2. Radiografija srca i pluća pri prijemu. Registruje se uvećana srčana senka sa zaravnjenim srčanim zalivom i ostrim kardiofreničnim uglovima.



Ehokardiografskim pregledom se registruje izrazito dilatirana i hipokontraktilna leva komora čiji je dijametar na kraju diastole (EDD) iznosio 44 mm (z skor +10,55), a frakcija skraćenja (FS) tj. ejejkciona frakcija (EF) 11% i 24%. Registrovana je teška mitralna regurgitacija semikvantifikovana sa 4+, uz diastolnu disfunkciju leve komore sa dilatiranom levom pretkomorom (promer 22 mm, odnos prema aorti 2,5) i povišenim pritiskom u desnoj komori sa gradijentom pritska prema desnoj pretkomori od 39 mmHg.

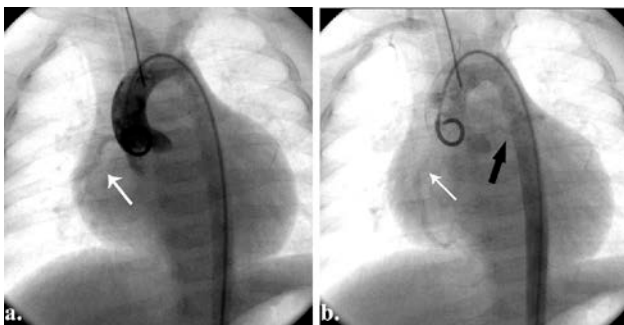
S obzirom na teško opšte stanje i preteću respiratornu insuficijenciju, po prijemu je učinjena intubacija i započeto je sa primenom kontrolisane mehaničke ventilacije. Takođe je započeta primena kontinuirane intravenske kardi tonične terapije (dopamin, milrinon, digoksin) uz antikongestivnu terapiju (furosemid, spironolakton, zorkaptil). Sprovođen je kontinuirani invazivni i neinvazivni monitoring vitalnih parametara i centralnog venskog pritiska. Na primenjene mere dolazi do kliničkog poboljšanja uz ponovno uspostavljanje diureze. U cilju prevencije intrakardijalne tromboze ordiniran je heparin, a terapija je nastavljena kumarinskim antikoagulantnim preparatima. Četvrog dana hospitalizacije registruje se ataci supraventrikularne tahikardije, rezistentni na intravensku primenu adenoza i DC kardioverziju, a sinusni ritam je uspostavljen nakon primene imerzionih metoda. Ehokardiografskim praćenjem registruje se poboljšanje kontraktilnosti leve komore (EDD 35 mm, FS 33%, EF 62%) uz kliničku stabilizaciju, nakon čega je postepeno isključena stimulacija dopaminom i milrinonom uz prestanak mehaničke ventilacije. Međutim, naknadni ehokardiografski pregled ukazuje na održavanje dilatacije leve komore uz ponovnu pojavu hipokontraktilnosti (EDD 41 mm, FS 16-19%, EF 33-40%). Analizom izdvajanja koronarnih arterija registrovano je anomalno ishodište leve koronarne arterije iz plućne arterije (ALCAPA), sa retrogradnim protokom krvi i fenomenom «kornarne krađe» (slika 3).

Slika 3. Ehokardiografski nalaz koji ukazuje na anomalno ishodište leve koronarne arterije iz plućne arterije (ALCAPA),



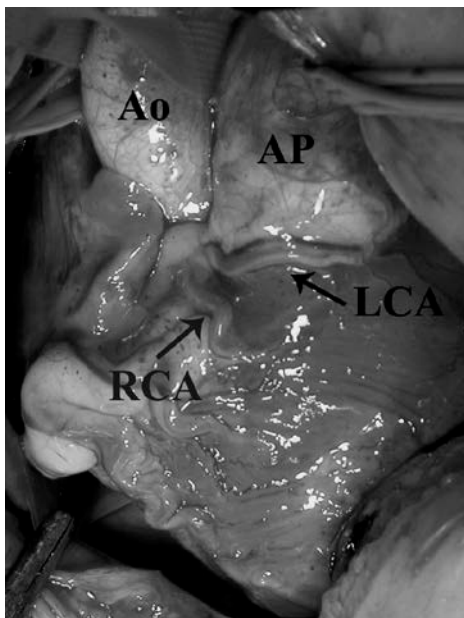
Široka desna koronarna arterija, promera 3 mm, imala je normalan položaj. U uzrastu od tri meseca učinjena je kateterizacija srca u opštoj anesteziji. Kateter je retrogradnim putem plasiran u ascendentnu aortu u nivou Valsalvinog sinusa, gde je u dve projekcije ubrizgan kontrast. Iz desnog koronarnog sinusa se obojavala široka desna koronarna arterija, a neposredno potom je registrovano obojavanje leve koronarne arterije sa ishodištem u projekciji stabla plućne arterije (slika 4).

Slika 4. Nalaz cineangiografije. a. Iz desnog koronarnog sinusa se obojava široka desna koronarna arterija. b. obojavanje leve koronarne arterije sa ishodištem u stablu plućne arterije.



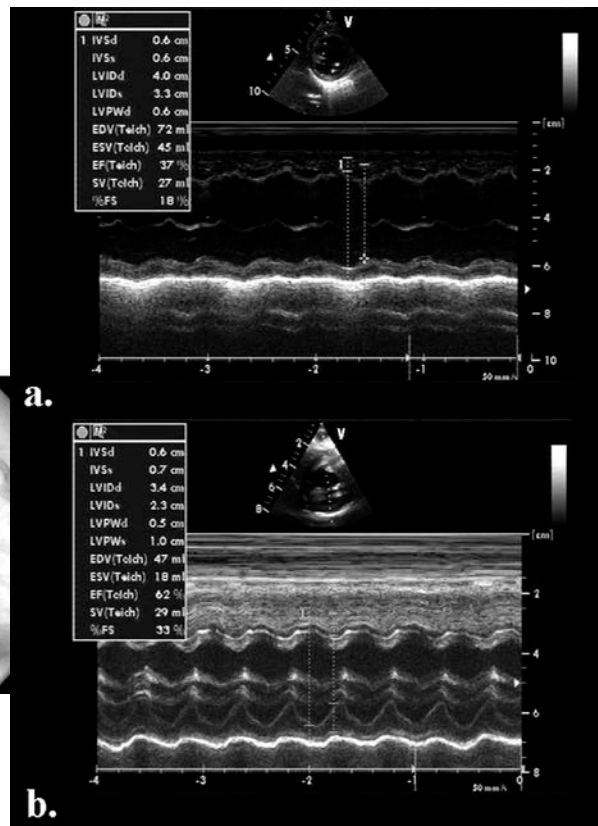
U uzrastu od tri i po meseca učinjena je kardiohirurška operacija po tipu transfera leve koronarne arterije (slika 5).

Slika 5. Nalaz tokom kardiohirurške intervencije



Intervencija, kao i postoperativni tok su protekli bez komplikacija. Nakon dvogodišnjeg praćenja, klinički, radiografski, elektrokardiografski i ehokardiografski nalazi (slika 6) ukazuju na normalizaciju stanja i izlečenje bolesti.

Slika 6. Ehokardiografski nalaz na početku bolesti (a.) i tokom praćenja (b.)



Diskusija

Anomalno ishodište koronarnih arterija je jedan od značajnih uzroka srčane slabosti kod odojčadi. Ishemija miokarda kod bolesnika sa ALCAPA nastaje tokom prvih nekoliko meseci po rođenju. Uzrok isheminije je fenomen »koronarne krađe« uz slabost kolateralne cirkulacije između koronarnih arterija (3). Usled povoljne fetalne hemodinamike, koja podrazumeva visok pritisak u plućnoj arteriji, perfuzija i snabdevanje miokarda kiseonikom su normalni pre rođenja. Po rođenju se smanjuje plućna vaskularna rezistencija, što uzrokuje isheminiju miokarda usled niskog pritiska punjenja u levoj koronarnoj arteriji. Daljim smanjenjem otpora u plućima dolazi do razvoja kolateralne cirkulacije između desne i leve koronarne arterije. Protok u levoj koronarnoj arteriji je reverzan i ima smer prema stablu plućne arterije (sindrom koronarne krađe). U početku, isheminija je tranzitorna i javlja se samo u periodima povećanih potreba za kiseonikom (npr. hranjenje i plakanje). Kod ¼ bolesnika sa anomalnim ishodištem leve koronarne arterije, kao kod našeg bolesnika, razvija se infarkt anetrolateralnog segmenta miokarda sa disfunkcijom papilarnih mišića, različitim stepenom mitralne insuficijencije i pojavom kongestivne srčane insuficijencije. Vrlo retko simptomi isheminije kod obolelih sa ALCAPA se javljaju posle prve godine života. Naime, klinički simptomi se razvijaju u prva dva meseca života kod 85% bolesnika, a

podrazumevaju: tahipneju, otežano hranjenje, iritabilnost, znojenje i povraćanje (4). Pored navedenog, naš bolesnik je kao dominantan klinički znak usled kardiogene dekompenzacije imao hipotermiju (34,2 C) praćenju bledilom i perifernom cijanozom. Dodatno, bolesnik je imao registrovane dominantne ehokardiografske kriterijume za postavljanje dijagnoze: reverzni protok u levoj koronarnoj arteriji, dilataciju desne koronarne arterije, mitralnu regurgitaciju i disfunkciju leve komore (5). S obzirom na sličnost kliničkih i laboratorijskih nalaza, diferencijalno dijagnostički treba razmotriti virusni miokarditis, idiopatsku dilatativnu kardiomiopatiju i fistulu koronarne arterije.

Hirurški tretman anomalnog ishodišta leve koronarne arterije podrazumeva revaskularizaciju miokarda leve komore, tehnikom koronarnog transfera. Smrtnost neoperisanih bolesnika sa anomalnim ishodištem leve koronarne arterije, u prvoj godini života iznosi 90%. Međutim, prognoza pacijenata sa ALCAPA je dramatično poboljšana kao rezultat mogućnosti rane ehokardiografske dijagnoze i poboljšanja hirurških tehnika (6), te rani smrtni ishod tokom mesec dana od operacije iznosi 0-16% (3,7). Dijametar leve komore na kraju dijastole predstavlja ključni faktor koji utiče na vreme oporavka funkcije miokarda nakon operacije, dok pretpostavljeni uticaj uzrasta u vreme operacije, s obzirom na starosnu razliku u intenzitetu proliferacije kardiomiocita, nije potvrđen (6,8). Preživeli pacijenti imaju odličnu dugoročnu prognozu sa normalizacijom globalne funkcije miokarda uz izvesna regionalna odstupanja (9) i zastupljenost ožiljnog tkiva u odnosu na ukupni volumen miokarda od svega 2% kod bolesnika starijih od 12 godina (10).

Literatura

1. Brooks H. Two cases of an abnormal coronary artery of the heart arising from the pulmonary artery: with some remarks upon the effects of this anomaly in producing cirroid dilation of the vessel. *J Anat* 1882;20:26-9.
2. Bland EF, White PD, Garland J. Congenital anomalies of the coronary arteries: report of an unusual case associated with cardiac hypertrophy. *1933;8:787-801.*
3. Cabrera A, Chen D, Pignatelli R, et al. Outcomes of anomalous left coronary artery from pulmonary artery repair: beyond normal function. *Ann Thorac Surg* 2015; 99:1342-7
4. Bjelakovic B, Pejic L, Parezanovic V. Vomiting as the initial clinical presentation of myocardial infarction in children

with anomalous left coronary artery from the pulmonary trunk. *Turk J Pediatr* 2008; 50(5):476-9.

5. Patel SG, Frommelt MA, Frommelt PC, Kutty S, Cramer JW. Echocardiographic Diagnosis, Surgical Treatment, and Outcomes of Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30:896-903.
6. Weigand J, Marshall CD, Bacha EA, Chen JM, Richmond ME. Repair of Anomalous Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery in the Modern Era: Preoperative Predictors of Immediate Postoperative Outcomes and Long Term Cardiac Follow-up. *Pediatric Cardiology* 2015; 36:489-9.
7. Lange R, Vogt M, Hörer J, Cleuziou J, Menzel A, Holper K, Hess J and Schreiber C. Long-Term Results of Repair of Anomalous Origin of the Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:1463-71
8. Lange R, Cleuziou J, Krane M, Ewert P, Pabst von Ohain J, Beran E, et al. Long-term outcome after anomalous left coronary artery from the pulmonary artery repair: a 40-year single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53:732-9.
9. Nordmeyer S, Schmitt B, Nasser B, Alexi-Meskishvili V, Kuehne T, Berger F, Nordmeyer J. Presence of reduced regional left ventricular function even in the absence of left ventricular wall scar tissue in the long term after repair of an anomalous left coronary artery from the pulmonary artery. *Cardiol Young* 2018; 28:200-7.
10. Fratz S, Hager A, Schreiber C, Schwaiger M, Hess J, Stern HC. Long-term myocardial scarring after operation for anomalous left coronary artery from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg* 2011; 92:1761-5.

Primljeno/Received: 21.03.2018..

Prihvaćeno/Accepted: 29.03.2018.

Correspondance to:

Vladislav Vukomanović

Odeljenje kardiologije, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta

Adresa: Radoja Dakića 6-8, 11070 Beograd, Srbija

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Tel: +381 65 84 05 885, +381 11 3108 140

Fax: +381 11 2606 886

E-mail: vvladavuk@ptt.rs

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 Mišović,
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 reprodukciju 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 rasuđim 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 tabele, 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 mksimaqino. 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, Pfaffler 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

Fabrazyme®
agalzidaza beta

FABRI

hipertrofija leve komore
ishemija i infarkt miokarda
aritmija

proteinurija
smanjena glomerularna
filtracija
bubrežna insuficijencija

**NEUROKARDIORENALNA*
BOLEST?**

TIA
moždani
udar

hipohidroza/
anhidroza
angiokeratomi

neuropatska bol
u rukama i nogama

POSUMNajte | TESTIRajte!

SANOFI GENZYME

SAMO ZA STRUČNU JAVNOST

**FABRIJEVA
bolest**

*Orphanet. Orphanet Journal of Rare Diseases 2016, 9, 20
Sanofi-Aventis d.o.o. | Španaćkih barica 2/M | Novi Beograd | Srbija | GDRS.FD.17.12.0031

**NJIHOVI MIŠIĆI ZAVISE OD VAŠE
DIJAGNOSTIČKE PROCENE**

POMPE

**POMPEOVA
bolest**

**UTIČITE NA ISHOD
POMPEOVE BOLESTI**

SAMO ZA STRUČNU JAVNOST

SANOFI GENZYME

Sanofi-Aventis d.o.o. | Španaćkih barica 2/M | Novi Beograd | Srbija | GDRS.FD.17.12.0030



Alergijska kijavica?

Curenje nosa.
Svrab i peckanje očiju.
Suzenje očiju.

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

Tu je
Polinol®
Homeopatski lek

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

 Nosilac dozvole:  Alpen Pharma Group

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 4, April 2018, Sveska 1-2

PREVENTIVE PAEDIATRICS

Journal of the Association of Preventive Paediatrics of Serbia
Volume 4, April 2018, Number 1-2