

PREVENTIVNA PEDIJARIJA

Časopis Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije



PREVENTIVE PAEDIATRICS

Journal of the Association of Preventive Paediatrics of Serbia

Godište 5, April 2019, Sveska 1-2
Volume 5, April 2019, Number 1-2

ISSN: 2466-3247
COBISS.SR-ID 219373324

PREVENTIVNA PEDIJARIJA

Časopis Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije



PREVENTIVE PAEDIATRICS

Journal of the Association of Preventive Paediatrics of Serbia

Godište 5, April 2019, Sveska 1-2
Volume 5, April 2019, Number 1-2

PREVENTIVNA PEDIJARIJA

Časopis Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije

Godište 5, April 2019, 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 Filipović (Beograd, Srbija), Olivera Ostojić (Beograd, Srbija),
Andreja Prijić (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), Gordana
Kocić (Niš, Srbija), Maja Milojković (Niš, Srbija), Predrag Minić (Beograd, Srbija), Maja Nikolić (Niš, Srbija), Sergej Prijić (Beograd, Srbija),
Branislava Stanimirov (Novi Sad, Srbija), Jovan Stojanovic (Niš, Srbija), Ljiljana Šaranac (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), Elham Hossny (Cairo,
Egypt), Ivana Kalanovic Dylag (Njujork, SAD), Andrew Dylag (Njujork, SAD), Nebojša Kavarić (Podgorica, Crna Gora), Aleksandra Klisić
(Podgorica, Crna Gora), Renato Cutrera (Rim, Italija), Enrico Lombardi (Florence, Italy), Maria Chiara Osterheld (Lozana, Švajcarska),
Dubravko Lepušić (Zagreb, Hrvatska), Renate Oberhoffer (Minhen, Nemačka), Diego Peroni (Ferara, Italija), 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: 400 primeraka

Časopis izlazi dva puta godišnje

Copyright © 2015. Uruženje preventivne pedijatrije Srbije

Sva prava zaštićena.

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

PREVENTIVE PAEDIATRICS

Journal of the Association of Preventive Paediatrics of Serbia

Volume 5, April 2019 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 Ostojić (Belgrade, Serbia), Andreja Prijic (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), Gordana Kocić (Niš, Serbia), Maja Milojković (Niš, Serbia), Predrag Minić (Beograd, Serbia), Maja Nikolić (Niš, Serbia), Sergej Prijic (Beograd, Serbia), Branislava Stanimirov (Novi Sad, Serbia), Jovan Stojanovic (Niš, Serbia), Ljiljana Šaranac (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), Elham Hossny (Cairo, Egypt), Ivana Kalanovic Dylag (New York, USA), Andrew Dylag (New York, USA), Nebojsa Kavarić (Podgorica, Crna Gora), Aleksandra Klisic (Podgorica, Crna Gora), Renato Cutrera (Rome, Italy), 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: 400 copies

Published twice a year

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

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

SADRŽAJ - CONTENTS

UVODNIK – EDITORIAL

Prevenција depresije kod mladih lekara i pedijatara	5
Prevention of Depression in Young Physicians and Pediatricians	
<i>Zorica Živković, Ivana Đurić-Filipović, Vesna Veković, Jasmina Jocić-Stojanović</i>	

PREGLEDI LITERATURE – REVIEW ARTICLES

Šta pedijatri treba da znaju o veštačkim zaslađivačima?.....	7
What pediatricians should know about artificial sweeteners	
<i>Nikolić Maja, Jovanović Aleksandra, Stanković Aleksandra</i>	
Fizička aktivnost kod dece obolele od epilepsije.....	12
Physical activity in children with epilepsy	
<i>Željka Rogač, Kristina Jovanović, Haki Mavrić, Ljiljana Globarević, Dimitrije Nikolić</i>	
Može li se Tip 1 dijabetesa prevenirati ?.....	15
How Could We Prevent Type 1 Diabetes ?	
<i>Ljiljana Šaranac</i>	
Postoperativna mučnina i povraćanje – faktori rizika i prevencija.....	20
Postoperative nausea and vomiting – risk factors and prevention.....	20
<i>Ivana Budić, Vesna Marjanović, Marija Stević, Dušica Simić...</i>	
Update on food allergies	23
Alergije na hranu – novine	
<i>Marija Radulović, Djordje Filipovic, Ivana Filipovic</i>	
Primene različitih vrsta neinvazivne respiratorne podrške kod prevremeno rođene dece i mogućnost prevencije komplikacija	27
Non-invasive respiratory support in preterm born infants and possibilities of prevention of complications	
<i>Borko Veković, Vesna Veković, Zorica Živković</i>	
Sindrom preopterećenja u pedijatrijskoj populaciji.....	31
Overuse Syndrome in the Pediatric Population	
<i>Dragan Radovanović, Aleksandar Ignjatović</i>	
Rana indentifikacija mentalnih problema, intervencija u detinjstvu i uloga pedijatra.....	35
Early Identification of Mental Health Problems in Children, Intervention and Role of Pediatrician	
<i>Marija Tošić Mijajlović, Sladjana Petković Bogomaz, Ivana Bivolarević</i>	
Oblici neinvazivne ventilacije	41
Review of forms of noninvasive ventilation	
<i>Vesna Veković, Borko Veković, Zorica Živković, Gordana Sekulović, Milena Tomašević</i>	

ORIGINALNI RADOVI – ORIGINAL ARTICLES

Smrtnost odojčadi u Srbiji u period od 2007 do 2016.godine	48
Infant mortality from 2007 to 2016 in Serbia	
<i>Katarina Nikolić, Aleksandra Ignjatović</i>	

PRIKAZ SLUČAJA – CASE REPORT

Prune Belly syndrome-Prikaz slučaja.....	52
Prune Belly syndrome-Case report	
<i>Bojana Cokić</i>	
Značaj psiho-socijalne podrške: Plućna tuberkuloza i maloletnička trudnoća - prikaz slučaja.....	56
Significance of psychosocial support: Pulmonary tuberculosis and teenage pregnancy - case report	
<i>Jasmina Milošević</i>	
Three cases with Intertitial Lung Disease: What are the causes?.....	59
Tri slučaja sa intersticijalnom bolesti plućai Koji su uzroci	
<i>Sanem E. P., Ozlem Ş., Yağmur B., Mina G.H., Gökçen D.T., Ekim T., Nagehan E., Ebru Y., Deniz D., Uğur Ö., Nural K</i>	

IZBOR UREDNIKA – EDITOR'S CHOICE

Nadoknada DHA kod novorođenčadi i odojčadi.....	62
Supplementation of DHA in Newborns and Infants	
<i>Georgios Konstantinidis, Borisav Janković, Nedeljko Radlović</i>	

SAŽETAK - SUMMARY

Post infectious bronchiolitis obliterans in children: Long term follow-up.....	67
<i>Tugba Sismanlar Eyuboglu, Tugba Ramasli Gursay, Ayse Tana Aslan, Zeynep Reyhan Onay, Melih Hangul, Busra Sultan Kibar, Sevgi Pekcan, Mehmet Kose, Bahar Gokturk</i>	
Uputstvo autorima.....	68
Instructions for Authors.....	69

Prevenција depresije kod mladih lekara i pedijataru Prevention of Depression in Young Physicians and Pediatricians

Zorica Živković^{1,2}, Ivana Filipović, Vesna Veković¹, Jasmina Jocić-Stojanović¹

¹Dečja bolnica za plućne bolesti i tb, KBC Dr Dragiša Mišović, Beograd Srbija

²Farmaceutski fakultet Novi Sad, Privredna Akademija, Novi Sad, Srbija

Kašalj je jedan od najčešćih simptoma, koji prati infekcije gornjih i donjih disajnih puteva u dečjem uzrastu. Pored teškoća koje dete oseća: nemogućnost disanja kroz nos, otežano disanje i gutanje, slivanje sekreta i noćni napadi kašlja sa povraćanjem, roditeljske frustracije su čak intenzivnije. Razumna objašnjenja koja im možemo pružiti su skoro uvek nedovoljna, a savet da se ne sprovode opsežna ispitivanja i agresivno lečenje u akutnim fazama i naročito kod prethodno zdrave dece, smatraju neprofesionalnim pristupom njihovom problemu. Zimski period je sezona akutnih virusnih infekcija, oboljevaju deca svih uzrasta, stepen težine bolesti je različit u odnosu na uzrast i prethodno stanje, ali je sigurno to period najvećeg opterećenja zdravstvenih službi zbog ovog naročitog simptoma – kašlja i to u svim mogućim oblicima. (1,2)

Žalbe na suvi pepajuću kašalj, koji zatim postaje vlažan i sočan "pušački" kako najčešće opisuju roditelji, da bi usledio i treći krug, ponovo suvog grebućeg kašlja, nikako nije lako rešiti savetima, smirivanjem ili ignorisanjem. Drugim rečima, moramo biti spremni da ponudimo opciju, koja će zadovoljiti sve kriterijume, a najpre pomoći obolelom detetu, koje se sigurno najviše i muči, iako roditelji iscrpljeno navode kako noćima već ne spavaju, pouzdano tvrdeći da je njima najteže. (3,4)

U tom trenutku se ogleda spremnost lekara i pedijatra da savlada naizgled nerešive situacije. Sa pozicije nezaštićenog lekara koji se bave decom i njihovim roditeljima, odgovorno tvrdimo da je najveći uspeh pronaći način i metod da se učestalost, intenzitet i vrsta kašlja izmere. Najveći broj umnih naučnika u literaturi navodi subjektivne metode za merenje kašlja kao najdostupnije.

One obuhvataju jedinstveni sistem to jest "kašljomer" na osnovu: vođenja pisanih dnevnika o svim aspektima kašlja u toku dana i noći. Instrumenti koji se primenjuju radi objektiviranja kašlja su vizuelno analogna skala (VAS je skala dužine 100mm, na kojoj pacijenti označavaju težinu kašlja tokom dvonedeljnog praćenja. 0 bez kašlja, 100mm težak kašalj), kao i verbalna skala. (5,6)

Pokušaji da se skale modernizuju, te na primer sličicama koje liče na internet igrice, približe deci, još uvek nisu ispunile sva očekivanja. I što je još važnije, izmereni i procenjeni kašalj, prema VAS ne daje nam jasnu preporuku za terapijski pristup. (7)

Znači, ostaje nam iskonska domišljatost plemenskog vrača, pozitivan stav prema detetu i sveobuhvatno znanje da

savetujemo primenu preparata koji rešavaju problem sa najmanje nepoželjnih i nepotrebnih agresivnih mera. Najdelotvornije ćemo pristupiti ako savetujemo primenu biljnih preparata, što je praksa i u drugim zemljama, koje se osim dobrostojećih zdravstvenih i socijalnih službi, mogu pohvaliti i dokazima vrednim tvrdnjama o prihvatljivosti herbalne medicine.

Herbalna terapija se može koristiti u prevenciji, i kao dodatna terapija kod početnih ili razvijenih formi kašlja kod dece i odraslih. Objavljeni su rezultati dvostruko slepo kontrolisanih studija i pokazale su da preparati na biljnoj bazi imaju potencijal u prevenciji kašlja, prehlade, gripa, ali i kao pomoćno sredstvo u razvijenim formama bolesti praćenih kašljem. Pouzdano znamo da je najveći broj infekcija virusne etiologije i samim tim ne zahtevaju antibiotsku primenu, i uloga lekara je da pravilno procene potrebu za antibiotikom, a ako takva ne postoji, da savetuju preparate, koji imaju olakšavajuće dejstvo. (8,9,10)

Fitoterapija

Jedan od prvih proizvoda prirode koji je ljudima bio dostupan za ishranu bio je med. Med u svom sastavu ima organske kiseline, aminokiseline, polen, etarska ulja, flavonoide, vitamine i minerale, te druge vredne sastojke. Šećeri sadržani u medu su fruktoza (oko 41%), glukoza (34%), te saharoza (1–2%). (11,12,13) Od vitamina, med sadrži B1, B2, B5, B6, C, D, E, K, a od minerala – natrijum, kalijum, kalcijum, fosfor, magnezijum, gvožđe, cink, jod, bakar, hrom i selen. Najpoznatije lekovito svojstvo meda jeste olakšavanje simptoma gripa i prehlade, te drugih bolesti respiratornog trakta, kao što su bronhitis, upala grla i sinusa (14).

Povoljno dejstvo meda se može pojačati dodavanjem lekovitog bilja, takve kombinacije su efikasne u lečenju kašlja dece, u najranijim fazama, kada se još ne može ni sigurno utvrditi koja će komponenta kašlja prevagnuti. (15) Mogućnost da se ne uvode antibiotici, a da se ipak započne lečenje deteta, i u toku faze febrilnosti i akutnih tegoba, kao i u slučaju produženog i mešovito kašlja, odličan je način da se roditelji uvere u snažnu volju lekara da pomogne, da povрати detetu i njegovom okruženju miran san, normalne dnevne aktivnosti, prirodan način za preživljavanje respiratornih tegoba. (16)

Acknowledgments

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

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

Literatura

1. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, Bieksiene K, Birring SS, Chung KF, et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *European Respiratory Journal* 2014 ; 44:1132-1148. DOI: 10.1183/09031936.00218613
2. Kantar A, Shielda M, Cardinale F, Chang B.A. Cough. In: Eber E, Midulla F, editors. *ERS Handbook of Respiratory Medicine*. 1st ed. Sheffield: Charlesworth Press 2013. P 44–48.
3. Brignall K, Jayaraman B, Birring SS. Quality of life and psychosocial aspects of cough. *Lung* 2008; 186 (suppl 1):S55–58.
4. Chang A.B. Therapy for cough: where does it fall short? *Expert Rev Respir Med* 2011; 5: 503–513.
5. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MDL, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003; 58: 339–343.
6. Surinder S, Birring S. Controversies in the Evaluation and Management of Chronic Cough, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; 183 (6): 708–715.
7. Gibson P.G, et al. CICADA: Cough in Children and adults diagnosis and assessment. *Australian Cough Guidelines summary statement*. *Med J Aust* 2010; (192): 265–271.
8. E. S. C. O. P. Monographs. "The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products", ESCOP, the European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Argyle house, Gandy Street, UK. Second Edition. 2009; suppl, 216-221.
9. Srivastava et al. Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future. *Mol Med Report* 2010; 6:895–901.
10. Bhateja S, Geetika A. Therapeutic benefits of holy basil in general and oral medicine: A Review. *Int J Res Ayur Pharm* 2012;3(6):761-764.
11. Paul I.M, Beiler J, McMonagle A. et al. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; (161): 1140–1146.
12. Ashkin E, Mounsey A. A spoonful of honey helps a coughing child sleep. *Journal of Family Practice*. 2013; 62 (3): 145–147.
13. Cohen H.A, Rozen J, Kristal H. et al. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2012; (130): 465-471.
14. Baljosevic I, Bajec-Opancina A, Subarevic V, Stankovic K, Novkovic M, Agic A and Filipovic I. Effects of herbal medicine on acute cough and quality of life in children and their parents - A prospective real life study. *Trends Med*, 2019 Vol 19: 4-5. doi: 10.15761/TIM.1000173
15. Vesna Veković , Davor Korčok , Jasmina Jocić Stojanović Olivera Ostojić , Svetlana Mitrović , Predrag Veljković , Zorica Živković. Iskustva sa biljnim preparatima u terapiji kašlja kod dece. *Timočki glasnik*, 2015, 4 : 248-258.
16. Prijčić A. Ostojić O, Jocić-Stojanović J, Živković Z, Veković V, Korčok D, Agić A. Lečenje simptoma i prevencija respiratornih infekcija kod dece dijetetskim suplementom –efikasnost i kvalitet života. *Prev Ped*, 2018; 4(1-2): 61-66

Primljeno/Received: 10. 02. 2019.

Prihvaćeno/Accepted: 07 .03 .2019.

Correspondence to:

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

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Šta pedijatri treba da znaju o veštačkim zaslađivačima?

What pediatricians should know about artificial sweeteners

Nikolić Maja¹, Jovanović Aleksandra¹, Stanković Aleksandra¹

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš, Srbija

Sažetak Veštački zaslađivači su prehrambeni aditivi koji se koriste za zaslađivanje. Radi se o sintetičkim zamenama za beli šećer koji su od njega mnogo puta slađi, ali se mogu dobiti i proizvodnjom iz nekih biljaka koje prirodno sadrže šećere. Upotreba veštačkih zaslađivača je globalno u porastu u svim uzrasnim grupama, uključujući i decu. Cilj rada je bio analiza aktuelnih literaturnih podataka o veštačkim zaslađivačima, njihovim karakteristikama i dokazima o njihovoj bezbednosti koji su od značaja za pedijatre, kao i o prednostima i rizicima njihove upotrebe. Sgledana je relevantna literatura na ovu temu na PubMed i Scopus bazama podataka na engleskom i dostupna literatura na srpskom jeziku. Svi zaslađivači koji se upotrebljavaju u prehrambenoj industriji podležu strogim ispitivanjima kvaliteta i zdravstvene bezbednosti. Zbog rastućeg trenda gojaznosti, uloga niskokalorijskih zaslađivača može biti značajna za smanjenje energetske vrednosti. Veštački zaslađivači se koriste i u ishrani obolelih od dijabetesa i ne utiču na nivo insulina. Dokazano je da je konzumacija odobrenih zaslađivača u granicama prihvatljivog dnevnog unosa bezbedna tokom trudnoće, kao i detinjstvu.

Ključne reči: veštački zaslađivači, pedijatri, znanje

Summary Artificial sweeteners are food additives used to provide sweetness without adding calories. This synthetic sugar substitutes can also be obtained from the production of some naturally occurring sugars. Their consumption has become more widespread around the world in all age groups, including children. The aim of this study is to analyze current data on artificial sweeteners, their characteristics and evidence of their safety, also in children, as well as their benefits and consumption risk. Scientific basis were used (PUBMED and Scopus,) to analyze articles that included keywords (non-caloric sweeteners /children) in English, as well as relevant literature in Serbian. This review points that it is imperative for health professionals to judiciously and individually evaluate the overall benefits and risks of artificial sweeteners use in consumers before recommending their use. This type of additives should be used for obesity prevention. Artificial sweeteners are also used in the diet among patients with diabetes and do not affect the level of insulin. It has been proven that the consumption of approved sweeteners within the acceptable daily intake is safe during pregnancy, as well as childhood.

Keywords: artificial sweeteners, pediatricians, knowledge.

Uvod

Ugljeni hidrati su najzastupljeniji makronutrijenti u ishrani i, shodno aktuelnim dijetetskim preporukama, treba da obezbede preko polovinu preporučene energetske vrednosti dnevnog obroka (1). Zbog rastućeg trenda gojaznosti u mnogim zemljama, interesovanje potrošača i stručne javnosti za hranu koja sadrži manje ugljenih hidrata, a samim tim ima i manju energetske vrednosti je sve veće.

Veštački zaslađivači su prehrambeni aditivi koji pripadaju grupi sredstava za postizanje poželjnog (slatkog) ukusa namirnica, nemaju energetske vrednosti, niti utiču na glikemiju (2). Osim u hrani, ovi aditivi mogu se naći i u lekovima i pastama za zube, a mnoge koriste i deca.

Prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije – WHO i Organizacije za hranu i poljoprivredu – FAO upotreba aditiva u prehrambenoj proizvodnji mora biti ograničena i ne sme nepovoljno uticati na zdravlje

potrošača. Veštačke zaslađivače, kao i druge aditive, za upotrebu, nakon rigoroznih ispitivanja, odobravaju relevantne međunarodne agencije kao što su Codex Alimentarius, američka Agencija za hranu i lekove (FDA) i Evropska agencija za bezbednost hrane (3-5). Međutim, i dalje ima dosta polemika oko eventualnih zdravstvenih posledica upotrebe veštačkih zaslađivača, posebno kod vulnerabilnih kategorija kao što su deca (6). Najveći problem je što preporuke za unos veštačkih zaslađivača u mladim uzrastima nisu jedinstvene (7,8).

U odnosu na poreklo prehrambeni aditivi mogu biti prirodni i veštački. Prirodni aditivi mogu biti biljnog, životinjskog, mineralnog porekla ili poticati iz mikroorganizama, dok se veštački aditivi dobijaju hemijskim postupcima. Regulativa o aditivima u Evropi je uvela koncept E-brojeva koji služe za njihovo označavanje. E-broj prehrambenog aditiva je garancija prolaska strogih ispitivanja bezbednosti i

svrsihodnosti upotrebe, nakon čega je njegova upotreba odobrena u celoj Evropskoj uniji, s tim da se odobrenje prati, revidira i dopunjuje u svetlu novih naučnih podataka. Opseg E-broja za zaslađivače je od E950 – E970 (9).

Cilj rada je bio prikazivanje aktuelnih činjeničnih podataka o veštačkim zaslađivačima, njihovim karakteristikama i dokazima o njihovoj bezbednosti koji su od značaja za pedijatre.

Materijal i metode

Analizirana je relevantna literatura koja se odnosi na veštačke zaslađivače na PubMed i Scopus bazama podataka na engleskom i autorima dostupna literature na srpskom jeziku. Izvori naučno-stručnih informacija bili su i časopisi, monografije, publikacije radova, pravilnici i preporuke Svetske zdravstvene organizacije, javno dostupni naučni podaci i prilozi međunarodno priznatih stručnjaka koji se odnose na veštačke zaslađivače i dostupni su bili autorima.

Rezultati i diskusija

Čulo ukusa određuje izbor i količinu unete hrane, a u humanoj populaciji ukus doprinosi ukupnom zadovoljstvu i uživanju u hrani ili piću. Sklonost ka slatkom je urođena (10) i neki autori veruju da je to evolucijski mehanizam za opstanak koji osigurava prihvatanje majčinog mleka sa blago slatkim ukusom. Deca su posebno sklonija hrani visoke energetske gustine u odnosu na namirnice s manje kalorija (kcal) po jedinici težine (g), pre svega zbog slatkog ukusa. Uživanje u slatkom ukusu opada između ranog detinjstva i zrelog doba, ali nikada ne nestaje (11).

Iz pomenutih razloga, od pamtiveka su dodavane slatke supstance u hranu. Prvi zabeleženi zaslađivač bio je med, koji je upotrebljavan u drevnim kulturama Grčke i Kine.

Mozak je bitan činilac u regulaciji unosa hrane kroz uravnoteženje energetske homeostaze, koju reguliše hipotalamus. Prema rezultatima nekih autora (12), glukoza indukuje deaktivaciju u hipotalamusu odmah nakon ingestije i tokom narednih 12 minuta, što je u korelaciji sa signalima sitosti koje prenosi mozak. Fruktaza i saharoza su povezane sa odloženim i slabijim odgovorima od strane hipotalamusa, verovatno zato što prvo moraju da se metabolišu u organizmu. S druge strane, veštački zaslađivač sukraloza dovodi do slabijeg i prolaznog smanjenja nivoa kiseonika u krvi u hipotalamusu i uslovljava sličan odgovor kao obična voda, a ne kao i prirodni šećeri.

Iako je smanjena upotreba hrane velike energetske gustine radi opadanja prevalencije gojaznosti logičan pristup, niskoenergetska hrana nije čulno privlačna, tako da savremena prehrambena industrija nastoji da ponudi veoma ukusnu hranu manje energetske vrednosti, a slatkog ukusa. Veštački zaslađivači predstavljaju materije slatkog ukusa s malo ili nimalo kalorija ili materije tako intenzivno slatkog ukusa da se u prehrambenim proizvodima mogu upotrebljavati u koncentracijama koje su tako male da ne doprinose znatno povećanju energetske vrednosti. Svi veštački zaslađivači imaju mnogo veću snagu zaslađivanja

od samog šećera. Njihovom upotrebom čuva se hranljiva vrednost namirnice, obezbeđuju neophodni sastojci za proizvode namenjene osobama sa posebnim dijetetskim zahtevima, čuva se i poboljšava kvalitet, stabilnosi ili organoleptičke osobina proizvoda, pomaže se u proizvodnji hrane.

Da bi supstanca bila pogodna za komercijalnu upotrebu kao veštački zaslađivač ona mora da zadovolji sledeće karakteristike:

- da ima dovoljnu snagu zaslađivanja,
- da ne daje neželjene reakcije nakon upotrebe,
- da nije kancerogena i mutagena,
- da je razumne cene,
- da je termostabilna,
- da ima malo ili nimalo kalorija.

Zaslađivači se nalaze u različitim namirnicama, uključujući bezalkoholna pića, mlečne proizvode (jogurt i sladoled), kremove i pudinge, žvakaće gume, slatkiše, dodatke jelima poput različitih sosova i mnoge druge proizvode, tako da je njihov dijetetski značaj veliki. Česta je njihova upotreba i u zdravstvu, jer se zahvaljujući njima brojni lekovi čine ukusnijima, poput sirupa protiv kašlja. Niskokalorijski zaslađivači su jasno deklarirani u proizvodima koji ih sadrže.

Prvi niskokalorijski zaslađivač za široku upotrebu bio je saharin, koji je otkriven 1879. godine. Najviše upotrebljavani niskokalorijski zaslađivači u hrani i piću u Evropskoj uniji su acesulfam-K, aspartam, ciklambat, saharin i sukraloza. U novembru 2011. godine u Evropskoj uniji je odobrena upotreba novog niskokalorijskog zaslađivača, nazvanog steviol-glikozid – prečišćenog ekstrakta stevije koji se dobija od listova istoimene biljke (*Stevia Rebaudiana Bertoni*) (9, 13), koji su i nekoliko stotina puta slađi od običnog šećera. Saharin, ciklambat i aspartam, koji su bili najranije poznati zaslađivači, se nazivaju „zaslađivači prve generacije“. Noviji zaslađivači kao što su acesulfam-K, alitam i neotam, svrstani su u zaslađivače druge generacije (14).

Svaki veštački zaslađivač ima jedinstven profil ukusa, tehničke funkcije i prednosti i oni se upotrebljavaju samostalno ili zajedno. Proizvođači hrane i pića, kombinacijom dva ili više zaslađivača, omogućavaju da se ukus i slatkoća prilagode zahtevima proizvoda i ukusima potrošača, a i da se istovremeno vodi računa o faktorima kao što su stabilnost i troškovi. Primena više vrsta zaslađivača smanjuje potrebnu količinu pojedinačnih zaslađivača za zaslađivanje hrane i pića.

Veštački zaslađivači se podeljeni na ugljenohidratne zaslađivače (kalorijske) i neugljenohidratne zaslađivače (bez kalorija) tj. nenutritivne zaslađivače. Kalorijski zaslađivači se još nazivaju i nutritivni zaslađivači i obuhvataju šećer i šećerne alkohole- eritritol, sorbitol, manitol, ksilitol, maltitol, laktitol i redukovani skrobni sirup. Nenutritivni veštački zaslađivači se ne fermentišu u usnoj šupljini, generalno su mnogo slađi od saharoze i zbog toga se koriste u manjim količinama. Veštački zaslađivači visokog intenziteta bez kalorija koji nisu acidogeni su aspartam, saharin, acesulfam. Hemijski sintetisani zaslađivači su saharin, aspartam i

sukraloza, i iz biljaka su dobijeni steviozid, taumatoin i monelin.

Kalijumova so 6-metil-1,2,3-oksotiazin-4(3H)-on 2,2-dioksida (**acesulfam-K**) je proizveden od strane kompanije Hoechst 1970. god., oko 120 puta je slađi od saharoze i dobro je rastvorljiv u vodi. Uglavnom se koristi u mešavini sa drugim zaslađivačima (sukraloza ili aspartam) pri čemu se, dobija još slađa mešavina u odnosu na komponente pojedinačno. Acesulfam-K se ne metaboliše u ljudskom organizmu, nema energetske vrednosti i ne utiče na unos kalijuma, iako sadrži kalijum. Termostabilan je i pogodan za kuvanje i pečenje, a osim u prehrambenoj industriji, nalazi se i u sredstvima za higijenu usne duplje i u farmaceutskim proizvodima(15).

Simon i saradnici su otkrili (16) da acesulfam K i saharin stimulišu adipogenezu i inhibiraju lipolizu u kulturi 3T3-L1 ćelija i ovi efekti su nezavisni od klasičnih receptora slatkog ukusa. S druge strane, drugi autori(17) su dokazali da aspartam smanjuje adipocitnu diferencijaciju, a u istoj studiji, kao i da može značajno da smanji akumulaciju lipida

Aspartam (E951) je otkriven 1965. god, ima fin sladak ukus i kao zaslađivač sa niskom kalorijskom vrednošću (4kcal/g) se koristi za zaslađivanje više hiljada namirnica poput žvakaćih guma, žitarica i ostalih suvih proizvoda. Nestabilan je na visokoj temperaturi, kada gubi slatkoću i ne može se koristiti u kuvanju i pečenju hrane, ali se može dodati hrani na kraju termičke pripreme. Nakon ingestije, aspartam se razlaže na komponente kao što su asparaginska kiselina, fenilalanin, metanol i dalje na formaldehid, mravlju kiselinu i diketopiperazin. Svaki od ovih sastojaka se dalje metaboliše, isto kao i kada se unese preko neke druge namirnice i bezbedni su ako se koriste u pravilnoj ishrani.

Od 1981.g. kada je prvi put odobren za upotrebu u SAD, pod sumnjom su bezbedna doza aspartama (u EU 40 mg/kg/dnevno, u SAD 50 mg/kg) i opšta bezbednost za organe i sisteme. Dnevna upotreba veštačkih zaslađivača kod žena u reproduktivnom dobu i dece je procenjena na 2.5 to 5.0 mg/kg (18). Do sada sprovedene eksperimentalne studije na životinjama i malobrojne na ljudima ukazuju da aspartame i njegovi metaboliti dovode do oksidativnog stresa, oštećuju integritet ćelijske membrane, remete ćelijsku funkciju i vode u sistemsku inflamaciju (19). Ovo je posebno važno kod obolelih od dijabetesa i sa disbiozom creva koji su sa povećanim rizikom za sistemsku inflamaciju. Međutim, aspartame se i dalje nalazi u slobodnoj prodaji. Neophodno je dalje pažljivo pratiti efekte uzimanja veće količine aspartama, kako bi se izbegli njegovi neželjeni uticaji na zdravlje ljudi, a posebno dece i ne može se apriori prihvatiti stariji koncept da su nenuitritivni zaslađivači metabolički inertni i potrebna su dodatna istraživanja (20-22). Razmatrano je i da li aspartam utiče na ponašanje dece. Dve aminokiseline koje se nalaze u aspartamu, nalaze se i u majčinom mleku i prirodno se pojavljuju u namirnicama kao što su meso, mleko, voće i povrće. Aspartam se pri varenju razgrađuje između ostalog i na male količine metanola. Prilikom metabolizma pića zaslađenog aspartamom, oslobađa se

manja količina metanola, nego prilikom metabolizma slične količine pektina iz voćnih sokova. Telo koristi te sastojke na potpuno isti način, bez obzira na to da li potiču iz aspartama ili iz uobičajene hrane. Hrana koju svakodnevno konzumiramo (npr. pileta, mleko, sok od grejfruta, sok od paradajza) sadrži mnogo veće količine tih sastojaka nego aspartam. Studije sprovedene na ovoj oblasti pokazuju da nije dokazano da aspartam utiče na ponašanje. Kontrolisane studije nisu našle dokaze o neurološkim ili bihevioralnim dejstvima aspartama kod zdravih odraslih osoba ili dece, dejstvu aspartama na kognitivne procese ili ponašanje dece s poremećajem pažnje. Zakonski je propisano da hrana, piće i zdravstveni proizvodi koji sadrže zaslađivač aspartam moraju imati istaknutu izjavu na nalepnici u kojoj se navodi da proizvod sadrži izvor fenilalanina.

Ciklamat (E952) je otkriven 1937. godine, trideset puta je slađi od saharoze i koristi se kao nenuitritivni zaslađivač, a analogna kalcijumova so se posebno koristi u ishrani sa niskim sadržajem natrijuma. Generalno se ne metaboliše i izlučuje se u nepromenjenom obliku, a i termostabilan je. Kod dece, ovaj aditiv se može koristiti kao dijetetska alternativa kada druge mogućnosti zaprevenciju gojaznosti nisu moguće (23).

Saharin (E954) je otkriven 1878. godine, a kao zaslađivač se uglavnom koristi u obliku natrijumove ili kalijumove soli. Radi se o nenuitritivnom zaslađivaču koji pri većim koncentracijama može da ostavlja gorak i metalan ukus u ustima. Dobro se rastvara u vodi na sobnoj temperaturi i oko 300 puta je slađi od saharoze. Ne metaboliše se u ljudskom organizmu i izlučuje se u nepromenjenom obliku. Termostabilan je, često se koristi sa drugim zaslađivačima kako bi se kompenzovala slabost pojedinih zaslađivača.

Sukraloza (E955) je otkrivena 1976. godine. Ona je 450-650 puta slađa od saharoze, ima prijatan sladak ukus koji je kvalitetom i dužinom intenziteta ukusa blizak saharozu. Sukraloza pokazuje umeren sinergistički efekat sa drugim nutritivnim i nenuitritivnim zaslađivačima. Dobro je rastvorljiva u vodi i stabilna na povišenoj temperaturi i u širokom opsegu vrednosti pH. Pošto se ne metaboliše u organizmu izlučuje se u nepromenjenom obliku, ne poseduje kalorijsku vrednost.

Steviol-glikozidi (E960) su prvi put izdvojeni 1931. godine i prirodni su sastojci biljke *Stevia rebaudiana* poreklom iz Južne Amerike. Preparati steviol-glikozida (s najmanje 95% steviol-glikozida) su 200-300 puta slađi od saharoze. Steviol-glikozidi su termostabilni i u crevima se razgrađuju na steviol. Upotrebljavaju se u hrani, piću i stonim zaslađivačima.

Granice prihvatljivog dnevnog unosa (u mg/kg telesne mase) za svaki veštački zaslađivač određuju relevantne organizacije. Veštački zaslađivači u Evropskoj uniji odobravaju se na osnovu mišljenja Evropskog tela za bezbednost hrane (EFSA) i Panela za prehrambene aditive i izvore hranljivih materija koje se dodaju hrani (ANS panel)

koji čine članovi imenovani na osnovu dokazanog naučnog kvaliteta.

Adekvatni dnevni unos je mera količine odobrenog aditiva koja se može svakodnevno konzumirati tokom celog životnog veka, a da to ne izazove nikakve zdravstvene probleme. On se obično zasniva na dnevnom unosu, tj. količini koja se može davati eksperimentalnim životinjama tokom celog života, a da to ne izazove nikakve štetne posledice. Izračunava se kao siguran unos podeljen faktorom sigurnosti 100 koji uključuje razlike među vrstama i osetljive grupe stanovništva kao što su deca i starije osobe i kod prehrambenih aditiva nije zamišljen kao najveća dnevna doza – reč je o smernici o količini.

Tabela 1. Prihvatljiv dnevni unos veštačkih zaslađivača koji se koriste u Evropi

Table 1. Adequate daily intake of artificial sweeteners used in Europe

	Acesulfa m K	Aspartam	Ciklamat	Saharin	Sukraloza	Steviol- glikozidi
ADI za decu i odrasle	0 – 9 mg/kg	0 – 40 mg/kg	0 – 7 mg/kg	0 – 5 mg/kg	0 – 5 mg/kg	0 – 4 mg/kg

Zamenom ugljenih hidrata niskokalorijskim zaslađivačima moguće je smanjiti energetske gustinu namirnica i zbog toga su oni jednostavan način za smanjenje kalorija hrane uz zadržavanje ukusa. Ukoliko su ugljeni hidrati glavni izvor energije, kao što je slučaj sa osvežavajućim bezalkoholnim napicima, zaslađivači mogu da smanje njihovu energetske gustinu skoro do zanemarljivog kalorijskog sadržaja. Međutim, kod namirnica srednje ili velike energetske gustine poput jogurta ili sladoleda ili čokolade zamena šećera veštačkim zaslađivačima dovodi do relativno manjeg smanjenja energetske vrednosti (24).

Nekoliko studija koje su proučavale akutna dejstva niskokalorijskih zaslađivača na glad i unos hrane su pokazale da zamena belog šećera niskokalorijskim zaslađivačima u hrani ne povećava unos hrane ili osećaj gladi kod dece niti kod muškaraca i žena normalne ili prekomerne telesne težine (25).

Prema najnovijim saznanjima (26,27), nema čvrstih dokaza o bilo kakvim efektima veštačkih zaslađivača na mršavljenje kod odraslih i dece. Kod dece koja koriste veštačke zaslađivače manji je z skor porasta indeksa telesne mase u odnosu na onu koja unose šećere, ali nema statističke razlike u telesnoj masi između dve grupe dece.

Upotreba niskokalorijskih zaslađivača u ishrani se može preporučiti deci oboleloj od dijabetesa, zato što ne utiču na lučenje insulina ili glikemiju. Obolelima je omogućen veći izbor hrane i pića, jer zaslađivači osiguravaju sladak ukus hrane, a pritom ne podižu nivo glukoze u krvi. Ipak, redukcija telesne mase ima veći značaj za odrasle obolele od dijabetesa u odnosu na decu.

Tabela 2. Razlika u kalorijama u namirnicama sa šećerom i sa niskokalorijskim zaslađivačima

Table 2. Difference in calories among foods with sugar and food with low-calorie sweeteners

Vrsta hrane ili pića	Sadržaj kalorija: hrana ili piće sa ugljenim hidratima	Sadržaj kalorija: hrana ili piće sa zaslađivačima
Kola piće (330 ml)	139 kcal	0,7 kcal
Piće na bazi voća (250 ml)	184 kcal	27 kcal
Piće na bazi jogurta (250 ml)	180 kcal	105 kcal
Jogurt od jagode (čaišica od 125 g)	118 kcal	84 kcal
Žele od malina (100 g)	80 kcal	5 kcal
Piće od koncentrata narandže (250 ml)	110 kcal	5 kcal
Čaj/kafa sa šećerom ili stonim zaslađivačem	16 kcal (1 čajna kašičica)	1 kcal (1 tableta)

U hrani namenjenoj za odojčad i malu decu i hrani za decu poremećajima varenja ili metabolizma nije odobrena upotreba veštačkih zaslađivača.

Konzumacija odobrenih zaslađivača u granicama prihvatljivog dnevnog unosa tokom trudnoće je sigurna. Do sada nisu otkriveni dokazi koji upućuju na bilo kakav rizik koji veštački zaslađivači mogu da imaju na majku ili fetus. Sprovedena je dodatna evaluacija bezbednosti u trudnoći radi procene izloženosti fetusa sastavnim elementima aspartama: asparaginskoj kiselini, fenilalaninu ili metanolu. Zahvaljujući sprovedenim studijama, zaključeno je, kao što je slučaj i s drugim niskokalorijskim zaslađivačima, da je tokom trudnoće bezbedno konzumiranje aspartama unutar dovođenih granica (28).

Niskokalorijski zaslađivači ne fermentišu i njihova primena može biti značajna za oralno zdravlje (29). Niskokalorijski zaslađivači poboljšavaju ukus i zato mogu da podstaknu korišćenje paste za zube, tečnosti za ispiranje usta i suplemenata s fluorom koji doprinose higijeni zuba.

Najnovija saznanja (30) ukazuju da nema bitnih razlika u kontroli glikemije, oralnom zdravlju, ponašanju u ishrani, sklonosti kaslatkom, karcinomima, kardiovaskularnim bolestima, bubrežnim bolestima, raspoloženju, ponašanju, neurokognitivnim osobinama kod osoba zloženim veštačkim zaslađivačima u odnosu na one koji ih ne koriste. Međutim, postavke analiziranih studija upućuju da su dobijeni rezultati limitirani, te buduća istraživanja moraju duže trajati i biti preciznija.

Zaključak

Zaključujemo da je neophodno da zdravstveni radnici trezveno i individualno procene sveukupne koristi i rizike upotrebe veštačkih zaslađivača pre nego što preporuču njihovu upotrebu. Ove vrste prehrambenih aditiva treba koristiti kod dece, samo izuzetno kada drugi oblici

prevencije, pre svega gojaznosti, nisu dovoljni. Kako je upotreba veštačkih zaslađivača porasla tokom poslednjih decenija, jasno je da je neophodno da uraditi veći broj dobro osmišljenih istraživanja za preciznije određivanje efekata veštačkih zaslađivača na zdravlje.

Literatura

1. Nikolić M, Jović S. Ishrana i zdravlje. U: Nikolić M. ur. Dijetika. Univerzitet u Nišu Medicinski fakultet, Niš:Galaksija,2007;11-40.
2. Duffy V.B., Anderson G.H. Position of The American Dietetic Association. Use of nutritive and non-nutritive sweeteners. J Am Diet Assoc. 1998; 98(5):580-587. PMID:9597035 [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(98\)00131-X](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(98)00131-X)
3. Norma general del CODEX para los aditivos alimentarios Revisión 2011 (GSFA, CODEXSTAN 192-1995) http://www.fao.org/gsfonline/docs/CXS_192s.pdf.
4. Statement of EFSA on the scientific evaluation of two studies related to the safety of artificial sweeteners. EFSA Journal. 2011;9(2):p. 2089.
5. Food Additives & Ingredients. <https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/default.htm>.
6. Qurat-ul-Ain, Khan SA. Artificial sweeteners: safe or unsafe? J Pak Med Assoc. 2015;65(2):225-7. PMID:25842566
7. Programa del niño menor de 2 años. Chile. <http://www.enfermeriaaps.com/portal/wp-content/uploads/2016/01/Gu%C3%ADa-de-alimentaci%C3%B3n-del-ni%C3%B1o-menor-de-2-a%C3%B1os-Gu%C3%ADa-de-alimentaci%C3%B3n-hasta-la-adolescencia.-MINSAL-Chile-2015.pdf>
8. Durán Agüero S, Angarita Dávila L, Escobar Contreras MC, Rojas Gómez D, de Assis Costa J. Noncaloric Sweeteners in Children: A Controversial Theme. Biomed Res Int. 2018;2018:4806534. PMID:29511682doi: 10.1155/2018/4806534.
9. Mortensen A. Sweeteners permitted in the European Union: safety aspects. Scand J Food Nutr. 2006; 50(3): 104-116.
10. Mennella JA, Bobowski NK, Reed DR. The development of sweet taste: From biology to hedonics. Rev in Endoc and Metab Dis 2016; 17.2: 171-178. PMID:27193110 DOI:10.1007/s11154-016-9360-5
11. De Graaf C, Zandstra E.H. Sweetness intensity and pleasantness in children, adolescents, and adults. Physiol Behav. 1999; 67:513-520. PMID:10549887 [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(99\)00090-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(99)00090-6)
12. Van Opstal AM, Kaal I, van der Berg-Huzmans AA, Hoeksma M, Blonk C, Pijl H. et al. Dietary sugars and non-caloric sweeteners elicit different homeostatic and hedonic responses in the brain. Nutrition 2018; 60:80-86. PMID:30529886DOI:10.1016/j.nut.2018.09.004
13. Jovanović A. Dijetetski značaj veštačkih zaslađivača. Diplomski rad. Medicinski fakultet, Univerziteta u Nišu, 2018.
14. Gupta M. Sugar Substitutes: Mechanism, Availability, Current use and Safety Concerns-An Update. Open Access Maced J Med Sci. 2018; 6(10):1888-1894. PMID:30455769 DOI:10.3889/oamjms.2018.336
15. Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners – a review. J Food Sci Technol. 2014; 51(4):611-621. PMID:24741154 DOI:10.1007/s13197-011-0571-1
16. Simon BR, Parlee SD, Learman BS. et al. Artificial sweeteners stimulate adipogenesis and suppress lipolysis independently of sweet taste receptors, J Biol Chem 2013; 288 (45): 32475–32489. PMID:24068707DOI:10.1074/jbc.M113.514034
17. Pandurangan M, Park J, E. Kim E. Aspartame downregulates 3T3-L1 differentiation,” In Vitro Cellular and Developmental Biology – Animal 2014;50 (9):851–857.
18. Butchko HH, Stargel WW, Comer CP. et al. Aspartame: review of safety. Regul Toxicol Pharmacol, 2002;35(2 pt 2):S1–S93.
19. Choudhary AK, Pretorius E. Revisiting the safety of aspartame. Nutr Rev. 2017 ;75(9):718-730. doi: 10.1093/nutrit/nux035.
20. Naik AQ, Zafar T, Shrivastava VK. Health Implications Associated with Aspartame Consumption: A Substantial Review. Pak J Biol Sci. 2018;21(3):127-134.
21. Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, Lima JA, Michos ED, Jacobs DR., Jr Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Diabetes Care. 2009;32(4):688–94.
22. de Koning L, Malik VS, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. Am J Clin Nutr. 2011;93(6):1321–7.
23. Durán Agüero S, Angarita Dávila L, Escobar Contreras MC, Rojas Gómez D, de Assis Costa J. Noncaloric Sweeteners in Children: A Controversial Theme. Biomed Res Int. 2018 ;2018:4806534. doi: 10.1155/2018/4806534. eCollection 2018.
24. Archibald AJ, Dolinsky VW, Azad MB. Early-Life Exposure to Non-Nutritive Sweeteners and the Developmental Origins of Childhood Obesity: Global Evidence from Human and Rodent Studies. Nutrients. 2018 Feb 10;10(2). pii: E194. doi: 10.3390/nu10020194.
25. Mosdøl A, Vist GE, Svendsen C, Dirven H, Lillegaard ITL, Mathisen GH, Husøy T. Hypotheses and evidence related to intense sweeteners and effects on appetite and body weight changes: A scoping review of reviews. PLoS One. 2018 ;13(7):e0199558. doi: 10.1371/journal.pone.0199558. eCollection 2018.
26. Malik VS. Non-sugar sweeteners and health. BMJ. 2019 Jan 3;364:k5005. doi: 10.1136/bmj.k5005.
27. Kmiotowicz Z. Non-sugar sweeteners: lack of evidence that they help to control weight. BMJ. 2019 Jan 2;364:l7. doi: 10.1136/bmj.l7.
28. Levy HL, Waisbren SW. Effects of untreated maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia on the fetus. N Engl J Med 1983; 309:(21):1269-1274.
29. Grenby TH. Update on low-calorie sweeteners to benefit dental health Int Dent J. 1991; 41(4):217-24.
30. Toews I, Lohner S, Küllenberg de Gaudry D, Sommer H, Meerpohl JJ. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. BMJ. 2019 Jan 2;364:k4718. doi: 10.1136/bmj.k4718. Erratum in: BMJ. 2019 Jan 15;364:l156.

Primljeno/Received: 21.01.2019

Prihvaćeno/Accepted: 12.02.2019.

Correspondance to:

Prof dr Maja Nikolić,
18 000 Niš, Bulevar Nikole Tesle 21/1
Tel 064 2134441
Fax 018 4225974
Email: mani@ni.ac.rs

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Fizička aktivnost kod dece obolele od epilepsije

Physical activity in children with epilepsy

Željka Rogač¹, Kristina Jovanović², Haki Mavrić³, Ljiljana Globarević¹, Dimitrije Nikolić^{2,4}

¹Kinički Centar Crne Gore, Crna Gora,

²Univerzitetska Dečja Klinika, Beograd, Srbija,

³Dom Zdravlja Podgorica, Crna Gora,

⁴Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

Sažetak

U pedijatrijskoj ambulanti nekada je poseban izazov davanje saveta vezanog za uobičajeno funkcionisanje i ponašanje deteta obolelog od epilepsije. Česte su dileme vezane za oslobađanje od fizičke aktivnosti u školi ili odobravanje bavljenja sportom. Praktikovanje fizičke aktivnosti deci oboleloj od epilepsije donosi brojne koristi i poboljšava kvalitet života. Od 2016. godine, kada je ILAE (International League Against Epilepsy – Međunarodna Liga za Borbu protiv Epilepsije) izdala zvanične smernice koje se odnose na bavljenje sportom ljudi sa epilepsijom, odgovor na pitanje - da li se dete sme baviti fizičkom aktivnošću, ne treba da bude stvar lične procene lekara. Potrebno je poznavati tip epilepsije od kojeg dete boluje, frekvencu javljanja napada. Svakako, preporučljiv je individualni pristup, a ukoliko se dete nalazi u nejasnoj zoni ILAE - inih smjernica, neophodno je da konačnu odluku o tome donese neuropedijatar.

Ključne riječi: deca sa epilepsijom, fizička aktivnost, smernice

Summary

Giving advice about normal function and behaviour of a child with epilepsy is sometimes a special challenge in pediatric practice. Doctors often have dilemmas concerning approval of child's sport activities or other school activities. On the other side, children that are physically active have better life quality among other pros. Since 2016 ILAE's guidelines about physical activity in children with epilepsy, the answer to this dilemma is – it shouldn't be a subjective decision of a doctor. We need to know the type of epilepsy, type and frequency of seizures. As always, the individual access is recommended and if the child is in the between zone of ILEA-s gudelines, the final decision should be left to the pediatric neurologist.

Keywords: children with epilepsy, physical ativity, guidelines

Uvod

Deca obolela od epilepsije se u odnosu na adultnu populaciju izdvajaju nizom specifičnosti. Dijagnoza postavljena u detinjstvu može predstavljati veliki teret za roditelje, ali i za samu decu, koja se nose sa njim na različite načine, u zavisnosti od uzrasta, sopstvenih potencijala, ali i socijalne podrške. Ne tako davno, lečiti se od epilepsije je značilo biti obeležen za čitav život. Danas to svakako nije slučaj, obzirom da se zna da korišćenje antiepileptika u djetinjstvu uz pozitivan odgovor na terapiju, može značiti i potpuno izlečenje. Takođe, epilepsija više nije bauk jer se terapijom može u potpunosti kontrolisati. Ali, i dalje, i kod nas ali i u razvijenijim zemljama sudeći po relevantnim istraživanjima na tu temu, deca obolela od epilepsije se susreću sa stigmom i neprihvatanjem od strane društva. To ponekad predstavlja ograničavajući faktor jer može izazvati bunt deteta i uticati na izbegavanje terapije, nepridržavanje saveta ljekara, ali i povlačenje u sebe, osećaj niže vrijednosti i odbačenosti, što može voditi ka anksioznosti i

depresiji. Ponašanje deteta sa epilepsijom je veliki izazov i za lekara, jer mora uhvatiti nit između uzroka i posledice, potencijalnih neželjenih dejstava lekova ali i nesnalaženja porodice i deteta u društvu. Zbog toga, potreban je multidisciplinarni pristup – psihološka i socijalna podrška. Iako moderna epileptologija akcenat stavlja na kvalitet života obolelih i uči nas da se deca obolela od epilepsije ne razlikuju od ostale dece, brojna su pitanja i dileme u neurološkoj ambulanti – koje ponašanjeje dozvoljeno, koju profesiju odabrati, kojim se sportom baviti. (1, 2, 3)

Epilepsija i fizička aktivnost

Poznato je da fizička aktivnost donosi brojne benefite – poboljšava simptome kardiovaskularnih i pulmonalnih bolesti, reguliše metabolizam, jača imunitet, ojačava koštanu masu i redukuje telesnu težinu, što može biti narušeno zbog dejstva antiepileptične terapije. Kako

vežbanje dovodi do aktivacije neurotransmitera, podiže nivo 5 – HT, NA, neupitni su pozitivni uticaji na psihi. Brojne su studije koje su dokazale da smanjuje nivo depresije i anksioznosti, poboljšava kognitivne sposobnosti – pamćenje i koncentraciju. Za razliku od adultnih pacijenata, deca sa epilepsijom najčešće nemaju udružene komorbiditete, pa studije koje su se bavile istraživanjem kvaliteta života kod djece obolele od epilepsije, najviše svetla bacaju na psiho – socijalne aspekte funkcionisanja, i nude rešenja koja mogu biti od pomoći u svakodnevnoj praksi. (2,4)

Deca obojela od epilepsije, što zbog dejstva terapije, što idiopatski, ili etiološki pridruženo osnovnoj bolesti, u odnosu na ostalu decu imaju niži nivo koncentracije, češće poremećaje pažnje, smanjenu sposobnost učenja i usvajanja novih veština, i postižu manje uspeha u školi. Studija koja je obuhvatila 40 dece sa dijagnozom epilepsije, pratila je pomenute funkcije pre i nakon vežbanja – aerobik prilagođen deci, i dokazala je statistički značajan napredak u grupi dece koja su vježbala. (5) Neke studije su čak pokušavale da dokažu i pozitivan uticaj fizičke aktivnosti na redukciju epileptičnih napada. U maloj studiji koja je uključivala desetoro djece sa epilepsijom, a koja je podrazumjevala psihološke testove, testove kvaliteta života, EEG praćenje, i uzdržavanje od promene drugih navika i antiepileptične terapije - pokazala je da se nakon sprovedene fizičke aktivnosti tokom pet sedmica, broj napada značajno smanjio kod dvoje dece. To svakako nije statistički gledano značajan podatak, ali nas može naterati da se zamislimo. Fizička aktivnost u većoj meri uključuje i mentalnu aktivnost što dovodi do inhibicije epileptičnih potencijala, i posledično redukcije napada. Ono što jeste bilo upadljivo je poboljšanje u kognitivnom funkcionisanju kod ispitivane dece. (6)

Međutim, ipak i dalje mogu postojati dileme vezano za bavljenje sportom. Fizička aktivnost dovodi do disbalansa elektrolita, hipoglikemije, hipertermije, hipoksije, stresa, što mogu biti provokirajući faktori za napade. Međutim hiperventilacija tokom treniranja ne dovodi do respiratorne alkaloze, već je kompenzatorni mehanizam, i samim tim inhibira posledično aktiviranje epileptičnih fokusa i spovođenje epileptičnih potencijala. Iz etičkih razloga do sada nije rađena studija koja bi dovela do izuzetne fizičke iscrpljenosti djeteta, tako da nema podataka o tome koji nivo fizičke aktivnosti bi mogao biti provokirajući. Kod dece zbog nenaučenih tehnika disanja kritičan za javljanje napada može biti početak treninga, a takođe i stres do koga dovodi velika emotivna uzbuđenost, u toku utakmice na primer. (7) Nema sumnje da fizička aktivnost donosi brojne koristi oboleloj deci, ali ono što je pomalo kontraverzno pitanje je – u kojoj mjeri trenirati, i koji sport, da li su dozvoljeni svi sportovi. Pitanje sporta je osetljivo i za djecu koja su se profesionalno bavila sportom pre dobijanja dijagnoze epilepsije. Smeju li nastaviti sa treninzima i takmičenjima? Ono što ih osim sopstvenog straha sputava je i needukovana okolina koja ih podstiče da prekinu sa bavljenjem sportom, da se eventualno napad ne bi dogodio pred drugom djecom, i ugrozio i pacijenta i njegovu okolinu. Zbog toga benefiti od fizičke aktivnosti mogu biti neiskorišćeni i sputani, i dodatno doprinostiti stigmati i osjećaju

odbačenosti, a posredno anksioznosti i depresiji. U takvim slučajevima neurolog, ali i pedijatar u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, mora bit edukovan, i dati glavnu završnu riječ, bez ostavljanja prostora za dalje dileme deteta, roditelja i trenera. (1, 2, 9)

Zvanične preporuke

Odgovori na pitanje – kako posavetovati dete oboljelo od epilepsije vezano za bavljenjem sportom, od 2016. godine, kada je ILAE dala zvanične preporuke, ne treba da budu više stvar lične procene lekara.

Različite vrste sportova podeljene su u tri grupe, na osnovu toga do kolike opasnosti mogu dovesti pacijenta i njegove saigrače ukoliko se napad dogodi u toku fizičke aktivnosti. Grupa 1 obuhvata sportove malog rizika, odnosno one kod kojih i ukoliko bi došlo do napada ne bi bilo posebnog rizika za osobu i saigrače. Grupa 2 obuhvata sportske vještine umjerenog rizika, odnosno potencijalno mogućeg rizika za osobu i saigrače. Grupa 3 obuhvata visoko rizične sportove koji su povezani sa velikim rizikom od povrede ili smrti za osobu sa epilepsijom, a takođe i opasnost za saigrače. (10)

Tabela 1. Podela sportskih disciplina prema nivou rizika od povrede za osobe sa epilepsijom, njihove saigrače, i vjerovatnoće da će se napad dogoditi tokom fizičke aktivnosti (ILAE 2016)

Table 1. Distribution of sports according to risk of trauma for subject with epilepsy, his/her team players and according to teh possibility of attack occurrence during physical activity (ILAE 2016)

Grupa 1:	Grupa 2:	Grupa 3:
Atletika (osim onih disciplina navedenih u grupi 2) Kuglanje Većina kontaktnih sportova (džudo, rvanje) Grupne sportske discipline (rukomet, fudbal, ragbi, košarka) Skijaško trčanje Ples Tenis	Atletika (skok s motkom) Veslanje Grupni, kontaktni sportovi koji mogu dovesti do ozbiljnih ozleda (boks, karate) Biciklizam Mačevanje Gimnastika Jahanje Skijanje Klizanje Plivanje	Ronjenje Jahanje - takmičenje Motociklizam Skakanje padobranima Skijaški skokovi Jedrenje na dasci Surfovanje

Nakon što se pacijent svrsta u neku od grupa, u obzir se uzimaju tip epilepsije, karakteristike i frekvencija javljanja napada. Pa tako osobe koje su imale jedan neprovocirani napad, u budnom stanju ili u spavanju, mogu da vežabaju i takmiče se u sportskim disciplinama iz grupe 1, a 12 mjeseci nakon napada mogu se baviti sportskim vještinama iz grupe 2 i 3. Simptomatski napadi kod djeteta sa urednim neurološkim statusom, kada se izleći uzrok, nisu prepreka bavljenju sportovima iz 1. grupe, a ostale dve dolaze u obzir nakon detaljne neurološke evaluacije i informisanog pristanka roditelja deteta sa epilepsijom. Osobe s

epilepsijom kojima se epileptički napadi događaju samo u snu mogu se baviti sportskim aktivnostima iz grupe 1, a disciplinama iz grupe 2 (plivanje, vožnja kanua), po preporuci neurologa i pri tom mora postojati adekvatan medicinski nadzor tokom aktivnosti. Ne smeju se baviti veštinama iz grupe 3 gdje predstavljaju opasnost i za ostale. Osoba koja ima epileptične napade bez gubitka svesti može se baviti sportovima iz grupe 1, iz grupe 2 samo uz savet neurologa, a iz grupe 3 ne sme, zbog potencijalnog ugrožavanja saigrača ukoliko je u pitanju kontaktni sport. Osobe koje imaju nekontrolisane epileptičke napade s poremećajem svesti mogu da se bave aktivnostima iz grupe 1 osim ako ta aktivnostne dovodi do izloženosti specifičnom epileptičkom trigeru. Može se razmotriti vežbanje veština iz grupe 2, ali po preporuci neurologa, nakon informisanog pristanka roditelja i prisutnom medicinskom nadzoru tokom te aktivnosti a treća grupa sportova se ne preporučuje. (10) Naravno, iako su smernice prilično jasne, neophodno je pristupati i individualno, i ohrabrivati pacijenta da ukoliko ne postoji opasnost po njegovo zdravlje, i zdravlje okoline, praktikuje sportske aktivnosti koje su mu primerene.

Zaključak

Deca obolela od epilepsije zahtevaju poseban pristup, a osim farmakološkog lečenja potrebno je obezbediti uslove za normalno funkcionisanje edukacijom roditelja i socijalne sredine, i tražiti rešenja koja mogu djelovati podsticajno za psiho – kognitivne funkcije. Fizička aktivnost može biti od pomoći, ali pre davanja saveta vezanog za to kojim sportom se dete sa epilepsijom može baviti, i u kojoj mjeri, potrebno je poznavati zvanične ILAE smjernice. Ukoliko postoji nesigurnost ordinirajućeg pedijatra vezano za tip epilepsije, karakteristike napada, odnosno ako se dete nalazi u nejasnoj zoni datih smjernica, potrebno je da definitivnu odluku vezanu za sport donese neuropedijatar.

Literatura

1. Fernandes PT, Snape DA, Beran RG, Jacoby A. Epilepsy stigma: what do we know and where next? *Epilepsy Behav* 2013; 28: 163 – 7. (PMID: 21458385; DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.02.014)
2. Zack MM, Kobau R. National and state estimates of the numbers of adults and children with active epilepsy – United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017; 66: 821 – 825.

3. Pimentel J, Tojal R, Morgado J. Epilepsy and physical exercise. *Seizure* 2015; 25: 87 – 94. (PMID: 25458104; DOI: 10.1016/j.seizure.2014.09.015)
4. Arida RM, Scorza FA, Terra VC, Scorza CA, de Almeida AC, Cavalheiro EA. Physical exercise in epilepsy: what kind of stressor is it? *Epilepsy Behav* 2009; 16: 381 – 7. (PMID: 19836311; DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.08.023)
5. Wong J, Wirrell E. Physical Activity in Children/Teens with Epilepsy Compared with That in Their Siblings without Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(3): 631–639
6. Playing Sports and Other Activities. Available on: <https://www.epilepsy.com/living-epilepsy/parents-and-caregivers/about-kids/playing-sports-and-other-activities>; 07/02/2019.
7. Gordon KE, Dooley JM, Brna PM. Epilepsy and activity – a population based study. *Epilepsia*. 2010; 51: 2254 – 2259. (PMID: 21175601; DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02709.x)
8. Thapar A, Kerr M, Harold G. Stress, anxiety, depression, and epilepsy: Investigating the relationship between psychological factors and seizures. *Epilepsy & Behavior* 2009; 14: 134 – 140.
9. Ablah E, et al. Exercise and epilepsy: A survey of Midwest epilepsy patients. *Epilepsy % Behavior* 2009; 14: 162 – 166. (PMID: 18824131; DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.09.004)
10. Capovilla G, Kaufman KR, Perucca E, Moshé SL, Arida RM. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: a report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy. *Epilepsia* 2016; 57(1): 6-12. (PMID: 26662920; DOI: 10.1111/epi.13261)

Primljeno/received: 11.03.2019..

Prihvaćeno/Accepted: 20.03.2019.

Correspondance to:

Željka Rogač

mail: zeljka.rogac89@gmail.com

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Može li se Tip 1 dijabetesa prevenirati?

How Could We Prevent Type 1 Diabetes?

Ljiljana Šaranac

Medicinski fakultet, Niš, Univerzitet u Nišu, Srbija
Faculty of Medicine, Nis, University of Nis, Serbia

Sažetak Učestalost Tipa 1 dijabetesa melitusa (T1DM) dostiže pandemijske razmere, a povećanje incidencije je najveće u kategoriji najmlađe dece. Iako se bolest uspešno leči egzogenom primenom insulina, ne može se izlečiti. Oboljenje je rezultat sadejstva genetskih i faktora sredine, kao i endogenih faktora. Jasno je da je pritisak faktora sredine na genetski sklonu individuu pojačan i da tu treba tražiti mogućnosti prevencije. Primarna prevencija otkrivanjem genetski sklonih individua još na rođenju i primenom vakcina protiv dijabetogenih virusa, eradikacija enterovirusa u trudnica, ili eliminacijom pojedinih nutrijenata, optimalnim unosom vitamina D, primenom oralnog insulina, do sada nije smanjila učestalost oboljevanja. Novi biomarkeri predikcije T1DM omogućiću razvoj uspešnijih strategija prevencije. Skrining na pojavu jednog ili više autoantitela na ćelije ostrvaca kod dece iz rizičnih porodica u trećoj godini, otkriva onu decu koja su kandidati za intervencijske studije. Podesan period za sekundarnu prevenciju je i faza remisije T1DM kada je još uvek očuvana rezidualna funkcija β ćelija, te se može primeniti produženje ovog povoljnog perioda primenom insulinskog senzitivizera, metformina.

Cljučne reči: Tip 1 dijabetesa, predikcija, prevencija, autoantitela, remisija, metformin

Summary Type 1 diabetes mellitus (T1DM) incidence is reaching pandemic proportions, with the most prominent change in the category of the youngest children. Exogenous insulin application is so far unique successful therapy, but permanent cure is still unavailable. It is an example of multifactorial autoimmune disease, resulting from complex interplay of genetic, endogenous and environmental factors. The pressure of exogenous, preventable factors is evident and responsible for the increasing incidence. Primary prevention by identification and elimination of environmental triggers that included eradication of maternal viral infection or nutrient modulation, optimal vitamin D intake, oral induction of tolerance to insulin, was unfortunately inefficient. New biomarkers for diabetes prediction will allow development of more successful prevention strategies. Autoantibodies detection at age of 3 years, in children from susceptible families discovers candidates for new interventional studies. Remission phase in T1DM is period favorable for secondary prevention with the use of insulin sensitizer, metformin.

Key words: Type 1 Diabetes, prediction, prevention, autoantibodies, remission, metformin

Uvod

Dvadesetih godina prošlog veka dijabetes kod dece bio je retko i smrtonosno oboljenje. Otkriće insulina izmenilo je prognozu insulin zavisne forme bolesti ili „juvenilnog dijabetesa“, kako se tada nazivao. Osamdesetih godina, kada je autorka ovog teksta bila specijalizant, predviđanja svetskih eksperata bila su veoma optimistična; „Dijabetes će do 2000. god. biti izlečivo oboljenje koje će biti moguće i prevenirati“. Nažalost, i u novom milenijumu, možemo reći da se dijabetes uspešno leči nadoknadom insulina, ali se ne može izlečiti. Porast učestalosti Tipa 1 dijabetesa dostiže zabrinjavajuće razmere. I najgora predviđanja su prevaziđena kada je u pitanju kategorija najmanje dece. Epidemiološke studije sugerišu na taj način promenu uticaja faktora sredine koji su preventabilni. Do danas etiologija dijabetesa ostaje nerazvetljena, iako je dosta učinjeno u razjašnjenju imunogenetskog, metaboličkog i kliničkog

sleda događaja. Poznati su sve sitniji detalji u vezi genetske sklonosti i potencijalnih faktora sredine, ali izlečenje i efikasna prevencija i dalje su nedostižni.

Cilj i metod rada:

utvrditi pregledom aktuelne literature koje se preventivne metode koriste u svetu kada je u pitanju Tip 1 dijabetesa kod dece i može li se on prevenirati.

Definicija:

Tip 1 dijabetesa melitusa (T1DM) je endokrini i metabolički poremećaj koji nastaje autoimunskom destrukcijom β ćelija pankreasa. Stanje hronične hiperglikemije izazvano je apsolutnim ili relativnim nedostatkom insulina, a postaje

manifestno kada više od 70% ćelija bude uništeno autoimunskim insulinitisom (1). Egzogeno primena insulina je za sada jedini lek. Poremećaj glikoregulacije postepeno vodi do komplikacija na krvnim sudovima (mikro i makroangiopatije) koje narušavaju zdravlje i skraćuju životni vek. Kada se T1DM otkrije u detinjstvu pred detetom i porodicom je mnogo decenija insulinske terapije, borbe sa akutnim i hroničnim komplikacijama i strepnje oko ishoda bolesti. Kao i ostale organ-specifične autoimunske bolesti T1DM je multifaktorijski oboljenje izazvano sadejstvom genetskih i faktora sredine u određenom vulnerabilnom periodu svake jedinke ponaosob.

Predikcija T1DM

Da bi se T1DM mogao prevenirati potrebno ga je predvideti i imati pouzdane biomarkere predikcije. Takođe, treba znati da T1DM nije jedinstveno i homogeno oboljenje i da postoje različiti podtipovi: Tip1a, izazvan je autoimunskim mehanizmima, a Tip1b, toksičnom destrukcijom β ćelija. U prvom podtipu registruje se infiltracija ostrvaca limfocitima, u serumu se detektuju autoantitela na komponente ostrvaca i insulin, početak je nagao, ali pacijenti su insulin senzitivni, imaju izvesnu rezidualnu funkciju i ulaze u remisiju po uvođenju insulinske terapije. Drugi podtip nema imunološke markere, β ćelije su potpuno uništene, te je početak fulminantan, nema sačuvane rezidualne funkcije tj. destrukcija ostrvaca je potpuna, te nema ni remisije (1-7). Publikovani su podaci o epidemijskoj pojavi ovog podtipa kod dece nakon upotreba žitarica zaraženih rodenticidima (8).

Prvi podtip ima i sporiju, stabilniju varijantu u oni koji je imaju, sa lakoćom i bez velikih lišavanja postižu odličnu glikoregulaciju i dobru metaboličku kontrolu. To je tzv. LADY tip (Latentni autoimunska dijabetes mladih). Progresija je spora, a prognoza mnogo bolja od nestabilne, „brittle“ varijante sa velikim oscilacijama glikemije u toku istog dana. U poslednje vreme, pedijatri se suočavaju sa konvergencijom ranije 2 potpuno odvojena fenotipa; novo-otkrivena deca sa T1DM imaju sve češće tzv. „hibridni tip“, sa mešovitim karakteristikama Tipa 1 i Tipa 2 dijabetesa. Deca su sa viškom TM ili čak gojazna, ubrzanog su rasta, a ne mršava i dehidrisana, što je ranije bio slučaj, nisu izrazito sklona ketozi i nisu izrazito insulin zavisna, ali opet ne mogu bez egzogenog insulina. Remisija se uz zdrave navike brzo postiže i dugo traje (6,7).

Dakle, videli smo da je i sam Tip 1 heterogene prirode i da će se razlikovati i po markerima predikcije i po tipu prevencije.

Genetski markeri predikcije

Da bi se bolest prevenirala, mora se predvideti. Genetska sklonost determinisana je genima koji određuju imunoreaktivnost i to haplotipovima HLA klase II na kratkom kraku hromozoma 6, posebno HLA-DR (DR3/4) i HLA-DQ (DQ8). Najjaču sklonost daju: DRB*03:01-DQB1*02:01 (DR3-DQ2) i DRB1*03:02 (DR4-DQ8) (9). Ipak, priroda bolesti je poligena i mnogi geni koji ne

pripadaju MHC sistemu nose rizik od oboljevanja. To su PTPN22 gen (protein tirozin fosfataza 22), CTLA-4 (citotoksičnim limfocitima-pridružen protein 4), IL-2 receptor (SD25), lecitinu sličan gen (KIA0035), ERBB3e. Genetski konzorcijum je genomskim studijama identifikovao 55 lokusa van MHC sistema (10). PTPN22 lokus je limfoidna tirozin fosfataza lociran na hromozomu 1p13. Bitan je za T ćelijsku signalizaciju. Citotoksični T limfocitni antigen 4 (CTLA-4) negativni je regulator T ćelijske funkcije nađen na hromozomu 2q33. Insulinski gen na hromozomu 11p15 je takođe gen-kanidat i to: INS/VNTR (varijabilni broj ponovljenih tandem), a reguliše insulinsku ekspresiju u timusu. Pored pomenutih, ostali geni koji mogu predstavljati markere za genetsku predikciju T1DM, ali drugih organ specifičnih autoimunskih bolesti, poput hroničnog autoimuskog tiroiditisa npr, su AIRE gen, FoxP3, STAT3, IFIH1, HIP14, ERBB3 (11). AIRE (Autoimunska regulatorni gen), je uglavnom ekspresovan na epitelnim i dendritičnim ćelijama timusa. Lociran je na dugom kraku hromozoma 21. Osobe sa mutacijom AIRE gena oboljevali su od autoimuskog poliglandularnog sindroma tipa 1 (APS1). FoxP3 je lociran na X hromozomu i kodira protein poznat kao „scurfin“. Kod ljudi vodi do IPEX sindroma, poliendokrinopatije koja uključuje T1DM, alergije, enteropatije i ekcem. FoxP3 je transkripcioni faktor karakterističan za T regulatorne limfocite (Tregs) (12). Prevencija bolesti dok je na nivou genetske predispozicije (prvi stadijum bolesti), pre no što se pojave antitela na ćelije ostrvaca bila bi idealna. Visoko rizični genotipovi iz porodica sa T1DM otkriveni još na rođenju genetskim testiranjem su kandidati za ispitivanje vakcine autoantigenom ili vakcine protiv pankreatotropnih virusa.

Imunološki i metabolički markeri predikcije

Pojava antitela u genetski sklonih znači početak drugog stadijuma bolesti. Podesno vreme za testiranje je uzrast od 3 god, kada obično dođe do serokonverzije. Preporučuje se određivanje autoantitela na glavne antigene: insulinska autoantitela (IAA), autoantitela na GAD (dekarboksilazu glutaminske kiseline), na tirozin fosfatazu: IA-2 (ICA512), na cink transporter (ZnT8). Deca kod koje se detektuje više od jednog autoantitela treba da se podvrgnu metaboličkoj proceni. Oni sa disglikemijom u testovima opterećenja (IVGTT i OGTT), ali i oni sa normoglikemijom pored obaveznog praćenja kandidati su za sekundarnu prevenciju.

Faktori sredine

Od spoljašnjih faktora najviše su za dijabetes okrivljeni virusi (posebno Cocksackie B4, i dr. enterovirusi, potom Rubella, Parotitis), ishrana kravljim mlekom (bovine belančevine i bovin insulin iz mleka), rano uvođenje žitarica, zatim nedostatak vitamina D, upotreba antibiotika (hinoloni koje je majka koristila deponuju se u njenim kostima i oslobađaju tokom trudnoće i dojenja), rođenje carskim rezom, jer nema prolaska kroz genitalni trakt, te se neonatus odmah kolonizuje bolničkim klicama, toksini iz hrane, konzervansi i pesticidi, kola-napici, zagađen vazduh, fizički i psihički

stresovi u porodici i školi. Endogeni, nepreventabilni faktori su pol, uzrast, ubrzani rast, pubertet i izražena emotivnost (13).

Učestalost T1DM rapidno raste i uvećava se za oko 40% svakih 10 godina, sugerišući udeo određenih faktora sredine u genetski predisponiranih osoba u nastajanju prave epidemije ovog, nekada retkog oboljenja. Internacionalna studija TEDDY (the Environmental Determinants of Diabetes in Young) dizajnirana je tako da praćenjem više hiljada dece sa visoko visoko-rizičnim HLA genotipom, od rođenja do adolescencije da bi se identifikovali infektivni agensi, navike u ishrani i drugi faktori sredine koji započinju autoimunski proces (14).

Kravlje mleko kao antigen: Primarna prevencija izmenama u ishrani, započela je 90-tih, izbegavanjem hrane koja sadrži bovin protein u prvih 6-8 mes i upotrebom visoko hidrolizovane formule (Nutramigen) umesto formule bazirane na kravljem mleku, redukovana su antitela na ćelije ostrvaca za 50%. Ova TRIGR studija (Trial to Reduce Insulin Dependent Diabetes Mellitus in the Genetically at Risk), nažalost, posle sedam godina praćenja u 2159 randomizovane dece pokazala je da hidrolizovana formula nije usporila progresiju autoimunosti, u poređenju sa konvencionalnom formulom (10). Studija nije ispunila svoj primarni cilj, ali je donela nova saznanja. Dece sa 2 ili više antitela razvijala su T1DM u kraćem periodu. Brižljivo praćenje sklone dece značilo je ranije otkrivanje bolesti pre no što se razvije dijabetesna ketoacidoza (DKA). Studija je na taj način smanjila morbiditet i mortalitet (14,15). Rano uvođenje kravljeg mleka menja crevnu floru, a poznato je crevni mikrobiom utiče na imunski odgovor (11).

Gluten kao okidač: slično TRIGR studiji, BABYDIET studija ispitivala je da li odlaganje uvođenja glutena ima uticaja na redukciju autoimunosti, što je u eksperimentu na miševima dalo pozitivne rezultate. Odlaganje glutena do navršenih 12 mes. u 150 odojčadi sa prvim stepenom srodnosti sa obolelima, nije predstavljalo zaštitu od autoimunosti (10, 15).

Insulin kao antigen: antigen-bazirana prevencija, primenjena je sa nadom da će upotrebom oralnog ili nazalnog insulina, doći do indukcije periferne tolerancije ranim izlaganjem imunskog sistema antigenu iz ciljnih ćelija. Opsežne intervencijske, dugotrajne studije u Finskoj, Nemačkoj i u Australiji: DIPP (Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Trial), (TrialNet Oral Insulin Study) i Australian Intranasal Insulin Trial-I (INT I), nisu dale željene rezultate (10-16). Ni finska studija FINDIA (Finish Dietary Intervention Trial) sa ispitivanjem zaštitnog efekta mlečne formule bez bovinog insulina kao okidača, nije dala rezultate, ali je ipak, došlo do izvesnog odlaganja pojave autoantitela (15). Ni parenteralno, ni oralno dat insulin nije bio efikasan u prevenciji ili odlaganju početka T1DM. Ipak, naknadna analiza pokazala je da su subjekti sa višim titrom autoantitela koji su dobijali preventivno oralni insulin imali statistički značajno odlaganje početka bolesti (10). To je otvorilo nova istraživanja.

Dekarboksilaza glutaminske kiseline (GAD), komponenta β ćelija i dokazani autoantigen, primenjena je kao vakcinacija u primarnoj prevenciji ili u novootkrivenih dijabetičara (sekundarna prevencija) sa ciljem da se održi rezidualna funkcija. Upotreba GAD-a sa aluminijumom kao adjuvansom (Diamyd), nije opravdala očekivanja. U toku je studija sa paralelnom upotrebom diamida i visokih doza vitamina D.

Studija sa Nikotinamidom, antigen ne-bazirana studija ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial) u kojoj je nikotinamid primenjivan kao čistač slobodnih radikala kod srodnika obolelih od T1DM koja su već razvila autoantitela, nije dala rezultate u poređenju sa placebo. Nikotinamid se odlično pokazao na eksperimentalnim životinjama, ali nije funkcionisao kod dece. Naučnici nisu do sada imali pouzdani animalni model koji u potpunosti imitira humani T1DM. Više od 125 različitih supstanci sa preventivnim ili terpijskim dejstvom funkcionisalo je kod miševa, ali ne kod ljudi. Istraživači iz Toleda razvili su humanizovani model miša koji spontano razvija T1DM i koji će biti pouzdaniji model za istraživanje od tzv. NOD miša (non-obese-diabetic mice) (17).

Studije koje su u toku: zahvaljujući saznanjima iz dosadašnjih preventivnih studija koje se oslanjaju na imunske i neimunske mehanizme patogeneze T1DM u planu su ispitivanja agenasa koji su pokazali imunomodulatorno dejstvo, a bezbedni su za primenu, poput malog molekula leka, antihipertenziva Aldomet (Methyldopa) koji blokira komunikaciju između antigen prezentujućih ćelija kroz MHC Class II signalizaciju u sklonih HLA-DQ8 haplotipova. Aldomet se daje *per os*, bezbedan je i upotrebljava se više od 50 godina za lečenje hipertenzije trudnica. Ispituje se primena u novootkrivenih pacijenata sa T1DM koji imaju rezidualnu sekreciju insulina i predstavlja jedan vid personalizovane prevencije (18). Posle uspeha u u reumatoidnom artritisu Hydroxychloroquine će biti testiran u osoba sa genetskom predispozicijom i pozitivnim autoantitelima. Ovaj antimalarik modulira T ćelijsku funkciju i akciju citokina, posebno redukciju Th17 ćelija.

Fr1da studija koja se sprovodi u Nemačkoj randomizovala je do sada veliki broj dece koja su riziku od T1DM. Skrining na autoantitela u uzrastu od 2-5 god u toku je u Bavarskoj i u planu je da se obuhvati 100 000 dece. Oralna tolerancija sprovodi se u dece sa 2 i više autoantitela i to kako kod one bez poremećaja metaboličkih markera, tako i kod onih koji u IVGTT imaju narušenu prvu fazu insulinske sekrecije i povremenu „disglikemiju“. Testiraju se različite doze capsula humanog insulina primenjenog *per os*. Rezultati će biti dostupni 2020 god (16).

Sekundarna prevencija

Period remisije u T1DM je pogodan za imunomodulaciju. Gotovo 80% dece dostiže ovu fazu oporavka, kada su male doze insulina dovoljne za optimalnu glikoregulaciju, a neki je

postizu i bez insulina. Dokazano je da pacijenti sa T1DM produkuju insulin i 40 god. posle početka bolesti.

Metformin u sekundarnoj prevenciji: dosadašnje strategije prevencije bazirane na autoimunske paradigmi nisu dale ubedljive rezultate. Wilkinova hipoteza akceleracije nameće jednostavnije metode prevencije. Po Wilkinu prvi korak u nastajanju oba tipa dijabetesa je genetska sklonost ka apoptozi beta ćelija (20). Na takvu konstituciju u drugoj fazi dolazi do akceleracije, kada akceleratori (fizička neaktivnost, preobilna ishrana i gojaznost) vode do stresa β ćelija. U trećoj fazi glikemija je već povišena a glikozotoksičnost pokreće autoimunost (20-23). Klinički fenotipovi T1DM i T2DM konverguju, a gojaznost je kopča koja ih spaja i u naše vreme postaje sve evidentnija (20). Ključni dokazi hipoteze akceleracije su to što se porast incidencije T1DM dešava paralelno sa porastom učestalosti gojaznosti u dece i deca koja dobiju dijabetes, natprosečno si visoka i imaju veću telesnu masu od svojih vršnjaka. Wilkin smatra da je razlika između T1DM i T2DM samo u tempu (21). Hipoteza je dovoljno razvijena, da bi se sprovedla studija sa insulinskim senzitivizacijama, poput metformina. Efekti metformina koji redukuje apoptozu beta ćelija, smanjuje markere oksidativnog stresa i usporava pogoršanje glikoregulacije, opravdanje su za intervenciju ovim lekom u sprečavanju T1DM (13, 20-23).

Naša iskustva sa primenom metformina u dece sa novootkrivenim T1DM su povoljna. Metformin smo primenjivali kombinovano sa insulinom, nakon uspostavljanja metaboličke stabilnosti u dekompenzovanih ili odmah, kod kompenzovanih ispitanika. Deca lečena metforminom ulazila su brže u remisiju, a stabilnost glikoregulacije sa ili bez insulina trajala je duže (13, 24, 25). Naša pilot studija na 21 ispitaniku poslužila je kao osnov za Accelerator Prevention Trial (adAPT) koji je u toku u Engleskoj pod rukovodstvom profesora Wilkina (23). Nedavno objavljena studija na odraslima nije značajno poboljšala glikoregulaciju odraslih bolesnika, ali je redukovala stepen rizika od kardiovaskularnih komplikacija (26).

Venetoclax u sekundarnoj prevenciji: ovo je još jedan primer promene pristupa. Umesto napora da se oštećene beta ćelije oporave i sačuvaju, engleski stručnjaci smatraju da treba postupiti obratno i da ih treba ukloniti: „One su kao trule jabuke, ako ih ne uklonite pokvariće sve ostale“. Iz nekog razloga imunski sistem greši i ne uklanja ih na vreme. Hemoterapeutik, Venetoclax uklanja oštećene beta ćelije i omogućava bolje funkcionisanje preostalih. Beta ćelije, nisu dakle samo nevine žrtve jednog rastrojenog imunskog sistema. One i te kako inter-reagiju s njim i odgovorne su za progresiju bolesti (27).

Novi biomarkeri predikcije T1DM, kao i oni važni za potvrdu stadijuma remisije, stalno se istražuju i to genetski (polimorfizam prostaglandin receptora za EP4, bitnog za imunomodulaciju), istraživanje ćelijskih podtipova (T ćelija koje produkuju IL-10, memorijskih i aktivisanih T regulatornih limfocita- Treg). Specifični mRNA profili (genomi), koji su matrica za sintezu određenih proteina

(proteomi), sa isto tako specifičnim metaboličkim efektom (metabolomi) istražuju se kod obolelih od T1DM i njihovih srodnika i služiće u budućnosti kao personalizovani način predikcije bolesti. Maternalni mikrohimerizam ili prisustvo majčinih ćelija u pankreasu obolele dece takođe se istražuje (28, 29).

Zaključak

Dosadašnje strategije prevencije T1DM bazirane na autoimunske paradigmi nisu dale rezultate. Imajući u vidu konvergenciju dva prethodno različita fenotipa, primarna prevencija postaje ista za oba tipa dijabetesa: fizička aktivnost i pravilna ishrana. Predikcija T1DM sve je uspešnija zahvaljujući novim biomarkerima. Genetskim tipiziranjem otkriva se samo mali broj sklonih individua. Praćenje dece iz rizičnih porodica i testiranje na početak serokonverzije, odnosno pojave više od jednog autoantitela otkriva kandidate za intervencijske studije. Primena insulinskog senzitivizera metformina u fazi remisije dijabetesa primer je uspešne sekundarne prevencije.

Acknowledgement:

Rad je finansijski podržan projektima Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije br. 31060, br 41018 i Internim projektom br. 37 Medicinskog fakulteta u Nišu.

Literatura

1. Fonolleda M, Murillo M, Vazquez F, Bel J, Vives-Pi M. Remission phase in pediatric Type 1 diabetes: new understanding and emerging biomarkers. *Horm Res Paediatr* 2017; 88: 307-315.
2. Rewers M. Pathogenesis of type 1 diabetes: environmental factors. *International Diabetes Monitor*. 2010;22:112-20.
3. Meier JJ. Beta cell mass in diabetes: a realistic therapeutic target? *Diabetologia*. 2008;51:703-
4. Tsai EB, Sherry NA, Palmer JP, Herold KC for the DPT-1 Study Group. The rise and fall of insulin secretion in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49:261-70.
5. Dahlquist G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia* 2006;49:20-4.
6. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as a missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia*. 2001; 44: 914-22.
7. Wilkin TJ. Changing perspectives in diabetes: their impact on its classification. *Diabetologia*. 2007; 50:1587-92.
8. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342:301-7.
9. Wang I, Wang F-S, Gershwin ME. Human autoimmune diseases; a comprehensive update. *J Intern Med* 2015; 278: 369-395
10. Michels A, Zhang L, Khadra A, Kushner JA, Redondo MJ, Pietropaolo M. Prediction and prevention of Type 1 diabetes: update on success of prediction and struggles at prevention. *Pediatric Diabetes* 2015; 16(7): 465-484
11. Paschou SA, papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein K. On Type 1 diabetes mellitus

- pathogenesis (Review). *Endocrine Connections* 2018; 7 (1): 38-46.
12. Perheentupa J. APS-1/APECED: the clinical disease and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 295-320.
 13. Saranac L, Samardžić M. Diabetes mellitus in childhood; facts and controversies. (Review) *Paediatrics Today* 2011; 7(1): 10-17.
 14. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 2006; 175(2): 165-70.
 15. Jacobsen LM, Haller MJ, Schatz DA. Understanding pre-type 1 diabetes: the key to prevention. *Front in Endocrinol* 2018; 9 art 70: 1-8.
 16. Michels AW., Gottlieb PA. Learning from past failures of oral insulin trials. *Diabetes* 2018; 67: 1211-1215.
 17. Imam S, Prathibha R, Dar P, Alotah K, Al-Khudhair A, Abdul-Moiz S et al. EIF5A inhibition influences T cell dynamics in the pancreatic microenvironment of the humanized mouse model of Type 1 diabetes. *Scientific Reports* 2019; 9(1): DOI: 10.1038/s41598-018-38341-5
 18. Ostrov DA, Alkanani A, McDaniel KA, Case S, Baschal EE, Pyle L, et al. Methyldopa blocks MHC class II binding to disease-specific antigens in autoimmune diabetes. *J Clin Invest* 2018; 128: 1888-1902.
 19. Raab J, Haupt F, Scholtz M, Matzke K, Warncke K, Lange K et al. Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population: design and initial results of the Fr1da study. *BMJ Open* 2016;6: e011144, DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011144
 20. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as a missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia*. 2001; 44: 914-22.
 21. Wilkin TJ. Changing perspectives in diabetes: their impact on its classification. *Diabetologia*. 2007; 50:1587-92.
 22. Wilkin TJ. The great weight gain experiment, accelerators and their implications for autoantibodies in diabetes. *Arh Dis Child*. 2006;91:456-8.
 23. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis-an evolving concept. *Facta Univ Ser Med Biol* 2015; 17(2): 49-53
 24. Saranac L, Zivanovic S, Kostic G, Bjelakovic B, Novak M. Combined treatment in childhood diabetes could influence remission period. *Abstr European Congress of Endocrinology 2009, Istanbul*. *Endocrine Abstracts*. 2009;20: 382.
 25. Saranac L, Bjelakovic B, Zivanovic S, Novak M. Intervention with metformin in childhood diabetes may slow decline of C peptide - the accelerator hypothesis. *Abstr 46th Ann Meet EASD, Stocholm, 2010*. *Diabetologia*. 2010;53 (Suppl 1): S 372.
 26. Livingstone R, Boyle JG, Petrie JR. on behalf of The REMOVAL study team. A new perspective on metformin therapy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60: 1594-1600.
 27. Denroche HC, Nackiewicz D, Verchere CB. When beta cells talk back. *Diabetologia* 2018; 61: 39-42.
 28. Sims E, Evans-Molina, Tersey SA, Eizirik DL, Mirmira RG. Biomarkers of beta cell stress and death in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018; 61; 2259-2265.
 29. Mathieu Chantal, Lahesmaa R, Bonifacio E, Achenbach P, Tree T. Immunological biomarkers for the development and progression of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018; 61: 2252-2258.

Primljeno/Received: 09.03.2019.

Prihvaćeno/Accepted: 19.03.2019.

Correspondance to:

Prof dr Ljiljana Šaranac

Medicinski fakultet Niš, Univerzitet u Nišu, Srbija

Tel: 062 8242 161

Fax: 018 4231 550

e-mail: endoljilja@yahoo.com

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Postoperative nausea and vomiting – risk factors and prevention

Postoperativna mučnina i povraćanje – faktori rizika i prevencija

Ivana Budić^{1,2}, Vesna Marjanović^{1,2}, Marija Stević^{3,4}, Dušica Simić^{3,4}

¹ Clinic for Anesthesiology and Intensive Therapy, Clinical Centre Niš,

² Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medicine, Medical Faculty, University of Niš, Serbia,

³ University Children's Clinic, Belgrade,

⁴ Department of Surgery and Anesthesiology, Medical Faculty, University of Belgrade, Serbia

Summary Postoperative nausea and vomiting (PONV) often occur in children and require prophylactic and therapeutic measures. PONV can be reduced by avoiding the use of inhalation anesthetics and by reducing postoperatively given opioids. Dexamethasone and 5-HT₃ antagonists are considered basic prophylactic drugs. Surgical intervention that lasts for a long time, a type of surgical procedure (eg strabismus and certain otorhinolaryngological procedures) and PONV history are also considered risk factors that increase the incidence of PONV, while short procedures and ambulatory surgery are considered a low risk factor. Based on the assessment of low, medium or high risk, a single, double or triple (two drugs and total intravenous anesthesia) prophylaxis is determined. Droperidol and metoclopramide can only be recommended as supplemental therapy.

Keywords: anesthesia, nausea, vomiting, risk, prevention, child

Sažetak Postoperativna mučnina i povraćanje (PONV) često se javljaju kod dece i zahtevaju profilaktičke i terapijske mere. PONV se može smanjiti izbegavanjem primene inhalacionih anestetika i smanjenjem postoperativno datih opioida. Deksametazon i 5-HT₃ antagonisti smatraju se osnovnim profilaktičkim lekovima. Hirurška intervencija koja duže traje, vrsta hirurškog zahvata (npr. strabizam i određeni otorinolaringološki zahvati) i PONV u anamnezi takođe se smatraju faktorima rizika koji povećavaju incidencu PONV, dok se kratke procedure i ambulantna hirurgija smatraju faktorom niskog rizika. Na osnovu procene niskog, srednjeg ili visokog rizika određuje se jednostruka, dvostruka ili trostruka (dva leka i totalna intravenska anestezija) profilaksa. Droperidol i metoklopramid mogu se preporučiti jedino kao dopunska terapija.

Cljučne reči: anestezija, mučnina, povraćanje, rizik, prevencija, dete

Introduction

During the last decades, life-threatening complications associated with anesthesia have become very rare. This safety record has encouraged anesthesiologists to focus attention on minor morbidity. Of these, postoperative nausea and vomiting (PONV) is one of the “big little problems” after general anesthesia. Although anesthesiologists are aware of postoperative nausea and vomiting (PONV/POV) as a common complication in pediatric anesthesia, its incidence in daily routine is still too high. During the last decade, different guidelines tried to standardize clinical practice, but failed to provide clear algorithms (1). PONV may decrease parental satisfaction, increase the use of resources, including medical and nursing care, IV fluids, drugs, and other supplies. Furthermore, in the ambulatory setting, PONV is a major cause of unanticipated admission. For these reasons, tools

to predict an increased risk for developing nausea and vomiting are certainly useful in clinical practice. Several scores have been developed for adults. However, their use in pediatric patients is limited, because several of the proven risk scores for adults are difficult to assess or not applicable to children (2).

Incidence of postoperative nausea and vomiting

The average incidence of PONV in childhood of between 33.2 and 82% can be twice as high compared with adults. This high incidence warrants the use of antiemetic prophylaxis instead of therapy (1).

Risk factors for postoperative nausea and vomiting

Eberhart et al. identified four risk factors for PONV or POV in pediatric anesthesia: previous PONV or a positive family history, duration of anesthesia (>30 min), age (≥ 3 years), and strabismus surgery. The risk of POV was predicted as 9, 10, 30, 55, and 70%, respectively, depending on the presence of 0, 1, 2, 3, and 4 risk factors. Furthermore, excluding strabismus, the incidence of POV is 11.6% in the presence of only one risk factor, 28.2% POV with two risk factors, and up to 42.3% in the presence of three risk factors (3). Others possible risk factors include history of migraine, history of PONV or motion sickness in a child's parent or sibling, better ASA physical status, intense preoperative anxiety, certain ethnicities or surgery types (strabismus and ear–nose–throat surgery like tonsillectomy or adenoidectomy are associated with PONV incidences as high as 54 and 82%, respectively), decreased perioperative fluids, crystalloid versus colloid administration, increasing duration of anesthesia, general versus regional anesthesia or sedation, balanced versus total IV anesthesia, and use of longer-acting versus shorter-acting opioids. Early-phase menstruation, obesity and lack of supplemental oxygen are disproved risk factors (4). On the other hand, anesthesia times and operative times are significantly longer for obese patients undergoing most types of pediatric surgical procedures (5), so increased incidence of obesity (6,7) and relating complications could contribute to anesthesia risks and complications (8).

A variety of anaesthetic-related factors have been implicated in producing increased POV in children. However, few of these factors are included in any of the POV risk scoring systems in the published literature for paediatric patients. Although modern volatile agents are less emetogenic than older agents (e.g. ether), there is evidence that volatile agents may significantly contribute to early POV particularly in high-risk patients. There is also a strong dose-response relationship between POV and duration of exposure to volatile agents. Antagonism of neuromuscular blockade has been associated with increased risk of POV.

But, Efuno et al. (9) find out that there was no association with age, gender, airway management, nitrous oxide use, amount of intravenous fluids, duration of anesthesia, intraoperative antiemetic administration or dosage, length of time from recovery room discharge to first oral intake, or length of ride home from the hospital. In their study, multivariate generalized linear regression analysis confirmed intraoperative and postdischarge opioids to be independent risk factors for postdischarge nausea and vomiting.

Prevention of postoperative nausea and vomiting

Antiemetic strategies during anesthesia

Anesthetists are able to reduce the so-called baseline risk factors and can decrease the incidence of PONV with simple strategies (10):

- (1) avoidance of volatile anesthetics and preferential use of total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol;
- (2) preferential use of regional anesthesia or combined general and regional anesthesia to reduce postoperative opioids;
- (3) multimodal postoperative pain therapy to reduce postoperative opioids;
- (4) avoidance of nitrous oxide; and
- (5) adequate hydration.

One part of a multimodal postoperative pain therapy to reduce opioid requirements is the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, there is still an ongoing debate about the potentially increased postoperative bleeding risk, especially after tonsillectomy (1).

Antiemetic drugs

Dexamethasone as glucocorticoid is one of the PONV prophylactic drugs. A study by Hermans et al. showed that 0.15 mg/kg dexamethasone was as effective as 0.5 mg/kg in reducing PONV incidence from 49% in placebo to 21 and 22%, although dosage of 0.1 mg/kg proved to be prophylactic in pediatric everyday practice. One of the most severe complications of low-dose dexamethasone is the tumor lysis syndrome with consecutive hyperuricemia, hyperkalemia, hyper-phosphatemia, and hypocalcemia. A second major concern is a potential increase in the bleeding incidences in children undergoing tonsillectomy (11). The effect of dexamethasone on glucose metabolism and tolerance is another important issue.

Ondansetron as one agent of the 5-HT₃ antagonist group is widely used for PONV prophylaxis and therapy (9). Ondansetron may have a dose-dependent effect, but reduces PONV effectively with doses as low as 0.1–0.15 mg/kg intravenously (maximum 4 mg). In general, the 5-HT₃ receptor antagonists have a favorable side-effect profile and are considered equally well tolerated except palonosetron.

Dimenhydrinate is an antihistamine drug with antiemetic effects. However, dimenhydrinate-treated patients tend to be more sedated and require significantly longer observation in the postanesthesia care unit (PACU).

Droperidol has an antiemetic effect via dopaminergic receptors. As a result of its possible extrapyramidal symptoms, sedation, and QT prolongation leading to a FDA 'black box warning', the drug is currently recommended as rescue medication in therapy-refractory PONV only.

Metoclopramide is a dopaminergic antagonist with antiemetic properties. Metoclopramide should not routinely be used as a prophylactic drug.

Conclusion

Baseline risk reduction of PONV with avoidance of nitrous oxide and volatile anesthetics and preferential use of propofol instead, reduction of postoperative opioids with regional anesthesia and multimodal pain therapy, and adequate hydration are absolutely necessary in every pediatric anesthesia. The high incidence of PONV, existing not only in strabismus or ear–nose–throat surgery but also in general pediatric surgery, makes pharmacologic prophylaxis more than reasonable. The following antiemetic interventions are feasible with a sensible risk–benefit ratio: TIVA, dexamethasone, and 5-HT3 antagonist.

References

1. Höhne C. Postoperative nausea and vomiting in pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27(3):303-8. doi: 10.1097/ACO.000000000000073.
2. Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, Morin AM, Schäuffelen A, Treiber H et al. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesth Analg.* 2004;99(6):1630-7.
3. Kranke P, Eberhart LH, Toker H, Roewer N, Wulf H, Kiefer P. A prospective evaluation of the POVOC score for the prediction of postoperative vomiting in children. *Anesth Analg* 2007; 105:1592–1597.
4. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2006; 102(6):1884-98.
5. Train AT, Cairo SB, Meyers HA, Harmon CM, Rothstein DH. The impact of obesity on 30-day complications in pediatric surgery. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33(11):1167-1175. doi: 10.1007/s00383-017-4131-2.
6. Klisić A, Kavarić N. Oksidativni stres kod gojazne dece-kako ga sprečiti ili smanjiti? *Prev Ped.* 2017; 3(1-2):16-20.
7. Bjelakovic B. Cardiovascular risk prediction in children - with focus on obesity. *Prev Ped.* 2015; 1:24-28.
8. Budić I, Marjanović V, Petrović Z, Novaković D, Simić D. Preventing the most common anesthesia related complications in children. *Prev Ped.* 2015; 1:20-23.
9. Efune PN, Minhajuddin A, Szmuk P. Incidence and factors contributing to postdischarge nausea and vomiting in pediatric ambulatory surgical cases. *Paediatr Anaesth.* 2018; 28(3):257-263. doi: 10.1111/pan.13333.
10. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. Consensus guidelines for management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014; 118:85–113.
11. Hermans V, De Pooter F, De Groote F, et al. Effect of dexamethasone on nausea, vomiting, and pain in paediatric tonsillectomy. *Br J Anesth* 2012; 109:427–431. doi: 10.1093/bja/aes249.

Primljeno/Received: 19.03.2019.

Prihvaćeno/Accepted: 24.03.2019.

Correspondance to:

Doc. dr Ivana Budić
18000 Niš, Kralja Stevana Prvovenčanog 42
063 477380
mail: ibudic@mts.rs

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Update on food allergies

Alergije na hranu – novine

Marija Radulovic¹, Djordje Filipovic², Ivana Filipovic³

¹ Belgrade Emergency Medical Service, Belgrade, Serbia.,

² Hospital Saint Sava Belgrade Serbia.,

³ University Children's Hospital Tirsova, Belgrade, Serbia - resident

Summary Food allergy has been defined as adverse reaction to food in which “immunological mechanism have been demonstrated”. The clinical presentation of food allergy involves a large spectrum of symptoms ranging from skin like urticaria, angioedema, atopic eczema, dermatitis, gastrointestinal (vomiting, colic, abdominal pain, diarrhea, constipation), respiratory (rhinorrhea, sneezing, cough, dyspnea). According to a recent review the point prevalence of self-reported food allergy is approximately six times higher than challenge food allergy. A proper diagnosis is necessary for a sufficient and safe management. The core stone of diagnosis of food allergy is a careful dietary history. Mostly food allergies are self reported, but also a great number of tests are available. The most widely used tests for food allergies diagnosis are: skin prick tests (SPT), specific IgE (sIgE), component resolved diagnosis (CRD) and the atopy patch test (APT). Besides food avoidance there is also growing interest in the effectiveness of potential immunomodulatory treatment approaches, including sublingual and oral immunotherapy to induce tolerance, particularly for peanut allergy.

Key words: food allergy, urticaria, skin prick test

Sažetak Alergija na hranu je definisana kao imunološki posredovana neželjena reakcija na nutritivne alergene. Klinička slika alergije na hranu uključuje širok spektar simptoma u rasponu od kožnih promena kao što su urtikarija, angioedem, ekcem, dermatitis, zatim gastrointestinalnih (povraćanje, kolika, abdominalni bol, dijareja, konstipacija), respiratornih (rinoreja, kihanje, kašalj, dispneja). Prema nedavnom studija, prevalenca klinički dokazane alergije na hranu je približno šest puta manja nego što je slučaj kada govorimo o alergiji na hranu na osnovu anamnestičkih podataka. Pravilna dijagnoza je neophodna za prevenciju ili eventualno lečenje. Osnovdijagnoze alergije treba da bude kombinacije anamnestičkih padataka, kliničke slike i dobro dijazajriranih dijagnostičkih testova. Najčešće korišćeni testovi za dijagnostiku alergija na hranu su: tskin prick testovi kože (SPT), određivanje nivoa specifičnog IgE (sIgE) na nutritivne alergene, dijagnoza dijagnoze komponenti (CRD) i atopijski test (APT). Osim izbegavanja hrane, postoji sve veće interesovanje za efikasnost pristupa imunomodulatornog tretmana, uključujući sublingvalnu i oralnu imunoterapiju da bi se podstakla tolerancija, posebno kada je u pitanju alergiju na kikiriki.

Ključne reči: alergija na hranu, uricaria, skin prick test,

Introduction

Food allergy has been defined as adverse reaction to food in which “immunological mechanism have been demonstrated”. The majority of allergy reaction to foods, particularly in children are suggested to be used primarily by eight foods: cow's milk, egg, wheat, soy, peanut, tree nut, fish and shellfish. (1,2) Food allergy can result in considerable morbidity and mortality as well as the impairment of quality of life. Although all those facts as well as the increasing associated medical costs and a great burden, we are still lacking the exact data regarding the prevalence of food allergies in Europe. It is of a great importance to raise the awareness and access for a proper

diagnosis and treatment to ensure a safe and good quality of life. (1,2)

Adverse reaction to foods encompasses many different reaction and clinical symptoms. with different mechanism those mechanisms includes toxic, enzymatic and hypersensitive reactions. “Food allergy” is only one subgroup of those adverse reaction to foods driven by immunological mechanisms that can be IgE or non-IgE mediated. (1-3)

The aim of this review article is to give insight into a novelties in clinical presentation, epidemiology, diagnosis of food allergy and management.

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 2019 was carried out with following key words: food allergy, urticaria, skin prick test, atopy patch test

Epidemiology

Although those reaction are reported mostly in ER services, if we investigate a real cause of those symptoms we would fail to diagnose food allergy. According to a recent review the point prevalence of self-reported food allergy is approximately six times higher than challenge food allergy. (1-4) Presence of allergen-specific IgE indicates sensitization, whereas a clinical allergic reaction can be proven only by oral food challenges. Allergic reaction to food might have serious consequences and results in considerable morbidity and in some instances results in life threatening anaphylaxis. The prevalence of food allergy in children was generally higher than the prevalence in adults. It is also very interesting to point out that the prevalence of primary food allergy is stable over the time while the prevalence of secondary food allergy caused by cross reactions to food allergens with inhalant allergies appears to be increasing. (5-9)

Clinical presentation

The clinical presentation of food allergy involves a large spectrum of symptoms ranging from skin like urticaria, angioedema, atopic eczema, dermatitis, gastrointestinal (vomiting, colic, abdominal pain, diarrhea, constipation), respiratory (rhinorrhea, sneezing, cough, dyspnea). The reaction can be triggered by food ingestion, inhalation and skin contact sometimes in a very small amounts. (10)

Diagnosis of food allergy

A proper diagnosis is necessary for a sufficient and safe management. The core stone of diagnosis of food allergy is a careful dietary history. Mostly food allergies are self reported, but also a great number of tests are available. The most widely used tests for food allergies diagnosis are: skin prick tests (SPT), specific IgE (sIgE), component resolved diagnosis (CRD) and the atopy patch test (APT).

In vivo SPT (skin prick test) is not always accurate to diagnose food allergy. Elimination diet for diagnostic purposes or oral food challenges tests are still required for both types of food allergies. For some clinical manifestation like food induced enteropathies, endoscopy and biopsy are needed to establish the right diagnosis. SPT can be undertaken at any age although reactivity is lower in infants

and possibly in elderly. In case where extracts are not available for example for most fruits and vegetables fresh food should be used. These test can be performed on forearm or at the back by professionals who can interpret both the results either handle possible adverse events. Negative control (saline 0.9%) and positive histamine 10mg/ml control are required. The maximum wheal diameter is reported with an arbitrary positive cut off 3mm after 15 minutes. High quality performance of skin prick test can be seen for following allergens: peanut, egg, milk, hazelnut, shrimps, but less for soy and wheat. For plant derived vegetables such as carrots, celery, kiwi, lupine, maize and melons or animal derived food those tests are not so sensitive. Elimination diet for diagnostic purposes consists of the avoidance of certain food for two-four weeks for IgE mediated allergies and no longer than 6 weeks for non IgE mediated allergies. In some cases it is not easy to perform testing and potential cofactors shouldn't be overlooked. For example for cow milk allergy it is not enough only to include hydrolyzate formula but also to take in consideration amino acid formulas. After elimination period reintroduction should be started gradually. (11,12)

Oral food challenge

OFC (Oral food challenge) is usually needed to confirm the diagnosis of food allergy, to monitor food allergy or to prove oral tolerance to a given food. In order to avoid severe reaction, patients receive the food in titrated doses with half logarithmic dose increments, at set intervals. For many food such as cow's milk, hen's egg, peanut or tree nut dose range from 3mg to 3g of food protein. Immediate reaction usually appear within 2 hours after the last food intake. Atopic dermatitis can be occurred several hours after the test, whereas late reaction can be observed even several weeks after the provocation. (13)

Diagnostic workup of gastrointestinal non-IgE mediated symptoms

Infants in the first year of life can suffered from gastrointestinal clinical manifestation such as enterocolitis syndrome, proctitis and enteropathy related to non IgE mediated food allergies. The diagnosis is based on clinical history, elimination diet for three weeks and special designed OFCs. Endoscopy with biopsies can be helpful to confirm bowel inflammation. Eosinophilic esophagitis (EoE) is defined as chronic, immune/antigen mediated esophageal disease characterized by symptoms of esophageal dysfunction and histological eosinophilic infiltration in biopsies. Clinical manifestation in adults include dysphagia, retrosternal pain and food bolus impaction. Whereas in children is much more variable and includes failure to thrive, vomiting, regurgitation, thoracic and abdominal pain. (8)

Unconventional tests

It is a very common among physicians to prescribe a number of expensive diagnostic tests and alternative approaches to the patients with suspected allergies. Bioresonance, kinesiology, iridology, hair analysis, cytotoxic

tests and IgG and IgG4 determination. These tests are not valid and are not recommended by European Academy for Allergy and Clinical Immunology (EAACI). IgG and IgG4 diagnostic tests are most commonly used but they can show only that a person was exposed to a high dose of allergens, that are recognized by immune system as a foreign protein. (14)

Management of food allergy

People with food allergies are often advised to completely avoid allergenic certain food. In case of acute reaction H1-antihistamines are the most common drugs that have been prescribed. Regarding the long term management they are mixed findings about mast cells stabilizers used prophylactically for food allergy symptoms.

Due to a good prognosis of many food allergies in terms of spontaneous resolution, particularly in children, re-challenges are recommended regularly. In that way we can check the development of tolerance. Studies on possible prevention of development of food allergies have shown that simple dietary measurement in infancy can reduce the risk for food allergies. The only safe approach is identification and avoidance of the offending food. Education of the patients, families and health care professionals and others in network around the patient on how to avoid ingesting the food and how to recognize and manage allergic reaction is of a great importance. It is also a very important to consult health care professionals specialized in nutrition to make an optimal nutritional balanced diet to compensate the exclusion of certain food. (15-20)

There is also growing interest in the effectiveness of potential immunomodulatory treatment approaches, including sublingual and oral immunotherapy to induce tolerance, particularly for peanut allergy. (21-24)

Vaccine and food allergy

Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV) at the first place MMR (measles, mumps and rubella) contains very small amounts of egg protein and until recently, has been contraindicated in children with egg allergy. Studies have looked at the safety of the LAIV vaccine in children with egg allergy. 1212 doses in total were given to 2-17 year olds. Only 16 children (1.3%) of the children in the 2 studies had mild allergic symptoms, such as urticarial rashes and rhinoconjunctivitis; no children had signs or symptoms of anaphylaxis (25,26). The national UK guidance recommends that all children 2-17 years of age should be offered annual immunization with LAIV. Only in case if children were presented with severe asthma (BTS 4+), active wheezing, or egg allergy which has previously resulted in an intensive care requirement should not be given the vaccine (27).

Conclusion

1. Recommendation for primary prevention - recommendations for all infants:

- No special diet during pregnancy or for the lactating mother
 - Exclusively breastfeeding for 4-6 months
2. Further recommendation for infants with atopic predisposition:
 - If supplement is needed during the first 4 months a documented hypoallergenic formula is recommended
 - Introduction of complementary foods after the age of 4 months according to normal standard weaning practices and nutrition recommendations, for all children irrespective of atopic hereditary.

Acknowledgement:

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

Literature

1. Prescott SL. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *WAO Journal* 2013; 6: 21. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-21>
2. Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. *NCHS Data Brief* 2013; 5(121): 1-8. PMID: 23742874.
3. Grimshaw KEC, Bryant T, Oliver EM, et al. Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: Results from a birth cohort study. *Clin Transl Allergy* 2016; 6: 1. doi.org/10.1186/s13601-016-0089-8
4. Food allergy in under 19s: Diagnosis and management NICE guideline. Reference available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG116/chapter/1-Guidance> Accessed 01/10/2016
5. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:62- 75. doi: 10.1111/all.1230
6. Filipović I., i sar. Alergija na hranu. *NČ urgent medic HALO* 194, 2012;18(3):140-145
7. Tang ML, Mullins RJ. Food allergy: is prevalence increasing? *Intern Med J.* 2017 Mar;47(3):256-261. doi: 10.1111/imj.1336
8. Muraro A, Halcken S, Arshad S, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G et al. EAACI Food Allergy and Prevention Guidelines: Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590-601. doi: 10.1111/all.1239
9. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al: A revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-836. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.591
10. Savage J1, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015 Feb;35(1):45-59. doi: 10.1016/j.jiac.2014.09.004. Epub 2014 Nov 21.
11. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jan;41(1):3-25. doi: 10.1111/apt.1298
12. Mims JW. Current concepts: diagnosis and management of food allergy in children. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck*

- Surg. 2016 Jun;24(3):250-5.doi: 10.1097/MOO.000000000000002
13. Brandström J, Glaumann S, Vetander M, Nilsson C.[New perspectives on the diagnosis and treatment of food allergies in children].Lakartidningen. 2014.
 14. Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, et al. The use of serum specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 145-51.
 15. de Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy* 2014;69:159-167.doi: 10.1111/all.12314
 16. Wang J, Sampson HA. Treatments for food allergy: how close are we? *Immunol Res* 2012;54:83-94.
 17. Devdas JM, Mckie C, Fox AT, Ratageri VH. Food Allergy in Children: An Overview. *Indian J Pediatr.* 2018 May;85(5):369-374. doi: 10.1007/s12098-017-2535-6. Epub 2017 Nov 17.
 18. Du Toit G, Foong RX, Lack G. The role of dietary interventions in the prevention of IgE-mediated food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017 May;28(3):222-229.doi: 10.1111/pai.12711
 19. Helyeh S, David L, Gary S. Advances in the Management of Food Allergy in Children.*Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):150-155.doi: 10.2174/1573396314666180508164224
 20. Ho MH, Wong WH, Chang C.Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014 Jun;46(3):225-40.doi: 10.1007/s12016-012-8339-6.
 21. Anagnostou Islam S. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II); A phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383(9925): 1297-304.doi: 10.1016/S0140-6736(13)62301-6.
 22. Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(2): 292-300.doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.022.
 23. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(1): 83-91.doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.030.
 24. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3): 640-6.doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.
 25. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: Multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2015; 351: h6291.doi.org/10.1136/bmj.h6291;
 26. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(2): 376-81.
 27. Reference found at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/456568/2904394_Green_Book_Chapter_19_v10_0.pdf accessed 01/11/2016
-
- Primljeno/Received: 12.02.2019.
Prihvaćeno/Accepted: 18.03.2019.
-
- Correspondence to:**
Ivana Filipović
E-mail drivanica@yahoo.com
-

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Primene različitih vrsta neinvazivne respiratorne podrške kod prevremeno rođene dece i mogućnost prevencije komplikacija

Non-invasive respiratory support in preterm born infants and possibilities of prevention of complications

Borko Veković¹, Vesna Veković², Zorica Živković^{2,3}

¹Institut za Neonatologiju, Beograd, Srbija,

²KBC «Dr Dragiša Mišović- Dedinje», Dečija bolnica za plućne bolesti i TB, Beograd, Srbija,

³ Farmaceutski fakultet, Privredna Akademija Novi Sad, Srbija

Sažetak Mehanička ventilacija putem endotrahealnog tubusa za mnoge prevremeno rođene bebe predstavlja vid respiratorne potpore koja spasava život. Ipak, u nekim slučajevima mehanička ventilacija dovodi do oštećenja pluća i pojave hronične plućne bolesti kod prematurusa. Uprkos primeni antenatalne kortikosteroidne terapije, primeni plućnog surfaktanta i različitih modova konvencionalne i visokofrekventne oscilatorne ventilacije, više od 40% novorođenčadi rođene pre 28. nedelje gestacije i dalje razvija komplikacije. Smanjenje trajanja mehaničke ventilacije, rana ekstubacija i primena neinvazivnih metoda respiratorne potpore jesu mere koje dokazano manje oštećuju pluća i druge komplikacije.

Cljučne reči: neinvazivna ventilacija, prematurus, prevencija

Summary Invasive mechanical ventilation is life saving respiratory support for many preterm babies. Nevertheless, mechanical ventilation can induce lung damage and chronic lung diseases can develop in some cases. Despite administration of antenatal corticosteroid therapy and surfactant therapy along with mechanical ventilation modes, over 40 % of premature babies born before 28th week of gestation still develop chronic lung disease. Early and successful extubation followed by application of non-invasive techniques of respiratory support are some of the actions that can reduce the incidence of lung injury and other complications.

Keywords: noninvasive ventilation, prematurity, prevention

Uvod

Godišnje se u Srbiji rodi oko četiri hiljade beba pre termina i sve one su u riziku da razviju hroničnu plućnu bolest-bronhopulmonalnu displaziju(BPD). Ovo stanje karakteriše visok mortalitet i morbiditet. Jedan od značajnih etioloških faktora koji doprinose razvoju BPD-a je dugotrajna mehanička ventilacija. Redukovanje trajanja mehaničke ventilacije, rana ekstubacija i primena neinvazivne respiratorne potpore u cilju prevencije i smanjuje incidencu hronične plućne bolesti ali i drugih komplikacija.

Endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija za mnoge prevremeno rođene bebe predstavlja vid respiratorne potpore koja spašava život. Ipak, u nekim slučajevima mehanička ventilacija dovodi do oštećenja pluća i pojave hronične plućne bolesti kod prematurusa. Uprkos primeni antenatalne kortikosteroidne terapije, primeni plućnog

surfaktanta i različitih modova konvencionalne i visokofrekventne oscilatorne ventilacije više od 40% novorođenčadi rođene pre 28 nedelje gestacije i dalje razvija komplikacije. Smanjenje trajanja mehaničke ventilacije, rana ekstubacija i primena neinvazivnih metoda respiratorne potpore su mere koje dokazano manje oštećuju pluća. Standardna praksa podrazumeva primenu nazalnog kontinuiranog pozitivnog pritiska u disajnim putevima (nCPAP) nakon ekstubacije, mada, neki kliničari prednost daju uređajima koji mogu da isporuče dva različita nivoa pozitivnog pritiska u disajnim putevima-bifazični CPAP (nBiPAP). Prema do sada objavljenim studijama na manjem broju pacijenata i nakon InSurE metode, primena nBiPAP-a pobošljava oksigenaciju, smanjuje disajni rad i trajanje mehaničke ventilacije kao i trajanje hospitalizacije. Cilj ovog ispitivanja je da utvrdi da li je upotreba nBiPAP-a

bezbednija i efekasnija u prevenciji neuspelih pokušaja ekstubacije kod prevremeno rođene dece od nCPAP-a.

Cilj rada

Cilj rada je uporediti efekat nCPAP-a i BiPAP-a na ukupan broj dana na ventilatoru između nCPAP/nBiPAP grupe i dužinu hospitalizacije i pojava komplikacija. Retrospektivnim istraživanjem obuhvaćeno je 70 prevremeno rođene dece lečene u Institutu za neonatologiju od 1. 1. 2014. do 01. 01. 2016.god. kod koje je, nakon invazivne respiratorne potpore, u postekstubacionom toku primenjen jedan od dva načina neinvazivne ventilacije – nCPAP ili nBiPAP. Ispitanici su podeljeni u dve grupe: – 1. grupa nCPAP grupa: 33 prevremeno rođene dece . – 2. grupa nBiPAP grupa: 37 prevremeno rođene dece. U istraživanje su uključena prevremeno rođena novorođenčad ispod 32. nedelje gestacije sa telesnom masom na rođenju ispod 1.000 grama. Respiratorna potpora je bila započeta putem invazivne mehaničke ventilacije endotrahealnim tubusom. Zatim po ekstubaciji je primenjena neinvazivna potpora po tipu nCPAP ili nBiPAP.

Antenatalna kortikosteroidna terapija kao metoda koja dokazano dovodi do ublažavanja simptoma respiratornog distresa, smanjenje potrebe za mehaničkom ventilacijom i redukcije mortaliteta i ukupnog morbiditeta kod premturme novorođenčadi primenjena je u nCPAP kod 45,5% ispitanika, a u nBiPAP grupi kod 29,7% ispitanika (hi kvadrat test=1,628, p=0,202).

Primena plućnog surfaktanta je u obe grupe je bila ujednačena. U nCPAP grupi je ordiniran kod 78,8%, a u nBiPAP grupi kod 78,4% ispitanika (hi kvadrat test=0,002, p=0,967). Ovi podaci govore u prilog izjednačenog respiratornog statusa kod obe grupe.

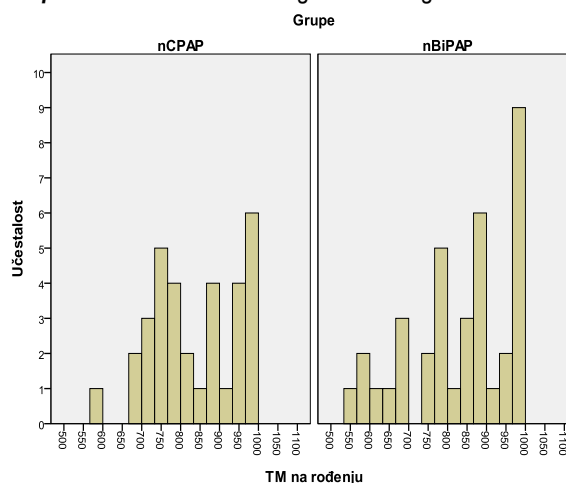
Sva novorođenčad u istraživanju su ventilirana nakon rođenja usled razvoja respiratornog distres sindroma koji je definisan potrebom za dodatnim kiseonikom u prva četiri sata po rođenju ili su intubirana i ventilirana kratko nakon rođenja radi primene surfaktanta. Da bi bili ekstubirani, pacijenti su morali da ispune jedan od navedenih uslova: 1. da su primili kofein-citrat u skladu sa standardnim protokolima intenzivne nege prema gestaciji i telesnoj masi i da su zadovoljavajućih respiratornih kondicija, pri čemu je broj spontanih respiracija veći od broja zadatih na respiratoru; 2. da imaju zadovoljavajuću gasnu razmenu definisanu kao $\text{pH} \geq 7.25$ i parcijalni pritisak ugljen-dioksida ≤ 8 kPa u gasnim analizama kapilarne krvi, kao i da su na minimalnim parametrima mehaničke ventilacije koji su definisani MAP-om ≤ 8 cmH₂O i inspiratornom koncentracijom kiseonika $\leq 35\%$ kada je u pitanju konvencionalna mehanička ventilacija, odnosno da je MAP ≤ 8 cm H₂O, a inspiratorna koncentracija kiseonika $\leq 35\%$ pri ferkvenciji od 9 do 13 Hz kada je u pitanju visokofrekventna oscilatorna ventilacija. Nakon ekstubacije nCPAP grupa je bila na PEEP-u od 5 cm H₂O i protoku od 6 L/min. pri $\text{FiO}_2 \leq 35\%$ naredna dva dana i u tom slučaju se smatrala uspešnom ekstubacijom. U nBiPAP grupi

odgovarajući MAP je postignut protokom od 8 L/min. osnovnog pritiska i 3 L/min. dodatnog, višeg pritiska pri broju respiracija od 30/min, pri čemu je FiO_2 iznosio $\leq 35\%$ naredna dva dana i u tom slučaju se smatrala uspešnom ekstubacijom.

Neuspešnom ekstubacijom je smatrana 1. nekompenzovana respiratorna acidoza definisana gasnim analizama kapilarne krvi $\text{pH} < 7,2$ i $\text{pCO}_2 > 8,5$ kPa i 2. duboka apnoična kriza koja se ne povlači nakon taktilne stimulacije i ventilacije preko balon-maske u toku postekstubacionog perioda.

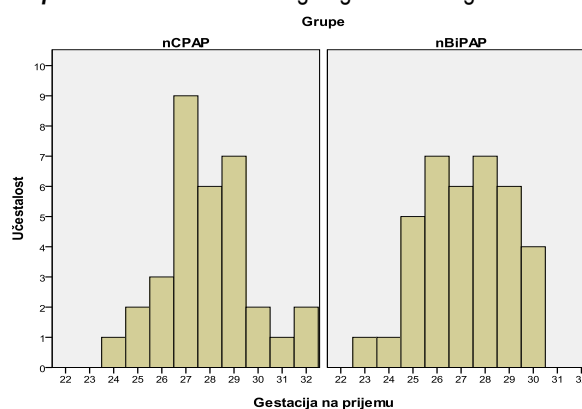
U grupi ispitanika u kojoj je nakon ekstubacije primenjen nCPAP u prva dva dana, uspešnost ekstubacije je iznosila 96,3%, a u nBiPAP grupi gde je nakon ekstubacije korišćen nBiPAP uspešnost ekstubacije je iznosila 94,2%, što ne predstavlja statistički značajnu razliku.

Grafikon 1. Prikaz telesne mase na rođenju
Graph 1. Distribution according to birth weight



Ne postoji statistički značajna razlika u telesnoj masi na rođenju između ispitivanih grupa ($t=0,096$, $p=0,924$).

Grafikon 2. Prikaz gestacije na prijemu
Graph 2. Distribution according to gestational age



Gestacijska starost u nCPAP grupi je $27,91 \pm 1,86$ nedelja, a u nBiPAP grupi je $27,19 \pm 1,80$ nedelja. Ne postoji statistički

značajna razlika u gestaciji na prijemu između ispitivanih grupa ($t=1,641$, $p=0,106$).

Pojava periventrikularne leukomalacije, uključujući i cistični oblik PVL-a, u nCPAP grupi bila je prisutna kod 22 (66,7%), a u nBiPAP grupi kod 28 (75,7%) pacijenata, što nije statistički značajna razlika.

Pojava intraventrikularne hemoragije koja dovodi do pojave ventrikularne dilatacije bez propagacije u moždani parenhim je u nCPAP grupi prisutna kod 2 (6,1%), a u nBiPAP grupi kod 5 (13,5%) pacijenata.

Pojava nekrotizirajućeg enterokolitisa koji je zahtevao operativno lečenje je u nCPAP grupi bio prisutan kod jednog (3%) pacijenta, dok u BiPAP grupi postojanje NEK-a prema navedenim kriterijumima nije registrovano. Abdominalna distenzija usled primene nCPAP/BiPAP, koja je zahtevala obustavu enteralnog unosa, javila se u nCPAP grupi kod 1 (3%) pacijenta, a u nBiPAP grupi kod 2 (5,4%).

Pojava retinopatije prematuriteta, koja je zahtevala primenu laser fotokoagulacije i/ili anti VEGF-a, u nCPAP grupi je utvrđena kod 21 (63,6%) pacijenata, a u nBiPAP grupi kod 22 (59,5%).

Pojava pneumotoraksa kao komplikacije primene neinvazivne respiratorne potpore u nCPAP i u nBiPAP grupi nije bila registrovana.

Pojava hemodinamski značajnog perzistentnog duktusa arteriozusa, koji je tretiran operativnim putem ili medikamentozno u cilju zatvaranja, u nCPAP grupi bio je prisutan kod 21 (63,6%) pacijenta, a u nBiPAP grupi kod 23 (62,2%) pacijenta.

U zaključku, pojava akutnih neželjenih efekata neinvazivne respiratorne potpore uključujući pneumotoraks i abdominalnu distenziju se nije bitno razlikovala među ispitivanim grupama. Incidenca ROP-a, IVH i CPVL-a se bitno ne razlikuje na osnovu primenjenih načina respiratorne potpore u postekstubacionom toku. Iz strale literature, Victor i saradnici sprovedli su veliko multicentrično randomizovano istraživanje koje je obuhvatilo 544 novorođenčadi mlađe od 30. nedelje gestacije i uzrasta manjeg od dve nedelje sa primarnim ciljem da uporedi uspešnost ekstubacije između nBiPAP-a i nCPAP. Pomenuto istraživanje je prvi put jasno demonstriralo da nBiPAP ne pruža dodatnu prednost.

O'Brien i saradnici su nakon randomizovanog istraživanja, upoređujući nCPAP sa nBiPAP-om na uzorku od 136 pacijenata $TM < 1.250$ g, utvrdili da se primena ove dve metode respiratorne potpore u post estubacionom toku pojavi komplikacija ne razlikuje po benefitu.

Prema rezultatima ove retrospektivne studije na ispitivanoj populaciji prevremeno rođene dece nema statistički značajne razlike u trajanju hospitalizacije niti razlike u pojava akutnih neželjenih efekata neinvazivne respiratorne

potpore kod postekstubaciono primenjenih nCPAP ili nBiPAP metoda.

Acknowledgement

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

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

Literatura

1. Stoll BJ et al: Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010 Sep;126(3):443-56.
2. Von Reuss AR. The diseases of the newborn. London: John Bale, Sons and Danielssons; 1921:19286.
3. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TI, et al: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319-323.
4. Dreyfuss D, Saumon G. Barotrauma is volutrauma but which volume is the one responsible? *Intensive Care Med* 1992;18(3): 139-141.
5. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(5): 1327-1334.
6. Ricard, JD, Dreyfuss, D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J Suppl* 2003;42:2S-9S.
7. Finr NN, et al: Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med* 2010; 362:1970-1979.
8. Morley CJ et al: Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 14;358(7):700-708.
9. Migliori C1, Motta M, Angeli A, Chirico G. Nasal bilevel vs. continuous positive airway pressure in preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40 (5):426-430.
10. Lista G, Castoldi F, Fontana P, Reali R, Reggiani A, Bianchi S, Compagnoni G. Lung inflammation in preterm infants with respiratory distress syndrome: effects of ventilation with different tidal volumes. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(4):357-363.
11. Victor S, et al. Biphasic Positive Airway Pressure or Continuous Positive Airway Pressure: A Randomized Trial. *Pediatrics* 2016; 138(2):e20154095.
12. Karel O'Brien, Craig Campbell, Leanne Brown, Lisa Wenger, and Vibhuti Shah. Infant flow biphasic nasal continuous positive airway pressure (BP- NCPAP) vs. infant flow NCPAP for the facilitation of extubation in infants' $\leq 1,250$ grams: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2012;12:43.
13. Salvo V, Lista G, Lupo E, et al. Noninvasive Ventilation Strategies for Early Treatment of RDS in Preterm Infants: An RCT. *Pediatrics* 2015; 135(3):441-451.
14. Goldsmith JP, Karotkin EH: Assisted Ventilation of the Neonate, 5th edition. Philadelphia: WB Sanders.2010; 2:140-162.
15. Fuchs H, Lindner W, Leiprecht A, et al. Predictors of early nasal PAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of < 29

weeks gestational age. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011; 96:F343-F347.

16. Lista G, Castoldi F, Fontana P, Daniele I, Caviglioli F, Rossi S, Mancuso D, Reali R. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) versus bi-level nasal CPAP in preterm babies with respiratory distress syndrome: a randomised control trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010; Mar; 95(2):F85-89.

Primljeno/Received: 12.02.2019.

Prihvaćeno/Accepted: 06.03.2019.

Correspondance to:

Borko Veković

Generala Vladimira Kondića 1/20 , Beograd , Srbija

Mob- 0638146976

email- bvekovic@yahoo.com

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Sindrom preopterećenja u pedijatrijskoj populaciji
Overuse Syndrome in the Pediatric Population

Dragan Radovanović¹, Aleksandar Ignjatović²

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

² Fakultet pedagoških nauka Jagodina, Univerzitet u Kragujevcu, Srbija

Sažetak Sindrom preopterećenja obuhvata povrede nastale uticajem ponovljene fizičke aktivnosti (do nivoa submaksimalnog opterećenja) na koštano-mišićni sistem, pri čemu oporavak nije adekvatan jer ne rezultuje strukturalnim i funkcionalnim adaptacijama. Potencijalni okidači za nastanak sindroma preopterećenja uključuju povećano opterećenje tokom treninga bez adekvatnog oporavka, monotoniju treninga i preveliki broj takmičenja. Uobičajene manifestacije kod dece sportista uključuju hronični bol u mišićima ili zglobovima, diskretne promene ličnosti, povišeni puls u mirovanju, nedostatak entuzijazma za trening ili takmičenje, kao i česte poteškoće da se uspešno završe uobičajene fizičke aktivnosti. Prilikom savetovanja sa trenerima i roditeljima, treba početi od činjenice da ne postoje naučno određene smernice koje bi definisale koliko je fizičke aktivnosti zdravo i korisno mladim sportistima u poređenju sa onim što ih može dovesti u rizik od nastanka sindroma preopterećenja ili sindroma izgaranja. Većina vodećih strukovnih udruženja preporučuje ograničavanje jedne sportske aktivnosti na maksimum pet dana nedeljno, uz najmanje jedan slobodan dan od bilo kakve organizovane aktivnosti. U današnje vreme izgleda da je fokus većine sportskih programa za decu i adolescente usmeren ka razvoju sport-specifičnih veština, umesto na razvoj bazičnih fitness komponenti kao što su snaga, izdržljivost, agilnost, ravnoteža i koordinacija. Svetska strukovna udruženja predlažu da ne bi trebalo ohrabrivati sportsku specijalizaciju pre adolescencije. Zbog toga, programirana fizička aktivnost ne bi trebalo da se bazira na jednom sportu, već da se razvija iz raznovrsnih sportskih aktivnosti, koje uključuju fundamentalne veštine kretanja (trčanje, skakanje, okretanje, poskok i preskakanje), i kondicionih priprema koje poboljšavaju i zdravstvene i komponente vezane za fizički fitness.

Cljučne reči: sindrom preopterećenja, povrede, fizička aktivnost, deca, adolescenti.

Summary Overuse syndrome includes injuries caused by the impact of repeated physical activity (up to the level of sub-maximal load) on the bone-muscular system, when recovery is not adequate because it does not result in structural and functional adaptations. Potential triggers for the occurrence of overuse syndrome include increased loading during training without adequate recovery, training monotony and excessive number of competitions. Common manifestations in young athlete include chronic pain in the muscles or joints, discrete personality changes, elevated resting heart rate, lack of enthusiasm for training or competition, and frequent difficulties to successfully complete normal physical activity. When consulting with trainers and parents, one should start from the fact that there are no scientifically approved guidelines that would define how much physical activity is healthy and helpful to young athlete compared to what could lead them to the risk of developing an overuse syndrome or a burnout syndrome. Most of the world's professional associations recommend limiting one sport activity to a maximum of five days a week, with at least one day off from any organized activity. Nowadays, it seems that the most sports programs for children are focused on the development of sport-specific skills, rather than the development of basic fitness components such as strength, endurance, agility, balance and coordination. Leading professional associations suggest that it should not encourage sports specialization before adolescence. Therefore, participation in physical activity should not be based on a single sport, but rather that it develops from a variety of sports activities, involving fundamental skills of movement (running, jumping, turning, hop and skip), and conditioning preparations that improve both health and components related to physical fitness.

Key words: overuse syndrome, injuries, physical activity, children, adolescents.

Uvod

Sindrom preopterećenja obuhvata povrede nastale uticajem ponovljene fizičke aktivnosti (do nivoa submaksimalnog opterećenja) na koštano-mišićni sistem, pri čemu oporavak

nije adekvatan jer ne rezultuje strukturalnim i funkcionalnim adaptacijama. Sindrom preopterećenja je označen prema uzročnim faktorima, a to su različiti oblici fizičke aktivnosti, i

uključuje povrede mišića, tetiva, kostiju i/ili zglobova, sa pripadajućim nervnim i vaskularnim strukturama.

Tokom fizičke aktivnosti ponavljanje opterećenja različitih struktura dovodi do mikrotrauma na nivou tkiva. Kada je oporavak između izlaganja opterećenju dovoljan, dešavaju se procesi koji rezultuju različitim strukturalnim i funkcionalnim prilagođavanjima. Međutim, neadekvatan period oporavka može loše da utiče na sposobnost tkiva da se adaptira, što rezultuje oštećenjem tkiva. Zbog toga je neuravnoteženost između opterećenja tokom treninga i oporavka ključan faktor za nastanak sindroma preopterećenja, naročito kod mladih sportista sa nepotpuno razvijenim koštano-mišićnim sistemom (1-5).

Spremnost za sport

Spremnost za sport se može definisati kao poklapanje nivoa rasta i razvoja (motorni, senzorni, kognitivni, socijalni/emotivni) deteta sa zahtevima i zadacima takmičarskog sporta. Uspješno savladavanje zadataka, uz razvijanje osećanja sigurnosti pri izvođenju, može da održi zainteresovanost deteta i da ga motiviše da nauči nove veštine. Ukoliko se očekuje da mladi sportista nauči previše veština koje su izvan njegovih sposobnosti, doći će do smanjenja motivacije da se nauče nove veštine. Nažalost, roditeljima i sportskim stručnjacima često nedostaje znanje o normalnom razvoju i znacima fizičke i psihosocijalne spremnosti za određene zadatke. Navedeno može rezultovati nerealnim očekivanjima koja dovode do toga da se deca i adolescenti osećaju kako ne napreduju u sportu, naročito u poređenju sa njihovim vršnjacima. Posledično deca mogu da izgube samopoštovanje i da se povuku iz sporta (6,7).

Fizički rast i spremnost za sport su važni kako bi se naučile veštine za određeni sport. Naprimera: dete ne može da šutne loptu dok nema ravnotežu da stoji na jednoj nozi i snagu da zamahne nogom koja šutira loptu. Međutim, spremnost da se nauče specifične veštine se ne može odrediti hronološkom starošću, veličinom tela ili samom biloškom zrelošću. Spremnost za sport se može proceniti tako što se odredi koje prethodne veštine mora da postoje kao osnova za savladavanje nove aktivnosti. Naprimera: deca moraju imati dobre pokrete oka pre nego što su u stanju da udare bačenu loptu (7,8).

Motoričke sposobnosti se različito razvijaju i nepostoji hronološka starost koja će garantovati usavršavanje određenog motoričkog zadatka. Međutim, za većinu motoričkih sposobnosti moguće je pratiti predvidljivi i neophodni niz veština. Na primer: da bi senauči lo šutiranje lopte iz kretne neophodno je savladati četiri veštine: najpre guranje lopte dok se stoji, zatim naučiti da se šutne lopta sa malo zamahivanja, zatim izvođenje jednog ili dva koraka pre nego se šutne i na kraju nekoliko brzih koraka sa malim skokom pre šuta (6,8).

Kognitivni razvoj se mora desiti pre nego što mladi sportista može da učestvuje u većini organizovanih sportova. U ranom detinjstvu mladi sportista možda ne razume potrebu da ostane u određenom položaju i linije u stanju da zapamti instrukcije trenera. Da bi uživali u sportu, deca i adolescenti

moraju da razumeju osnovna pravila izabranog sporta. Te da imaju kognitivne sposobnosti da prate uputstva i da stupe u kontakt sa članovima tima (6-8).

Neophodno je da roditelji i svi angažovani u sportu budu svesni koje aktivnosti su odgovarajuće za svaku starosnu grupu. U uzrastu od druge do pete godine (rano detinjstvo) deca imaju ograničene fundamentalne veštine i lošu ravnotežu. Odgovarajuće aktivnosti za ovu starosnu grupu uključuju trčanje, plivanje, okrete, bacanja i hvatanja. Za uzrast od šeste do devete godine (srednje detinjstvo), stavi ravnoteža postaju automatizovani, ubrzava se vreme reakcije i mogu se steći nove složenije veštine. Fizička aktivnost može da uključi trčanje, gimnastiku, plivanje, skijanje, borilačke veštine, tenis i početnički fudbal. Većina dece uzrasta od 10 do 12 godina može da savlada kompleksne motorne veštine, ali isto tako mogu imati privremeni pad u ravnoteži tokom naglog pubertetskog rasta (9). Za ovu uzrasnu grupu, u većini slučajeva odgovarajući je početnički nivo za sportove sa kompleksnim veštinama (fudbal, košarka, rukomet i odbojka).

Važno je znati da ne postoji jednostavan način da se odredi da li je dete spremno za određeni sport. U svakom pojedinačnom slučaju trebalo bi razmotriti četiri faktora: veštine vezane za sport, znanje o sportu, motivaciju i socijalizaciju. Hronološka starost nije dobar pokazatelj na kome bi trebalo da se zasnivaju razvojni modeli (10). Neformalno učestvovanje sa porodicom i prijateljima u različitim fizičkim aktivnostima može biti jedan od pokazatelja spremnosti za sport (11). Na sreću, kada im se pruži šansa, deca će spontano izabrati i modifikovati vrste aktivnosti tako da mogu uspešno da učestvuju i da se zabave.

Sportska specijalizacija u pedijatrijskoj populaciji

Sportskom specijalizacijom se smatra intenzivni, celogodišnji trening u jednom sportu uz isključivanje drugih sportova. Međutim, ne postoji saglasnost oko toga koja vrsta specijalizovanog treninga je najpogodnija da se sport-specifične veštine razvijaju na vrhunskom nivou. Štaviše, postoje nesuglasice oko toga da li su rano specijalizovani treninzi i/ili intenzivniji treninzi neophodni da bi se postigli visoki nivoi sport-specifične veštine, kao i da li je otpočinjanje više specijalizovanog ili intenzivnog treninga tokom kasne adolescencije poželjnije. Štaviše, postoji rastuća zabrinutost koja se tiče potencijalno negativnih efekata rane sportske specijalizacije, uključujući sindrom preopterećenja (10).

Iako postoje mnogi primeri rano specijalizovanih sportskih treninga, čini se da je takav pristup možda neophodan samo u sportovima koji zahtevaju takmičenje na vrhunskom nivou pre punog sazrevanja, kao što su sportska gimnastika, ritmička gimnastika, umetničko klizanje i plivanje. Ova vrsta rano specijalizovanog treninga se obično primenjuje pre uzrasta od 12 godina, a često već u uzrastu od pet ili šest godina.

Češće se specijalizovani i intenzivni treninzi primenjuju u kasnijem adolescentnom dobu, posebno kod sportova koji zahtevaju kompleksnije veštine ili veći aerobni kapacitet.

Raznovrstan sportski trening tokom rane I srednje adolescencije može biti efikasnija strategija da se razviju veštine na vrhunskom nivou u primarnom sportu, usled pozitivnog transfera veština. Zbog toga bi u većini sportova trebalo razmotriti odlaganje intenzivnog, specijalizovanog treninga do kasne adolescencije, umesto do konkretnog uzrasta, kako bi se optimizovao razvoj veština.

Bolna stanja koja prate sindrom preopterećenja

Sindrom preopterećenja se može manifestovati kroz četiri bolna stanja (12):

- Bol u zahvaćenju oblasti nakon fizičke aktivnosti,
- Bol tokom aktivnosti, bez ograničavanja nastupa,
- Bol tokom aktivnosti koji ograničava nastupi
- Hroničan, neprestajući bol čak i tokom odmora.

Iako se smatra da je gotovo polovina svih povreda koje se viđaju kod mladih sportista povezana sa sindromom preopterećenja, ne postoje naučno određene smernice koje definišu koliko je fizičke aktivnosti zdravo i korisno mladim sportistima u poređenju sa onim što ih može staviti pod rizik od sindroma preopterećenja ili sindroma sagorevanja. Vodeće svetske organizacije za sportsku medicinu i pedijatriju preporučuju ograničavanje jedne sportske aktivnosti na najviše pet dana nedeljno uz najmanje jedan slobodan dan od bilo kakve organizovane aktivnosti. Mladi sportisti bi takođe trebalo da imaju najmanje dva do tri meseca slobodno tokom godine od određenog sporta (13). Na bolno stanje prilikom pregleda mladog sportiste prvo ukazuje izmenjen (antalgičan) hod. U zavisnosti od sporta, specifične oblasti na koje se treba fokusirati su spoljašnji deo ramena, unutrašnji deo lakta, donji deo leđa, prednji deo kolena, potkolenica i peta. Specifične tačke povećane bolne osetljivosti mogu biti od pomoći da se otkriju određene apofizijalne i fizijalne povrede kao što su Severova bolest, Osgud-Šlaterova bolest. Dečaci i devojčice sa kombinacijom mišićne slabosti, labavosti ligamenata i osećajem napetosti u mišićima su u povišenom riziku od povreda nastalih preopterećenjem (14). Rizici mogu biti uvećani velikom visinom i masom tela, visokom eksplozivnom snagom i lošim poravnanjem donjih udova. Test čučnja na jednoj nozi identifikuje snagu središnjeg dela tela i može biti od koristi prilikom fizikalnog pregleda. Iako su istorija bolesti i fizikalni pregled ključni u proceni sportista koji se bave jednim sportom, slikovne („imidžing“) dijagnostičke metode imaju presudnu ulogu u dijagnozi povreda. Slikovna dijagnostika za stres reakcije, stres frakture i fizijalne ili apofizijalne povrede počinje radiografijom, iako rana radiografija može da detektuje tek oko 15% ovih povreda u akutnoj fazi. Magnetna rezonanca svakako predstavlja bolje, ali i znatno skuplje, rešenje za rano otkrivanje.

Najčešći okidači za nastanak sindroma preopterećenja su povećano opterećenje tokom treninga bez adekvatnog oporavka, monotonija treninga i preveliki broj takmičenja. Istorija bolesti pokazuje: smanjenu takmičarsku uspešnost koja traje (uprkos nekoliko nedelja ili meseci odmora), poremećaj raspoloženja, kao i nedostatak simptoma,

znakova ili dijagnoze drugih mogućih uzroka lošeg takmičarskog nastupa. Uobičajene manifestacije kod dece sportista uključuju hronični bol u mišićima ili zglobovima, diskretne promene ličnosti, povišeni puls pri mirovanju, nedostatak entuzijazma za trening ili takmičenje, česte poteškoće da se uspešno završe uobičajene fizičke aktivnosti (14,15).

Potencijalne intervencije za prevenciju sindroma preopterećenja kod mladih sportista

Prilikom savetovanja sa trenerima i roditeljima, svi stručnjaci polaze od činjenice da ne postoje naučno određene smernice koje bi definisale koliko je fizičke aktivnosti zdravo I korisno mladim sportistima u poređenju sa onim što ih može dovesti u rizik od nastanka sindroma preopterećenja. Većina svetskih strukovnih udruženja preporučuje ograničavanje jedne sportske aktivnosti na maksimum pet dana nedeljno, uz najmanje jedan slobodan dan od bilo kakve organizovane aktivnosti. Mladi sportisti bi takođe trebalo da imaju dva do tri meseca slobodno od određenog sporta tokom godine, tako da postoji dovoljno vremena za kompletni fizički i psihički oporavak, kao i adekvatnu primenu nekog od programa za prevenciju povreda (16). Preterano treniranje obično nastaje kada se prave greške u osmišljavanju i napredovanju programa treninga, što može uključiti faktore specifične za sport (trening i takmičenja) i nespecifične modalitete (individualne nivoe izdržljivosti i snage). Sa stanovišta realnog života, visoko motivisani mladi sportisti koji su pod pritiskom trenera i roditelja da budu bolji od prethodnika, nadmaše savremenike i imaju bolji nastup od drugih takmičara, su u riziku od nastanka sindroma preopterećenja (16,17).

Ohrabivanje mladih sportista da učestvuju u kondicionim pripremama prilagođenim zahtevima izabranog sporta, u trajanju od nekoliko nedelja, je potencijalno koristan pristup. Iako ova vrsta predsezonske pripreme može delovati nepotrebno, učestvovanje u posebno prilagođenim kondicionim programima pretakmičarske sezone se pokazalo efikasnim u smanjivanju učestalosti povreda vezanih za specifični sport kod mladih sportista. Obično se preporučuje učestalost treninga od dva do tri puta nedeljno, nevezanim danima, ali sa jednim slobodnim danom između treninga (17, 18). Fitness stručnjaci bi trebalo da obrazuju roditelje o važnosti varijacija kondicionih i programa oporavka. U nekim slučajevima roditelji verovatno ne razumeju vezu između vežbanja i oporavka ili žele da njihova deca treniraju naporno na svakom treningu.

Razvijanje fitness I sportskih programa za mlade sportiste je zahtevan proces koji uključuje balansiranje zahteva treninga (što je neophodno za adaptaciju) sa potrebom za oporavkom (takođe neophodno za adaptaciju). Obzirom na to da preterani trening može da ima za posledicu sindrom preopterećenja, fitness stručnjaci imaju odgovornost da deci i adolescentima pruže programe priprema koji su bezbedni, efikasni i prijatni.

Zaključak

U današnje vreme izgleda da je fokus većine sportskih programa usmerenih na decu i adolescente ka razvoju sport-specifičnih veština, umesto na razvoj bazičnih fitnes komponenti kao što su snaga, izdržljivost, agilnost, ravnoteža i koordinacija. Iako neki treneri i roditelji smatraju da je rana sportska specijalizacija ključ takmičarskog uspeha, učestvovanje u različitim sportovima i aktivnostima se više povezuje sa kasnijim sportskim uspehom nego rana sportska specijalizacija. Štaviše, mladi sportisti koji učestvuju u različitim sportovima se manje povređuju nego oni koji se specijalizuju za jedan sport. Zbog toga svetska strukovna udruženja predlažu da ne bi trebalo ohrabrivati sportsku specijalizaciju pre adolescencije. Učešće u fizičkoj aktivnosti ne bi trebalo da se bazira na jednom sportu, već da se razvija iz raznovrsnih sportskih aktivnosti koje uključuju fundamentalne veštine kretanja (trčanje, skakanje, okretanje, poskok i preskakanje) i kondicionih priprema koje poboljšavaju i zdravstvene i komponente vezane za fizički fitnes.

Acknowledgement

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

Literatura

1. Cassas KJ, Cassettari-Wayhs A. Childhood and adolescent sports-related overuse injuries. *Am Fam Physician*. 2006;73(6):1014–22. PMID:16570735
2. Brenner JS. Overuse injuries, overtraining, and burnout in child and adolescent athletes. *Pediatrics*. 2007;119(6):1242–5. PMID:17545398 DOI:10.1542/peds.2007-0887
3. Caine D, Maffulli N, Caine C. Epidemiology of injury in child and adolescent sports: injury rates, risk factors, and prevention. *Clin Sports Med*. 2008;27(1):19–50. DOI:10.1016/j.csm.2007.10.008
4. DiFiori JP. Evaluation of overuse injuries in children and adolescents. *Curr Sports Med Rep*. 2010;9(6):372–8.
5. Carter CW, Micheli LJ. Training the child athlete: physical fitness, health and injury. *Br J Sports Med*. 2011;45(11):880–5. PMID:21836172 DOI:10.1136/bjsports-2011-090201
6. Harris SS. Readiness to participate in sports. In: Harris SS, Anderson SJ, editors. *Care of the Young Athlete*. New York: American Academy of Pediatrics; 2010. p. 9–15.
7. Valovich McLeod TC, Decoster LC, Loud KJ, Micheli LJ, Parker JT, Sandrey MA, White C. National Athletic Trainers' Association position statement: prevention of pediatric overuse injuries. *J Athl Train*. 2011;46(2):206–20. PMID:21391806 DOI:10.4085/1062-6050-46.2.206
8. Malina RM. Early sport specialization: roots, effectiveness, risks. *Curr Sports Med Rep*. 2010;9(6):364–71. PMID:21068571 DOI:10.1249/JSR.0b013e3181fe3166
9. Fransen J, Pion J, Vandendriessche J, Vandorpe B, Vaeyens R, Lenoir M, Philippaerts RM. Differences in physical fitness and gross motor coordination in boys aged 6–12 years specializing in one versus sampling more than one sport. *J Sports Sci*. 2012;30(4):379–86. PMID:22214429 DOI:10.1080/02640414.2011.642808
10. Smucny M, Parikh SN, Pandya NK. Consequences of single sport specialization in the pediatric and adolescent athlete. *Orthop Clin North Am*. 2015;46(2):249–58. PMID:25771319 DOI:10.1016/j.ocl.2014.11.004
11. Radovanović D, Ignjatović A. The planning of physical activities for overweight/obese children and adolescents: principles, guidelines and recommendations. *Prev Ped*. 2018;4(1-2):22–25.
12. Auvinen JP, Tammelin TH, Taimela SP, Zitting PJ, Mutanen PO, Karppinen JI. Musculoskeletal pains in relation to different sport and exercise activities in youth. *Med Sci Sports and Exerc*. 2008;40(11):1890–900. PMID:18845965 DOI:10.1249/MSS.0b013e31818047a2
13. Carter CW, Micheli LJ. Training the child athlete: physical fitness, health and injury. *Br J Sports Med*. 2011;45(11):880–5. PMID:21836172 DOI: 10.1136/bjsports-2011-090201
14. Faigenbaum AD. Overtraining in young athletes: How much is too much? *ACSMs Health Fit J*. 2009;13(4):8–13.
15. Luke A, Lazaro RM, Bergeron MF, Keyser L, Benjamin H, Brenner J, Smith A. Sports-related injuries in youth athletes: is overscheduling a risk factor? *Clin J Sport Med*. 2011;21(4):307–14. PMID:21694586 DOI:10.1097/JSM.0b013e3182218f71
16. Moesch K, Elbe AM, Hauge ML, Wikman JM. Late specialization: the key to success in centimeters, grams, or seconds (cgs) sports. *Scand J Med Sci Sports*. 2011;21(6):e282–90. PMID:21401722 DOI:10.1111/j.1600-0838.2010.01280.x
17. McBain K, Shrier I, Shultz R, Meeuwisse WH, Klügl M, Garza D, Matheson GO. Prevention of sports injury I: a systematic review of applied biomechanics and physiology outcomes research. *Br J Sports Med*. 2012;46(3):169–73. PMID:21508076 DOI:10.1136/bjms.2010.080929
18. Paterno MV, Taylor-Haas JA, Myer GD, Hewett TE. Prevention of overuse sports injuries in the young athlete. *Orthop Clin North Am*. 2013;44(4):553–64. PMID:24095071 DOI:10.1016/j.ocl.2013.06.009

Primljeno/Received: 04.03.2019.

Prihvaćeno/Accepted: 20.03.2019.

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

Rana indentifikacija mentalnih problema, intervencija u detinjstvu i uloga pedijatra
Early Identification of Mental Health Problems in Children, Intervention and Role of Pediatrician

Marija Tošić Mijajlović¹, Sladjana Petković Bogomaz¹, Ivana Bivolarević²

¹Dom zdravlja "Dr Simo Milošević", Čukarica, Beograd, Srbija,

²Dom zdravlja Niš, Niš, Srbija

Sažetak Poremećaji mentalnog zdravlja dece i mladih su rastući problem u svetu. Procenjeno je da oko 10% dece i mladih ima mentalne zdravstvene probleme koji ne samo da negativno utiču na svakodnevno funkcionisanje već, ako se ne leče, mogu da ostave neizbrisive posledice za ceo život. Značajnije, dete koje ima psihijatrijski problem može porasti u stabilnu odraslu osobu uz adekvatan pristup zdravstvene službe i okoline. Deca i mladi mogu imati širok spektar mentalnih problema, uključujući: anksioznost, ADHD, poremećaje iz spektra autizma, poremećaje ishrane, poremećaje raspoloženja, šizofreniju. Rano prepoznavanje simptoma ima veliki značaj jer omogućava sveobuhvatniju procenu, izradu individualnog plana podrške i lečenja za svako dete, ranu intervenciju i posledično bolji ishod. Ciljevi intervencije u ranom detinjstvu su: identifikacija dece sa mentalnim zdravstvenim problemima, pružanje pomoći svakom detetu da ostvari svoj potencijal, prevencija i svođenje poteškoća na minimum, povećanje funkcionalnih veština deteta, promovisanje pozitivnih sklonosti, pružanje podrške za inkluzivno vaspitanje i obrazovanje, obezbeđivanje prava deteta, pružanje podrške očuvanju porodice, smanjivanje kratkoročnih i dugoročnih troškova za zdravstvenu negu. U ranom detinjstvu, u uzrastu do treće godine, deca i porodica su usmereni prvenstveno na zdravstveni sistem. Tokom ovog perioda susreću se sa pedijatrom i pedijatrijskom sestrom oko 15 puta. Stoga primarna zdravstvena zaštita ima priliku da bude prva na otkrivanju i praćenju poremećaja razvoja i ponašanja dece. Kasnije u detinjstvu i mladosti pedijatri su i dalje među prvima kojima se roditelji i deca obraćaju za savet i pomoć. Velika je odgovornost pedijatra da reaguje blagovremeno poštujući principe prevencije (primordijalna, primarna, sekundarna, tercijarna, univerzalna, selektivna, targetirana), a uloga presudna u koordinaciji podrške, nezi deteta, brizi o detetu, lečenju i pružanju podrške porodici.

Ključne reči: mentalno zdravlje dece, intervencija, prevencija

Summary Mental health problems in children and young people are a growing problem worldwide. It is estimated that 10% of children and young people have mental health problems so severe that they impact not only on their day-to-day life but, if left untreated, can leave permanent consequences. More importantly, a child with a psychiatric problem can grow into a stable adult with an adequate approach of health care service and the environment. Children and young people can have a variety of mental health problems including: anxiety disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder (ASD), eating disorders, mood disorders, schizophrenia. Early recognition of symptoms is crucial because it enables the comprehensive assessment, individual support plan and treatment for each child, early intervention and consequently the better outcome. The aims of intervention in early childhood are: identifying children with mental health problems, helping each child to fulfill their potential, prevention, increasing child's function skills, promotion of a good affinity, inclusive education support, ensuring children's rights, family support, reducing expenses of health care. During early childhood, by the age of three, children and their families are directed mainly to primary health care system. They visit pediatrician around 15 times. Primary care has the opportunity to be the first point of contact when parents have concerns about their child's development or behavior. Even later in childhood and teenage period pediatricians are still among the first parents and young people seek for help and guidance. Pediatricians have a large responsibility to react on time carrying out adequate type of prevention (primordial, primary, secondary, tertiary, universal, selective, targeted). Their role is crucial when it comes to coordinating the support, child care, treatment and family support.

Keywords: children's mental health, intervention, prevention

Uvod

Poremećaji mentalnog zdravlja su rastući problem u svetu i zauzimaju značajan udeo u globalnom teretu bolesti 21. veka. Mentalni zdravstveni problemi su za decu i adolescente učestali kao i neki poremećaji fizičkog

zdravlja (npr. astma) (1). U novijim dokumentima Evropske Unije se na mentalno zdravlje gleda kao na preduslov socijalnog i ekonomskog razvoja nekog društva. Jasno je da

je briga za mentalno zdravlje dece i mladih briga za budućnost sveta.

Prema Svetskoj Zdravstvenoj Organizaciji (SZO) mentalno zdravlje se definiše kao stanje blagostanja u kome svaka individua razume svoj potencijal i savladava svakodnevni stres u životu, radi produktivno i plodonosno i u stanju je da doprinese zajednici. Pozitivna dimenzija mentalnog zdravlja je sadržana u definiciji samog zdravlja SZO: Zdravlje je stanje potpunog fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti i iznemoglosti.

Prema SZO mentalni poremećaji su jedan od vodećih razloga invalidnosti širom sveta (2), a među prva tri razloga invalidnosti u starosnoj grupi od 15-44 godina. Mnogobrojne prospektivne i retrospektivne studije su pokazale da većina mentalnih poremećaja odraslih počinje u detinjstvu i adolescenciji (3). Procenjeno je da 10% dece i mladih ima mentalne zdravstvene probleme koji ne samo da negativno utiču na svakodnevno funkcionisanje, već ako se ne leče, mogu da ostave neizbrisive posledice za ceo život (4). Značajnije, dete koje ima psihijatrijski problem može porasti u stabilnu odraslu osobu uz adekvatan i blagovremen pristup zdravstvene službe i okoline. Alarmantan je podatak da 70% dece i mladih koji imaju mentalne zdravstvene probleme nije dobilo odgovarajuće intervencije dovoljno rano.

Mentalni poremećaji mogu da oštete detetovo kognitivno funkcionisanje što se odražava na njegovo rezonovanje i sposobnost učenja, mogu da utiču na njegova osećanja ili pak na ponašanje. U izvesnim slučajevima problemi se mogu ispoljiti samo u jednoj od ovih sfera funkcionisanja. Međutim, u ozbiljnim i teškim slučajevima, sve tri oblasti funkcionisanja su oštećene, tj. oštećni su mišljenje, osećanja i ponašanje. Mit o "prolaznoj fazi" je ipak samo mit, jer suviše često se susrećemo sa dugotrajnim problemima koji kompromituju prilagođavanje dece tokom dugog niza godina. Do sada sprovedena epidemiološka istraživanja ukazuju na zabrinjavajuću činjenicu, a to je da poremećaji sa ranijim nastankom imaju lošiju prognozu (5).

Prve godine života imaju veliki značaj na celokupni razvoj deteta. Mozak se rapidno razvija u prvih pet godina života, dostižući 80% svog razvoja do navršene treće godine života. Dečiji mozak je relativno nerazvijen po rođenju i zato je njegov razvoj uslovljen stimulusima koji dolaze iz okruženja, posebno u kritičnim periodima razvoja. Deca izložena stresu mogu imati narušene sposobnosti razmišljanja i kontrole svojih emocija.

Tačan uzrok mentalnih poremećaja nije poznat, ali istraživanja pokazuju da je najverovatnije u pitanju kombinacija faktora uključujući: nasledne faktore, biološke faktore, psihološku traumu i nepovoljne faktore okoline.

- **Nasledni (genetski) faktori:** Mnogi mentalni poremećaji se sreću među članovima porodice, ukazujući da sklonost ka tim poremećajima može biti genetski uslovljena.
- **Biološki faktori:** Mnogi mentalni poremećaji kod dece i mladih mogu da se povežu sa abnormalnim funkcionisanjem pojedinih regiona mozga koji kontrolišu emocije, mišljenje, percepciju i ponašanje.

- **Psihička trauma:** Neki od mentalnih poremećaja mogu biti izazvani psihološkim traumama kao što su: teško emocionalno, fizičko, seksualno zlostavljanje; rani gubitak, kao što je gubitak roditelja i zanemarivanje.
- **Faktori sredine**

Za sada se govori o faktorima rizika, a ne tačno određenim uzročnicima nastanka mentalnih poremećaja.

U sredini u kojoj dete živi, na njegov razvoj utiču faktori rizika i zaštitni faktori. Oni predstavljaju karakteristike roditelja, šire sredine i deteta. Njihov uticaj se proteže preko prenatalnog, perinatalnog i postnatalnog perioda. Najjači faktori rizika su: siromaštvo, zlostavljanje i zanemarivanje deteta u svim oblicima, ratovi, migracije, urbano nasilje, hronična telesna i duševna oboljenja u porodici, prenatalna i postnatalna izloženost drogama, alkoholu, nehranjenost, hronične infekcije (6). Različiti faktori rizika se prepliću i pojačavaju, interaguju, variraju sa godinama i zavise od pola, dužine trajanja i broja. Kumulativni modeli su pokazali veći procenat poteškoća kada više faktora rizika deluju odjednom (7) i kada deluju duži vremenski period (8).

Prema DSM (Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje Američke psihijatrijske asocijacije) V klasifikaciji, deca i mladi mogu imati širok spektar mentalnih problema, uključujući: neurorazvojne poremećaje (poremećaje iz autističnog spektra - PSA), sindrom deficita pažnje i hiperaktivnosti (ADHD), šizofreniju, depresiju, anksioznost, poremećaje ishrane, poremećaje spavanja, poremećaje ponašanja, poremećaje uzrokovane traumom i stresom, opsesivno kompulsivne poremećaje i druge. Deca i mladi, kao i odrasli, mogu imati jedan ili više poremećaja u isto vreme. Npr. kod dece sa autizmom češće se javljaju anksioznost i depresija, ali i ADHD.

Rano prepoznavanje simptoma ima veliki značaj jer se omogućava sveobuhvatnija procena, izrada individualnog plana podrške i lečenja za svako dete, rana intervencija i posledično bolji ishod (9).

Izazovi u pedijatrijskoj ordinaciji

Pedijatri u primarnoj zdravstvenoj zaštiti se danas susreću sa izazovom da posumnjaju na dijagnozu mentalnih problema kod dece i mladih što je moguće ranije i da implementiraju odgovarajući plan podrške za što bolji ishod za dete i celu porodicu. Rana dijagnoza mentalnih problema u primarnoj zdravstvenoj zaštiti je izuzetno težak zadatak jer ne postoji patognomoničan znak ili laboratorijski test za dokazivanje. Tako da pedijatar mora postaviti sumnju na dijagnozu na bazi prisustva ili odsustva određenih simptoma. Neki poremećaji spadaju u grupu spektra poremećaja (PSA) što još više komplikuje dijagnozu. Pedijatri moraju ponekad da se oslone na heteroanamnezu dobijenu od roditelja, baka, deka, staratelja, hranitelja, usvojitelja, svoje znanje i iskustvo da bi prepoznali simptome. Uvek se savetuje da u slučaju nesigurnosti u dijagnozu, a sumnju na istu, pedijatri upute pacijenta na dodatna ispitivanja.

Ponekad je sigurnost u dijagnozu tu, ali su pacijenti ili roditelji negativno nastrojeni prema mogućnosti da postoji mentalni problem ili poremećaj i odbijaju dodatna ispitivanja i lečenje plašeći se stigmatizacije sredine koja još uvek ima gard prema ovakvim pacijentima i ovakvim bolestima. Ovakva etička dilema se dalje mora rešavati u najboljem interesu deteta i ponekad je ispravno uključiti službe u okviru primarne zdravstvene zaštite da se nadje adekvatno rešenje za dete.

Pedijatri danas vidjaju sve više dece i mladih sa mentalnim zdravstvenim problemima, tako da moraju da unapredesvoje znanje i veštine da bi se za njih adekvatno brinuli. Rana dijagnoza osigurava i rani početak lečenja, a u nekim slučajevima i genetičko savetovanje za roditelje u slučaju planiranja potomstva. Porodice uvek očekuju da dobiju sve potrebne informacije i savete u pedijatrijskoj ordinaciji, bilo da se radi o dijagnozi deteta, o tome šta ih čeka i šta da očekuju, o svim opcijama lečenja u zemlji i inostranstvu, kao i o raznim alternativnim vidovima lečenja. Ponekad im samo treba razgovor ili uteha posle saznanja da postoji sumnja na dijagnozu ili posle postavljene dijagnoze. Najviše poverenja i očekivanja imaju od pedijatarata. Zapamtite: briga za roditelje je briga za dete!

Promocija I prevencija

Deca, adolescenti, njihovi roditelji i staratelji treba da imaju pristup adekvatnim informacijama u sredini u kojoj žive da bi se obezbedila promocija mentalnog zdravlja dece i mladih. Cela zajednica ima ulogu u obezbeđivanju sredine gde se promovise mentalno zdravlje dece i mladih. Promocija mentalnog zdravlja obuhvata aktivnosti i programe za podršku roditeljstva, za decu i mlade u obrazovnom sistemu, za područje socijalne i zdravstvene zaštite, kvalitet života u zajednici i na radnom mestu. Ona je usmerena na sprečavanje uticaja štetnih faktora, promociju zaštitnih faktora i jačanje snaga porodice. Neke od specifičnih aktivnosti su: skretanje pažnje javnosti na probleme mentalnog zdravlja dece i mladih, upoznavanje javnosti sa potrebama osoba koje imaju mentalne probleme, borba protiv nasilja.

Za decu i mlade sa ovim problemima promocija obrazovanja, specijalnih treninga i važnost rane intervencije može značano poboljšati ishod.

Prevenција je u izvornom značenju sprečavanje bolesti ili poremećenog ponašanja ili pojave koja ostavlja posledice po neku osobu, osobe ili grupe.

Postoje 4 osnovna vida prevencije kada je reč o mentalnim bolestima dece i mladih

1. Primordijalna prevencija je prevencija samih faktora rizika, gde se počinje od promene socijalnih i faktora sredine za koje se zna ili pretpostavlja da negativno deluju na mentalno zdravlje dece i mladih
2. Primarna prevencija ima za cilj sprečavanje nastanka mentalnih bolesti, ranim otkrivanjem faktora rizika (prenatalnih, antenatalnih, partalnih i postnatalnih) i većom primenom zaštitnih faktora (10)

3. Sekundarna prevencija ima za cilj rano prepoznavanje znakova mentalnih poremećaja, dostupnost ranim intervencijama da bi se sprečilo dalje razvijanje problema u dugotrajnu mentalnu bolest
4. Tercijarna prevencija ima za cilj da pomogne pacijentima sa ustanovljenim mentalnim problemima i da im šansu za značajan oporavak, smanjujući socijalne, ekonomske i zdravstvene troškove povezane sa bolešću.

Preventivni programi se dele na tri glavna tipa:

1. Univerzalna prevencija: je usmerena ka opštoj populaciji bez obzira na individualne faktore rizika
2. Selektivna prevencija: su programi usmereni na pojedince ili grupe za koje se zna da postoji povećan rizik od pojave mentalnih poremećaja
3. Targetirana prevencija je usmerena ka visokorizičnim pojedincima ili onima za koje je utvrđeno da pokazuju znake i simptome koji prethode mentalnom poremećaju, a u trenutku ne ispunjavaju kriterijume za postavljanje dijagnoze (deca roditelja sa ozbiljnim mentalnim zdravstvenim problemima).

Velika je odgovornost pedijatarata da reaguje blagovremeno poštujući principe prevencije

(primordijalna, primarna, sekundarna, tercijarna, univerzalna, selektivna, targetirana), a uloga presudna u koordinaciji podrške, nezi deteta, brizi o detetu, lečenju i pružanju podrške porodici (11).

Rana identifikacija I postavljanje dijagnoze

Rano prepoznavanje simptoma mentalnih problema dece i mladih ima ogroman značaj jer se omogućava da se blagovremeno sprovedu detaljnija ispitivanja koja će potvrditi dijagnozu i kada je to potrebno da se uputi dete u ustanove sekundarnog ili tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite. Rana dijagnoza mentalnih problema rezultira u ranu, adekvatnu i doslednu intervenciju za šta se pokazalo da poboljšava dugoročni ishod (12).

Postoje brojni problemisa kojima se pedijatri susreću prilikom postavljanja sumnje na mentalni problem kod dece i mladih: neprihvatanje roditelja ili staratelja da postoji problem, kasno javljanje roditelja u službu primarne zdravstvene zaštite, kasno upućivanje specijalisti od strane pedijatra, duge liste čekanja na specijalistički pregled.

Vreme javljanja mentalnih poremećaja je različito. Mnogo je istraživanja koja nude dokaze da je već sa 18 meseci moguće i potrebno postaviti dijagnozu PSA i započeti sa ranim intervencijama (13). Medijana vremena javljanja za ADHD je 7-9 godina, ODD (oppositional-defiant disorder) 7-15 godina, CD (conduct disorder) 9-14 godina, IED (intermittent explosive disorder) 13-21 godina. Za fobične poremećaje je IQR 4-20 godina, dok drugi anksiozni poremećaji imaju kasniji početak javljanja negde oko 15 godine (14). Psihohični poremećaji se retko javljaju pre 14 godine, ali pokazuju porast prevalence u starosnoj grupi 15-17 godina (15). Šizofrenija najčešće počinje od 15 godine.

Rana dečija depresija se javlja retko pre 3.godine, a poremećaji ishrane se mogu javiti i pre 12.godine.

Kako se postavlja dijagnoza mentalnih poremećaja kod dece i mladih?

Kao i kod odraslih mentalni poremećaji kod dece se dijagnostifikuju na osnovu znaka i simptoma. Mnoga ponašanja se mogu protumačiti kao znak ili simptom bolesti, a u stvari predstavljaju normalan deo odrastanja. Ponašanja postaju simptom bolesti kada se ponavljaju jako često, traju dugo i remete značano detetov život ili život cele porodice. Simptomi mogu varirati u zavisnosti od mentalnog poremećaja, ali neki od generalnih simptoma su: zloupotreba alkohola ili droga, promene u ishrani ili spavanju, nesposobnost da se nosi sa svakodnevnim problemima i aktivnostima, suprotstavljanje autoritetima, izostajanje iz škole, kradja, nasilničko ponašanje, intenzivan strah, gubitak na težini, loše ocene u školi uprkos trudu, gubitak interesovanja za druženje i prijatelje, česti napadi besa, povlačenje u sebe, preterana briga ili anksioznost, dugotrajno neraspoloženje, razmišljanje o smrti, gubitak apetita, hiperaktivnost, perzistentne noćne more i strahovi, slušne ili vizuelne halucinacije, perzistentna neposlušnost i agresivno ponašanje, dugotrajno prisutni različiti fizički simptomi, česte promene raspoloženja, teškoće pri koncentraciji, samopovredjivanje.

Rana intervencija

Rana intervencija je proces koji obezbeđuje profesionalne usluge namenjene osobama koje pokazuju bilo koje rane simptome mentalnih bolesti. Intervencija ne samo da je od suštinske važnosti za usporavanje napredovanja mentalne bolesti, već i za poboljšanje mentalnog i fizičkog zdravlja, bolju socijalizaciju i bolji socioekonomski ishod u budućnosti.

Rana intervencija je naročito važna za decu i mlade, na koje mentalni poremećaji mogu ostaviti duboke, dalekosežne posledice. Za mladju decu, rana intervencija podrazumeva identifikaciju one dece koja su pod većim rizikom da razviju simptome mentalnih poremećaja i samu mentalnu bolest ili teške biheioralne ili razvojne probleme. Za stariju decu i adolescente, mentalna bolest je značajan riziko faktor za napuštanje škole i studija, za loš dugoročni ishod u vezi sa njihovim psihičkim i fizičkim zdravljem, kao i negativan uticaj na njihove porodice, prijatelje i okolinu.

Blagovremena dijagnoza i rana intervencija u početnim stadijumima mentalnog oboljenja može da dovede do značajnih pozitivnih promena za nečije mentalno zdravlje.

Rana intervencija:

- Poboljšava dijagnozu i lečenje
- Na vreme usmerava na profesionalne službe
- Poboljšava poverenje i angažovanost primarne zdravstvene zaštite

Ciljevi intervencije u ranom detinjstvu su: identifikovanje dece sa mentalnim zdravstvenim problemima, pomaganje svakom detetu da ostvari svoj potencijal, prevencija i svođenje poteškoća na minimum, povećanje funkcionalnih veština deteta, promovisanje pozitivnih sklonosti, pružanje

podrške osnovi za inkluzivno vaspitanje i obrazovanje, obezbeđivanje prava deteta, pružanje podrške očuvanju porodice, smanjivanje kratkoročnih i dugoročnih troškova za zdravstvenu negu.

Planiranje i sprovođenje intervencija podrazumeva multidimenzionalni i multisektorski pristup (16). Mora se imati u vidu da je svako dete individua koja raste u specifičnom okruženju i da se po bezbroj stvari razlikuje od drugog deteta sa istim ili sličnim problemima. Ista dijagnoza ne podrazumeva i isti plan intervencija, ni istu terapiju. U svakom pojedinačnom slučaju moraju se individualno odrediti najbolje moguće intervencije u skladu sa simptomima koje pokazuje, mogućnostima porodice u kojoj živi, lokalne zajednice i društva. Na samom početku će biti potrebno napraviti plan intervencija (individualni plan podrške) gde moraju biti uključeni svi relevantni sektori: primarna zdravstvena zaštita, sekundarna i tercijarna zdravstvena zaštita, socijalna zaštita, obrazovanje, bezbednost, sudstvo, u nekim slučajevima i nevladin sektor. Odmah nakon postavljanja dijagnoze, roditelje bi trebalo obavestiti o dijagnozi, simptomima, pratećim problemima, pravima deteta iz oblasti obrazovanja, zdravlja i socijalne zaštite, lečenju i rehabilitaciji.

Prilikom odabira odgovarajućih intervencija treba imati u vidu čitav niz činilaca, npr. karakteristike same osobe (pol, uzrast, stepen, intelektualnog funkcionisanja, komorbidna stanja), njena ograničenja i kapacitete, ali i kulturološki okvir u kome se intervencija realizuje. (17).

Iako postoje različiti vidovi intervencija koji se koriste prema individualnom planu podrške, treba se uvek opredeliti za intervencije zasnovane na dokazima. Pod intervencijama zasnovanim na dokazima podrazumevamo one intervencije koje su podrvgnute procesu evaluacije i za koje je dokazano da unapređuju funkcionisanje deteta. Npr. u ovom trenutku postoje jasni dokazi o efikasnosti Denverskog modela sa ranim početkom u podsticanju socijalne komunikacije, kognitivnih sposobnosti i adaptivnog funkcionisanja kod dece sa PSA (18).

Kod dece sa psihozama intervencije treba prilagoditi tako da se smanji vreme trajanja netretirane psihoze, a to se čini farmakološkim i psihosocijalnim tretmanima (19).

Intervencije se mogu podeliti u nekoliko grupa: farmakološke intervencije za decu i mlade, posredovane intervencije (intervencije koje sprovode roditelji, intervencije koje sprovode vršnjaci, asistivne tehnologije), biheioralne intervencije, razvojni pristupi i druge (muzikoterapija, masaža, reedukacija psihomotorike..).

Na struci je da da smernice za dijagnostiku, skrining i intervencije kod dece sa mentalnim poremećajima.

Zaključak

Naša shvatanja etiologije, dijagnoze i lečenja mentalnih poremećaja dece i mladih su se značajno pomenila u poslednjih 20 godina. Nekada su deca bila pojam fizičkog i mentalnog zdravlja, a danas se zna da 10-20% dece ima neki poremećaj mentalnog zdravlja. Rana dijagnoza je izuzetno važna jer su nove studije potvrdile bolji ishod kod

primene rane, dosledne i adekvatne intervencije koja je skrojena da zadovolji individualne potrebe deteta i porodice. U ranom detinjstvu, u uzrastu do treće godine, deca i porodica su usmereni prvenstveno na zdravstveni sistem. Tokom ovog perioda susreću se sa pedijatrom i pedijatrijskom sestrom oko 15 puta. Stoga primarna zdravstvena zaštita ima priliku da bude prva na otkrivanju i praćenju poremećaja razvoja i ponašanja dece. Kasnije u detinjstvu i mladosti pedijatri su i dalje medju prvima kojima se roditelji i deca obraćaju za savet i pomoć. Velika je odgovornost pedijatra da reaguje blagovremeno poštujući principe prevencije (primordijalna, primarna, sekundarna, tercijarna, univerzalna, selektivna, targetirana), a uloga presudna u koordinaciji podrške, nezi deteta, brizi o detetu, lečenju i pružanju podrške porodici.

Preporuke

1. Pedijatri treba uvek pažljivo da slušaju roditelje kada govore o razvoju i ponašanju deteta. Uvek treba odgovoriti na njihovu zabrinutost saosećajno. Trenutna istraživanja su potvrdila da su roditelji uglavnom u pravu u vezi svojih sumnji za detetov razvoj i ponašanje.
2. Bilo koja sumnja treba da se evaluiira od strane pedijatra, dečijeg psihijatra, neurologa, defektologa ili tima specijalista.
3. Pedijatri prilikom svake posete deteta treba da obrate pažnju na sve aspekte razvoja, posebno na ponašanje deteta ili mlade osobe, način komunikacije, raspoloženje, gubitak na težini, fizičke simptome, znake samopovređivanja, teškoće koncentracije, nagli pad uspeha u školi, poremećaje spavanja i dr.
4. Uvek kada posumnjaju treba da upotrebe neki od preporučenih dijagnostičkih testova i upitnika. Ako nisu dovoljno obučeni, dete treba odmah uputiti specijalisti, a po mogućstvu u ustanovu sa multidisciplinarnim timom stručnjaka.
5. Pedijatri treba da nastave da promovišu vakcinaciju za svu decu. Samo sveobuhvatnom vakcinacijom se preveniraju životno ugrožavajuće infektivne bolesti. Roditelje treba uveriti da ne postoje naučni dokazi da MMR ili bilo koja vakcina izaziva mentalne poremećaje.
6. Savetuje se genetičko testiranje za porodice u kojima postoje pacijenti sa mentalnim poremećajima za koje se zna da imaju genetski način nasledjivanja.
7. Kada se postavi dijagnoza mentalnog poremećaja uputiti roditelje na adekvatnu literaturu i informacije o bolesti, načinima lečenja, pravima i grupama podrške.
8. Dete ili mladu osobu sa sumnjom na dijagnozu ili postavljenom dijagnozom ne treba izolovati iz kolektiva.
9. Pedijatri moraju biti informisani o svim vidovima lečenja, uključujući i alternativne da bi porodicama dali adekvatne odgovore o koristi i štetnosti istih kada im se obrate.
10. Pedijatri bi trebalo da pruže adekvatan tretman ovim pacijentima kada se nadju u objektima primarne zdravstvene zaštite (potruditi se da ne čekaju dugo, obučiti ostalo medicinsko osoblje za kontakt sa njima..)

11. Ne zaboravite: Briga za roditelje je briga za dete!

Implementacija

Implementacija svega navedenog nije moguća bez kontinuirane edukacije pedijatara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Na njima je velika odgovornost, a uloga presudna u ranom prepoznavanju simptoma i znakova mentalnih problema. Implementacija zavisi i od nadležnih institucija koje treba da povećaju broj obaveznih preventivnih poseta pedijatrima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Potrebna je i bolja koordinacija raznih službi koje se bave mentalnim zdravljem. Potreban je i javno zdravstveni pristup kojije fokusiran na kontrolu faktora rizika, kao i na promociju i povećanju protektivnih faktora. Ono što je svakako najpotrebnije je izrada smernica za skrining, dijagnostiku i intervencije kod dece i mladih sa mentalnim zdravstvenim problemima.

Literatura

1. Murray CJ, Lopez AD. The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge MA: World Health Organization. 1996.
2. Murray C., Lopez A. World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
3. Kessler RC., Amminger GP., Aguilar-Gaxiola S., Alonso J., Lee S., Ustun TB. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20:359–364. DOI: 10.1097/YCO.0b013e32816ebc8c, PMID: 17551351.
4. Membride H. Mental health: early intervention and prevention in children and young people. *Br J Nurs* 2016; May 26-Jun 8;25(10):552-4, 556-7. doi:10.12968/bjon.2016.25.10.552. Review. PubMed PMID: 27231738.
5. Klein R, Slomkowski C. Treatment of psychaitric disorders in children and adolescents. *Psychopharma Bull* 1993; 29:525-535.
6. Dragana Lozanović, Nenad Rudić, Darinka Radivojević; Podrška razvoju dece u ranom detinjstvu; Udruženje pedijatara Srbije, 2013.
7. Sameroff AJ, Seifer R, Bartko WT. Environmental perspectives on adaptation during childhood and adolescence. In: Luthar SS, Burack JA, Cicchetti D, Weisz J (eds) *Developmental psychopathology: perspectives on adjustment risk and disorder*. Cambridge University Press, New York, 1997; pp 507–526 54.
8. Nora Wille, Susanne Bettge, Ulrike Ravens-Sieberer and the BELLA study group, Risk and protective factors for children's and adolescents' mental health: results of the BELLA study. *Child Adolesc Psychiatry* 2008; [Suppl 1] 17:133–147. DOI 10.1007/s00787-008-1015-y
9. Shonkoff JP. *Handbook of early childhood interventions-second edition*. 2000.
10. Dragana Lozanović, Nenad Rudić, Darinka Radivojević; Podrška razvoju dece u ranom detinjstvu; Udruženje pedijatara Srbije, 2013.
11. American Academy of Pediatrics, Committee on Children with Disabilities. The Pediatrician's role in the diagnosis and

- menagement of autistic spectrum disorder in children. Pediatrics 2001; 107; 1221. DOI: 10.1542/peds.107.5.1221.
12. Kessler, R. C., Amminger, G. P., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Lee, S., & Ustün, T. B. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. Current opinion in psychiatry 2007; 20(4), 359-64. doi: 10.1097/YCO.0b013e32816ebc8cPMID: 17551351.
 13. Academy of Medicine Singapore-Ministry of Health Clinical Practice Guidelines Workgroup on Autism Spectrum Disorder. Academy of Medicine Singapore-Ministry of Health clinical practice guidelines: Autism spectrum disorder in pre-school children. Singapore Med J 2010; 51(3):255-263.
 14. Dawson G, Osterling J. Early intervention in autism. In: Guralnick MJ, ed. The Effectiveness of Early Intervention. Baltimore, MD: Paul H. Brookes Publishing Co; 1997:307–326.
 15. Thomsen PH. Schizophrenia with childhood and adolescent onset--a nationwide register-based study. Acta Psychiatr Scand 1996; 94:187–193.
 16. Granpeesheh D, Tarbox J, Dixon DR. Applied behavior analytic interventions for children with autism: a description and review of treatment research. Ann Clin Psychiatry 2009;21(3):162-73
 17. Lela Veljkovic...(i dr). Smernice za skrining, dijagnostiku i intervencije kod dece sa poremećajem iz spektra autizma. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. 2018.
 18. Lang R, Hancock TB, Singh NN. Early intervention for young children with autism spectrum disorder. 2016. 301p
 19. McGorry, PD, Killackey E. and Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. World Psychiatry 2008; 7: 148-156. doi:10.1002/j.2051-5545.2008.tb00182.x

Primljeno/Received: 10.03.2019

Prihvaćeno/Accepted: 20.03.2018.

Correspondance to:

Dr Marija Tošić Mijajlović
11080 Beograd, Karadjordjeva 10/22, Zemun
Tel: 0653173022
E-mail adresa: docmarija@gmail.com

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Oblici neinvazivne ventilacije

Review of forms of noninvasive ventilation

Vesna Veković¹, Borko Veković², Zorica Živković^{1,3}, Gordana Sekulović², Milena Tomašević⁴

¹. KBC « Dr Dragiša Mišović- Dedinje», Dečija bolnica za plućne bolesti i TB, Beograd, Srbija,

². Institut za Neonatologiju, Beograd, Srbija,

³. Farmaceutski fakultet, Privredna Akademija, Novi Sad, Srbija,

⁴. Zavod za zaštitu zdravlja studenata, Beograd, Srbija

Sadržaj U Srbiji se pre vremena godišnje rodi oko četiri hiljade beba i sve one su u riziku da razviju hroničnu plućnu bolest (HPB). Ovo stanje karakteriše visok mortalitet i morbiditet. Jedan od značajnih etioloških faktora koji doprinose razvoju HPB-a je dugotrajna mehanička ventilacija. Mehanička ventilacije putem endotrahealnog tubusa za mnoge prevremeno rođene bebe predstavlja vid respiratorne potpore koja spašava život. Ipak, u nekim slučajevima mehanička ventilacija dovodi do oštećenja pluća i pojave hronične plućne bolesti kod prematurusa. Uprkos primeni antenatalne kortikosteroidne terapije, primeni plućnog surfaktanta i različitih modova konvencionalne i visokofrekventne oscilatorne ventilacije više od 40% novorođenčadi rođene pre 28 nedelje gestacije i dalje razvija hroničnu plućnu bolest. Smanjenje trajanja mehaničke ventilacije, rana ekstubacija i primena neinvazivnih metoda respiratorne potpore su mere koje dokazano manje oštećuju pluća.

Ključne reči: neinvazivna ventilacija, hronična plućna bolest, CPAP, nBiP

Summary Over 4000 babies are born prematurely in Serbia, yearly. All of these babies are in risk of developing a chronic lung disease (CLD) with high mortality and morbidity. Less time on invasive mechanical ventilation, early extubation and applying of non invasive ventilation are methods for decreasing incidence of CLD. Invasive mechanical ventilator support is a life saving method for vast number of prematurely born babies. In some of these cases, ventilator support leads to lung injury and CLD of prematurely born babies. In spite of administration of antenatal corticosteroid therapy, surfactant application after birth and variety of mechanical ventilatory support, more of 40% of premature born babies, less than 28 weeks of gestation, develops CLD. Shorter time of mechanical ventilation, early extubation and early transfer to non invasive modes of ventilatory support are measures proved to be less invasive to lungs.

Keywords: noninvasive ventilation, chronic lung disease, CPAP, nBiPAP

Uprkos ogromnom napretku koji je ostvaren na planu rasvetljavanja patofiziologije respiratornog distresa i uloge surfaktanta u njegovom nastanku, to je i dalje dominantan uzrok hospitalizacije i prijema na odeljenja neonatalne intenzivne nege naročito premature novorođenčadi. Primena surfaktanta, kao i kortikosteroidna antenatalna maturacija pluća značajno su uticali na smanjenje mortaliteta i na poboljšanje ishoda, ali kako sve bolesnija i nezrelija novorođenčad preživljavaju, tako se i broj komplikacija kod preživelih od RDS povećava. Među značajnije komplikacije spadaju intrakranijalna hemoragija, perzistentni duktus arteriozus, plućna hemoragija, sepsa i bronhopulmonalna displazija. Često nije moguće utvrditi da li su ovi poremećaji posledica RDS-a, njegovog lečenja ili prematuriteta. RDS koji nastaje primarno usled nedostatka surfaktanta viđa se gotovo isključivo kod preterminske novorođenčadi, mada RDS može nastati i kao posledica tranzitorne tahipneje neonatusa (TTN), mekonijalnog

aspiracionog sindroma (MAS), a javlja se i kod infekcije pluća.

Osnovni cilj tretmana RDS-a je uspostavljanje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC), što može biti ostvareno primenom neinvazivnih metoda respiratorne potpore koji su u stanju da generišu kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima (CPAP), čime omogućavaju formiranje FRC-a i koji su svojevrsna alternativa invazivnoj mehaničkoj ventilaciji. Kontinuirani distendirajući pritisak (CDP) predstavlja formu transpulmonalnog pritiska koji se održava tokom ekspiratorne faze respiratornog ciklusa. CPAP i pozitivan pritisak na kraju ekspirijuma (PEEP) su forme CDP-a. CPAP predstavlja pozitivni pritisak koji se primenjuje tokom celokupnog respiratornog ciklusa kod novorođenčeta koje spontano diše i nije intubirano. PEEP predstavlja pritisak koji se primenjuje tokom ekspiratorne faze respiratornog ciklusa kod intubiranog pacijenta. Navedeni pritisci se mogu, odgovarajućim uređajima, isporučiti

pacijentu invazivnim ili neinvazivnim putem. Njihov zajednički cilj je poboljšanje eliminacije ugljen-dioksida i stimulacija disanja kao pomoć nakon ekstubacije ili radi tretiranja apneje prematuriteta. Takođe, mogu se koristiti kod različitih respiratornih stanja koje karakteriše: smanjen funkcionalni rezidualni kapacitet, atelektaze, desno-levo intrapulmonalno šantovanje, ventilaciono-perfuzioni disbalans, alveolarni edem, aspiracija toksičnih supstanci, povećani otpor u disajnim putevima, nestabilnost grudnog koša i disajnih puteva i opstruktivna apneja. Istorija neinvazivne ventilacije je uglavnom istorija CPAP-a, čija je upotreba u neonatologiji opisana sto godina unazad. Prof. dr Augustus Ritter von Reuss prvi je opisao uređaj identičan današnjem „babl“ CPAP-u (1). Ne postoje pouzdani razlozi zbog čega je ovaj uređaj ostao van upotrebe prethodnih godina, odnosno zašto nije upotrebljen ranije. Četrdesetih godina prošlog veka pozitivni pritisak je korišćen u avio-industriji u letilicama na velikoj visini, ali je zbog neželjenih efekata koje je imao na velike krvne sudove napušten u naredne dve dekade. Šezdesetih godina prošlog veka PEEP je primenjivan zajedno sa mehaničkom ventilacijom u cilju lečenja hipoksemije kod odraslih sa ARDS-om (2). Uobičajeni nalaz ekspiratornog ječanja kod RDS-a posledica je parcijalnog zatvaranja glotisa tokom ekspirijuma kako bi se održao pritisak u alveolama i njihova dilatacija. Ograničena količina vazduha prolazi kroz suženi glotis i stvara prepoznatljiv zvuk ječanja. Nasuprot ovim fiziološkim zapažanjima, tada je bilo uobičajeno da se kod ventilirane novorođenčadi dozvoljava da pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma padne na 0 cm H₂O. U svom znamenitom radu kliničku primenu CPAP-a kao načina održavanja alveolarne stabilnosti kod prevremeno rođene novorođenčadi prvi put su opisali Gregory i saradnici 1971. godine. Sedamdesetih godina prošlog veka primena CPAP-a bila je veoma popularna i smatrana je karikom koja nedostaje između primene dodatnog kiseonika i mehaničke ventilacije. Uobičajen način aplikacije je putem nazalnih nastavaka, što predstavlja vid nazalnog CPAP-a. Brojni radovi, koji ukazuju na štetne efekte mehaničke ventilacije na razvoj pluća, dodatno pojačavaju zanimanje za neinvazivne metode CPAP-a kao primarnog metoda respiratorne potpore.

Rana primena NCPAP-a kod premature novorođenčadi

Nerazvijena i nežna pluća prevremeno rođene dece obično su tvrda, imaturna, ispunjena tečnošću i sa nedovoljnom količinom surfaktanta, sklona atelektazi i alveolarnom kolapsu. Endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija, često primenjivane metode u slučaju RDS-a, mogu da indukuju oštećenje pluća i da dovedu do kliničke destabilizacije pacijenta. Respiratorom indukovano oštećenje pluća može nastati na više načina. Primena velikog volumena, volutraume, indukuje oštećenje pluća. Na atelektotraumu, odnosno ponavljano otvaranje i zatvaranje terminalnih plućnih jedinica usled nedovoljnog pritiska, nadovezuje se biotrauma, što predstavlja povećano

otpuštanje proinflammatoryh medijatora i dodatno doprinosi oštećenju (3, 4, 5, 6). Brojni eksperimentalni podaci ukazuju na to da čak i kratkotrajno izlaganje velikim disajnim volumenima tokom ventilacije može da dovede do oštećenja pluća (7, 8) i do insuficijencije i inaktivacije surfaktanta (9). Mehanička ventilacija i visoka koncentracija inspiratorne frakcije kiseonika imaju aditivni destruktivni efekat na prematurna pluća i osnov su nastanka hronične plućne bolesti (10, 11). Početni inflamatorni odgovor i aktiviranje mehanizama reparacije pluća zajedno sa kontinuiranom mehaničkom ventilacijom pri visokim volumenima, kao i pojačano stvaranje reaktivnih vrsta kiseonika uz slabu antioksidativnu zaštitu prevremeno rođene dece dovede do zastoja u razvoju pluća i poremećaja plućne kapilarne angiogeneze (12, 13), što rezultuje alveolarnom simplifikacijom, intersticijalnom fibroproliferacijom, oštećenjem disajnih puteva i smanjenjem površine za gasnu razmenu (14, 15).

Hronična plućna bolest je definisana potrebom za kiseonikom u 36. postmenstrualnoj nedelji. Incidencija razvojnih neuroloških poremećaja, uključujući gluvoću, slepilo i cerebralnu paralizu, povećana je u slučaju HPB. Takođe, u periodu adolescencije, i ranije, kod pacijenata sa HPB-om javljaju se opstrukcija, bronhalna hiperreaktivnost i hiperinflacija (16).

Iako respiratorni pristup u inicijalnom zbrinjavanju novorođenčadi ima značajnu ulogu u krajnjem ishodu, definitivne smernice ne postoje. Mehanička ventilacija spasava život, ali je opšta preporuka da ona traje što kraće kako bi se smanjila mogućnost nastanka HPB-a, mada ovaj koncept i dalje nije široko prihvaćen. CPAP se smatra nežnijom formom respiratorne potpore kod premature novorođenčadi. Izbegavanjem intubacije disajni putevi su zaštićeni od mehaničkog oštećenja i od bakterijske kolonizacije. Novorođenčad koja dišu spontano na CPAP-u ne zahtevaju sedaciju ili su manje sedirani u odnosu na onu koja su na mehaničkoj ventilaciji. Postoje dokazi koji ukazuju da otpor koji stvara tubus, ekspiratorna valvula i samo disajno kolo mogu značajno da doprinesu respiratornoj insuficijenciji, čime se može objasniti često smanjenje alveolarnog pCO₂ nakon primene endotrahealnog CPAP-a, odnosno nakon ekstubacije.

Opisano je više patofizioloških mehanizama koji objašnjavaju nastanak oštećenja pluća. Atelektotrauma može biti uzrok i posledica povrede pluća (17). To je stanje koje nastaje kada pojedinačne plućne jedinice kolabiraju i za ponovno otvaranje zahtevaju veći pritisak. Nažalost, neki delovi pluća mogu ostati kolabirani, dok neki drugi mogu biti prenaduvani, što može dovesti do oštećenja plućnog parenhima i samih alveola. Proces otvaranja i zatvaranja alveola naročito u uslovima prekomerne alveolarne distenzije pokreće procese inflamacije i oslobađanja citokina, što se naziva biotrauma.

Volutrauma predstavlja preteranu distenziju pluća koja nastaje primenom velikih, neodgovarajućih plućnih

volumena koji mogu da dovedu do oštećenja plućnog kapilarnog endotela i bazalne membrane. Kao posledica dolazi do curenja tečnosti, proteina i krvi u disajne puteve, što može inicirati procese plućne inflamacije.

Barotrauma podrazumeva nastanak plućnog oštećenja upotrebom prekomernog pritiska. Iako je ranije smatrana glavnim uzrokom oštećenja pluća, danas se zna da su volutrauma, atelektotrauma i biotrauma ključni elementi u patogenezi oštećenja pluća.

Pod optimalnom plućnom inflacijom podrazumevamo plućni volumen pri kojem su pluća dovoljno otvorena, ali ne i prenaduvana (17). Umetnost u neonatalnoj medicini je postizanje optimalnog plućnog volumena u stanjima respiratornog distresa, pri čemu je primena CPAP-a prema mnogim kliničarima metod izbora koji bez intubacije i mehaničke ventilacije omogućava odgovarajuću oksigenaciju i ventilaciju.

Istraživanja na životinjama i ljudima ukazuju na to da inicijalna primena kontinuiranog pozitivnog distendirajućeg pritiska kod pacijenata koji spontano dišu, pri čemu se izbegava intubacija i distribucija pozitivnog pritiska putem mehaničke ventilacije i endotrahealnog tubusa, smanjuju potrebu za mehaničkom ventilacijom i primenom surfaktanta, što predstavljaju glavne prednosti CPAP-a. Međutim, i dalje nije potpuno jasno da li primena CPAP-a smanjuje incidencu hronične plućne bolesti kada se uporedi sa savremenim strategijama i modovima mehaničke ventilacije. Napredne tehnike primene nCPAP-a, kao i sposobnost kliničara da prepozna i iskoristi fiziološke efekte novih uređaja uporedo sa poboljšanjem nege ovih pacijenata glavni su faktori koji utiču na ishod .

CPAP sistemi

Klasična podela CPAP sistema je prema načinu kontrole protoka gasa prema pacijentu, tako da postoje uređaji sa konstantnim i promenljivim protokom. Uređaj sa konstantnim protokom sastoji se od izvora gasa čijem se protoku suprotstavlja odgovarajući otpor u ekspiratornom delu disajnog kola. Na primer „babl“ CPAP sistem je sistem konstantnog protoka. Protok ovlaženog i zagrejanog vazduha određuje kliničar, a pritisak se reguliše uranjanjem distalnog kraja ekspiratorne cevčice u rezervoar sa vodom, čime se povećava otpor protoku i posledično povećava distendirajući pritisak u disajnim putevima. Kliničari moraju biti oprezni zato što nivo CPAP-a zavisi od protoka i može biti veći od nivoa uronjene ekspiratorne cevčice. U slučaju kada se CPAP isporučuje endotrahealnim putem, otpor protoku pruža ekspiratorna valvula respiratora. Konstantni izvor gasa omogućava postojanje pritiska tokom celog respiratornog ciklusa. Ipak, u većini slučajeva nivo pritiska nije konstantan i promene pritiska su česte. Tako na primer, CPAP koji isporučuje respirator smatra se konstantnim, ali u praksi pritisak varira u zavisnosti od inspiratornih i ekspiratornih zahteva pacijenta i/ili od karakteristika kojom

respirator kontroliše protok. Takođe, tokom primene „babl“ CPAP-a, koji je uređaj sa konstantnim protokom, pritisak oscilira oko srednjeg pritiska u disajnim putevima usled stvaranja mehurića, tako da je ovaj uređaj klasifikovan kao uređaj sa konstantnim protokom i varijabilnim pritiskom.

Uređaji sa varijabilnim protokom imaju pomoćni generator koji omogućava isporuku dodatnog gasa ka pacijentu. CPAP se isporučuje preko nosnica i specijalno konstruisanog nosnog nastavka (dvostrukih mlaznica) kako bi održao konstantan pritisak (Bernulijev efekat). Kada novorođenče započne izdisaj, tada nastaje takozvani „fluidni okret“ koji utiče da se struja gasa koja ide ka nozdrvama „okrene“ i napusti komoru preko ekspiratornog creva, čime olakšava ekspirijum. Ovaj fenomen nastaje zahvaljujući Koanda efektu, koji označava tendenciju tečnosti ili gasa da prati zakrivljenu površinu.

CPAP se prema pacijentima isporučuje na više načina, mada se najčešće primenjuju nazalne maske i kratki nazalni nastavci. CPAP sistemi kontrolišu protok gasa tokom inspirijuma i ekspirijuma i održavaju konstantan pritisak na početku nazalnih disajnih puteva. Sistem se sastoji od četiri komponente: izvor gasa koji mora biti ovlažen i zagrejan, nazalnog nastavka, disajnog kola i generatora pritiska zajedno sa sistemom kontrole i praćenja pritiska.

Nazalni nastavci prenose kontinuirani distendirajući pritisak do nosnih hodnika i oni mogu biti veoma različiti. To su nazalni nastavci i maske, binazalne faringealne cevčice, endotrahealne ili nazotrahealne, plastične kutije pod pritiskom, zatvorene kiseonične haube ili prijanjajuće maske (60). Danas se najviše koriste kratki binazalni nastavci i nazalne maske. Binazalni nastavci su najefikasniji, ali i najnekomfortniji. Pošto su novorođenčad nazalni disači, CPAP se lako ostvaruje. Nastavci mogu biti kratki, kada se nalaze u samim nosnim hodnicima, ili duži sa plasiranjem u farinks. Duži nastavci nemaju terapijske prednosti u odnosu na kratke, a zbog svoje dužine pružaju veći otpor i mogu se zapušiti. Kratki nastavci treba da budu što širi kako bi se smanjio otpor protoku gasa. U novijim meta-analizama uređaji koji koriste kratke binazalne nastavke su efikasniji i smanjuju stopu reintubacija u odnosu na uređaje koji koriste nazofaringealne duge nastavke (42). Nazalne maske imaju dodatnu prednost u odnosu na binazalne nastavke zbog toga što maske ne smanjuju unutrašnji prečnik nosnica.

1. CPAP sistemi konstantnog protoka

CPAP sistemi konstantnog protoka mogu se podeliti u dve velike grupe – CPAP koji se ostvaruje putem respiratora i tzv. „buble“ CPAP sistem. Trenutno ne postoji istraživanje koje favorizuje određeni CPAP sistem. Iskustvo kliničara, bezbednost pacijenta, kao i patofiziološko stanje daleko su važniji u odnosu na vrstu uređaja i na način na koji on ostvaruje CPAP.

Ventilatorni CPAP-

Ovaj sistem je počeo da se koristi od sedamdesetih godina prošlog veka i sastojao se od izvora konstantnog protoka i PEEP valvule sa oprugom. Širom upotrebom respiratora u neonatologiji primena CPAP-a je postala još lakša. Ventilatorni CPAP je sistem koji je i danas u širokoj upotrebi kao sistem koji je jednostavan i efikasan. On se svrstava u sistem konstantnog protoka i konstantnog pritiska, mada pritisak u disajnim putevima može da varira u zavisnosti od potreba pacijenta i mogućnosti ventilatora da kontroliše isporuku gasa. Često se naziva konvencionalnim CPAP-om. Zahvaljujući mikroprocesorima koji kontrolišu rad respiratora, postoje različiti modovi CPAP-a koji se prilagođavaju potrebama pacijenta, što podrazumeva kompenzaciju curenja gasa, apneja modove i drugo. Ako pacijent ima, na primer, povećane potrebe u inspirijumu, valvula se otvara i dozvoljava povećan protok ka pacijentu, a ako pacijent kašlje ili forsirano izdiše, ekspiratorna valvula se otvara, čime se otklanja višak pritiska u odnosu na zadati CPAP. Prednost je takođe u tome da se u slučaju neuspešne primene CPAP-a i potrebe za intubacijom novorođenče može brzo prevesti na mehaničku ventilaciju. Nedostatak je da se senzori protoka i regulacije nalaze dalje od pacijenta, što može da dovede do zakasnele reakcije ventilatora, naročito ako je u pitanju novorođenče ekstremno male telesne mase. CPAP se obično obezbeđuje putem binazalnih nastavaka ili maske, dok se primena CPAP-a putem endotrahealnog tubusa izbegava.

Babl nazalni CPAP-

Babl CPAP sistem je sistem kontinuiranog protoka i varijabilnog pritiska. Ovaj sistem je u svojoj osnovi prikazan početkom prošlog veka (1, 43) i on buđi veliko interesovanje s obzirom na to da je jednostavan za upotrebu, jeftin, bezbedan i efikasan kod prevremeno rođene dece.

Babl CPAP se sastoji od mešača sa ovlaživačem koji je povezan sa nazalnim nastavcima preko inspiratornog creva i manometra. Odvojeno, ekspiratorno crevo je takođe sa jedne strane povezano sa nazalnim nastavcima, dok je drugi kraj uronjen u rezervoar sa vodom kako bi se osigurala postojanost pritiska. CPAP nivo određuje dužina ekspiratornog creva koje se nalazi ispod površine vode (5 cm ispod površine je 5 cm H₂O). Ipak, nivo CPAP-a zavisi od protoka i od otpora u ekspiratornom delu sistema koji je određen pre svega dužinom potopljenog dela creva (50, 51). Što je protok veći, veći je i CPAP. Primena manometra koji je konektovan bliže pacijentu ka nazalnim nastavcima omogućava tačnije određivanje pritiska koji se primenjuje i preporučuje se u radu sa pacijentima. Jednostavnost babl CPAP-a, niski troškovi održavanja i mogućnost rada bez električne energije razlozi su zbog kojih ovaj CPAP sistem pridobija široku popularnost u neonatološkoj zajednici, kao i u sredinama sa limitiranim sredstvima.

Varijabilnost pritiska u disajnim putevima koji nastaje upotrebom babl CPAP je predmet mnogobrojnih ispitivanja i pretpostavlja se da ima dodatnu prednost u odnosu na druge uređaje (52). Naime, kada gas prolazi kroz

ekspiratorno crevo u rezervoar sa vodom, mehurići stvaraju oscilacije koje karakteriše visoka frekvencija i niska amplituda (otprilike 2–4 cm H₂O, frekvencija 5–20 i 40–100 Hz). Ove oscilacije se prenose ka plućima pacijenta. Lee i saradnici su primetili da su ove oscilacije slične oscilacijama koje proizvodi visokofrekventna oscilatorna ventilacija (53). Pretpostavlja se da se oscilacije prenose putem nazalnih nastavaka i da se superponiraju na disajne pokrete pacijenta slično visokofrekventnoj oscilatornoj ventilaciji čime, sveukupno, pobošljavaju gasnu razmenu i stabilizaciju alveola (54, 55). Takođe, rezultati određenih istraživanja ukazuju na to da su magnituda i frekvencija oscilacija veće kada je komplijansa pluća niža, čime se postiže veća respiratorna potpora kod pacijenata sa poremećajima plućne mehanike, kao što je respiratorni distress na primer (56). Ova poboljšanja koja se tiču dilatacije i stabilizacije alveola su posledica fenomena koji se naziva stohastična rezonanca. Stohastična rezonanca predstavlja dodavanje „šuma“ slabom ulaznom signalu kako bi pojačao odlazni signal u linearnom sistemu (57). Pored pomenutih pozitivnih efekata na plućnu mehaniku, pretpostavlja se da CPAP redukuje inflamaciju i smanjuje oštećenje pluća (58). Dodatna pogodnost je da, u slučaju pada pritiska, stvaranje mehurića prestaje, što predstavlja svojevrstni monitoring sistem.

2. CPAP sistemi sa varijabilnim protokom

Rad ovih uređaja zasniva se na zakonitostima mehanike fluida. Zahvaljujući nepokretnim valvulama koje se nalaze u delu iznad nazalnih nastavaka, strujanje gasova prema zakonitostima mehanike fluida gasova ostvaruje odgovarajući CPAP. Ovi specijalno dizajnirani nastavci omogućavaju odgovarajući inspiratorni protok, održavaju stabilan pritisak na početku disajnog puta i na taj način održavaju volumen na kraju ekspirijuma konstantnim, čime je omogućen manji disajni rad. Takođe, tranzicija od inspirijuma ka ekspirijumu je brza (manja od 4 ms) zahvaljujući tome što se ekspirijum ne odvija nasuprot gasu koji ide ka pacijentu (43).

Na osnovu potreba pacijenta, dva odvojena disajna puta se stvaraju tokom inspirijuma i ekspirijuma, što zadovoljava potrebe u inspirijumu i ne utiče na protok tokom ekspirijuma, pri čemu je promena protoka od inspirijuma ka ekspirijumu, i obrnuto, izuzetno brza. Navedeni efekti imaju značajne, pozitivne kliničke implikacije na komfor pacijenta i stabilizaciju respiratorne funkcije. Ovi uređaji se dalje klasifikuju na one sa promenljivim protokom ili konstantnim pritiskom.

Infant flow nCPAP-

Infant flow nazalni CPAP sistem je sistem varijabilnog protoka i prvi put je prezentovan 1988. godine i poznat je kao Aladin 1 (44). Sastoji se od izvora gasa i monitoring sistema. Protok od 8 L/min ostvaruje pritisak od oko 5 cm H₂O. Izvor gasa, drajver, povezan je sa generatorom pomoću creva koja su povezana sa ovlaživačem i preko

nazalno nastavka sa pacijentom. Nazalni nastavak je od mekog materijala koji je tako konstruisan da povećava unutrašnji prečnik nosnica s ciljem da na taj način smanji curenje oko nozdrva i otpor protoku gasa. Generator ima dva creva (po jedno za svaku nozdrvu) i sistem ventila unutar nastavka koji ostvaruju odgovarajući CPAP.

Kada pacijent ne diše (stanje mirovanja), gas iz drajvera prolazi kroz ubrizgivače ka generatoru, on ga usmerava ka restriktivnim (suženim) mlaznicama koje su pak usmerene ka nosnim nastavcima. Mlaznice raspršuju i ubrzavaju gas (45). Kada gas potom napusti mlaznice i uđe u nosne nastavke koji se računaju i šire, on gubi brzinu. Prema Bernulijevom principu koji kaže da se „energija gasa koji je u pokretu održava, a kao posledica gubitka brzine nastaje povećanje pritiska“, ova konverzija kinetičke energije dovodi do porasta pritiska, odnosno do porasta CPAP-a (46). Višak gasa iz mlaznica napušta sistem ili se akumulira u ekspiratornom crevu koje je uvek otvoreno. Kada pacijent započne udah, gas je dostupan putem mlaznica, a u slučaju povećanih potreba dolazi do mešanja gasa i konvertovanja kinetičke energije i protoka koji se preusmerava od ekspiratornog creva ka pacijentu (Koanda efekat), čime se veća količina gasa isporučuje pacijentu.

Po započinjanju ekspirijuma, pritisak u nosnoj šupljini koji nastaje usled pacijentovog napora, utiče na protok gasa koji ide ka pacijentu tako što ga usmerava i „okreće“ ka ekspiratornom crevu, što omogućava da se ekspirijum odvija neometano ka atmosferi. Kada se ekspirijum završi, struja gasa ponovo zauzima inspiratorni položaj i smer (47). Eksperimentalna i klinička istraživanja ukazuju na to da Infant flow CPAP održava konstantnim pritisak u disajnim putevima i smanjuje disajni rad u odnosu na druge uređaje sa nepokretnim krilcima (CPAP zasnovan na zakonitostima mehanike fluida).

Infant flow SiPAP-

Infant flow SiPAP (od engleske reči „sigh“ udah, uzdah) relativno je nov uređaj koji koristi isti generator protoka i iste principe kretanja gasova kao i Infant flow, ali zahvaljujući novom drajveru, omogućava novorođenčetu da diše na dva različita nivoa pritiska, na osnovnom (bazalnom) i na sekundarnom nivou koji je obično 2–3 cm H₂O viši, što je i glavna razlika u odnosu na babl nCPAP. Inspiratorno vreme i broj respiracija kontrolišu frekvenciju i trajanje povremenih „uzdaha“. Cilj primene SiPAP-a je stabilizacija alveola, poboljšanje gasne razmene i stimulacija protokom tokom udisaja kako bi se prevenirala apnea i intubacija. Za detekciju udara koristi se zaravnjena kapsula koja se plasira na prednji zid abdomena i reaguje na istezanje, odnosno na kontrakcije dijafragme koje se prenose na prednji trbušni zid. Porast pritiska od osnovnog ka višem je postepen, tako da je grafikon pritiska drugačiji u odnosu na onaj koji se vidi kod respiratora. Kliničkim studijama je utvrđeno da SiPAP značajno poboljšava gasnu razmenu u odnosu na standardni nCPAP-om kod prevremeno rođene dece (48).

Kontraindikacije za primenu CPAP-a

Duboka respiratorna insuficijencija koja zahteva primenu mehaničke ventilacije (nemogućnost održavanja pH >7,25, pCO₂ <8 kPa), malformacije gornjih disajnih puteva (rascep nepca, atrezija hoana, traheo-ezofagealna fistula, dijafragmalna hernija i sl.), ozbiljna kardio-vaskularna nestabilnost i rekurentne apneje i bradikardije jesu kontraindikacije za njegovu primenu.

Komplikacije primene CPAP-a

Najčešće komplikacije vezane za upotrebu CPAP-a uključuju otkazivanje opreme, povrede disajnih puteva i curenje vazduha. Opstrukcija nazalnih nastavaka dovodi do smanjenog priliva kiseonika i manjeg pritiska na kraju ekspirijuma, što produbljuje respiratornu insuficijenciju i povećava disajni rad. Lokalna iritacija i trauma nazalnog septuma javljaju se usled neodgovarajuće i nepravilne fiksacije nazalnih nastavaka, dok primena nazalnih maski može da dovede do oštećenja i erozije septuma nisko na bazi filtruma, a promene se mogu proširiti i dovesti do nekroze kolumnele veoma brzo. Preveliki nazalni nastavci mogu dovesti do kružne dilatacije nosnica već posle nekoliko dana, a neodgovarajuće vlaženje vazduha može da ošteti nosnu mukozu. Iritacija kože poglavine i vrata usled neodgovarajuće primene opreme je takođe moguća. Primenom CPAP-a, kada su pluća komplijantna, može doći do hiperinflacije i, paradoksalno, do smanjenja plućnog volumena, što dovodi do pojave sindroma curenja vazduha, retencije ugljen-dioksida i pojačanog disajnog rada. Pneumotoraks, plućni intersticijalni emfizem, pneumomediastinum, pneumoatocele i vaskularne embolije su opisane naročito u slučaju primene visokog nivoa CPAP-a. Gastrična distenzija je obično blaga komplikacija CPAP-a. Kada nema prijanjanja jezika na nepce, vazduh skreće ka jednaku, jer pruža najmanji otpor prolasku vazduha. Simptomi dilatacije želuca se mogu otkloniti plasiranjem orogastrične sonde, a ponekad je potrebno nakratko obustaviti enteralni unos.

Acknowledgments

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

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

Literatura

1. Von Reuss AR. The diseases of the newborn. London: John Bale, Sons and Danielssons; 1921:286.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319-323.

3. Dreyfuss D, Saumon G. Barotrauma is volutrauma but which volume is the one responsible? *Intensive Care Med* 1992;18(3): 139-141.
4. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(5): 1327-1334.
5. Ricard, JD, Dreyfuss, D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J Suppl* 2003;42:2S-9S.
6. Lista G, Castoldi F, Fontana P, Reali R, Reggiani A, Bianchi S, Compagnoni G. Lung inflammation in preterm infants with respiratory distress syndrome: effects of ventilation with different tidal volumes. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(4):357-363.
7. Nilsson C, Grossman G, Robertson B. Lung Surfactant and the pathogenesis of neonatal bronchiolar lesions induced by artificial ventilation. *Pediatr Res* 1978;12(4.1):249-255.
8. Hillman NH, Moss TJ, Kallapur SG, Bachurski C, Pillow JJ, Polgrase GR, et al. Brief, large tidal volume ventilation initiates lung injury and a systemic response in fetal sheep. *Am J Crit Care Med* 2007; 176(6):578-581.
9. Björklund LJ, Ingimarsson J, Cursted T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997; 42(3):348-355.
10. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987;79(1):26-30.
11. Ramanathan R, Sadasai S. Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2008;28:S41-S46.
12. Jobe AH, Kramer BW, Moss TJ, Newnam JP, Ikegami M. Decreased indicators of lung injury with continuous positive expiratory pressure in preterm lambs. *Pediatr Res* 2002;52(3):387-392.
13. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;46(6):641-643.
14. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1723-1729.
15. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol* 2002;7(5):353-360.
16. Northway WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Eng J Med* 1990;323(26):1793-1799.
17. Clark RH, Gerstman DR, Jobe AH, et al: Lung injury in neonates causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr* 2001; 139:478-486.
18. Goldsmith JP, Karotkin EH: Assisted Ventilation of the Neonate, 5th edition. Philadelphia: WB Sanders:2010;2:140-162.
19. Keens TG, Bryan AC, Levison H, et al: Development pattern of muscle fiber types in human ventilatory muscles. *J Appl Physiol* 1978; 44:908.
20. Kao LC, Warburton D, Sargent CW, et al: Furosemide acutely decreases airways resistance on chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1983; 103:624-629.
21. Kim EH, Boutwell WC: Successful direct extubation of very low birth weight infants from low intermittent mandatory ventilation rate. *Pediatrics* 1987; 80:409.
22. Banks B, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:709.
23. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, et al. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Resp Crit Care Me.*1999;160:1333-1346.
24. Goodwin SR, Graves SA, Haberkern CM. Aspiration in intubated premature infants. *Pediatrics.* 1985;75:85-88.
25. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics.*1999;103:E24.
26. Fuchs H, Lindner W, Leiprecht A, et al. Predictors of early nasal PAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <29 weeks gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F343-F347.
27. Lin CH, Wang ST, Lin YJ, et al. Efficacy of nasal intermittent positive pressure ventilation in treating apnea of prematurity. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:349-353.
28. Gregory GA, Edmunds LH Jr, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH. Continuous positive airway pressure and pulmonary and circulatory function after cardiac surgery in infants less than three months of age. *Anesthesiology* 1975; 43(4):426-431.
29. te Pas AB, Davis PG, Kamlin CO, Dawson J, O'Donnell CP, Morley CJ. Spontaneous breathing patterns of very preterm infants treated with continuous positive airway pressure at birth. *Pediatr Res* 2008 Sep; 64(3):281-5
30. Richardson CP, Jung AL. Effects of continuous positive airway pressure on pulmonary function and blood gases of infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1978;12(7):771-774.
31. Milner AD, Saunders RA, Hopkin IE. Effects of continuous distending pressure on lung volumes and lung mechanics in the immediate neonatal period. 1976; 29(3-4):178-86.
32. Heldt GP, McIlroy MB. Distortion of chest wall and work of diaphragm in preterm infants. *J Appl Physiol* 1987; 62(1):164-169.
33. E. Magnenant MD, T. Rakza MD, Y. Riou MD, PhD, A. Elgellab MD, R. Matran MD, PhD, P. Lequien MD et al. Dynamic behavior of respiratory system during nasal continuous positive airway pressure in spontaneously breathing premature newborn infants. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37(6):485-491.
34. Elgellab A, Riou Y, Abbazine A, Truffert P, Matran R, Lequien P, Storme L. Effects of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) on breathing pattern in spontaneously breathing premature newborn infants. *Intensive Care Med* 2001; 27(11):1782-1787.
35. Miller RW, Pollack MM, Murphy TM, Fink RJ. Effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of bronchomalacia in infants: a bronchoscopic documentation. *Crit Care Med* 1986; 14(2):125-7.
36. Davis S, Jones M, Kislring J, Angelicchio C, Tepper RS. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Forced Expiratory Flows in Infants with Tracheomalacia. *Am J respir Crit Care Med.*1998 Jul; 158(1):148-52
37. Miller MJ, Carlo WA, Martin RJ. Continuous positive airway pressure selectively reduces obstructive apnea in preterm infants. *J Pediatr* 1985;106(1):91-94.
38. Martin RJ, Abu-Shaweesh JM. Control of breathing and neonatal apnea. *Biol Neonate* 2005; 87(4):288-295.
39. Vilos GA, Liggins GC. Intrathoracic pressures in fetal sheep. *J Dev Physiol* 1982; 4(4):247-256.
40. Colnaghi M, Matassa PG, Fumagalli M, Messina D, Mosca F. Pharyngeal pressure value using two continuous positive airway pressure devices. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(4):302-304.

41. Thomson MA, Yoder BA, Winter VT, Martin H, Catland D, Siler-Khodr TM et al. Treatment of Immature Baboons for 28 Days with Early Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(9):1054-1062.
42. De Paoli AG, Davis PG, Faber, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 23;(1):CD002977.
43. Childs PRN. A comparison of flow phenomena and functionality of two nCPAP systems. *Neonatal Intensive Care* 2000;13:13-20.
44. Moa G, Nilsson K, Zetterström H, Jonsson LO. A new device for administration of nasal continuous positive airway pressure in the newborn: an experimental study. *Crit Care Med* 1988;16(12):1238-1242.
45. Moa G, Nilsson K. Nasal continuous positive airway pressure: experiences with a new technical approach. *Acta Paediatr* 1993;82(2):210-211.
46. Nilsson K, Moa G. Pressure stability at three levels of airway pressure. *Neonatal Intensive Care* 1999;12(3):47-50.
47. Robert M DiBlasi. Nasal Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) for the Respiratory Care of the Newborn Infant. *Respiratory Care* 2009; 54(9):1209-1235.
48. Migliori C, Motta M, Angeli A, Chirico G. Nasal bilevel vs. continuous positive airway pressure in preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40 (5):426-430.

Primljeno/Received: 11.01.2019.

Prihvaćeno/Accepted: 20.02.2019.

Correspondance to:

Dr Vesna Veković

Generala Vladimira Kondića 1/20, Beograd, Srbija

Mob-0601325051

Email- vesna.vekovic@gmail.com;

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

Smrtnost odojčadi u Srbiji u periodu od 2007 do 2016.godine

Infant mortality from 2007 to 2016 in Serbia

Katarina Nikolić¹, Aleksandra Ignjatović^{1,2}

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš, Srbija

²Institut za javno zdravlje Niš, Niš, Srbija

Sažetak **Uvod:** Smrtnost odojčadi je osetljiv pokazatelj zdravstvenog stanja stanovništva i zdravstvene zaštite dece.

Cilj rada: Cilj rada je bio da se analizira smrtnost odojčadi u Srbiji u višegodišnjem periodu.

Metode rada: Ova epidemiološka studija je sprovedena kao retrospektivna za period c2007-2016.godine na osnovu podataka dobijenih iz javno dostupnih izvora: Zdravstveno-statističkih godišnjaka Srbije koje objavljuje Institut za javno zdravlje Srbije. Prezeti su podaci o broju živorođene dece i broju umrle odojčadi prema polu, starosnoj strukturi i prema dijagnozi. Stopa mortaliteta odojčadi je izračunata na osnovu preuzetih podataka za oba pola. Trend i godišnja procentualna promena mortaliteta odojčadi sa 95% intervalom poverenja (95%CI) su izračunati *joinpoint* regresionom analizom. Optimalan broj prelomnih tačaka dobijen je metodom *Monte Carlo* permutacije. Za analizu trenda korišćen je programski paket *Joinpoint Regression Program* verzija 4.1.ij0. Promena trenda je smatrana statistički značajnom ukoliko je p-vrednost <0,05.

Rezultati: U Srbiji je u periodu 2007-2016.godina umrlo 4213 odojčadi i to više muškog pola (57,3%). Najveći mortalitet odojčadi u pomenutom periodu je zabeležen 2007. god. (7,11 na 1000 živorođene dece), a najmanji 2015.god. (5,27 na 1000 živorođene dece). U posmatranom periodu stopa mortaliteta odojčadi konstantno i statistički značajno je opadala kako kod muške, tako i kod ženske dece, a mortalitet novorođenčadi je dominirao sa 71,0% u ukupnom mortalitetu odojčadi.

Zaključak: Rezultati ovog istraživanja su pokazali da u periodu 2007-2016. godina u Srbiji postoji konstantan trend smanjenja smrtnosti odojčadi, što je povoljan indikator zdravstvenog stanja nacije i zdravstvene zaštite dece.

Ključne reči: mortalitet odojčadi; trend; Srbija

Summary **Introduction:** Infant mortality rate is a sensitive indicator of the population health status and the health care of children.

Objective: The aim of the paper is to analyze infant mortality in Serbia over a period of ten years.

Methods: A retrospective epidemiological study was conducted for the period 2007-2016 on the basis of data obtained from available public sources: Health-Statistical Yearbook of the Republic of Serbia, published by the Institute of Public Health of Serbia. Data on the number of live birth occurred in Serbia and total number of deaths of children under one year of age by sex, age and diagnosis were taken. The infant mortality rate was calculated on the basis of the data for both sex. The time trend analysis was performed through a *joinpoint* regression analysis with 95% confidence interval (95% CI), using the software *Joinpoint Regression Program* version 4.1.ij0, testing annual trends. The optimal number of break points was obtained by the *Monte Carlo* permutation method. The change in the trend was regarded as statistically significant if the P values <0.05.

Results: In the 2007-2016 period in Serbia, there were 4213 infants deaths and boys died more frequently (57.3%). Infant mortality rates were highest in 2007 (7.11 deaths per 1,000 live births), and the smallest in 2015 (5.27 deaths per 1,000 live births). In the reported period, the infant mortality rate decreases significantly for both males and females and neonatal mortality was dominated with 71.0% in total infant mortality.

Conclusion: The results obtained in this study showed that there is the persistent declining trend in infant mortality in Serbia in period between the years 2007-2016, that is a favorable indicator of the national health status and the health care of children.

Key words: infant mortality; trend; Serbia

Uvod

Prikupljanje, obrada i analiza podataka o zdravstvenom stanju stanovništva su važni za praćenje zdravstvenog stanja populacije tokom vremena i kao i za poredjenje rezultata (1). Stopa smrtnosti odojčadi je veoma osetljiv

demografski pokazatelj zdravstvenog stanja stanovništva, socijalno-ekonomskih uslova i zdravstvene zaštite dece, kao i stanja u društvu.

Stopa smrtnosti odojčadi (2) predstavlja odnos broja umrle dece starosti ispod 1 godine i broja živorođene dece u godini posmatranja i računa se na 1000 živorođenja: Stopa smrtnosti odojčadi = (broj umrle odojčadi u toku jedne godine/broj živorođene dece u istoj godini) x 1000.

Snižavanje stopa smrtnosti odojčadi predstavlja jedan od glavnih izazova za zemlje u tranziciji, pa i za Srbiju (3). Uzroci smrti odojčadi mogu biti različiti i povezani su sa velikim brojem socio-ekonomskih, bihejvioralnih i bioloških faktora (4) kao što su bolesti majke u trudnoći, kongenitalne anomalije, hromozomski poremećaji, infekcije, nezrela pluća, sindrom iznenadne smrti odojčeta (engl. Sudden Infant Death Syndrome), mala porođajna masa, muški pol, blizanačka trudnoća, prevremeni porođaj, anomalije moždanog stabla itd. Mala porođajna težina se smatra jednim od najznačajnijih faktora koji utiču na smrtnost novorođenčadi i odojčadi uopšte. Iako je prevalencija male porođajne težine globalno oko 15%, njen udeo u neonatalnoj smrtnosti se kreće od 60-80% (5). Nezrelost i intrauterine zastoj u rastu koji dovode do male porođajne težine mogu biti različite etiologije. Zdravlje majke je vrlo bitan faktor rizika za smrtnost novorođenčadi i odojčadi. Komplikacije tokom porođaja su statistički značajno povezane sa neonatalnim preživljavanjem. Praćenje i kontrola faktora rizika je stoga jako značajna, jer je utvrđeno da 70% neonatalne smrtnosti se može preventirati pravilnim i pravovremenim pristupom (6).

Jedan od osam aktuelnih Milenijumskih ciljeva razvoja Ujedinjenih nacija (MDG 4) jeste smanjenje smrtnosti dece ispod pet godina (7). U periodu od 1960-1990.godine broj umrle dece do 5 godina je prepolovljen, što predstavlja globalno najveće dostignuće u oblasti zdravlja dece. Deceniju pre 2015.godine predviđanja su bila da se neće uspeti u postizanju MDG 4 (8). Ipak, poslednjih godina brojne studije su izveštavale o dobrim rezultatima i postizanju MDG 4 u mnogim zemljama, pre svega kod starije dece, dok je mnogo manji napredak napravljen kod novorođenčadi i odojčadi (9,10).

Cilj rada

Imajući sve prethodno u vidu cilj ovog rada je bio analizirati trend smrtnost odojčadi u Srbiji u periodu 2007 – 2016. godine i ispitati vreme smrtnog ishoda kod odojčadi.

Metodologija

Smrtnost (mortalitet) odojčadi se registruje na osnovu prijave na propisanim obrascima koji se dostavljaju okružnim Zavodima tj. Institutima za javno zdravlje, koji sastavljaju godišnje izveštaje i dostavljaju ih Institutu za javno zdravlje Republike Srbije Dr Milan Jovanović Batut u Beogradu. Na osnovu ovih podataka formiraju se godišnji izveštaji vezani za mortalitet svih starosnih kategorija, sa posebnim akcentom na smrtnost odojčadi.

Ova epidemiološka studija je sprovedena kao retrospektivna za period 2007-2016.godine na osnovu podataka dobijenih iz javno dostupnih izvora: Zdravstveno-statističkih godišnjaka Republike Srbije (11) koje objavljuje Institut za javno zdravlje Srbije (<http://www.batut.org.rs/index.php?content=77>). U pomenutim publikacijama na sistematski način prikazani su osnovni podaci o stanovništvu, rađanju, obolevanju i umiranju, uticaju faktora životne sredine na zdravlje, korišćenju zdravstvene zaštite, organizaciji i radu zdravstvene službe. Preuzeti su podaci o broju živorođene dece i broju umrle odojčadi prema polu, starosnoj strukturi i prema dijagnozi. Stopa mortaliteta odojčadi je izračunata na osnovu ovih podataka za oba pola. Trend i godišnja procentualna promena mortaliteta odojčadi sa 95% intervalom poverenja (95%CI) su izračunati joinpoint regresionom analizom. Optimalan broj prelomnih tačaka dobijen je metodom Monte Karlo permutacije. Za analizu trenda korišćen je programski paket Joinpoint Regression Program verzija 4.1.0 (dostupan na <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint>). Promena trenda je smatrana statistički značajnom ukoliko je p-vrednost manja od 0,05.

Rezultati

U Srbiji je u periodu 2007-2016. godina umrlo 4213 odojčadi, i to 2413 muške odojčadi (57,3%) i 1800 ženske odojčadi (42,7%). Najveći mortalitet odojčadi u ispitanoj periodu je zabeležen 2007. god. kada je stopa mortaliteta bila 7,11 na hiljadu živorođene dece (Tabela 1).

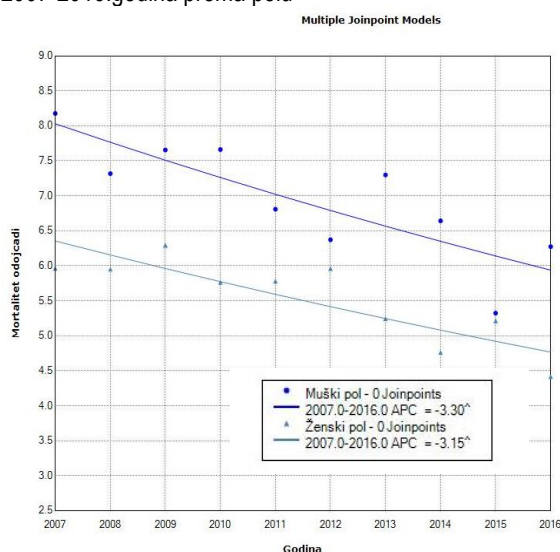
Tabela 1. Broj živorođenih, broj umrle odojčadi i stopa mortaliteta odojčadi u Srbiji u periodu 2007-2016. godine prema polu

Godina	Živorodeni			Umrle odojčad			Mortalitet odojčadi		
	Ukupno	Muški	Ženski	Ukupno	Muški	Ženski	Ukupno	Muški	Ženski
2007	68102	35223	32879	484	288	196	7.11	8.18	5.96
2008	69083	35808	33275	460	262	198	6.66	7.32	5.95
2009	70299	36450	33849	492	279	213	7.00	7.65	6.29
2010	68304	34981	33323	460	268	192	6.73	7.66	5.76
2011	65598	33933	31665	414	231	183	6.31	6.81	5.78
2012	67257	34531	32726	415	220	195	6.17	6.37	5.96
2013	65554	33710	31844	413	246	167	6.30	7.30	5.24
2014	66461	34329	32132	381	228	153	5.73	6.64	4.76
2015	65657	34004	31653	346	181	165	5.27	5.32	5.21
2016	64734	33477	31257	348	210	138	5.38	6.27	4.42

U posmatranom periodu stopa mortaliteta konstantno i statistički značajno pada kako kod muške, tako i kod ženske odojčadi (Grafikon 1). Godišnja procentualna promena (APC) za muški pol iznosi APC=-3,3, 95%CI -5,2 - -1,4, p<0,001. APC za ženski pol iznosi APC=-3,1, 95%CI -4,7 - -1,6, p<0,001. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna

razlika u trendu mortaliteta u posmatranom periodu u odnosu na pol ($p=0,919$).

Grafikon 1. Trend mortaliteta odojčadi u Srbiji u periodu 2007-2016.godina prema polu



U mortalitetu odojčadi u Srbiji mortalitet novorođenčadi dominira sa 71,0% u posmatranom periodu, odnosno do 24h umrlo je 1155 odojčadi (27,4%), od 1-6 dana umrlo je 1185 odojčadi (28,1%) i 7-27 dana umrlo je 655 odojčadi (15,5%) - Tabela 2. Smrtnost do 24h je bila najveća 2013 godine (32,2%), a najmanja 2016 godine (24,4%). Smrtnost u periodu 1-6 dana je bila najveća 2014.godine (35,7%), a najmanja 2011.godine (24,2%). Smrtnost u periodu 7-27 dana je bila najveća 2010.godine (19,3%), a najmanja 2011 (8,9%). Smrtnost u periodu 28. dana do 2 meseca je bila najveća 2010 godine (16,5%), a najmanja 2011.godine (8,7%). Smrtnost u periodu 3-5 meseci je bila najveća 2009.godine (9,3%), a najmanja 2012 (5,3%). Smrtnost u periodu 6-11 meseci bila je najveća 2010. godine (7,4%), najmanja 2013 godine (4,8%).

Tabela 2. Vreme smrti odojčadi u Srbiji u periodu 2007-2016.godine

God	Do 24h		1-6 dana		7-27 dana		28dana-2 meseca		3-5 meseci		6-11 meseci	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
2007	145	30.0	125	25.8	72	14.9	74	15.3	36	7.4	32	6.6
2008	124	27.0	146	31.7	71	15.4	52	11.3	38	8.3	29	6.3
2009	143	29.1	122	24.8	80	16.3	72	14.6	46	9.3	29	5.9
2010	114	24.8	113	24.6	89	19.3	76	16.5	34	7.4	34	7.4
2011	108	26.1	100	24.2	37	8.9	36	8.7	23	5.6	21	5.1
2012	112	27.0	118	28.4	71	17.1	64	15.4	22	5.3	28	6.7
2013	133	32.2	125	30.3	55	13.3	52	12.6	28	6.8	20	4.8
2014	101	26.5	136	35.7	50	13.1	45	11.8	22	5.8	27	7.1
2015	90	26.0	98	28.3	60	17.3	51	14.7	22	6.4	25	7.2
2016	85	24.4	102	29.3	70	20.1	47	13.5	21	6.0	23	6.6
Ukupno	1155	28,0	1185	28,7	655	15,9	569	13,5	292	7,1	268	6,4

Diskusija

Smrtnost odojčadi u našoj zemlji je u periodu 2007-2016.godina bila uglavnom preko 6 na 1000 živorođene

dece (osim u 2015.g. kada je iznosila 5,32). Iste 2015. godine (12), u Rumuniji je stopa mortaliteta odojčadi iznosila 7.6 na 1000 živorođenih, u Bugarskoj- 6.6 na 1000 živorođenih, a najniža stopa je zabeležena u Sloveniji (1.6 na 1000 živorođenih) i Finskoj (1.7 na 1000 živorođenih). Naši rezultati pokazuju konstantan i statistički značajan pada trenda smrtnosti odojčadi kako kod muškog tako i kod ženskog pola. U prvoj deceniji XX veka oko četvrtine živorođene dece u Srbiji umiralo je u prvoj godini života. Pri tom, smrtnost male dece na selu bila je viša nego u gradu. Higijenske prilike u Srbiji bile su glavni uzrok smrti odojčadi, kako na porođaju, tako i u prvim mesecima života (13).

Konstantan pad smrtnosti odojčadi je najverovatnije posledica kontinuiranog unapređenja kvaliteta zdravstvene zaštite koja je usmerena kako na majku i prenatalni period tako i na odojčad. Prema Milenijumskom cilju MDG 4, treba za 2 trećine smanjit stopu smrtnosti dece do pet godina (14). U skladu sa tim proračunato je da je potrebno godišnje procentualno smanjenje na globalnom nivou od -4,4% u periodu od 25 godina. Ukoliko to uporedimo sa našim rezultatima možemo okvirno reći da se Srbija uklapa u taj trend smanjenja. Naši podaci pokazuju da se smrtnost odojčadi smanjuje procentualno godišnje -3,3% za muški i -3,1% za ženski pol.

Svakako da potpuno poredjenje našeg trenda nije moguće iz dva razloga: prvo jer naša studija nema period praćenja do 25 godina, tačnije 1990-2015.godina, a osim toga nije obuhvaćena populacija do 5 godina. Ipak, može se zaključiti da u našoj zemlji postoji tendencija smanjenja smrtnosti odojčadi, odnosno da se teži ka uspunjenju MDG 4.

Prema našim podacima u Srbiji u posmatranom periodu u smrtnosti odojčadi sa skoro tri četvrtine (71%) dominira smrtnost novorođenčadi. Prvih 4 nedelje života je period najvećeg rizika za život novorođenčadi. Posebno su kritični prvih 24h života. Smrtnost u prvih 24h je veoma visoka, 25-45% neonatalne smrtnosti se dogodi upravo u tom periodu. Globalno tri četvrtine neonatalne smrtnosti se desi u prvih nedelju dana života (10).

Neke studije su pokazale da je u ukupnoj smrtnosti dece do 5 godina smrtnost novorođenčadi zastupljena sa 40%. Naši rezultati nisu u mogućnosti da se u tom smislu kompariraju sa rezultatima važenim za smrtnost dece do 5 godina, ali svakako ukazuju da smrtnost novorođenčadi dominira u mortalitetu odojčadi i da su prve četiri nedelje udružene sa najvećim rizikom za decu (15,16). Kao glavni razlozi smrtnog ishoda kod novorouglavnom se djenčadi navode se prevremeni porođaji, asfiksija ili hipoksija i infekcije kao što su sepsa, pneumonija i meningitis, dijareja i u manjem procentu kongenitalne malformacije (17).

Iako Srbija pripada grupi zemalja sa niskom stopom mortaliteta odojčadi podatak da većina smrtnih ishoda (70%) može biti prevenirana, obavezuje da se u sistem zdravstvene uključe sve mere kojima bi se prevenirali faktori rizika. Postoje smernice koje ukazuju da u regionima sa

niskom smrtnosti odojčadi treba raditi na: obezbeđivanju jednakosti i dostupnosti zdravstvene zaštite, kontinuirano i dugoročno pratiti novorođenčad sa neonatalnim komplikacijama, obučiti medicinske sestre/tehničare za pružanje adekvatne nege kako majkama tako i novorođenčadi, sporvoditi česte akcije promocije zdravih stilova života i smanjenja faktora rizika, kao što su pušenje, konzumiranje alkohola i droga. Na nivou zdravstvenih ustanova, pre svega porodilišta i dečijih klinika postoi punu pokrivenost svih korisnika zdravstvene zaštite, otvarati odoljenja intenzivne nege u dečijim klinikama, podići kvalitet zdravstvene zaštite i raditi na uvođenju "family-friendly" programa. Na nacionalnom nivou treba formirati regionalne centre perinatalne nege i dugoročno pratiti odojčad sa neonatalnim komplikacijama (18).

Zaključak

Naša studija pokazuje da u Srbiji u periodu 2007-2016.godina postoji konstantan trend smanjenja smrtnosti odojčadi. Da bi se utvrdilo da li su dostignuti Milenijumski ciljevi neophodno je da se u daljem periodu po starosnim kategorijama odrede stope smrtnosti i da se analiziraju glavni uzroci smrti. Postignuti trend smanjenja smrtnosti odojčadi je vrlo povoljan i može da ukazuje na poboljšanje u zdravstvenom stanju najmlađe populacije, a u određenom segmentu i zdravlja cele nacije.

Literatura

1. Milošević Z, Bogdanović D. Statistika i informatika u oblasti medicinskih nauka. Galaksija, Niš, 2012.
2. Stanišić V. Osnovne statističke metode za medicinare. Spektar, Niš, 1995.
3. Banićević M. Pedijatrija pripada pedijatrijama. Medicinski glasnik Specijalne bolnice za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma "Zlatibor", 2011, 16.39: 9-17. <http://scindeks-clanci.ceon.rs/data/pdf/1452-0923/2011/1452-09231139009B.pdf>
4. Mosley WH, Chen LC. An analytical framework for the study of child survival in developing countries Bull World Heal Organ 2003; 81: 140-145. PMID:12756980
5. Lawn, J.E., S. Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? The Lancet 2005; 365(9462): 891-900. DOI:10.1016/S0140-6736(05)71048-5 PMID:15752534
6. Lawn J.E., Kerber K, Enweronu-Laryea C, Cousens S. 3.6 Million Neonatal Deaths—What Is Progressing and What Is Not? Semin Perinatol 2010; 34(6): 371-386. DOI: 10.1053/j.semperi.2010.09.011. PMID:21094412
7. <http://www.un.org/millenniumgoals/>
8. Paul VK, Singh M. Regionalized perinatal care in developing countries. Semin Neonatol. 2004;9(2):117-24. DOI:10.1016/j.siny.2003.08.010 PMID:16256715
9. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. Lancet. 2010;375(9730):1969-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60549-1. PMID: 20466419
10. Zupan J, Aahman E. Perinatal mortality for the year 2000: estimates developed by WHO. Geneva: World Health Organization, 2005: p. 129-33.
11. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2007...2016. Institut za javno zdravlje Srbije, Beograd. <http://www.batut.org.rs/index.php?content=77>
12. Eurostat. Being young in Europe today. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Mortality_and_life_expectancy_statistics
13. Stojanović – Jovanović B, Jovanović S. Običaji pri porođaju i tretman dece i njihovih majki tokom prve polovine XX veka. Tim med glas 2016; 41 (2): 146-151.
14. Rajaratnam J.K., Marcus JR, Flaxman AD, Wang H, Levin-Rector A, Dwyer L, et al., Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. Lancet. 2010;375(9730):1988-2008. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60703-9. PMID:20546887
15. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al., Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. The Lancet 2012; 379(9832):2151-2161. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1. PMID:22579125
16. Oestergaard M.Z, Inoue M, Yoshida S, Mahanani WR, Gore FM, Cousens S, et al., Neonatal Mortality Levels for 193 Countries in 2009 with Trends since 1990: A Systematic Analysis of Progress, Projections, and Priorities. PLOS Medicine 2011; 8(8): e1001080. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001080. PMID:21918640
17. Jehan I, Harris H, Salat S, Zeb A, Mobeen N, Pasha O. et al. Neonatal mortality, risk factors and causes: a prospective population-based cohort study in urban Pakistan. Bull World Health Organ. 2009;87(2):130-8. PMID:19274365
18. Knippenberg R, Lawn JE, Darmstadt GL, Begkoyian G, Fogstad H, Waleign N, Paul VK; Lancet Neonatal Survival Steering Team. Systematic scaling up of neonatal care in countries. Lancet. 2005;365(9464):1087-98. DOI:10.1016/S0140-6736(05)71145-4 PMID:15781104

Primljeno/Received: 14.07.2018.

Prihvaćeno/Accepted: 12.02.2019.

Correspondance to:

Katarina Nikolić
18000 Nis, Sindjelićev trg 18
0644278008
Fax 018258333
Email mani@junis.ni.ac.rs

PRIKAZ SLUČAJA – CASE REPORT

Prune Belly syndrome - Prikaz slučaja
Prune Belly syndrome-Case report

Bojana Cokić

Zdravstveni Centar Zaječar, Dečje odeljenje, Zaječar, Srbija

Sažetak **Uvod:** Prune Belly sindrom je retka kongenitalna anomalija. Glavne karakteristike Prune Belly sindroma su; nerazvijenost abdominalnih mišića, te je koža tog dela tela naborana (koža kao "suva šljiva"), anomalije urinarnog trakta i kriptorhizam. Prvi opis Prune Belly sindroma daje Frölich 1839.godine, a 1901. godine Osler daje ime sindromu. Incidenca je 1:35 000 do 1:50 000 živorođenih. Preko 95% obolelih su dečaci, a samo 3-5% devojčice. Plućne, skeletne, srčane i digestivne malformacije pojavljuju se kod oko 75% svih slučajeva. Uzrok bolesti nije dovoljno poznat. Homozigotna mutacija na muskarinskom holinergičkom receptoru 3. gena (CHRM3) na hromozomu 1q43 otkrivena je u jednoj porodici. Prenatalno se ultrazvukom mogu utvrditi postojeće anomalije urinarnog trakta. Kada se postavi dijagnoza lečenje je simptomatsko. Hirurškim putem se koriguju abnormalnosti urinarnog trakta i testisa. Tehnološki napredak omogućio je da se ugrađuju silikonski implantati koji zamenjuju nedostatak mišića trbušnog zida. I pored svega, prognoza je loša, mrtvorodenost, rana neonatalna smrtnost usled teških poremećaja pluća i bubrega.

Prikaz slučaja: Novorođenče je upućeno u odeljenje Dečje hirurgije zbog »neobičnog« izgleda trbušne muskulature. Kliničkim pregledom dežurnog pedijatra se postavlja dijagnoza Sy Prune Belly, koja je kasnije potvrđena u tercijarnoj ustanovi. Pacijent je imao tipičan trijas kliničkih simptoma. Bubrežna insuficijencija je bila uzrok letalnog ishoda u uzrastu školskog deteta.

Zaključak: U Opštini Zaječar, za poslednjih 30 godina to je jedini pacijent sa Prune Belly sindromom, na žalost sa letalnim ishodom. Ovakve situacije otvaraju mnoga medicinska i etička pitanja. Prevencija ne postoji, a terapija umnogome zavisi od dostupnosti savremenih terapijskih procedura u fetalnom dobu, mogućnosti za fetalnu hirurgiju bubrežnih i drugih anomalija.

Cljučne reči: Prune Belly syndrome, retka kongenitalna anomalija, prevencija

Summary **Introduction:** Prune Belly syndrome is a rare congenital anomaly. The main characteristics of the Belly syndrome are the underdevelopment of the abdominal muscles and the skin of this part is wrinkled ("dry plum"), urinary tract anomalies and cryptorchism. The first description of the Belly syndrome was given by Frölich in 1839, while 1901 Osler gave the name to the syndrome. The incidence is 1:35 000 to 1:50 000 live births. Over 95% of the diseased are male, and only 3-5% are female. Pulmonary, skeletal, cardiac and digestive malformations may occur in 75% of all cases. However, anomalies of the urinary tract are the most important as prognostic factor. The cause of the disease is not well known. The homozygous mutation on the muscarinic cholinergic receptor 3 genes (CHRM3) on chromosome 1q43 was detected in one family.

Prenatal ultrasound can identify existing anomalies of the urinary tract. When diagnosed, treatment is symptomatic. The surgical corrections of urinary tract abnormalities and chryptorchism are the main surgical goals. The implantation of silicone implants is the possibility for replacement of the lacking muscular abdominal wall. Still, the outcome of such children is bad. Some babies are stillborn, some die at birth or within the first few weeks of life due to severe lung and kidney disorders.

Case report: We present a newborn referred to the Children's Surgery Department due to the "unusual" appearance of the abdominal wall. A clinical examination of the patient revealed highly suspected diagnosed of Sy Prune Belly which was confirmed in Tertiary care Institution. The patient had a typical trias of clinical features. Due to severe kidney failure, fatal outcome happened at the age of a school child.

Conclusion: In the Zaječar municipality for the past 30 years, it is the only one patient with the Prune Belly syndrome, unfortunately with a fatal outcome. This syndrome arouses many medical and ethical issues. Prevention does not exist and obviously surgical treatment depends on technical availability for fetal surgery.

Key words: Prune Belly syndrome, rare congenital anomalies, prevention

Uvod

Prune Belly sindrom je retka kongenitalna anomalija. Glavne karakteristike Prune Belly sindroma su nerazvijenost abdominalnih mišića, te je koža tog dela naborana (prednji trbušni zid kao "suva šljiva"), anomalije urinarnog trakta i kriptorhizam. Prvi opis Prune Belly sindroma daje Frölich (Würzburg,1815.) 1839.godine, a 1901. godine Osler daje

ime sindromu, Obrinsky 1949. godine objedinjuje nalaze (1,2,3).

Sinonimi za sindrom Prune Belly sindroma su:

- Sindrom deficita abdominalnih mišića.
- Kongenitalno odsustvo abdominalnih mišića
- Nedostatak abdominalne muskulature

- Eagle-Barrett syndrome
- Obrinsky Syndrome
- Triad syndrome

Incidenca Prune Belly sindroma je 1:35 000 do 1:50 000 živorođenih. Preko 95% obolelih su dečaci, a samo 3-5% devojčice (4). Kod osoba ženskog pola pojavljuje se samo odsustvo abdominalnih mišića. Plućne, skeletne, srčane i digestivne malformacije mogu se javiti kod 75% obolelih.

Anomalije urinarnog trakta su glavni pokazatelj prognoze s obzirom da je bubrežna insuficijencija najčešći uzrok mortaliteta.

Etiologija Prune Belly sindroma

Uzrok bolesti nije dovoljno poznat. Opisana je porodična povezanost slučajeva. Veća učestalost u muške dece ukazuje na genetski faktor vezan za pol. Pominje se i autozomno-recesivno kao i multifaktorijalno nasleđivanje. U jednoj porodici je otkrivena mutacija gena (CHRM3) na hromozomu 1q43 (5,6). Predpostavlja se da postoji genetska predispozicija, jer se javlja znatno češće kod blizanačkih trudnoća. Takođe se češće javlja kod sindroma udruženih sa hromozomskim abnormalnostima kao što je trizomija hromozoma 18 i trizomija hromozoma 21 (7).

Postoje brojne teorije koje objašnjavaju kako dolazi do razvoja ovog sindroma. Jedna sugerise da povećani pritisak zbog opstrukcije urinarnih puteva dovodi do atrofije mišića trbuha. Distenzija mokraćne bešike i stvaranje slobodne tečnosti u trbušnoj duplji, dovodi do degeneracije muskulature abdominalnog zida i nespuštanje testisa. Poremećaj u otklanjanju urina iz mokraćne bešike dovodi do oligohidramniona, i plućne hipoplazije. Najčešće se problem javlja tokom embrionalnog perioda između šeste i desete nedelje razvoja, kada dolazi do greške u daljem razvoju i diferencijaciji organa (8,9). U 20% slučajeva smrtni ishod se javlja odmah na rođenju ili u prvih nekoliko nedelja života. Uzrok smrti su oštećenja bubrega i /ili pluća (10).



Slika 1. Mrtvorodeno novorođenče sa Prune Belly sindromom

Figure 1. Stillborn newborn with Prune Belly Syndrome

U toku prve dve godine života smrtni ishod se javlja čak u 50% dece sa Prune Belly sindromom. Sindrom može biti povezan sa hromozomskim aberacijama, što naravno dodatno komplikuje stanje obolelog deteta (11).

Klinička slika :

Slabi abdominalni mišići mogu izazvati:

- Kašnjenje u sedenju i hodanju
- Respiratorne teškoće
- Probleme urinarnog trakta

Karakteristike kliničke slike sindroma Prune Belly su:

- Abdomen izgleda spušteno, zbog nekompletnog razvoja trbušnih mišića
- Koža trbuha je tanka i naborana, poput suvih šljiva
- Često je prisutna opstipacija zbog oslabljene mišićne prese abdomena
- Oslabljeni mišići koji učestvuju u refleksu kašljanja dovode do lošeg mehanizma kašlja, nakupljanja sekreta i veće verovatnoće u razvoju infekcija organa respiratornog sistema
- Prune Belly sindrom prate anomalije urinarnog sistema: uvećanje bešike i anomalije uretera (atrezija uretera, ili megaureteri) sa pojavom urinarnog refluksa (zbog staze urina česte su urinarne infekcije)
- U muške obolele dece je prisutan kriptorhizam.
- Najlošiju prognozu imaju deca sa komplikovanim anomalijama urinarnog trakta (12).



Slika 2. Prune Belly sindrom - tipičan izgled abdomena bez trbušnih mišića.

Figure 2. Prune Belly syndrome - typical appearance of the abdomen without abdominal muscles.

Prateće anomalije:

- U pacijenata sa Prune Belly sindromom mogu biti prisutne i anomalije srca poput, Tetralogije Fallot i ventrikularnog septalnog defekta
- Nedovoljno razvijena pluća.
- Kod svakog drugog pacijenta postoji kongenitalna displazija kuka i skolioza
- U obolelih se mogu se javiti anomalije organa sistema za varenje kao malrotacija, volvulus, atrezija i stenoza creva, anomalije anorektalne regije i gastrošiza (13).

Dijagnoza:

Prenatalno se ultrazvukom mogu utvrditi postojeće anomalije urinarnog trakta.

Po rođenju se dijagnoza postavlja na osnovu kliničkog pregleda, analiza krvi, rendgenskog i ultrazvučnog pregleda

urinarnog trakta. Kada se postavi dijagnoza, lečenje je simptomatsko. Hirurškim putem se koriguju abnormalnosti urinarnog trakta i testisa (14).

Lečenje:

- Kada se postavi dijagnoza lečenje je simptomatsko.
- Hirurškim putem se koriguju abnormalnosti urinarnog sistema i testisa.
- Napredovanjem nauke, ugrađuju se silikonski implantati koji zamenjuju nedostatak mišića trbušnog zida.
- Mogu se ordinirati antibiotici u cilju prevencije infekcija urinarnog trakta.
- I pored svega, prognoza je loša.
- Neke bebe su mrtvorodene, neke umiru na rođenju i u prvih nekoliko nedelja života usled teških poremećaja pluća i bubrega (15).

Cilj rada

Cilj rada je bio prikazati dečaka koji je rođen sa Prune Belly sindromom, izuzetno retkom kongenitalnom anomalijom.

Prikaz slučaja

U odeljenje dečije hirurgije naše bolnice, sa Regiona se upućuje novorođenče »neobičnog« izgleda trbušne muskulature. Novorođenče je bilo u prvom danu života sa očuvanim vitalnim funkcijama, i sa prosečnim antropometrijskim parametrima. Kliničkim pregledom dežurnog pedijatra dečijeg odeljenja (dečiji hirurđ dolazi po pozivu), postavlja se dijagnoza Prune belly sindroma.



Slika 3. Novorođenče sa Prune Belly sindromom.
Figure 3. Newborn with Prune Belly Syndrome.

U našoj bolnici postavljena dijagnoza i započeto ispitivanje. Dijagnoza je potvrđena u tercijarnoj ustanovi. Pacijent je imao tipičan trijas simptoma – prednji trbušni zid kao "suva šljiva", anomalije urinarnog trakta (izražena hidronefroza i kriptorhizam). Sprovedeno simptomatsko i hirurško lečenje (bez silikonskih implanta), ali zbog bubrežne insuficijencije dolazi do letalnog ishoda u uzrastu školskog deteta (16, 17).



Slika 4. Dečak sa Prune Belly sindromom.
Figure 4. Boy with Prune Belly syndrome.

Na koži našeg pacijenta se vide ožiljci hirurških intervencija na truhuu, ali, u to vreme, bez ugradnje silikonskih implanta. Anomalije na urogenitalnom traktu nisu korigovane. Po postavljanju dijagnoze i informisanosti o bolesti, roditelji su dečaka retko dovodili na kontrolne preglede, u pitanju je sredina sa niskim socio-ekonomskim statusom. Poslednja hospitalizacija dečaka, sada školskog uzrasta, je bila u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji kada dolazi do letalnog ishoda (18).

Zaključak

U Opštini Zaječar za poslednjih 30 godina to je jedini pacijent sa Prune Belly sindromom, na žalost sa letalnim ishodom. Ovaj sindrom budi mnoga medicinska i etička pitanja. Prevencija ne postoji. Skriningom za fetalne anomalije se može posumnjati na dijagnozu. A da li je moguća fetalna terapija, fetalna hirurgija bubrežnih anomalija, da li je moguće iskoristiti sve prednosti savremene medicine ostaje da pokaže budućnost (19).

Literatura

1. Caldamone AA, Denes FT. Prune-belly syndrome. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, eds. Campbell-Walsh Urology. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 140.
2. Natan E, Seidel, Angela M, Arlen, Edwin A, Smith, Andrew J, Kirsch. Clinical Manifestations and Management of Prune-belly Syndrome in a Large Contemporary Pediatric Population. Pediatric Urology 2015; 85(1):211-215.
3. Chan YC, Bird LM. Vertically transmitted hypoplasia of the abdominal wall musculature. Clin Dysmorphol 2004;13:7-10.
4. Routh JC, Huang L, Retik AB, Nelson CP. Contemporary epidemiology and characterization of newborn males with prune belly syndrome. Urology 2010; 76:44.
5. Granberg CF, Harrison SM, Dajusta D, et al. Genetic basis of prune belly syndrome: screening for HNF1β gene. J Urol 2012; 187:272.

6. Tagore KR, Ramineni AK, Vijaya Lakshmi AR, Bhavani N. Prune Belly syndrome. *Case Rep Pediatr* 2011;1-3.
7. Al Harbi NN. Prune belly anomalies in a girl with Down syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1191-92.
8. Filipović I. Savremeni stavovo o retkim metaboličkim bolestima kod dece. *Prev ped* 2018; Vol 4 (1-2): 49-56.
9. Cokić B. Prevencija spinalnog disrafizma folnom kiselinom. *Prev Ped* 2018; Vol 4(1-2): 67-72.
10. Haeri S, Devers PL, Kaiser-Rogers KA, Moylan VJ, Jr, Torchia BS, Horton AL et al. Deletion of hepatocyte nuclear factor-1-beta in an infant with Prune Belly syndrome. *Am J Perinatol* 2010; 27:559-563.
11. Fusaro F, Zanon GF, Ferrelli AM, et al. Renal transplantation in Prune-Belly syndrome. *Transpl Int* 2004;17:549-552.
12. Wisanuyotin S, Dell KM, Vogt BA, et al. Complications of peritoneal dialysis in children with Eagle-Barrett syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:159-163.
13. Grimsby GM, Harrison SM, Granberg CF, et al. Impact and frequency of extra- genitourinary manifestations of prune belly syndrome. *J Pediatr Urol* 2015; 11:280.e1.
14. Garcia-Roig ML, Grattan-Smith JD, Arlen AM, et al. Detailed evaluation of the upper urinary tract in patients with prune belly syndrome using magnetic resonance urography. *J Pediatr Urol* 2016; 12:122.e1.
15. Francisco T, .Dênes Marco A, Arap Amilcar M, Giron Frederico A.Q, Silva Sami A. Comprehensive surgical treatment of prune belly syndrome: 17 years' experience with 32 patients. *Elsevier Urology* 2004; Vol 64, (4): 789-793.
16. Humphrey PA, Shuch B. Seminoma in Cryptorchid Testis in Prune Belly Syndrome. *J Urol* 2015; 194:799.
17. Smith EA, Srinivasan A, Scherz HC, et al. Abdominoplasty in prune belly syndrome: Modifications in Monfort technique to address variable patterns of abdominal wall weakness. *J Pediatr Urol* 2017; 13:502.e1.
18. Fearon JA, Varkarakis G. Dynamic abdominoplasty for the treatment of prune belly syndrome. *Plast Reconstr Surg* 2012; 130(3):648-657.
19. Arlen AM, Kirsch SS, Seidel NE, et al. Health-related Quality of Life in Children With Prune-belly Syndrome and Their Caregivers. *Urology* 2016; 87:224.

Primljeno/Received: 14.12.2018

Prihvaćeno/Accepted: 12.02.2018.

Correspondance to:

Prim. dr Bojana Cokić, pedijatar
Zdravstveni Centar Zaječar
Dečije odeljenje,
Rasadnička bb
19000 Zaječar
Mob. Tel. 065 2 420 383
e-mail: laboca@mts.rs

PRIKAZ SLUČAJA – CASE REPORT

Značaj psiho-socijalne podrške: Plućna tuberkuloza i maloletnička trudnoća - prikaz slučaja
Significance of psychosocial support: Pulmonary tuberculosis and teenage pregnancy - case report

Jasmina Milošević

KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“, Beograd, Srbija

Sažetak **Uvod.** Informisanje i edukacija mladih o zdravim navikama i riziko-faktorima ključne su mere prevencije i temeljni postupak u očuvanju zdravlja. Mladi često nerealno procenjuju negativne posledice svog seksualnog ponašanja. **Prikaz slučaja.** Pregledom i analizom medicinske dokumentacije, uvidom u porodični, socijalni, ekonomski i zdravstveno-vaspitni status maloletne pacijentkinje utvrđeno je stanje u oblasti reproduktivnog i opšteg zdravlja. Individualni, holistički pristup i evidentirana saznanja relevantni su za kreiranje i primenu odgovarajućih programa zdravstvene edukacije. **Zaključak.** Kao rezultat prikaza slučaja može se zaključiti da je, zbog sveobuhvatnog problema maloletničke trudnoće i tuberkuloze, koji pored reproduktivnog i opšteg zdravlja ugrožava i psiho-socijalno funkcionisanje pojedinca i porodice, potrebno sprovesti adekvatne mere i aktivnosti u prevenciji, ranoj intervenciji i tretmanu pacijentkinje.

Ključne reči: zdravstvena edukacija mladih, individualni pristup

Summary **Introduction.** Informing and educating young people about healthy habits and risk factors are key preventative measures and a fundamental process in preserving health. Young people often unrealistically evaluate the negative consequences of their sexual behavior. **Case report.** By reviewing and analyzing medical documentation, insight into the family, social, economic and health-educational status of a juvenile patient, the situation in the field of reproductive and general health has been identified. Individual, holistic approach and recorded knowledge are relevant for the creation and implementation of appropriate health education programs. **Conclusion.** As a result of the presented case, it can be concluded that due to the comprehensive problem of juvenile pregnancy and tuberculosis, which, in addition to reproductive and general health, also endangers the psycho-social functioning of the individual and the family, adequate measures and activities in prevention, early intervention and treatment of the patient should be implemented.

Key words: health education of young people, individual approach

Uvod

Broj mladih sa različitim oblicima rizičnog ponašanja, naročito u oblasti reproduktivnog zdravlja, je u porastu. Na potpunije razumevanje seksualnog ponašanja mladih uticali su rezultati dosadašnjih istraživanja. U istraživanju zdravlja stanovnika Srbije sprovedenom 2013. godine, 18,9% stanovnika Srbije uzrasta 15-17 godina, imalo je seksualne odnose, u periodu kada su fizički i psihički nedovoljno spremni (1). Veliki broj mladih, 36-70%, ne koristi kontracepciju, tako da su neželjene trudnoće razlog za 90% neželjenih porođaja i 89% nesigurnih pobačaja (2). U opštoj populaciji, 1,4% žena starih 20-24 godine, rodilo je dete pre 18.godine, a u romskim naseljima je 38,3% žena su rodile pre 18. godine (3). Za pružanje neophodne podrške i pomoći mladoj populaciji neophodan je holistički pristup i kontinuirana edukacija.

Studije pokazuju da problemi koji se odnose na reproduktivno zdravlje predstavljaju jedan od najčešćih uzroka morbiditeta mladih, da su polno prenosive bolesti, neželjene trudnoće i seksualno zlostavljanje izrasli u globalni javno-zdravstveni problem (4). Trudnoća tokom adolescencije je veliki problem ne samo za devojkicu i njen dalji psihosomatski razvoj, već i za njenog partnera, njihove porodice, ali i društvo u celini, što predstavlja izazov i za javno zdravlje. U Srbiji je 2011. godine, 19 devojkica od 15 do 19 godina starosti, na 1000 njihovih vršnjaka rodilo živo dete. Međutim, treba napomenuti da je polovina trudnoće adolescentkinja realizovana rođenjem deteta, a druga polovina abortusom (5). Zbog mentalne nezrelosti adolescentata u tom životnom razdoblju, njihova deca mogu imati lošu postnatalnu negu, veću izloženost riziku od

bolesti, slabiju srednju ocenu u školi i preveliku osetljivost (6).

Cilj rada je da se pregledom i analizom medicinske dokumentacije, uvidom u porodični, socijalni, ekonomski i zdravstveno-vaspitni status maloletne pacijentkinje utvrdi stanje u oblasti reproduktivnog zdravlja i steknu saznanja koja mogu biti relevantna za kreiranje i primenu odgovarajućih programa zdravstvene edukacije. U ovom radu korišćen je postupak analize medicinske dokumentacije, a kao polazna osnova metod individualnog, holističkog pristupa.

U odabiru i planiranju neophodnih preventivnih mera i aktivnosti za promociju, očuvanje i unapređenje zdravlja, posebno reproduktivnog, potrebno je obezbediti najviši mogući standard zdravlja kroz stručnu informisanost i savremenu kontraceptivnu zaštitu. Izrada i implementacija konkretnih edukativnih programa sa posebnim smernicama za deo populacije mladih sa povećanim rizikom, zahteva angažovanje stručnjaka iz različitih oblasti, kao i aktivnu participaciju mladih za zdrave partnerske odnose i bezbedno seksualno ponašanje.

Pravilno lečenje trudnica obolelih od tuberkuloze zahteva specifičan bolnički i ambulantni tretman. Primena savremene antituberkulotske terapije (AT), uz redovne kontrole, omogućava da se trudnoća uspešno razvija. Značaj rane dijagnoze, sprovođenje terapijskih procedura i individualnog pristupa pacijentu, uz kontinuiranu psiho-socijalnu podršku je od neprocenjive vrednosti za pacijenta.

Prikaz slučaja

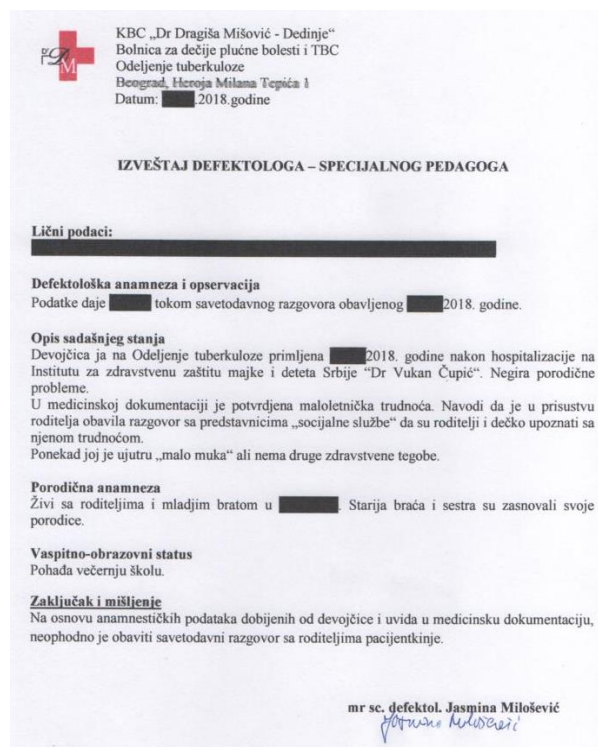
Uvidom u medicinsku dokumentaciju maloletne R.B. (2002) saznajemo da je devojčica bila hospitalizovana 7 dana na Institutu za majku i dete, radi dopunskog ispitivanja zbog sumnje na tuberkulozu. Urađena je fiberoptička bronhoskopija, uzet BAL i biopsija. Urađen tuberkulinski test, koji je pozitivan. Zbog anamnestičkih podataka o amenoreji, poslata je na ginekološki pregled, potvrđeno je postojanje maloletničke trudnoće. Uvedena je inicijalna faza AT terapije. Tokom prve dve nedelje boravka na odeljenju u našoj ustanovi, devojčica prestaje da kašlje. Slabog je apetita, postoji stagnacija u telesnoj težini. Pušač je. Hospitalizovana u našoj Ustanovi 2 meseca. Po otpustu naloženo je da se odmah i obavezno javi nadležnom ATD radi daljeg lečenja i praćenja. Planirana kontrola.

Kada je u pitanju porodični status dolazimo do podataka da devojčica živi u prizemnoj kući sa roditeljima i mlađim bratom. Roditelji su bolesni, ne dolaze redovno u posetu. Dečko povremeno dolazi u kratke posete. Nezaposlen je, povremeno obavlja sezonske poslove. Obavljen je savetodavni razgovor sa njim u prisustvu R.B. i date instrukcije o odgovornom roditeljstvu. R.B. navodi da je u prisustvu roditelja razgovarala sa predstavnicima „socijalne službe“. Porodica je lošeg socio-ekonomskog statusa, nalazi

se na evidenciji nadležnog Centra za socijalni rad, roditeljski odnos prema maloletnoj R.B. je tolerantan. Trenutni vaspitno-obrazovni status je prema izjavi devojčice pohađanje večernje škole. Primenjena metoda u radu je individualni pristup. Tokom hospitalizacije obavljeno je nekoliko edukativnih razgovora o egzistenciji, brizi o detetu, porodičnom statusu. Dat je savet o odvikavanju od pušenja i negativnom dejstvu duvana na pacijentkinju i bebu i smernice za jačanje samopouzdanja. Potrebno je primeniti i organizovano slobodno vreme. Takođe, preporučen je poseban higijensko-dijetetski režim. Neophodna je specifična psiho-socijalna podrška, uz osnaživanje ličnosti i porodičnog okruženja.

Nakon otpusta, 21.01.2019. godine obavljen je telefonski razgovor sa pacijentkinjom. R.B. je insistirala na materijalnoj pomoći, obrazlažući to činjenicom da nema sredstava za život, da su joj roditelji bolesni, a komunikacija sa dečkom-ocem deteta, prekinuta. U telefonskom dogovoru sa socijalnom radnicom, na našu preporuku, obezbeđena je jednokratna materijalna pomoć.

Nastavak savetodavnog rada, pružanje sveobuhvatne pomoći i redovne kontrole potrebni su tokom celog graviditeta, uz aktivnosti usmerene ka reintegraciji. Ishod lečenja, u posebnim situacijama, zavisi od adekvatne primene preventivnih mera i aktivnosti u cilju blagovremene zaštite majke i bebe.



Slika 1. Izveštaj specijalnog pedagoga
Figure 1. Report of special pedagogue

KBC „Dr Dragiša Mišović - Dedinje“
Bolnica za dečije plućne bolesti i TBC
Odeljenje tuberkuloze
Beograd, Heroja Milana Tepića 1
Datum: [redacted] 2018. godine

IZVEŠTAJ DEFEKTOLOGA – SPECIJALNOG PEDAGOGA

Lični podaci:
[redacted]

Defektološka anamneza i opservacija
Obavljen je savetodavni razgovor sa majkom pacijentkinje [redacted]. Roditelji su poznati sa zdravstvenim statusom pacijentkinje i znaju za maloletničku trudnoću.

Porodična anamneza
Otac pacijentkinje je u invalidskoj penziji. Majka navodi da poznaje budućeg oca [redacted] deteta, da on ima 21 godinu, da ne radi nigde.
Porodica [redacted] se nalazi na evidenciji CSR [redacted]. Kontakt telefon majke pacijentkinje, [redacted].

Zaključak i mišljenje
Potrebno je kontaktirati CSR [redacted].

mr sc, defektol. Jasmina Milošević
Jasmina Milošević

Slika 2. Izveštaj specijalnog pedagoga
Figure 2. Report of special pedagogue

KBC „Dr Dragiša Mišović - Dedinje“
Bolnica za dečije plućne bolesti i TBC
Odeljenje tuberkuloze
Beograd, Heroja Milana Tepića 1
Datum: [redacted] 2018. godine

IZVEŠTAJ DEFEKTOLOGA – SPECIJALNOG PEDAGOGA

Lični podaci:
[redacted]

Kontakt sa CSR [redacted]
Dana [redacted] 2018. godine ostavaren je kontakt sa CSR [redacted]. Obavila sam, telefonskim putem, razgovor sa [redacted] socijalnim radnikom (br.telefona: [redacted]).
Porodica [redacted] je na evidenciji CSR [redacted]. Za porodicu je već planirana jednokratna materijalna pomoć, procedura isplate je u toku.

Preporuka je da se u Otpusnoj listi naglasi da li je planiran, nakon otpusta iz bolnice, nastavak terapije koja se kupuje.

mr sc, Jasmina Milošević, specijalni pedagog
Jasmina Milošević

Slika 3. Izveštaj specijalnog pedagoga
Figure 3. Report of special pedagogue

Zaključak

Prema mnogobrojnim istraživanjima učestalost, seksualne aktivnosti među mladima kod nas i u svetu je u porastu. Najveći broj mladih usled neznanja, stida i neprosvećenosti, ne koristi sredstva za kontracepciju. Nedovoljno pripremljeni fizički i psihički, rano stupaju u seksualne odnose. Na seksualno ponašanje utiču fiziološko obeležje i zdravstvene navike individue, usvojen model ponašanja i različiti činioci sociokulturnog okruženja.

Ponašanje mladih i njihovi stavovi prema reproduktivnom i seksualnom zdravlju, posebno u romskoj populaciji zahtevaju intenzivnu i kontinuiranu edukaciju. Savetovanja o prosocijalnom ponašanju i brizi o zdravlju deo su sveobuhvatne rehabilitacije, posebno mladih sa invaliditetom i mladih iz marginalizovanih i posebno

osetljivih grupa. Intenzivni savetodavni rad sa njima podrazumeva jačanje pozitivnih osobina ličnosti, usvajanje komunikacionih i socijalnih veština, odgovorno ponašanje, podizanje svesti i obaveštenosti o reproduktivnom zdravlju, planiranju porodice, posebno o polno prenosivim bolestima, uključujući i AIDS.

Implementacija programa seksualnog obrazovanja i promocije zdravlja treba da sadrže različite teme od higijenskih navika, zdrave ishrane do planiranja porodice. Strategije, zakoni i dokumenta o zaštiti zdravlja mladih postoje, ali se slabo primenjuju.

Zdravstvena politika za mlade podrazumeva i aktivno stvaranje bezbedonosnih uslova za njihov razvoj, preciznu zakonsku regulativu, dostupnost zdravstvenog sektora uz koordinaciju i saradnju sa drugim sektorima i širok spektar stručnjaka za promociju zdravlja. Njima moraju biti obezbeđeni dostupnost specifične zdravstvene službe, pravovremene metode rane dijagnostike i potrebne intervencije, multisektorski pristup, stručnjaci iz različitih sektora i snažna podrška društvene zajednice.

Literatura

- Boričić K, Vasić M, Grozdanov J, Gudelj Rakić J, Živković Šulović M, Jačović Knežević N, et al. Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije 2013.godina. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; 2014.
- Radulović O, Babić S, Veljković M, Stefanović A, Šagrčić Č, Bulatović, K. Reproductive Health of Youth in the World and Serbia/Reproduktivno zdravlje mladih u svetu i Srbiji. Acta Facultatis Medicae Naissensis. 2014;31(4),219–224. doi: 10.2478/afmna-2014-0027
- Republički zavod za statistiku, UNICEF. Istraživanje višestrukih pokazatelja položaja žena i dece u Srbiji, 2014 i Istraživanje višestrukih pokazatelja položaja žena i dece u romskim naseljima u Srbiji, 2014, Glavni nalazi. Beograd: Republički zavod za statistiku i UNICEF; 2014.
- Kuzman M, Pejnović-Franelić I, Pavić-Šimetin I. Spolno ponašanje adolescenata u Hrvatskoj i edukacija o zaštiti protiv HPV-a. Medix: specijalizirani medicinski dvomjesečnik. 2007;72/73(1),79-83.
- Rašević M, Sedlacki, K. Seksualno i reproduktivno zdravlje korisnica interneta u Srbiji. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 2013;141(9–10),653–658. doi: 10.2298/SARH1310653R
- Rašević, M. Abortusno pitanje kroz vreme. Pravni život. 2009;10(1),985–996.

Primljeno/Received: 14.03.2019.

Prihvaćeno/Accepted: 23.03.2019.

Correspondance to:

Jasmina Milošević
KBC “Dr Dragiša Mišović”
Mail: djina777@gmail.com

PRIKAZ SLUČAJA – CASE REPORT

Three cases with Intertitial Lung Disease: What are the causes?

Tri slučaja sa intersticijalnom bolesti plućai Koji su uzroci

Sanem E. P., Ozlem Ş., Yağmur B. , Mina G.H., Gökçen D.T., Ekim T., Nagehan E., Ebru Y., Deniz D., Uğur Ö., Nural K.

Department of Pediatrics, Division of Pediatric Pulmonology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara Turkey

Summary Diagnosis of interstitial lung diseases is quite difficult in childhood. There are no firmly pathognomonic feature of the disease. Frequently, it can mimic many other lung diseases. At the same time, there are many genetically unexplained varieties, new mutations arise every day and confuse the underlying genetic basis. Therefore, in order to be able to elucidate the genetic etiology of patients with similar phenotype, clinical data should be collected and analysed. International network of the confirmed and suspected cases should be established
In this case series, we report three children with interstitial lung disease who had similar clinical findings and family histories but genetically remained unexplained.

Key words: Interstitial lung diseases, genetics, etiology, childhood

Sažetak Dijagnoza intesticijalne bolesti pluća je teška kod dece, s obzirom da sigurnih pokazatelja bolesti nema i često klinička slika podseća na mnoge druge bolesti pluća. Takođe, u praksi se susrećemo sa genetski neobjašnjivim varijetetima, nove mutacije, koje se pojavljuju, dodatno stvaraju konfuziju. Ovo su razlozi za prikupljanje kliničkih ekspresija bolesti i povezivanje genetskih faktora kod pacijenata sa sličnim fenotipovima. Internacionalno prijavljivanje potvrđenih i sumnjivih slučajeva moglo bi pomoći u boljem sagledavanju problema.
Prikazujemo tri pacijenta sa intersticijalnom bolesti pluća, koji imaju sličnu kliničku sliku i porodičnu istoriju, a genetski su ostali neobješnjeni.

Ključne reči: Intersticijalna bolest pluća, genetika, etiologija, deca

Introduction

Interstitial lung disease (ILD) is a term that refers to a heterogeneous collection of disorders characterized by abnormal gas exchange due to altered structure of the interstitial region of the lung. ILD occurs in a variety of clinical spectrum, such as isolated pulmonary disorders, due to environmental exposures, a consequence of chemotherapy or radiation therapy, and as part of systemic diseases (autoimmune diseases or genetic disorders). In this report, we present a case series of three patients with interstitial lung disease who have specific signs and symptoms but genetically undetermined.

Case Presentations

Case 1

An 11-year-old male patient presents with fever, sputum, dyspnea, reduced oxygen saturation. Symptoms persisted despite antibiotic treatment. He was hospitalised for pneumonia twice at the ages of two and six months. His family history was unremarkable except spontaneous

pneumothorax in his father. On physical examination his general condition was moderately deteriorated. He also had growth retardation, atypical face appearance, hearing loss, pectus excavatum, joint laxity and arachnodactyly. The laboratory tests were normal. His chest X-Ray showed diffuse alveolar infiltration. On thoracic tomography he had mediastinal and hilar lymphadenopathy, subpleural apical bullae, subpleural cystic changes and signs of interstitial emphysema in pulmonary parenchyma. There were also nodules in the right lower lobe and left lower lobes. Sweat test was performed and revealed a chloride level of 47 mEq/L; echocardiogram was completely normal.

His hearing tests showed bilateral mild-to-moderate hearing loss. Respiratory function tests showed restriction. Pathology examination of the lung biopsy showed signs compatible with extrinsic allergic alveolitis.

Laboratory testing was positive for pigeon precipitating antibody. A re-questioning of his history revealed a physical contact with chickens. He was started on a steroid at a dose of 1 mg/kg/day. However, as he had subpleural cysts and

progressing bullae in lung parenchyma, his signs and symptoms were considered to be related possibly to filamin A mutation, thus a genetic analysis was ordered.

Case 2

A 9-year-old female had recurrent pulmonary infections and productive cough since the age of 2 months. There was usual interstitial pneumonia history in both grandfathers. On physical examination she had diffuse rales over the lung fields, other systems were normal. Laboratory studies were normal except high C-reactive protein level. A chest X-Ray showed diffuse alveolar infiltration in both lungs. Thoracic tomography showed millimetric nodule, alternating patchy areas of increased and decreased density.

Sweat test revealed chlorid level of 27 mEq/L; an echocardiogram, and ciliary pathological examination were all normal. Respiratory function test revealed signs of restriction. The pathology examination revealed lymphoid aggregates in bronchi and around bronchioles, desquamative alveolar macrophage aggregates filling up alveolar spaces (focal desquamative interstitial pattern), edema in alveolar spaces, and atelectasis. Since her family history was positive and her signs and symptoms were compatible with the condition, filamin A, surfactant prt c, and ABCA 3 mutations were sent for analysis; although no mutation was detected.

Case 3

A 14-year-old patient presented with recurrent pulmonary infections accompanied by growth and mental retardation. She also had nephrolithiasis, and hypopigmented skin lesions. The past history was notable for pulmonary infections starting at the age of three days and recurring frequently thereafter, requiring multiple hospital admissions. Lung sounds were diminished on the basis of left lungs.

A thoracic computerized tomography at the age of seven years showed volume loss and substantial cystic bronchiectatic changes in the lower lobes of both lungs, nodules in the upper lobes of both lungs and in the lower lobe of the left lung, and bullae with a maximum diameter of 2 cm in the apices of both lungs. Left lower lobectomy was performed for bronchiectasis, and the biopsy result was reported as bronchiectasis showing focal atypical features and chronic parenchymal injury. Sweat test and a swallow test were normal; immunological tests revealed high IgG and IgA but normal IgM; a normal blast transformation, low cd 16-56, low cd19, and a normal lymphocyte subset. The patient had been started with intravenous immunoglobulin treatment.

During the investigation of developmental delay, cranial MRI was performed and revealed that the right parietal areas of infarction disappeared without leaving any sequela but there was a sequela hemorrhagic lesion in the right thalamus and areas of paramagnetic substance accumulation in both globus pallidi.

Considering cystic bullous changes in the subpleural space and joint laxicity, raised a suspicion about collagen tissue disorders and prompted ordering integrin and filamin A mutation tests.

Discussion

Children's interstitial lung diseases (chILD) might have been difficult to diagnose due to many types of the disease and wide range of underlying causes and signs and symptoms that are the same as for many other diseases. There is no pathognomonic laboratory criteria for the diagnosis of ILD in children (1).

Although genetic mechanisms underlie many chILD, pathogenesis remains uncertain for many of these disorders (2). In our cases, mutation analyses were performed for preliminary diagnoses because of consanguinity and other system involvement. Since the results were negative, whole exome sequencing (WES) was performed to the patients but no significant result could be achieved.

All genome sequences of affected children and their family members in various chILD diseases have led to the discovery of new candidate genes associated with chILD (3,4,5). Especially in familiar cases or in children of consanguineous parents, genetic diagnosis provides an useful tool to identify the underlying etiology of interstitial lung disease (6).

The knowledge of gene variants and associated phenotypes is crucial to identify relevant patients in clinical practice (6). It seems likely that there will be a number of genes that enhance susceptibility to chILD, but arguably, and more likely, polymorphisms at one or more genetic loci will affect severity and progression of disease once this is established (7).

Conclusion

To define the genetic basis and causes of interstitial lung diseases, phenotypic definitions should be made and patients with similar characteristics should be collected.

Acknowledgement

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

References:

1. Hilman BC. Diagnosis and treatment of ILD. *Pediatr Pulmonol.* 1997 Jan;23(1):1-7.
2. Young LR, Trapnell BC, Mandl KD, Swarr DT, Wambach JA, Blaisdell JC. Accelerating Scientific Advancement for Pediatric Rare Lung Disease Research. Report from a National

- Institutes of Health–NHLBI Workshop, September 3 and 4, 2015. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Dec; 13(12): 385–393.
3. Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, Noguee LM, Wood RE, Zimmerman SL, Smolarek T, Dishop MK, Wert SE, Whitsett JA, *et al.* Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med* 2008;205:2703–2710.
 4. Noguee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1993;328:406–410.
 5. Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, White FV, Dishop MK, Alfano DN, Halbower AC, Planer B, Stephan MJ, Uchida DA, *et al.* Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest* 2013;144:794–804.
 6. Hartl D, Griese M. Interstitial lung disease in children – genetic background and associated phenotypes. *Respir Res.* 2005; 6(1): 32
 7. du Bois RM. The genetic predisposition to interstitial lung disease: functional relevance. *Chest.* 2002 Mar;121(3 Suppl):14S-

Primljeno/Received: 24.02.2019.

Prihvaćeno/Accepted: 08.03.2019.

Correspondance to:

Sanem Eryılmaz Polat, MD
Department of Pediatrics, Division of Pediatric Pulmonology
Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara 06100 Turkey
Mail : sanem1727@gmail.com

IZBOR UREDNIKA – EDITOR'S CHOICE

Nadoknada DHA kod novorođenčadi i odojčadi

Supplementation of DHA in Newborns and Infants

Georgios Konstantinidis¹, Borisav Janković², Nedeljko Radlović³

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

²Udruženje pedijatar Srbije, Sekcija za neonatologiju

³Medicinska Akademija Srpskog lekarskog društva

Sažetak Dokozaheksaenska kiselina (DHA) je semiesencijalna polinezasićena masna kiselina i prisutna je u majčinom mleku. Igra veoma važnu ulogu u najranijem razvoju, posebno kognitivnih i funkcija vida. O značaju nadoknade DHA se sve više govori, posebno od kada je postalo jasno da je zbog nepravilne ishrane nema dovoljno u majčinom mleku. Srbija spada u kontinentalne zemlje sa najmanjom prosečnom potrošnjom ribe po glavi stanovnika u Evropi. Kako je riba osnovni izvor DHA, značaj nadoknade DHA u našoj zemlji dobija na težini. Za dobru utilizaciju DHA i njeno optimalno iskorišćavanje potreban je istovremeni unos arahidonske kiseline (ARA) u odnosu ARA/DHA, najmanje 1:1.

Ključne reči: Masne kiseline, dokozaheksaenska kiselina, arahidonska kiselina, novorođenče, kognitivne funkcije, funkcija vida

Summary Docosahexaenoic acid (DHA) is semisessential polyunsaturated fatty acid and is present in the mother's milk. It plays a very important role in the earliest child development, especially cognitive and visual function. The importance of DHA supplementation is increasingly being discussed, especially since it has become clear that due to improper diet there is not enough in breast milk. Serbia belongs to continental countries with the lowest average fish consumption per capita in Europe. As the fish is the primary source of DHA, the importance of DHA supplementation in our country is very high. For the properly use of DHA and its optimum utilization, simultaneous intake of arachidonic acid (ARA) is necessary. Required ARA / DHA ratio is at least 1:1.

Key words: Fatty acids, Docosahexaenoic acid, Arachidonic acid, Newborn, Cognitive function, Visual function

Uvod

Do skora je glavni fokus, što se ishrane mastima tiče, bio na potrebnoj ukupnoj količini masti koju novorođenčad i odojčad mogu da tolerišu. Na sastav i procentualno učešće pojedinih vrsta masti, zasićenih i nezasićenih masnih kiselina se malo obraćala pažnja i uglavnom su bili u drugom planu.

Masti daju teskturu, ukus i miris hrani, usporavaju pražnjenje želuca i omogućavaju apsorpciju liposolubilnih vitamina. One obezbeđuju oko 50% ukupne energije iz humanog mleka.

Masti su takođe izvor esencijalnih masnih kiselina. Koletzko je 1997, prvi skrenuo pažnju na značaj vrste namirnica i odnosa unetih masnih kiselina (1).

Masne kiseline, esencijalne masne kiseline, sinteza i metabolizam, DHA i njen značaj

Poslednje dve decenija u središtu pažnje što se masti u dečjem, posebno novorođenačkom i odojčadskom, periodu tiče je uloga esencijalnih masti u razvoju centralnog nervnog

sistema. Lipidi su, naime, kao što je poznato strukturalne komponente ćelijskih membrana i ćelijskih organela.

Ljudi mogu sintetisati zasićene i mononezasićene masne kiseline (MK), ali ne mogu omega 3 i omega 6 polinezasićene masne kiseline. Ljudsko (kao i životinjsko) tkivo nije u mogućnosti da sintetiše dvostruku vezu proksimalno od 9 ugljenikovog atoma računajući od početne metil grupe.

Mozak, retina i druga nervna tkiva su posebno bogati polinezasićenim masnim kiselinama dugih lanaca označenih kao LC PUFA (od engleskog naziva long chain polyunsaturated fatty acids). Neke LC PUFA koje nastaju iz omega 3 i omega 6 masnih kiselina su prekursori eikosanoida i dokosanoida (prostaglandini, prostaciklini, tromboksani, leukotrieni).

Prethodnici svih LC PUFA su alfa linolenska (ALA - prekursor omega 3 MK) i linolna kiselina (LA - prekursor omega 6 MK). Njihov značaj su još 1929 istakli Burr i Burr, nazivajući ih, uz arahidonsku kiselinu (ARA), esencijalnim

masnim kiselinama (2), pa je ponekad za njih korišćen i naziv Vitamin F.

ALA i LA se u tkivima konvertuju u procesima elongacije i desaturacije u još duže lance i još nezasićenije (sa više dvostrukih veza) masne kiseline. Tako iz ALA koja ima 18 ugljenikovih atoma i 3 dvostruke veze, nastaju eikozapentaenska (EPA) sa 20 C atoma i 5 dvostrukih veza i dokozaheksaenska (DHA) sa 22 ugljenikova atoma i 6 dvostrukih veza. Iz LA sa 18 C atoma i 2 dvostruke veze nastaju gama linolenska (GLA) takođe sa 18 C atoma, ali 3 dvostruke veze i dugolančana ARA sa 20 C atoma i 4 dvostruke veze.

Važno je znati da su enzimi koji učestvuju u procesima elongacije i desaturacije zajednički za omega 3 i omega 6 masne kiseline i da za iste enzime kompetiraju substrati i omega 3 i omega 6 masnih kiselina (3). Izgleda da je sinteza omega 6 lanaca u najranijem (novorođenačkom) dobu bolja i efikasnija od omega 3 lanaca (4).

Dominantni predstavnik omega 3 MK je DHA, a omega 6 MK ARA. S obzirom da je sinteza LC PUFA iz prekursora ALA i LA u najranijem životnom dobu ograničena, DHA i ARA su za novorođenu decu i odojčad semiesencijalni (uslovno esencijelni) nutrijenti. Njihovo sinergijsko delovanje obezbeđuje morfološku i funkcionalnu maturaciju čula vida i mozga, a time i kasniji normalan neurokognitivni razvoj. Osim toga, DHA i ARA imaju i povoljna imunomodulatorna svojstva u odnosu na inflamacijske i alergijske reakcije. DHA je bitan učesnik brojnih procesa u organizmu kao celini, ali se njen fiziološki značaj posebno ogleda u razvoju centralnog nervnog sistema i čula vida. Ona nije samo najprisutnija dugolančana višestruko nezasićena masna kiselina u membranskim fosfolipidima ćelija mozga i retine, nego i njihov esencijalni strukturni i funkcionalni konstituent. Uz to je i nezamenjiv supstrat za biosintezu protektivnih eikosanoida u ovim telesnim strukturama. Otuda je optimalan bilans DHA od ključnog značaja, ne samo za adekvatan cerebrokularni razvoj, tj. uspostavljanje kognitivnih i drugih mentalnih funkcija, senzomotorne integracije i vizuelne sposobnosti, nego i njihovo očuvanje. Budući da je razvojna osnova ovih procesa najintenzivnija u poslednjem trimestru intrauterinog života i tokom prve godine po rođenju, optimalno pokrivenje potreba za DHA je od posebnog značaja upravo u ovom životnom dobu. Nasuprot intenzitetu procesa koji zahtevaju optimalnu količinu DHA u ovom periodu, to je i period kada je konverzija alfa-linolenske kiseline u DHA najnedovoljnija (5,6).

Bitan preduslov za poželjne efekte LC PUFA je istovremeni unos DHA i ARA.

DHA u majčinom mleku i formulama, odnos DHA i ARA

Humano mleko je idealan izvor LA, ALA, DHA, ARA i drugih polinezasićenih masnih kiselina. Jedinstvenost i posebnost humanog mleka što se polinezasićenih masnih kiselina tiče ogleda se u činjenici da su u mleku prisutne „gotove“ sve novorođenčetu potrebne masne kiseline (uključujući DHA i ARA), zaobilazeći na taj način kompeticiju za enzime posebno delta 5 i delta 6 desaturazu (5).

Osnovni izvor LC PUFA u najranijem životnom periodu je dakle humano mleko u kome, međutim, sadržaj DHA i ARA zavisi od ishrane majke. S obzirom da se ARA uglavnom nalazi u namirnicama životinjskog porekla (životinsko, juneće, svinjsko meso, jaja, biljna ulja, žitarice) koje su pretežno zastupljene u kontinentalnoj ishrani, tokom laktacije se postiže uglavnom stabilan prosečan sadržaj od 0,47%-0,5% (18-20 mg /100 ml) sa opsegom od 0,24% do 1% od ukupnih mlečnih masti. Ova koncentracija je dovoljna da se pri uobičajenim količinama podoja obezbeđuju dnevne potrebe za ARA.

Za razliku od ARA, količina DHA u humanom mleku ima značajne varijacije. Na osnovu 65 studija koje su analizirale sastav majčinog mleka u preko 2.500 dojilja, srednja vrednost koncentracije DHA je 0,32% (13mg/100 ml), ali sa vrlo širokim opsegom od 0,06% do 1,4%.

Smatra se da je odnos DHA : ARA = 1,4 : 1 najoptimalniji za utilizaciju i iskoristljivost u tkivu, a da svakako ne bi trebao biti manji od 1 : 1 jer nastaju problemi sa iskoristljivošću pre svega ARA (8).

Manjak DHA tokom laktacije uglavnom nastaje usled nedovoljnog unosa ribe koje su glavni nutritivni izvor DHA. Ta pojava se naročito može očekivati u kontinentalnim zemljama u koje spada i Srbija. Prosečna potrošnja ribe u Srbiji je 5,4 kg na godišnjem nivou i oko 5 puta zaostaje za preporučenim količinama. Na taj način se Srbija, uz Mađarsku svrstala u zemlje sa najnižim unosom DHA u Evropi i posledično (veoma niskim) sadržajem DHA u humanom mleku od 0,14% do najviše 0,17% od ukupne količine mlečnih masti (1 do 6 mg DHA/100 ml humanog mleka).

Preporuke za primenu DHA i ARA u novorođenčadi i odojčadi

Prirodna ishrana novorođenčeta je jedini način optimalnog zadovoljenja nutritivnih potreba zdrave, terminske novorođene dece i odojčadi u prvoj godini života. Preduslov da ona bude optimalna što se DHA tiče je pravilna ishrana majke, koja podrazumeva dovoljan unos namirnica bogatih polinezasićenim masnim kiselinama (plava morska riba).

Evropska agencija za bezbednost hrane (European Food Safety Authority, EFSA) je 2013. godine i u skladu sa objedinjenim stavom Svetske zdravstvene organizacije i Organizacije za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih nacija (WHO/FAO) iz 2010. godine, potpuno opravdala i preporučila suplementaciju sa 200 mg/dan DHA trudnicama u poslednjem trimestru trudnoće i dojiljama odnosno 100 mg/dan DHA novorođenčadi i odojčadi (9, 10, 11, 12).

Nedostatak DHA u ishrani dojilje je, bez sumnje, čest, a DHA nema dovoljno gotovo ni u jednoj komercijalnoj formuli i izvesno je da na neki način ovaj nedostatak treba nadoknadi. Iz tog razloga EFSA daje preporuku o potrebnoj nadoknadi DHA. Međutim izgleda da ova nadoknada mora biti uravnotežena sa unosom ARA. Novija istraživanja vrlo dobro obrazlažu u čemu bi mogao biti problem dođe li do previsokog unosa DHA. Najveće istraživanje na temu uticaja DHA na razvoj mozga i vida -

DIAMOND (DHA Intake And Measurment Of Neural Development) studija pokazala je u svojim, do sada neobjavljenim rezultatima, da se u odojčadi koja su konzumirala formulu s najvećom dozom DHA (0.96%) i odnosom DHA : ARA = 1.5 : 1, a koja je i dalje u okviru domena sastava majčinog mleka, značajno smanji udeo ARA u eritrocitima. Ova činjenica je poznata i iz ranijih studija (13) i važna je jer je potvrđeno da je u grupi koja je dobijala najveću dozu DHA došlo do poništavanja pozitivnog uticaja DHA na kognitivni razvoj.

Drugim rečima, suplementacije sa DHA u količini od 0,32 i 0,64% i ARA u količini od 0.64% su pokazale pozitivne učinke na razvoj mozga i vida, no smanjenjem odnosa, odnosno daljim povećavanjem unete količine DHA ne dolazi i do povećanja DHA u eritrocitima ali dolazi do pada ARA. Ova promena odnosa je za posledicu imala isti rezultat u kognitivnom razvoju i razvoju čula vida kao i u novorođenčadi i odojčadi koja su dobijala nesuplementiranu formulu (0% DHA i 0% ARA). Takođe u eksperimentalnim radovima na životinjama u ovoj grupi je uočena signifikantna redukcija ARA u svim analiziranim delovima tkiva mozga, uprkos činjenici da je u konzumiranoj formuli pored 0,96% DHA bilo i 0,64% ARA. Iako je na osnovu DIAMOND studije zaključeno da „povećana doza DHA rezultira sa smanjenim korisnim uticajem, a ne povećanim rizikom od štetnog uticaja“, postoje autori koji zaključuju da ovakav disbalans u dijeti i tkivnom odnosu DHA i ARA negativno utiču na psihomotorni razvoj (14). Prema aktuelnim preporukama ESPGHAN-a i Svetskog udruženja za perinatalnu medicinu, mlečnim formulama namenjenim deci rođenoj u terminu može se dodati DHA u količini od 0,2-0,5% od ukupnog sadržaja masti. Takođe je neophodan i dodatak ARA najmanje u istoj, ili količini koja odgovara odnosu ARA/DHA u humanom mleku od 1,4 - 1,5 : 1. Novorođenačke i odojčadske formule osim DHA i ARA sadrže i određene količine prekursora dugolančanih masnih kiselina (ALA i LA) te je za pretpostaviti da će se konverzijom ovih masnih kiselina dodatno povećati ukupni unos DHA i ARA, ali to ipak nije tako. Naime, za očekivati bi bilo da se manipulacijom odnosa ALA i LA može značajnije uticati na količinu omega-3 ili omega-6 MK u plazmi ili eritrocitima. Međutim, iako je u svim formulama količina LA značajno veća od količine ALA i konverzija LA u ARA postoji, brzina sinteze (svega 0,5 do 1% unete LA) nije dovoljna da bi iole značajnije uticala na sadržaj ARA u plazmi. Isto vredi i za konverziju ALA u DHA. Stoga količine ALA i LA sadržane u formuli ne utiču značajno na sadržaj ARA i DHA u plazmi (6). Od praktičnog značaja je da pri uobičajenom dnevnom unosu većina mlečnih formula obezbeđuje do 70% dnevnih potreba LC PUFA , a očekivanje da će novorođenče iz prekursora (ALA i LA) sintetisati dovoljne količine DHA i ARA u optimalnom odnosu nisu osnovane.

Takođe treba istaći da zbog većih potreba prevremeno rođene dece u tzv. „prematurnim“, u odnosu na standardne mlečne formule ima i do dva puta više LC PUFA .

Nadoknada DHA se svakako može sprovoditi davanjem odgovarajućih preparata DHA majci i novorođenčetu. Prilikom davanja gotovih preparata novorođenčetu treba

voditi računa da količina ukupno unete DHA, ne prevaziđe ukupno unetu količinu ARA.

Primena DHA u rizičnim grupama novorođenčadi

Imajući u vidu ubrzan rast i gotovo potpuno odsutne depoe masti prevremeno rođena novorođenčad su grupa novorođenčadi koja je posebno izložena mogućem deficitu LC PUFA . Nedavni podaci iz Cochrane baze podataka ukazuju da je suplementacija sa LC PUFA u prevremeno rođene novorođenčadi sigurna i daje dokazano pozitivne efekte kada je rast u pitanju i to kod prevremeno rođene novorođenčadi svih gestacijskih starosti. Istovremeno nije jasno utvrđena dugoročna korist za razvoj vida i intelektualnih sposobnosti. Međutim, jedna od najvećih kliničkih studija sa preko 1.000 novorođenčadi, sprovedena u Australiji, gde je poređen efekat dodatka DHA u količini od 0,4% i 1% od ukupnih masti pokazuje da veća koncentracija DHA blagotvorno utiče na razvoj vida i poboljšava mentalni razvoj. Jedan od zaključaka ove studije je i da dodatak koji sadrži uravnotežen odnos omega 3 i omega 6 MK „ne narušava rast“ (15). Treba istaći, da u načelu što je gestacijska starost manja, to je sinteza i koncentracija DHA niža tako da su najnezrelija novorođenčad u najvećem riziku od nedostatka DHA (16). Interesantno je da su vrednosti ALA i LA bile značajno veće i u veoma nezrele i novorođenčadi blizu termina, takođe prvi metaboliti iz procesa elongacije i desaturacije su bili viši u prevremeno rođenog novorođenčeta nego u ročnog, ali su neposredni prethodnici i ARA, a posebno DHA bili niži, što svedoči da u procesu „sazrevanja“ metabolizma LC PUFA poslednje sazrevaju faze neposredno pre nastanka finalnog produkta (DHA) (17). Prema nekim autorima optimalna i na vreme započeta nadoknada DHA može smanjiti morbiditet prevremeno rođenog novorođenčeta od bronho-pulmonalne displazije, nekrotizirajućeg enterokolita i retinopatije prematuriteta.

Novorođenčad sa intrauterusnim zastojeom u rastu (IUZR) imaju sporiju metabolizam LC PUFA i manje koncentracije DHA, kao i sporiju konverziju u odnosu na novorođenčad iste telesne mase, a manje gestacijske starosti, ali i novorođenčad veće telesne mase iste gestacijske starosti. Rezultat navedenog je snižena koncentracija LC PUFA u plazmi. Međutim smanjenje koncentracije DHA je mnogo veće u odnosu na ARA (čija vrednost može biti i normalna) i ukazuje na to da su u novorođenčadi sa IUZR prisutne abnormalnosti u poslednjim fazama metabolizma MK koji podrazumevaju inserciju šeste dvostruke veze u DHA (17). Imajući u vidu značaj DHA za razvoj vida i kognitivnih funkcija tj. izgradnji retine i moždanog tkiva moguće je da je nedostatak DHA jedan od faktora koji doprinosi usporenim i oštećenom psihomotornom razvoju novorođenčadi sa IUZR. Cochrane baza podataka na osnovu 34 randomizirane kontrolisane studije pokazuje da primena omega 3 MK nije bila povezana sa prevencijom poroda, preeklampsije i IUZR. Međutim primena omega 3 MK u dobrom delu studija je bila davanjem različitih „zbirnih“ preparata LC PUFA . U eksperimentalnim radovima primena DHA je poboljšala perinatalne i dugoročne neurorazvojne ishode u IUZR.

Takođe, u načelu, visoke vrednosti ARA tokom trudnoće se povezuju sa IUZR, a mogući patofiziološki mehanizam je povećanje oksidativnog stresa.

Nadoknada DHA od rođenja novorođenčadi sa nekim genetski predodređenim metaboličkim bolestima (fenilketonurija, Zellweger-ov sindrom) poboljšavaju DHA status i psihomotorni razvoj (18, 19).

Zaključak

Nadoknada DHA u najranijem životnom dobu je u uslovima savremenog življenja i načina ishrane, posebno u kontinentalnim zemljama, u koje spada i Srbija, preduslov pravilne ishrane i stvaranja pretpostavki za optimalan psihomotorni razvoj, razvoj vida, imunološki razvoj i smanjenje rizika od alergijskih bolesti.

Način primene i količina DHA koju treba nadoknaditi će bez sumnje biti poligon za stručna sučeljavanja i u narednom periodu. Bez obzira što je teoretski pozitivan efekat, pre svega na funkcije centralnog nervnog sistema i vida ali i na imunološki odgovor organizma, pa i druge funkcije nesumnjiv, primena u praksi je još uvek praćena nekim nedoumicama i nedovoljno jasno dokazanim pozitivnim efektima. Ova činjenica je delom i posledica različitih konstrukcija uzorka i nekonzistentnih kliničkih studija koje koriste različite metode ispitivanja i statističke obrade.

Jednostavan, jedinstven i lako primenljiv stav, što se nadoknade DHA tiče, bez obzira na vrstu ishrane novorođenčeta i odojčeta još uvek izostaje. Pored manje – više jasne situacije kod trudnica u poslednjem trimestru trudnoće i novorođenčadi na prirodnoj ishrani, nameće se potreba jasno definisane količine DHA u formulama za ročno i prevremeno rođene novorođenče, kao i odnos DHA : ARA. Trenutno dostupni podaci su nedovoljni da definišu optimalnu količinu DHA bez dodatka ARA. Čini se da je i u ovom slučaju najbolje slediti „model“ humanog mleka, ali je to potrebno i potvrditi pravilno konstruisanim kliničkim studijama. Svakako da je količinu i odnos još teže odrediti u grupama novorođenčadi koje imaju povećane potrebe za DHA i kada je nedostatak još izraženiji, a stvaranje DHA u pravilu najkompromitovanije od svih LC PUFA .

Literatura

1. Koletzko B, Tsang R, Zlotkin SH, Nichols B, Hansen JW (eds): Nutrition During Infancy: Principles and practice, ed 1. Cincinnati, Digital Educational Publishing, 1997, 123–153.
2. Burr GO, Burr MM: A new deficiency disease produced by rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 1929; 82: 345–367.
3. Burdge GC, Calder PC: Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev* 2005; 45: 581–597.
4. Koletzko B, Decsi T, Demmelmair H: Arachidonic acid supply and metabolism in human infants born at full term. *Lipids* 1996; 31: 79–83.
5. Salem N Jr, Wegher B, Mena P, Uauy R: Arachidonic and docosahexaenoic acids are biosynthesized from their 18-carbon precursors in human infants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 49–54.
6. Uauy R, Mena P, Wegher B, Nieto S, Salem N Jr: Long chain polyunsaturated fatty acid formation in neonates: effect of gestational age and intrauterine growth. *Pediatr Res* 2000b;47: 127.
7. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM: Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1457-1464.
8. WHO/FAO, STANDARD FOR INFANT FORMULA AND FORMULAS FOR SPECIAL MEDICAL PURPOSES INTENDED FOR INFANTS, (2016). http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh48proxy/fr/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspac.e.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCODEX%2B2B72-1981%252FCXS_072e.pdf.
9. FAO1994, Fats and oils in human nutrition. Report of a joint expert consultation. Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization., (1994).
10. FAO2010, Fats and fatty acids in human nutrition Report of an expert consultation, (2010).
11. EFSA, Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union, EFSA J. 11 (2013).
12. EFSA2, Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae, EFSA J. 12 (2014) 3760. doi:10.2903/j.efsa.2014.
13. R.S. Kuipers, M.F. Luxwolda, W.S. Sango, G. Kwesigabo, D.A.J. Dijck-Brouwer, F.A.J. Muskiet, Maternal DHA equilibrium during pregnancy and lactation is reached at an erythrocyte DHA content of 8 g/100 g fatty acids, *J. Nutr.* 141 (2011) 418–427.
14. A.T. Hsieh, J.C. Anthony, D.A. Diersen-Schade, S.C. Rumsey, P. Lawrence, C. Li, P.W. Nathanielsz, J.T. Brenna, The influence of moderate and high dietary long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) on baboon neonate tissue fatty acids., *Pediatr. Res.* 61 (2007) 537–45.
15. Smithers LG, Gibson RA, McPhee A, Makrides M: Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008;88: 1049–1056.
16. Llanos A, Li Y, Mena P, Salem N Jr, Uauy R: Infants with intrauterine growth restriction have impaired formation of docosahexaenoic acid in early neonatal life: a stable isotope study. *Pediatr Res* 2005; 58: 735–740.
17. Sprecher H: Metabolism of highly unsaturated n–3 and n–6 fatty acids. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1486: 219–231.

18. Agostoni C, Massetto N, Biasucci G, Rottoli A, Bonvissuto M, Bruzzese MG, et al: Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on fatty acid status and visual function in treated children with hyperphenylalaninemia. *J Pediatr* 2000; 137: 504–509.
19. Beblo S, Reinhardt H, et al: Effect of fish oil supplementation on fatty acid status, coordination, and fine motor skills in children with phenylketonuria. *J Pediatr* 2007; 150: 479–484.

Primljeno/Received: 20.03.2019.
Prihvaćeno/Accepted: 25.03.2019.

Correspondance to:

Georgios Konstantinidis
IZZDIOV, Novi Sad, Hajduk Veljkova 10
e-mail: srbgeorgios@gmail.com
tel : +3816350796

SAŽETAK - SUMMARY

Post infectious bronchiolitis obliterans in children: Long term follow-up

Post infektivni bronhiolitis obliterans: Dugotrajno praćenje

Tugba Sismanlar Eyuboglu¹, Tugba Ramaslı Gursoy², Ayse Tana Aslan², Zeynep Reyhan Onay², Melih Hangul³, Busra Sultan Kibar⁴, Sevgi Pekcan⁴, Mehmet Kose³, Bahar Gokturk⁵

¹Dr Sami Ulus Maternity and Children Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

²Gazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Pulmonology, Ankara, Turkey

³Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Pulmonology, Kayseri, Turkey

⁴Necmettin Erbakan University Meram Medicine Faculty, Department of Pediatric Pulmonology, Konya, Turkey

⁵Baskent University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy, Konya, Turkey

Summary Objective: Post infectious bronchiolitis obliterans (PIBO) is a chronic lung disease which is caused by lower respiratory tract infections (LRTI) especially in children who are under 3 years of age. *Adenovirus* is the major pathogen in the etiology. There are no clinical controlled trials for treatment. Long term follow up varies. We aimed to investigate long term follow-up results of PIBO patients.

Material and methods: We analyzed the long term follow up results of PIBO patients in three pediatric pulmonology centers. Demographic features, clinical, laboratory findings, treatments, treatment results were evaluated.

Results: In ten-year period 70 patients were followed with diagnosis of PIBO in three pediatric pulmonology centers. Mean age of patients was 9.24 ± 5.76 years and 51 (72%) of them were male. Mean age of patients at the diagnosis was 3.96 ± 3.85 years and 23 (32%) of them had family consanguinity. Pathogen was detected in 19 patients and *adenovirus* was the major pathogen which was detected in 9 patients. Oxygen supplementation was present in 26 patients at the time of LTRI.

Pulse steroid was given only in 5 patients, oral prednisolone in 30 patients, azithromycin in 10 patients, inhaled steroid in 36 patients and IVIG in 8 patients who had accompanying immunodeficiency.

Mean FEV1 was 56.99 ± 21.73 before treatment and 69.26 ± 21.45 after treatment. Mean FVC was 61.60 ± 21.47 before treatment and 71.61 ± 20.40 was after treatment. Mean MEF25-75 was 46.39 ± 24.47 and 59.11 ± 23.92 after treatment. There were statistically significant differences in FEV1, FVC, MEF25-75 between before and after treatments ($p < 0.05$).

Mean body mass index (BMI) was 16.67 ± 3.55 before treatment and 16.87 ± 3.44 after treatment and there was no statistically significant difference ($p > 0.05$).

FEV1, FVC, MEF25-75 and BMI had statistically significant differences before and after treatments in patients who was given oral and/or inhaled steroid treatments ($p < 0.05$).

Conclusion: Although there is no definitive treatment recommendations for PIBO, steroid seems to be useful in children. Clinical controlled trials are needed for definitive treatment recommendations.

Acknowledgement

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

Primljeno/Received: 19.02.2019..

Prihvaćeno/Accepted: 27.03.2019.

Correspondance to:

Tugba Sismanlar Eyuboglu
Dr Sami Ulus Maternity and Children Training and Research Hospital
Ankara
Turkey

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

Propratno pismo sadrži:

- Potvrdu autora da rad predstavlja njihovo originalno delo, kao i da nije objavljan, niti je u procesu za objavljivanje u drugim časopisima.
- Saglasnost svih autora sa sadržajem rada
- Kontakt podatke svih učesnika u radu
- Potvrdu svih autora da ne postoji sukob interesa za objavljivanje takvog rada (detaljnije na: World Association of Medical Editors – WAME; <http://www.wame.org>)
- Kategoriju rada (originalni naučni rad, pregledni članak, saopštenje, prikaz slučaja)
- Potpise svih autora.
- Obezbediti saglasnost za 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 poravnati i ne formatirati tekst tasterom "spejs" niti drugim, sem alatima za poravnanje kojim raspolaže program Word.
- Posle svakog znaka interpunkcije ostaviti samo jedan prazan prostor
- Stranice numerisati
- Ne stavljati zaglavljaja na stranicama
- Podatke o literaturi u tekstu označiti arapskim brojem u zagradama: primer (1), ili (1, 2), i to sledstveno rasućim nizom.

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

Prva strana

Pri vrhu strane prvo na srpskom a zatim na engleskom:

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

Na dnu strane

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

Druga strana

1- Kratak sadržaj

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

Originalni rad

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

Prikaz slučaja

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

Ostali tipovi radova

- Nema posebne strukture

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

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

Originalni rad (Original articles)

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

Prikaz bolesnika (Case reports)

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

Ostali tipovi radova

- Nema posebne strukture

Keywords: Ispod kratkog sadržaja (Summary)

Struktura rada

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

Literatura

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

Standardni članak – navodi se 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

Hamden 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-ups@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

Hamden 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

KOD SUVOG KAŠLJA

- Oblaže sluzokožu gornjih disajnih puteva
- Umiruje napade nadražajnog kašlja

KOD PRODUKTIVNOG KAŠLJA

Razlaže gust sekret
Pomaže izbacivanje sekreta

www.herbiko.com
U APOTEKAMA

HERBIKO[®]
sa medom

za decu za odrasle

ZA SVAKI KAŠALJ

HERBIKO[®] sa medom se može koristiti za SVAKI kašalj.

Zajedničko delovanje prirodnih aktivnih sastojaka pozitivno utiče na sluzokožu disajnih puteva, čime se postiže maksimalan efekat kako na smirivanje suvog kašlja, tako i na lakše iskašljavanje kod produktivnog kašlja.

AbelaPharm

ANTIHISTAMINIK **CETIRIZIN, film tablete, 10x10mg**

Cetirizin **SLAVIAMED**

Živite život pun energije, bez alergije.

Lek se izdaje bez lekarskog recepta. Lek je namenjen za oralnu upotrebu.
Pre upotrebe detaljno proučiti uputstvo! O indikacijama, merama opreza i neželjenim reakcijama na lek, posavetujte se sa lekarom ili farmaceutom!

SLAVIAMED
BEOGRAD



Alergijska kijavica?

Curenje nosa.
Svrab i peckanje očiju.
Suzenje očiju.

Tu je
Polinol®
Homeopatski lek

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

100 tableta
Za oralnu upotrebu.

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

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

Anaftin®

Za bolne afte
i sitne lezije u ustima¹⁻³



FORMIRA ZAŠTITNU BARIJERU¹⁻³

PODSTIČE ZARASTANJE¹⁻³



Samo za stručnu javnost!
Datum prijave materijala: 2/2019
Datum prijave materijala: 2/2019
Biloj lekovi su u upotrebi u Republici Srbiji od 16.04.2018.
Berlin-Chemie A. Menarini Distribucija d.o.o. Beograd, Novi Beograd, 11070 Novi Beograd, Gordić Stanovnjica 14
1. Anaftin® Gel, upotreba za upotrebu, 1/2018
2. Anaftin® Sprej, upotreba za upotrebu, 1/2018
3. Anaftin® Rastvor, upotreba za upotrebu, 1/2018

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

RS: ANA-19-2019-001-18-IP

Anaftin® Baby

Gel kod nicanja zuba



Posebno dizajniran aplikator sa
mekanom silikonskom četkicom¹



Nelagodnost
i bol usled
nicanja zuba¹

FORMIRA
ZAŠTITNU
BARIJERU¹
FORMIRA
UBLAŽAVA
IRITACIJU¹



Samo za stručnu javnost!
Datum prijave materijala: 2/2019
Datum prijave materijala: 2/2019
Biloj lekovi su u upotrebi u Republici Srbiji od 16.04.2018.
Berlin-Chemie A. Menarini Distribucija d.o.o. Beograd, Novi Beograd,
11070 Novi Beograd, Gordić Stanovnjica 14
1. Anaftin® Baby, gel kod nicanja zuba, upotreba za upotrebu, 4/2018

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

RS: ANA-19-2019-001-18-IP



— Udruženje —
za preventivnu pedijatriju Srbije

PREVENTIVNA PEDIJARIJA

Časopis Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije
Godište 5, April 2019, Sveska 1-2

PREVENTIVE PAEDIATRICS

Journal of the Association of Preventive Paediatrics of Serbia
Volume 5, April 2019, Number 1-2