

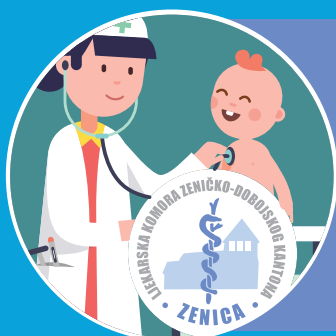
BILTEN

GODINA XXIII, BROJ 35
FEBRUAR/VELJAČA, 2023.

LJEKARSKE KOMORE



**GLASILO LJEKARSKE KOMORE
ZENIČKO - DOBOJSKOG KANTONA**



DODATAK UZ BILTEN
Prvi pedijatrijski dani
Ljekarske komore Zeničko-obojskog kantona

impresum

Predsjednik Ljekarske komore

Tarik Kapidžić

Redakcioni odbor

Urednici:

Lejla Tandir
Fatima Juković-Bihorac
Elma Smajlović
Alma Badnjević-Čengiđ
Alma Mekić-Abazović
Anhel Koluh
Omer Bedak
Mirza Kovačević
Anis Cerovac
Adisa Šabanović Adilović
Nadija Ekinović
Larisa Gavran
Lejla Lihic-Tandir

Glavni i odgovorni urednik:

Hakija Bečulić

Sekretar časopisa:

Jasenko Žilo

**BILTEN LJEKARSKE KOMORE
ZENIČKO – DOBOJSKOG KANTONA**

Medical Chamber of Zenica – Doboj Canton

Bul.kralja Tvrtka I 4/II,
72 000 ZENICA,
Bosna i Hercegovina
tel/fax: 032 444 270
www.ljkzedo.ba
e-mail: ljkozedo@bih.net.ba

Tiraž: 100 primjeraka

Štampa:

Labirint d.o.o.
72000 Zenica,
Bosna i Hercegovina

DTP:

B Panel d.o.o. Zenica, www.bpanel.ba

Uvodna riječ

Poštovane kolegice i kolege,

Čast mi je obratiti vam se ispred uredništva Biltena Ljekarske komore Zeničko - dobojskog kantona.

Pred nama je novo izdanje Biltena u okviru kojeg se nalazi dio posvećen „Prvim pedijatrijskim danima Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona. Sam seminar je održan na veoma visokom nivou sa velikim brojem veoma kvalitetnih prezentacija. Obzirom na visok kvalitet samog seminara odlučili smo se da sve radove, naravno one koje autori dostave, u cijelosti objavimo u ovom broju časopisa. Osim toga, objavljujemo i dosta novih, veoma kvalitetnih, radova.

I u ovom broju Biltena koristim priliku da pozovem kolegice i kolege da u što većem broju pišu i šalju naučne i stručne radove, kako bismo zajedno omogućili prezentaciju vlastitih znanja i rezultata rada, a svakako, te poboljšali kvalitet Časopisa.

Glavni urednik

Doc.dr.sci. Hakija Bečulić, dr.med.

SADRŽAJ

- 2** **KLINIČKA EVALUACIJA RECIDIVIRAJUĆE INFEKCIJE URINARNOG TRAKTA KOJU UZROKUJE ESCHERICHIA COLI U SLUŽBI ZA PORODIČNU MEDICINU**
Alen Omanović, Larisa Gavran, Orhan Lepara
- 7** **ZNAČAJ IMUNOBLOT DETEKCIJE SPECIFIČNOG IgE I IgZ U DIJAGNOSTIKOVANJU INHALATORNIH ALERGIJA: PRESJEČNA STUDIJA**
Vojtić Semina, Šegalo Sabina, Čano Dedić Lejla, Begagić Emir
- 17** **RELACIJE IZMEĐU SINDROMA SAGORIJEVANJA I OSOBINA LIČNOSTI KOD NASTAVNIKA**
Seđad Kahrić, Aldin Goletić, Adisa Oprašić Džordić
- 26** **INERVACIJA UTERUSA U REPRODUKTIVNOM PERIODU**
Ana Maria Vareškić, Ismar Šindrić, Anis Cerovac, Ramiz Halilović
- 31** **MARTIN GRUBEROVA, MARINICCI, RICHIE-CANNIEU I BERRETINIJEVA ANASTOMOZA I NJIHOVE REPERKUSIJE NA DIJAGNOSTIKU I HIRURŠKI TRETMAN SINDROMA KARPALNOG TUNELA**
Emir Begagić, Lejla Čejvan, Zlatan Memić, Amir Denjalić, Hakija Bečulić, Lejla Tandir – Lihić, Samra Kadić-Vukas, Elvis Cikotić, Senad Ljuca
- 39** **JAVNOZDRAVSTVENI PRISTUP U POBOLJŠANJU UVJETA RADA U ADMINISTRATIVNOM OKRUŽENJU**
Sabina Mehić
- 43** **PRIMJENA VEZIVNOTKIVNIH TRANSPLANTATA KOD RECESIJA GINGIVE**
Denin Babić, Alisa Alić - Čerim
- 48** **DIJAGNOSTIKA I MENADŽMENT GESTACIJSKE TROFOBLASTNE BOLESTI**
Ramiz Halilović, Anis Cerovac, Ermin Čehić, Hasan Škiljo, Tarik Zulović
- 52** **DEMENCIJA U ALZHEIMEROVOJ BOLESTI, DEMENCIJA SA RANIM POČETKOM (PRESENILNA DEMENCIJA) SA BRZOM PROGRESIJOM BOLESTI**
Belma Sadibašić, Bajro Torlak, Gordana Laštrić, Almira Hasić, Suzana Milanović, Alma Mulić, Emina Babajić - Muminović
- 55** **RIJEDAK SLUČAJ AKUTNOG ABDOMENA ODRASLIH UZROKOVAN INFLAMIRANOM OMFALOMEZENTERIČNOM CISTOM UZ PRISUSTVO MECKELOVOG DIVERTIKULA**
Cikotić Elvis, Ljuca Senad, Kuridža Savan, Okić Anel, Jamal Mugrabi
- 58** **DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA HIPERPIREKSije: DA LI JE MALIGNA HIPERTENZIJA ILI NEŠTO DRUGO?**
Asmira Ljuca, Alma Jahić, Senad Ljuca, Lutvija Mešanović, Jasmina Šabić
- 62** **STUDENTI I NAUČNO – ISTRAŽIVANJE, MOGUĆNOSTI I PERSPEKTIVA U BOSNI I HERCEGOVINI**
Begagić Emir
- 63** **ABNORMALNA UTERINA I VAGINALNA KRVARENJA U POSTMENOPAUI**
Anis Cerovac, Ermin Čehić, Hasan Škiljo, Ramiz Halilović, Tarik Zulović
- 71** **DODATAK UZ BILTEN Prvi pedijatrijski dani Ljekarske komore Zeničko-obojskog kantona**
- 72** **ADULTNI PACIJENTI SA UROĐENIM SRČANIM ANOMALIJAMA - IZAZOV PRED NAMA**
Mirza Halimić
- 76** **CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFEKCIJA KOD DJECE**
Mrkonja Čaušević Amila, Smajlović Elma
- 81** **CELIJAKIJA: DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM I ANALIZA PACIJENATA PRAĆENIH KROZ GASTROENTEROHEPATOLOŠKO SAVJETOVALIŠTE KANTONALNE BOLNICE ZENICA**
Emina Karčić-Muračević, Edina Drpljanin, Aida Avdić, Emira Gasal-Gvozdenović, Demir Muračević, Edina Pepić-Kapidžić, Majda Smajlagić, Melica Imamović-Bošnjak
- 87** **KLINIČKI ZNAČAJ PERZISTENTNOG FORAMENA OVALE U DJEČIJOJ DOBI**
Smajlović Elma, Mrkonja-Čaušević Amila, Smajlagić Majda
- 91** **PERIFERNA PAREZA FACIJALNOG NERVA KOD DJECE, ETIOLOGIJA, KLINIČKI ASPEKT, DIJAGNOZA I TERAPIJA**
Emina Bajramali-Zaimović, Emira Gasal-Gvozdenović, Neira Tursum, Esma Hodžić-Suljić
- 96** **PRIMJENA ELEMENTARNOG ŽELJEZA U PEDIJATRIJI S CILJEM LJEČENJA ANEMIJE I ŠUMA NA SRCU**
Acc. Prof.dr. sci.med.dr Senka Mesihović Dinarević
- 101** **DIABETES MELLITUS TIP 1 – TERAPIJA INZULINSKOM PUMPOM**
Aida Avdić, Emina Karčić-Muračević, Šibila Tabaković, Edina Drpljanin
- 105** **EPIDEMIOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE KONGENITALNE CMV INFEKCIJE U ZE-DO KANTONU**
Orhana Grahić Mujčinović, Vahdeta Prasko, Alma Bolić, Elma Smajlović
- 110** **STATUS POSTVACCINALIS: ANAMNEZA ILI DIJAGNOZA**
Maja Karač
- 114** **TUBERKULOZA U DJEČIJOJ DOBI**
Prasko Vahdeta, Kapidžić - Pepić Edina, Grahić - Mujčinović Orhana, Bolić - Alić Alma
- 118** **PRIMARNA IMUNODEFICIJENCIJA – KADA POSUMNJATI?**
Edina Drpljanin, Aida Avdić, Emina Karčić - Muračević
- 122** **COVID-19 U PRIMARNOJ PEDIJATRIJI. ŠTA SMO RADILI U 2021 GODINI?**
Lejla Čolak-Bašić, Šefika Muslić-Ibranović, Maja Karač, Aida Hodo Brdarević
- 128** **DIJAGNOSTIČKI IZAZOVI U NEONATOLOGIJI – NEKI RIJETKI ODGOVORI NA ČESTO POSTAVLJENA PITANJA**
Lamija Džidić - Hukeljić, Muamera Husika, Jasmina Kadribašić, Amila Alić
- 133** **MORBILI - MOŽEMO LI SPRIJEČITI NASTANAK EPIDEMIJE?**
Šefika Muslić-Ibranović
- 140** **STURGE - WEBER SINDROM - RANA DIJAGNOSTIKA I NJEN ZNAČAJ U PRAĆENJU DALJEG KLINIČKOG TOKA**
Lamija Džidić - Hukeljić, Muamera Husika, Jasmina Kadribašić, Amila Alić
- 140** **INFEKCIJE URINARNOG TRAKTA U DJEČIJOJ DOBI**
Lamija Džidić - Hukeljić, Muamera Husika, Jasmina Kadribašić, Amila Alić

Može se desiti i najboljim doktorima.

Sigurna profesija - Osiguranje karijere od profesionalne pogreške.

uniqa.ba



Sigurna profesija

Zaštita medicinskih i srodnih djelatnosti

Želimo Vas uvesti u svijet zaštite, Vas i Vaše medicinske profesije. Vođeni tom idejom naš cjelokupni program zaštite medicinske profesije objedinili smo pod nazivom UNIQA Sigurna profesija - najbolje rješenje za sve neželjene okolnosti na koje nemate uticaja.

Ugovaranjem osiguranja iz programa UNIQA Sigurna profesija ublažit ćete neželjene finansijske posljedice jer vam UNIQA Osiguranje omogućava da djelujete unaprijed i zaštitite svoju karijeru!

Naš program zaštite sadrži sljedeće:

Postavite sebi već danas pitanja koja će jednog dana svakako doći na red:

- ☑ osiguranje od profesionalne odgovornosti
- ☑ osiguranje pravne zaštite
- ☑ osiguranje finansijskog gubitka

Osiguranje od profesionalne odgovornosti

Osiguravajuće pokriće obuhvata rizike koji mogu nastati tokom obavljanja poslova iz djelokruga osigurane, profesionalne djelatnosti za koju je zdravstveni radnik - osiguranik stručno i znanstveno osposobljen unutar ustanove u kojoj djeluje.

Osiguranje uključuje:

- ☑ troškove odbrane i sudskog postupka
- ☑ isplatu odštetnog zahtjeva
- ☑ pokriće koje vrijedi i u slučaju pružanja prve pomoći na području Europe
- ☑ za osigurane slučajeve nastale tokom jedne godine nadoknađuje se najviše dvostruki iznos ugovorenog osiguranog iznosa (agregatni limit).

Osiguranje pravne zaštite u krivičnom i prekršajnom postupku

Osiguranje pravne zaštite je zaštita od troškova koji nastanu kao posljedica radnji i propusta u obavljanju medicinske djelatnosti kao profesionalne djelatnosti.

Osiguravajuća zaštita obuhvata:

- ☑ odbranu kod krivičnih djela i prekršaja nastalih u obavljanju profesionalne djelatnosti navedene na polisi osiguranja
- ☑ odbranu u disciplinskom postupku kao posljedice krivičnog djela ili prekršaja
- ☑ postupak u slučaju ulaganja pravnih lijekova (žalbeni postupak)
- ☑ troškove odbrane i sudskog postupka do ugovorenog osiguranog iznosa
- ☑ jamčevinu
- ☑ osigurane rizike nastale na području cijele Europe

Osiguranje finansijskih gubitaka

Osiguranje prekida rada kod vlasnika privatnih djelatnosti. Osiguran je finansijski gubitak uzrokovan prekidom rada osigurane djelatnosti ili ordinacije kao posljedice:

- ☑ bolesti osigurane osobe
- ☑ nesretnog slučaja osigurane osobe
- ☑ elementarne nepogode (npr. požar, udar groma, oluja, eksplozija, izljev vode iz vodovodnih cijevi, provalna krađa uključujući i vandalizam)
- ☑ karantene uvedene zbog zaraze ili epidemije.

Posjetite UNIQA web stranicu www.uniqa.ba/sigurna-profesija

i informišite se dodatno o Sigurnoj profesiji. Također, putem Lead box "Želite ponudu?" možete poslati upit za ponudu sukladno Vašem opisu posla i Vašim potrebama.



Originalni članak

KLINIČKA EVALUACIJA RECIDIVIRAJUĆE INFEKCIJE URINARNOG TRAKTA KOJU UZROKUJE ESCHERICHIA COLI U SLUŽBI ZA PORODIČNU MEDICINU

Infekcije urinarnog trakta

Alen Omanović¹, Larisa Gavran², Orhan Lepara³

Sažetak

Cilj Cilj ovog istraživanja je bio da se procijene učestalost, vrste simptoma, incidenca analize urina i biohemijski parametri kod recidivirajućih infekcija urinarnog trakta koje uzrokuje Escherichia coli (E. coli) u ustanovama primarne zdravstvene zaštite.

Metode Presječno retrospektivno istraživanje provedeno je u periodu od 2015-2020. godine među pacijentima koji su imali pozitivnu urinokulturu na E. coli. Uzeli smo zdravstvene kartone četiri tima porodične medicine Doma zdravlja Moštre u Visokom, razmatrali anamnezu, rezultate kliničkog pregleda, analizu urina i biohemijske nalaze pacijenata koji su imali recidivirajuće infekcije.

Rezultati Od ukupno 506 ispitanika, 157 (31,0%) su imali recidivirajuće oboljenje. Recidivirajuće infekcije urinarnog trakta su bile najčešće u dobnoj grupi 31-60 godina u 72 slučaja (45,86%) i bile su statistički značajne ($\chi^2 = 19.962$, $p < 0.001$) u različitim dobnim grupama. Suprapubična bol i pečenje tokom mokrenja su bili statistički značajnije učestali kod infekcija urinarnog trakta koje je uzrokovala E. coli u grupi pacijenata sa recidivom ($p < 0,001$). Sedimentacija eritrocita nakon prvog i drugog sata, vrijednost C-reaktivnog proteina i glukoze su bili statistički značajno viši kod pacijenata sa recidivirajućom bolesti ($p < 0,001$).

Zaključak Klinička procjena recidivirajućih infekcija urinarnog trakta u primarnoj zaštiti treba se temeljiti na simptomatologiji, ciljanoj dijagnostici i na smanjenom korištenju antibiotika, posebno kod pacijenata sa asimptomatskom bakteriurijom.

Ključne riječi: urinarna infekcija, ešerihija, simptomi, analiza urina, primarna zdravstvena zaštita

Autor za korespondenciju:

Alen Omanović

Služba za porodičnu medicinu, Dom zdravlja Visoko

Ul. Šareni Hanovi br. 17

71305 Donje Moštre, Visoko

Bosna i Hercegovina

Telefon: 061/492-211

E-mail adresa: alen-omanovic@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0001-7755-7796

¹Služba za porodičnu medicinu, Dom zdravlja Visoko, Visoko; ²Služba za porodičnu medicinu sa edukacionim centrom, Dom zdravlja Zenica, Zenica; ³Odsjek za fiziologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Uvod

Infekcije urinarnog trakta (UTI) su među najčešćim infekcijama u bolničkoj i vanbolničkoj zdravstvenoj zaštiti. Najčešći rizici za razvoj ovih infekcija su: korištenje urinarnih katetera, uvođenje uroloških instrumenata, hirurški zahvati, zloupotreba antibiotika i higijena (1). Žene češće obolijevaju, posebno kada se radi o infekcijama koje uzrokuje *Escherichia coli* (*E. coli*). Do 50% žena oboli tokom svog života (2). Recidivirajuće infekcije urinarnog trakta se javljaju kod 25% žena tokom 6 mjeseci od akutne epizode infekcije urinarnog trakta i predstavljaju veliki problem (3). Procenat je čak i veći kod žena u menopauzi, posebno onih koje boluju od dijabetesa (4). Pacijenti sa drugim metaboličkim bolestima takođe imaju veću vjerovatnoću da će oboljeti od infekcija urinarnog trakta kao i komplikacija uzrokovanih infekcijama urinarnog trakta (5).

Komplicirana infekcija urinarnog trakta je infekcija koja je udružena sa određenim stanjem, kao što je strukturalna ili funkcionalna abnormalnost genitourinarnog trakta, ili prisustvo neke druge bolesti; to povećava rizik od mnogo ozbiljnijeg ishoda infekcije urinarnog trakta od očekivanog (6).

Tokom rada u primarnoj zdravstvenoj zaštiti susrećemo se sa pacijentima koji se žale na bol u abdomenu, donjem dijelu abdomena tokom mokrenja, učestalo mokrenje ili peckanje tokom mokrenja (7).

Obično se rade laboratorijski testovi, koji na kraju ukazuju na infekciju urinarnog trakta. Nakon propisane terapije i ponovne analize urina, u većini slučajeva ponovo imamo pozitivan nalaz na eritrocite, leukocite i bakterije (8).

U Bosni i Hercegovini ne postoji nacionalni vodič koji navodi kada nam je potrebna urinokultura, tako da koristimo europske smjernice. Kada se radi o komplikovanim i recidivirajućim infekcijama urinarnog trakta, infekcijama višeg dijela urinarnog trakta i kod trudnica, analizira se urinokultura. Snimanje se radi kada sumnjamo na moguće komorbiditete ili ozbiljne posljedice infekcije (9).

Procenat pacijenata kojima se propisuju antibiotici za urinarne infekcije se značajno razlikuje u različitim europskim zemljama i kreće se od 56 do 99% prema ranijim europskim istraživanjima. Razlog za široko rasprostranjeno propisivanje antibiotika vjerovatno je nesigurnost u dijagnostičke testove, ali i razlika u or-

ganizaciji zdravstvenog sistema, pristup lekarima porodične medicine i pridržavanje preporuka o liječenju. Zbog učestalih recidiva infekcija *E. coli*, liječenje je dugotrajno i zahtijeva velike troškove (10).

Cilj ovog istraživanja je da se procijeni broj potvrđenih infekcija *E. Coli* nalazom urinokulture prema starosnoj dobi i domovima zdravlja, učestalost najčešćih simptoma koji se vežu za ponovno obolijevanje, krvni parametri pacijenata sa urinarnom infekcijom koju uzrokuje *E. Coli* u vezi sa ponovnom pojavom bolesti u periodu od 2015. do 2020.

Pacijenti i metode

Pacijenti i izrada studije

U svrhu ovog rada posmatrali smo period od pet godina, od 2015-2020. godine. Uzeli smo zdravstvene kartone žena od četiri tima porodične medicine Doma zdravlja Moštre, Visoko. Svi razmatrani slučajevi su imali najmanje jedan nalaz urinokulture pozitivan na *E. coli* tokom posmatranog perioda. Takođe smo razmatrali slučajeve recidivirajućih infekcija. Osim pozitivnog nalaza urinokulture, takođe smo uzeli anamnezu, rezultate kliničkog pregleda, te analizu urina i biohemijske nalaze. Pacijente sa pozitivnom urinokulturom su pratili lekari porodične medicine tokom antibiotske terapije propisane na osnovu antibiograma sve dok nalaz urinokulture nije bio negativan. Rezultati su analizirani na osnovu spola i starosne dobi.

Metode

Za analizu rezultata radili smo presječno retrospektivno istraživanje provedeno u periodu od 2015-2020. godine među pacijentima koji su imali pozitivnu urinokulturu na *E. Coli*.

Statistička analiza

Rezultati su obrađeni standardnim statističkim metodama upotrebom SPSS kompjuterskog programa za statističku analizu (SPSS - Statistical Package for Social Sciences) verzija 21.0. Rezultati su izraženi kao apsolutni brojevi N i vrijednosti u procentima, kao srednji i interkvartilni raspon (25-75 procenata). Kolmogorov-Smirnov test se koristio da se testira značaj razlike dostupnosti u odnosu na normalnu distribuciju. Obzirom

da varijable nisu pratile normalnu distribuciju, rezultati su analizirani odgovarajućim neparametarskim testom, tj. Mann-Whitney U testom. Za analizu zavisnosti između varijabli kategorije, koristio se Hi-kvadrat test. Vrijednost $p < 0,05$ je uzeta kao statistički značajna.

Rezultati

Od ukupno 506 ispitanika, 91 (18%) pacijent je pripadao timu 1 porodične medicine, 139 (27,5%) timu 2, 103 (20,4%) timu 3, i 173 (34,2%) timu 4 porodične medicine. Od ukupno 506 ispitanika, 164 (32,4%) su bili u dobnoj grupi 0 - 30 godina, 208 (41,1%) u dobnoj grupi 31-60 godina i 134 (26,5%) su imali preko 60 godina.

Od ukupno 506 ispitanika, njih 349 (69,0%) nije imalo recidiv bolesti, dok je preostalih 157 (31,0%) imalo recidiv bolesti.

U dobnoj grupi 0-30, učestalost ponovne pojave bolesti je zabilježena u 30 slučajeva (19.10%), u grupi pacijenata starosti 31-60 72 slučaja (45.86%) i u dobnoj grupi od 60 godina i više 55 slučajeva (35.03%). Utvrđena razlika u učestalosti pojave bolesti zavisno od starosne dobi je bila statistički značajna ($\chi^2 = 19.962$, $p < 0.001$) (Table 1).

Tabela 1. Broj pacijenata sa recidivirajućim infekcijama urinarnog trakta prema starosnoj dobi i timu porodične medicine u periodu 2015-2020

Broj (%) pacijenata sa recidivirajućim infekcijama urinarnog trakta prema starosnoj dobi i timu porodične medicine					
Dob	Tim 1	Tim 2	Tim 3	Tim 4	Ukupno
0-30	8 (25%)	10 (25%)	6 (15%)	6 (13,33%)	30 (19,1%)
31-60	12 (37,5%)	20 (50%)	18 (45%)	22 (48,88%)	72 (45,9%)
> 61	12 (37,5%)	10 (25%)	16 (40%)	17 (37,77%)	55(35%)
Ukupno	32 (100%)	40 (100%)	40 (100%)	45 (100%)	157 (100%)

χ^2 test=9,754; $p=0,136$

Tabela 2 pokazuje rezultate učestalosti simptoma infekcije urinarnog trakta uzrokovane E. coli u vezi sa ponovnom pojavom bolesti. Suprapubična bol i pečenje tokom mokrenja su imali statistički značajniju veću učestalost kod urinarnih infekcija uzrokovanih E. Coli u grupi pacijenata sa recidivom bolesti u odnosu na

pacijente bez recidiva bolesti ($p < 0.001$). Nespecifična abdominalna bol je bila značajno prisutnija u grupi pacijenata bez recidiva bolesti u odnosu na pacijente sa recidivom bolesti ($p < 0.001$). Razlika u učestalosti povišene temperature i mučnine nije bila značajna između grupa ispitanika ($p = 0.844$; $p = 0.565$).

Tabela 2. Učestalost simptoma infekcija urinarnog trakta koje uzrokuje E. Coli u vezi sa ponovnom pojavom bolesti

Simptomi	Recidiv (n=157)	Bez recidiva (n=349)	p
Nespecifična abdominalna bol	28 (17,8%)	116(33,23%)	<0.001
Suprapubična bol	107 (68,15%)	158 (45,27%)	<0.001
Dizurija	110 (70,06%)	183 (52,43%)	<0.001
Povišena temperatura	49 (31,21%)	112 (32,09%)	0.844
Mučnina	49 (31,21%)	118 (33,81%)	0.565
Često mokrenje	116(73,88%)	199 (57,02%)	<0.001
Osjećaj pečenja tokom mokrenja	138 (87,89%)	271(77,65%)	0.007

Sedimentacija eritrocita nakon prvog i drugog sata, vrijednost C-reaktivnog proteina, nivoa glukoze su statistički značajno viši kod pacijenata sa recidivom bolesti, u odnosu na pacijente bez recidiva ($p < 0.001$). Broj leukocita i koncentracija mokraćne kiseline nije se značajno razlikovala između ispitanih grupa ($p = 0.329$; $p = 0.947$) (Tabela 3).

Tabela 3. Krvni parametri pacijenata sa infekcijom urinarnog trakta koju uzrokuje E.Coli u vezi sa ponovnom pojavom bolesti

Varijabla	Recidiv (n=157)	Bez recidiva (n=349)	p
ESR (mm/h)	30 (18.0-48.0)	20.0 (16.0-28.0)	<0.001
ESR (mm/2h)	62.0 (42.0-82.5)	42 (32.0-58.0)	<0.001
Leukociti (x10 ⁹ /L)	6.2 (5.5-8.0)	6.0 (5.1-7.45)	0.329
CRP (mg/dL)	8.5 (3.0-28.0)	5.0 (2.75-9.0)	<0.001
Glukoza (mmol/L)	6.0 (5.0-14.0)	5.0 (4.0-6.85)	<0.001
Urična kiselina (μmol/L)	312.0(280.0-340.0)	312.0 (220.5-415.6)	0.947

ESR- sedimentacija eritrocita; WBC – leukociti, CRP – C-reaktivni protein

Tabela 4. pokazuje rezultate analize urina kod infekcije urinarnog trakta uzrokovane E.Coli u vezi sa recidivom bolesti. Statistički značajna razlika je utvrđena u učestalosti zamućenosti urina, prisustva bakterija, leukocita i epitela u urinu kod pacijenata sa i bez recidiva bolesti ($p < 0.001$). pH urina, specifična gustina urina, prisustvo natrija u urinu nisu se značajno razlikovali između ispitanih grupa ($p = 0.335$, $p = 0.592$; $p = 0.057$).

Tabela 4. Urinarni parametri pacijenata sa infekcijom urinarnog trakta koju uzrokuje E.Coli u vezi sa ponovnom pojavom bolesti

Varijabla	Recidiv	Bez recidiva	p
pH urina	5.0 (5.0-5.0)	5.0 (5.0-6.0)	0.335
Specifična gustina	1020.0 (1015.0-1025.0)	1020.0 (1015.0-1025.0)	0.592
Zamućen urin	124 (78.98%)	203 (58.16%)	<0.001
Bakterije u urinu (malo/mnogo/masa)	11 (7.0%) / 51 (32.48%) / 95 (60.51%)	50 (14.32%) / 177 (50.71%) / 122 (34.95%)	<0.001
Leukociti u urinu (malo/mnogo/masa)	22 (14.01%) / 99 (63.05%) / 36 (22.93%)	81 (23.205) / 250 (71.63%) / 18 (5.15%)	<0.001
Epitel u urinu (malo/mnogo/masa)	30 (19.10%) / 96 (61.14%) / 31 (19.74%)	95 (27.22%) / 241 (69.05%) / 13 (3.72%)	<0.001
Sol u urinu (malo/mnogo)	44 (32.11%) / 93 (67.88%)	117 (41.76%) / 163 (58.21%)	0.057

Diskusija

Prema Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu za 2018. godinu, broj pacijenata sa dijagnozom N30-N39 je bio 20.684 (11). Konkretnije, prema Zdravstveno-statističkom godišnjaku Srbije za 2018. godinu, u zdravstvenoj zaštiti na primarnom nivou, stopa infekcija urinarnog trakta (N30-N39) na 1000 stanovnika je bila 113,41. Nadalje, prema istom izvoru, u službi za primarnu zdravstvenu zaštitu žena, stopa pacijenata registrovanih kao N30-N39 je bila 121,04 na hiljadu žena (12). Prema Zdravstveno-statističkom godišnjaku Federacije Bosne i Hercegovine (FBiH) za 2018. godinu, broj pacijenata registrovanih kao N30 u primarnoj zdravstvenoj zaštiti je bio 7.048, a stopa na 10.000 stanovnika je bila 48. Na području Zeničko-dobojskog kantona (Ze-Do kanton), prema statističkim podacima Službe za zdravlje žena, broj pacijentica evidentiranih kao N30 je bio 1.638, a stopa na 10.000 je bila 55 (13). Na osnovu ovih podataka, možemo vidjeti da su infekcije urinarnog trakta češće kod žena. Upoređujući podatke susjednih zemalja sa podacima za FBiH, možemo vidjeti da je stopa dijagnostičiranih infekcija urinarnog trakta približno jednako visoka.

Slično retrospektivno istraživanje je urađeno u Bakteriološkoj laboratoriji "Centro Diagnostico Italiano" (CDI) sa sjedištem u Milanu, na uzorcima urina pacijenata iz sjeverne Italije. Od ukupno 61.273 nalaza urinokulture, 13.820 (22,6%) su bili pozitivni na bakterijsku infekciju. I ovdje je takođe, slično kao i u našem istraživanju, najčešći patogen bio *Escherichia coli* (67,6%). U toj studiji je 58% ispitanika imalo 60 godina ili više, za razliku od naše studije gdje smo imali 26,5% ispitanika u dobi od 60 godina i više, što pokazuje da u našem Domu zdravlja imamo mlađe ispitanike sa infekcijom urinarnog trakta (14).

U našoj studiji, od 506 ispitanika, 157 (31,0%) je imalo više od jedne epizode infekcije urinarnog trakta. To je u skladu sa studijom koju je Ipsos MORI proveo u Engleskoj 2014. godine, gdje se navodi da su od svih ispitanih žena, 892 (37%) navele da su imale bar jednu infekciju urinarnog trakta tokom života, a 29% ispitanica su imale više od jedne epizode (15). Jedna studija provedena u Kolumbiji 2015. godine, pokazala je čak i višu prevalencu recidivirajućih infekcija urinarnog trakta od 54,2% (16).

Studija iz 2002. godine u kojoj su autori pretraživali radove u MEDLINE bazi objavljene u periodu od 1966. do 2001. godine, četiri simptoma značajno povećava-

ju vjerovatnoću za infekciju urinarnog trakta: dizurija, učestalost, hematurija i suprapubična bol (17). 'Dijagnoza infekcije urinarnog trakta', sistemski prikaz iz 2010. godine urađen u Njemačkoj, takođe navodi da se dijagnoza infekcije urinarnog trakta u biti temelji na istoriji bolesti. Konkretni podaci iz istorije bolesti koji ukazuju na infekciju urinarnog trakta su: dizurija, polakizurija, nikturija, prisustvo ili povećana inkontinencija, makrohaturija, suprapubična bol, neugodan miris, zamućen urin i ranije infekcije urinarnog trakta (18). U skladu s tim, 73,88% naših ispitanika je kao simptom imalo učestalo mokrenje, 70,06% je imalo dizuriju, a 68,15% suprapubičnu bol.

Kao što je navedeno u kliničkom prikazu objavljenom 2014. godine „Infekcije urinarnog trakta kod starijih žena“, postavljanje dijagnoze simptomatskih infekcija urinarnog trakta kod starijih žena zahtijeva pažljivu kliničku evaluaciju sa mogućim laboratorijskim nalazima analize urina i urinokulture (19). Jedno istraživanje koje je proveo Odjel za mikrobiologiju Medicinskog fakulteta CSM Medical University, Lucknow, u periodu od januara 2010. do maja 2011. pokazalo je da piurija bila prisutna u značajnoj mjeri kod 93,75% (120/128) pozitivnih uzoraka, što je slično procentu od 86% slučajeva sa značajnom piurijom u našem istraživanju (20). Međutim, važno je napomenuti da se granični nalaz leukocita od 6–10 ćelija/mL može odraziti na hidraciju pacijenta. Na primjer, pacijenti sa oligurijom ili anurijom (dijaliza) obično imaju određeni stepen piurije. Ako se više infekcija urinarnog trakta definiše samo po leukocitima više od 3 po vidnom polju, onda prekomjerno liječenje može biti i do 44% (21).

U poređenju sa drugim studijama, naše je istraživanje pokazalo da je najveći procenat pacijenata starosne dobi od 30 do 60 godina, što je radno sposobno stanovništvo, i da je zbog toga često potrebno odsustvo s posla.

Na osnovu simptomatologije i ciljane dijagnostike koja se koristi za dokazivanje infekcije *E. Coli*, period liječenja bi bio ubrzan, a samo liječenje bi bilo efikasnije, tako da bi broj dana odsustva sa posla bio smanjen. Troškovi se mogu smanjiti izbjegavanjem nepotrebnih dijagnostičkih testova kao i troškovi liječenja. Ciljana dijagnostika i terapija bi smanjili učestalu upotrebu antibiotika, koji se u nekim slučajevima uzimaju dugo kako bi se liječila uporna infekcija. Smanjenjem upotrebe antibiotika bi takođe imalo pozitivan uticaj na sve veću incidencu rezistencije na antibiotike. Drugi značajan nedostatak u dijagnostici i liječenju infekcije *E. Coli* je nepostojanje kliničkog puta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (22).

Reference

1. Pavić S, Andrić A, Antić M, Jovanović M, Novković A, Pavić A. Etiologija, epidemiološki i klinički parametri infekcija urinarnog trakta kod bolesnika sa Diabetes mellitusom. *Medicinski glasnik* 2018; 135-40.
2. Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Climacteric* 2019; 22 (3):242-49.
3. Ejrnæs K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull* 2011; 58(4).
4. Gorter KJ, Hak E, Zuithoff NPA, Hoepelman AIM, Rutten GEHM. Risk of recurrent acute lower urinary tract infections and prescription pattern of antibiotics in women with and without diabetes in primary care. *Family Practice* 2010; 27(4):379-85.
5. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr* 2016 ;4(5).
6. Tan CW, Chlebicki MP. Urinary tract infections in adults. *Singapore Med J* 2016; 57(9):485-90.
7. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Schmiemann G, Wagenlehner F. Uncomplicated Bacterial Community-Acquired Urinary Tract Infection in Adults. *DtschArztebl Int* 2017; 114(50):866-73.
8. Meister L, Morley EJ, Scheer D, Sinert R. History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female urinary tract infection. *AcadEmerg Med* 2013; 20(7):631-45.
9. Long B, Koyfman A. The Emergency Department Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection. *Emerg Med Clin North Am* 2018; 36(4):685-710.
10. KornfältIsberg H, Melander E, Hedin K et al. Uncomplicated urinary tract infections in Swedish primary care; etiology, resistance and treatment. *BMC Infect Dis* 2019; 155.
11. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis 2018. <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2018/> (16. January 2021).
12. Institut za javno zdravlje Srbije 'Dr. Milan Jovanović Batut'. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2018. <http://www.batut.org.rs/index.php?content=77> (16. January 2021).
13. Zavod za javno zdravstvo FBiH. Zdravstveno-statistički godišnjak Federacije BiH 2018. <https://www.zzjzfbih.ba/statisticki-godisnjaci/> (16. January 2021).
14. Grazioli V, Mattina R, Leuci AI, Cocuzza CE. Gender and Age-Dependent Etiology of Community-Acquired Urinary Tract Infections. *The Scientific World Journal* 2012; 6.
15. Butler CC, Hawking MKD, Quigley A, McNulty CAM. Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. *British Journal of General Practice* 2015; 65(639).
16. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol* 2019;11.
17. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002; 287(20):2701-10.
18. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(21):361-67.
19. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA* 2014;311(8):844-54.
20. Mishra B, Srivastav S, Singh K, Pandey A, Agarwal J. Symptom-based diagnosis of urinary tract infection in women: are we over-prescribing antibiotics? *International Journal of Clinical Practice* 2012; 66(5):493-98.
21. Schulz L, Hoffman RJ, Pothof J, Fox B. Top Ten Myths Regarding the Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infections. *J Emerg Med* 2016; 51(1):25-30.
22. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, Malossini G, Boddi V, Bartoletti R. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: To treat or not to treat? *Clin Infect Dis* 2012; 55(6):771-7.

Originalni članak

ZNAČAJ IMUNOBLOT DETEKCIJE SPECIFIČNOG IgE I IgU U DIJAGNOSTIKOVANJU INHALATORNIH ALERGIJA: PRESJEČNA STUDIJA

Dijagnostika inhalatornih alergena

Vojić Semina¹, Šegalo Sabina¹, Čano Dedić Lejla¹, Begagić Emir²

Sažetak

Cilj Evaluirati ulogu i značaj imunoblot tehnike u rutinskoj dijagnostici respiratornih alergija.

Materijal i metode Istraživanje je obuhvatilo 62 učesnika koji su pod sumnjom na respiratorne alergijske bolesti bili testirani na specifične inhalealne alergene (20I i 30I). Kriterijum za uključivanje u studiju ispitanika jeste da je ispitanik upućen uz suspekciju na respiratornu alergijsku bolest. Laboratorijska dijagnostika inhalatornih alergija sprovedena enzimskim imunotestom za kvantitativno mjerenje alergena specifičnog IgE u serumu.

Rezultati istraživanja Od 62 ispitanika 60% su činile žene, a 40% muškarci, što odgovara distribuciji suspektih alergijskih oboljenja. Rezultati istraživanja pokazuju da od respiratornih alergijskih oboljenja oboljevaju odrasle osobe ženskog spola. Najveći broj uzorkovanja i analiza je urađen u mjesecu martu, aprilu i maju čime je potvrđena sezonalnost. U više od 96% ispitanika je potvrđen povišen titar specifičnog IgE barem na jedan ispitivani inhalatorni alergen.

Zaključak Imunoblot tehnika je pouzdana metoda za određivanje titra specifičnog IgE kod sezonskih respiratornih alergija.

Ključne riječi: imunoblot, respiratorne alergije, inhalatorni alergeni

Autor za korespondenciju:

Vojić Semina

Odsjek za laboratorijske tehnologije,

Fakultet zdravstvenih studija Univerziteta u Sarajevu

Stjepana Tomića 1, 71000 Sarajevo,

Bosna i Hercegovina

e-mail: seminavojic5@outlook.com

¹Odsjek laboratorijskih tehnologija, Fakultet zdravstvenih studija, Univerzitet u Sarajevu; ²Odsjek opće medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Zenici, 72000 Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Alergijske bolesti, posebno rinokonjunktivitis, astma i dermatitis su u kontinuiranom porastu, ali etiološki uzroci još nisu u potpunosti identificirani i otklonjeni. Ovaj tip oboljenja karakterizira dugotrajan tok i slijed manifestacija. U početnoj fazi dolazi do senzibilizacije organizma, a zatim ispoljavanja simptoma koji se javljaju u određenom periodu života, mogu trajati godinama i imati tendenciju spontane remisije sa starenjem. Alergijske bolesti zahtijevaju kompleksnu medicinsku njegu, troškovi liječenja su u stalnom porastu i značajno narušavaju kvalitet života, smanjuju radnu sposobnost i veliki su zdravstveni i socioekonomski teret za pojedinca i društvo (1). Kumulativna prevalencija alergijskih oboljenja u djetinjstvu je 25-30%, prevalencija astme 7-10%, rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa 15-20% (2). Pojedini autori navode da svaka četvrta osoba na svijetu boluje od neke vrste alergije (3, 4).

U posljednjoj polovini XX vijeka, a posebno proteklih 20 godina, zabilježen je porast alergijskih bolesti u cijelom svijetu. Zdravstvena nauka ne može objasniti razloge ovakvog epidemiološkog trenda, iako su prepoznati određeni faktori koji imaju direktan utjecaj. Promjene u okruženju dijelom su odgovorne za novonastalu situaciju. Civilizacijski napredak i zapadnjački način života donijeli su promjene u higijenskim navikama cjelokupnog stanovništva, što je rezultiralo smanjenom izloženosti bakterijskim supstancama, kao što su endotoksini, odnosno superantigeni i općenito imunostimulirajuće bakterijske dezoksiribonukleinske (DNK) sekvence (5). Prema istraživanjima koja se bave *higijenskom hipotezom*, djeca u gradskom okruženju nemaju kontakt sa domaćim životinjama, a broj članova u porodici se progresivno smanjuje, što se smatra faktorima rizika za nastanak alergija. Savremeni način života smanjio je i izloženost parazitima, koji mogu imati značajnu ulogu u nastanku i razvoju alergija (6).

Termin *alergija* se prvi put spominje 1906. godine kao *specifično izmijenjena reakcija organizma* (7). Definira se kao burna nekontrolisana reakcija imunološkog sistema organizma potaknuta različitim antigenima ili alergenima iz okoline. Alergijske bolesti obuhvataju alergijska oboljenja respiratornog sistema (alergijski rinitis i astma), alergijski konjunktivitis, alergijska oboljenja kože, alergije na hranu, i lijekove. Unatoč razlikama u intenzitetu i strukturi alergija u različitim zemljama, incidencija

i prevalencija alergijskih bolesti pokazuju trend porasta posljednjih decenija. Najveći teret ovog povećanja odnosi se na pojava alergijskih oboljenja kod djece (8).

Respiratorne alergije su uzrokovane alergenima. Alergeni se definišu kao proteini ili hemijske supstance vezane za proteine koje uzrokuju trenutne reakcije preosetljivosti. Tipični alergeni su polenovi produkti, kućne grinje, životinjski epitel, hrana i hemijske supstance kao što su antibiotici (penicilin). Postoje dvije važne karakteristike alergena. Prvo, pojedinci su više puta izloženi alergenima i drugo, za razliku od mikroorganizama, alergeni općenito ne stimuliraju urođene imunološke odgovore u kojima makrofagi i dendritične ćelije oslobađaju citokine neophodne za razvoj Th ćelija (9, 10). Zajedničke karakteristike najčešćih alergena su niska do srednja molekularna težina (5-70 kD), stabilnost, glikozilacija i visoka rastvorljivost u tjelesnim tekućinama. Na primjer, anafilaktički odgovori na hranu uzrokovani su visoko glikoziliranim malim proteinima (11).

Materijal i metode

Dizajn studije i ispitanici

Presječna, nerandomizirana, deskriptivno-analitička studija obuhvatila je 62 ispitanika, upućena od strane ljekara na laboratorijsko testiranje. Kroz informacijski sistem zdravstvene ustanove su prikupljeni podaci o osnovnim karakteristikama ispitanika i rezultatima laboratorijskih analiza za navedeni period. Lični podaci ispitanika su zaštićeni u skladu sa principima Helsinške deklaracije i tretirani su kao povjerljivi. Kriterijumi za uključivanje ispitanika u istraživanje su: 1. da kod ispitanika postoji suspektna respiratorna alergijska bolest; 2. da je laboratorijsko testiranje u determinisanom vremenu intervalu provedeno na zahtjev ljekara, 3. potpuni sociodemografski podaci i saglasnost za provođenje testiranja.

Cilj istraživanja je evaluirati ulogu imunoblot tehnike u dijagnostikovanju respiratornih alergija, te utvrditi spolnu i dobnu distribuciju sa posebnim osvrtom na sezonalnost respiratornih alergija.

Radna pretpostavka istraživanja podrazumijeva da je detekcija specifičnog imunoglobulina E imunoblot tehnikom korisna je u praćenju odgovora na alergen kod sezonskih inhalatornih alergija.

Metode

Kao uzorak u istraživanju, korišteni su serumi ispitanika dobiveni u skladu sa pravilima Dobre laboratorijske prakse. Do laboratorijske analize, serumi su prema uputstvu proizvođača pohranjeni na temperaturi 2-8°C, a kod dužeg vremenskog perioda do analize na -20°C. Lipemični serumi su isključeni iz istraživanja, zbog mogućnosti analitičkih grešaka.

Laboratorijska dijagnostika inhalatornih alergija sprovedena je enzimskim imunotestom za kvantitativno mjerenje alergena specifičnog IgE u serumu. Proizvođač korištenog Polycheck skrining multiparametrijskog testa je BioCheck, Njemačka. Relevantni alergeni su posebno obloženi u linijama, kao i kalibratori na nosaču koji je fiksiran u otvoru Polycheck kasete. Tokom inkubacije pacijentovog seruma, alergena specifičan IgE se vezuje za odgovarajuće alergene. Nevezane komponente seruma uklanjaju se ispiranjem. Anti IgE antitijela obilježena monoklonskim ligandom vezuju se za IgE vezan za alergen. Nevezana antitijela se uklanjaju ispiranjem. Enzimski označeni antiligandi se vezuju za imune komplekse, a višak enzimskog konjugata se uklanja ispiranjem. Dodaje se otopina supstrata i specifično vezani enzimi pretvaraju bezbojni supstrat u tamni talog. Intenzitet boje linija proporcionalan je koncentraciji IgE specifičnog za alergen u serumu pacijenta. Uz pomoć Biocheck softvera za snimanje i skenera, Polycheck kasete se interpretiraju. Svaki pojedinačni alergen je identificiran i prema krivulji kalibratora prisutnoj u svakoj kaseti, kvantificirana je koncentracija pojedinačnog IgE specifičnog za alergen.

U istraživanju su korišteni paneli za inhalatorne alergene 20-I i 30-I, a za jedan uzorak je u prosjeku odvojeno vrijeme od 4 sata. Interpretacija rezultata je sprovedena u skladu sa uputstvom proizvođača.

Statistička analiza podataka

Nakon provedenog istraživanja, prikupljeni podaci su unijeti u elektronsku bazu podataka kreiranu u programu Microsoft Office Excel 2016. Za statističku obradu korišten je program IBM SPSS v.26.0 (eng. *Statistical Package for the Social Sciences*, verzija 26.0). Za analizu rezultata korišteni su testovi deskriptivne statistike, određena je frekventnost i distribucija uzorka, χ^2 test, Crosstable analiza i ROC analiza (eng. *receiver operating characteristic curve*). Za potrebe vizualizacije podataka u vidu grafika i histograma, korišten su isti programi, te platforma za violinske plotove BoxPlotR.

Prilikom određivanja dobne distribucije ispitanika, varijable su rekodirane u dobne kategorije po desetljećima. Kao definisane varijable istraživanja korišteni su dob, spol, godina i mjesec sprovedene analize krvi, dok su pojedinačni alergeni predstavljali zasebne varijable.

Rezultati

Demografske karakteristike ispitanika

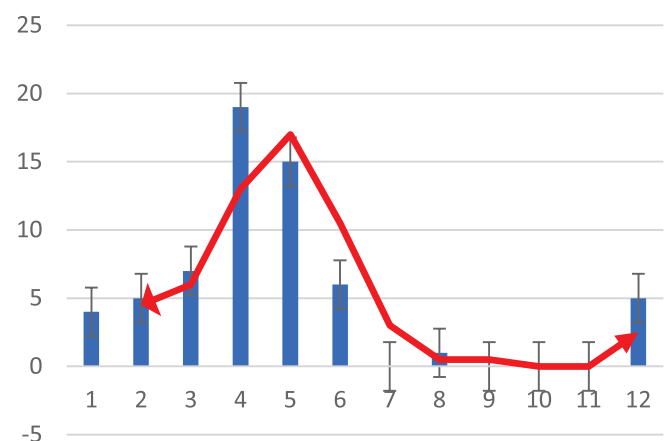
Od ukupnog broja ispitanika uključenih u istraživanje (n=62), 40,3% (n=25) je muškog, a 59,7% (n=37) ženskog spola. Više od trećine ispitanika (35,5%) pripadalo je dobnoj skupini od 21 do 30 godina života. Približno po petinu uzroka činili su ispitanici dobne skupine od 31 do 40 godina (22,6%) i do 10 (17,7%) godina starosti. Najniža zastupljenost utvrđena je u skupini od 41 do 50 godina života sa zastupljenošću od 6,5%. U ukupnom uzorku, prosječna starosna dob ispitanika iznosila je 27,4 godina. Najmlađi ispitanik imao je 3, a najstariji 59 godina (tabela 1).

Tabela 1. Demografske karakteristike ispitanika

Dobne kategorije	f	%	Min	Max	Mean	SD
0 - 10	11	17.7				
11 - 20	6	9.7				
21 - 30	22	35.5	3	59	27.40	14.723
31 - 40	14	22.6				
41 - 50	4	6.5				
51 - 60	5	8.1				

Vremenske determinante uzorkovanja

Veći procenat (67,7%) uzoraka je uzorkovan i analiziran u 2022. godini, u odnosu na 2021. godinu (32,3%). Najveći broj testiranja je urađen u mjesecu aprilu, čak 30,6% od ukupnog broja ispitanika. Zatim slijedi maj sa 24,2%, mart sa 11,3% i juni sa 9,7%. Na grafikonu 1 prikazana je linija trenda sa pikom iznad vrijednosti 4 i 5, što označava mjesec april i maj u kalendarskoj godini.



Grafikon 1. Frekventnost testiranja u odnosu na mjesec u godini

Određivanje specifičnog IgE na polenske alergene u ispitivanom uzorku

Imunoblot metodom moguće je testiranje prisustva specifičnih IgE antitijela na 19 polenskih alergena. U ukupnom uzorku, na polene lijeske, hrasta, raži i bokvice testirani su svi ispitanici (100%), a zatim slijede polen breze, livadske mačice i divljeg pelina. Čak 80,6% ispitanika nije testirano na polen johe. Sa zastupljenošću od 16,1%, ispitanici nisu testirani na polene masline, zobi, livadarke, pšenice, ježevce, zubače, kvinoje, vrijeska i ambrozije.

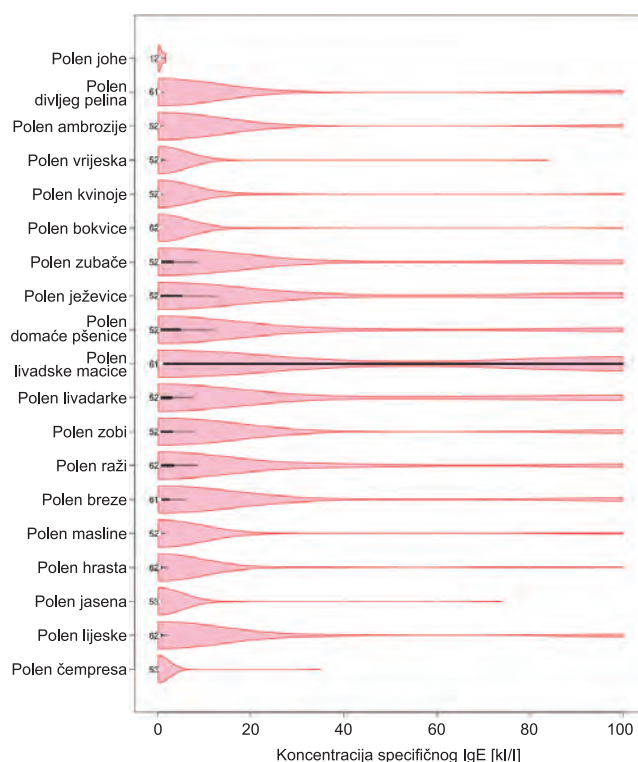
Visoku procentualnu zastupljenost u ispitivanom uzorku su imale detekcije za polen raži (11,3%). Procentualno najmanju zastupljenost u ovoj kategoriji su imali polen čempresa, zobi, livadarke, livadske mačice, bokvice, i kvinoje (1,6%). Između ove dvije krajnje procentualne vrijednosti, detektovan je i polen lijeske (4,8%), pšenice (4,8%), hrasta (3,2%) i breze (3,2%).

Veoma visok titar antitijela je determinisan za specifične IgE na polene livadarke i ježevce, sa procentualnom zastupljenošću od 9,7% ukupnog ispitivanog uzorka. Manja procentualna zastupljenost se odnosi na detekciju specifičnog IgE za polen hrasta, masline, breze, raži, zubače i vrijeska.

Ekstremno visok titar antitijela je pristan za pojedine alergene, gdje je zabilježena vrijednost specifičnog titra imunoglobulina IgE >100. Čak 30,6% ispitanika imaju ekstremnu alergijsku reakciju na polen livadske mačice. Visokih 11,3% od ukupnog uzorka ima ekstremno visok titar antitijela na polen breze i ježevce. Desetina ispitanika ima ekstremno visoke vrijednosti titra antitijela specifičnog IgE na polen raži, zobi, livadarke, pšenice i zubače. Kod 8,1% ispitanika su determinisane ekstremne vrijednosti na polen lijeske i divljeg pelina, dok je kod 6,5% ispitanika ova vrijednost titra antitijela prikazana za polen ambrozije. Manja procentualna zastupljenost se odnosi na titar za polen hrasta, masline, bokvice i kvinoje.

Najmanji broj ispitanika (N=12) je testiran na polen johe, dok su u 100% udjelu testirani na polen bokvice, hrasta, raži i lijeske (N=62). Povećanje dijametra violinskog plota se uočava kod polena livadske mačice. Pored livadske mačice, lijevi krak violinskog plota je prisutan kod gotovo svih alergena, osim johe, vrijeska, jasena i čempresa, što ukazuje da nisu zabilježene ekstremno visoke vrijednosti titra antitijela za ove alergene.

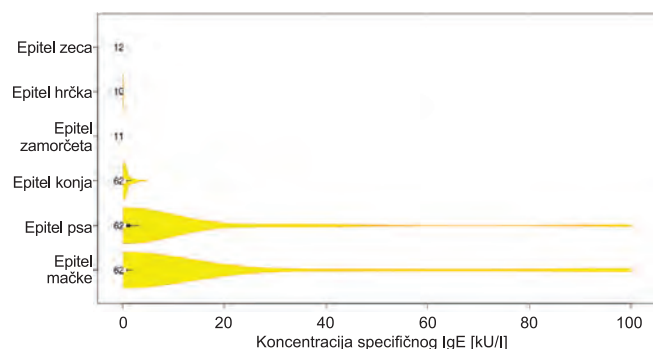
Specifični titar IgE antitijela je određen za epitel mačke, psa, hrčka, zeca, zamorčeta i konja. Titar sIgE antitijela na epitel hrčka je najrjeđe ispitivan u ukupnom uzorku



Grafikon 2. Distribucija specifičnih IgE antitijela na inhalatorne polenske alergene

(83,9%), a zatim slijede epitel zamorca i zeca (82,3% i 80,6%). Suprotno navedenom, za sve ispitanike (100%) je urađen titar sIgE antitijela na epitel mačke, psa i konja. Titar antitijela sIgE za epitel mačke nije pronađen kod ukupno 53,8% ispitivanog uzorka. Veoma slab titar je bio zastupljen u procentu od 12,9%, slab titar u procentu od 19,4%. Visok i veoma visok titar sIgE antitijela je zastupljen sa 3,2%, dok je ekstremno visok titar detektovan kod 6,5% ispitanika u ukupnom uzorku. Kod približno polovine ispitanika (51,6%) nije detektovan titar sIgE antitijela na epitel psa. Veoma slab titar antitijela je zastupljen kod 14,5% ispitivanog uzorka, a slab kod 19,4% ispitanika. Jasan i visok titar antitijela je zastupljen podjednako (6,5%), dok ekstremni visok titar antitijela ima procentualnu zastupljenost od 3,2%. Titar antitijela na epitel konja je negativan kod više od polovine uzorka (58%). Veoma slab titar ima procentualnu zastupljenost od 12,9%, a slab 25,8%. Kada je u pitanju jasna koncentracija titra antitijela za epitel konja, ona je zastupljena u 3,2%. U ispitivanom uzorku nisu detektovane visoke, veoma visoke i ekstremno visoke koncentracije titra specifičnog IgE za epitel konja. Također nisu utvrđene značajne koncentracije titra sIgE antitijela za epitel hrčka, zeca i zamorčeta. Na grafikonu 3 uočljive su visoke koncentracije IgE za ispitivanu varijablu epitela mačke i psa. Vizualizacija vrijednosti sIgE je ograničena za epitel

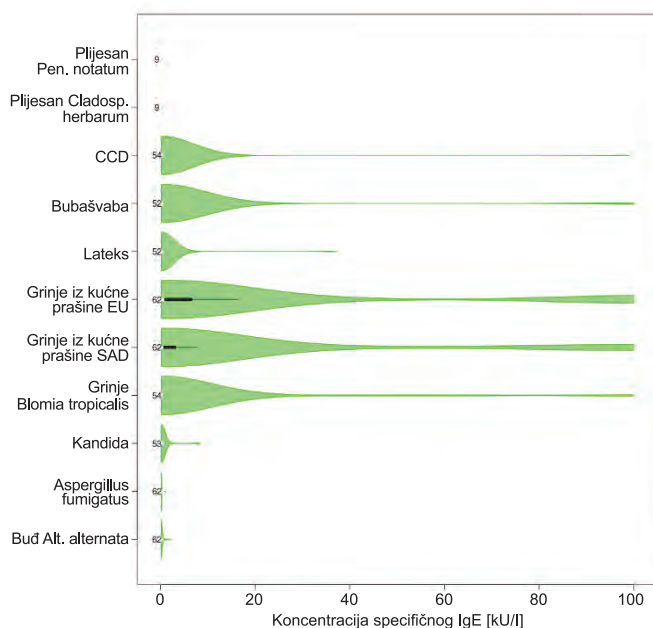
zeca, hrčka i zamorčeta zbog manjeg broja testiranja na spomenute alergene.



Grafikon 3. Distribucija specifičnih IgE antitijela na inhalatorne životinjske alergene

Ekstremne vrijednosti titra antitijela su pronađene za grinje sa područja EU (16,1%), grinje sa područja SAD-a (11,3%), alergeni za bubašvabu i grinje *blomia tropicalis* kod 3,2% ispitanika. Veoma visok titar antitijela je uočen za *blomia tropicalis* (1,6%), grinje sa područja SAD-a (4,8%) i kod unakrsne reakcije ugljenih hidrata – CCD (1,6%). S druge strane, visok titar antitijela se pronalazi za *blomia tropicalis* grinje u procentu od 1,6%, grinje sa područja SAD-a 6,5%, grinje sa područja EU 4,8%, lateks 1,6%. Jasan titar antitijela je otkriven za kandidu (3,2%), *blomia tropicalis* grinje (4,8%), grinje sa područja SAD-a (1,6%), grinje sa područja EU (9,7%), te lateks, bubašvabe i CCD (1,6%).

Na grafikonu 4 se uočava da su grinje sa područja Europe i SAD-a najzastupljeniji alergeni kada je u pitanju ova skupina alergena.



Grafikon 4. Distribucija specifičnih IgE antitijela na ostale inhalatorne alergene

Pojavnost respiratornih alergija u ispitivanom uzorku

Smatra se da je osoba alergična, ukoliko je detektovana povišenost titra antitijela iznad referentne vrijednosti barem jednog alergena. Prema rezultatima istraživanja prikazanim u tabeli 2, kod 96,8% ispitanika je imunoblot metodom potvrđena sumnja na alergiju.

Većina ispitanika sa potvrđenom alergijom je ženskog spola (58,3%), u odnosu na 41,7% ispitanika muškog (tabela 2). U ukupnom uzorku kod 60 ispitanika je potvrđeno prisustvo specifičnih IgG antitijela. U najvećem procentu prisustvo je utvrđeno u dobnoj skupini od 21 - 30 godina (35,5%), a zatim slijede dobna skupina 31 - 40 godina sa zastupljenošću od 21% i skupina do 10 godina starosti sa učestalošću 16,1%. Najniža zastupljenost ispitanika sa potvrđenom alergijom je u skupini 51 - 60 godine (8,1%). Postojanje statističke signifikantnosti u distribuciji ispitanika sa alergijom u odnosu na dobne ($p = 0.679$) i spolne ($p = 0.237$) skupine nije utvrđeno.

Tabela 2. Evaluacija dobni i spolnih razlika ispitanika sa alergijama

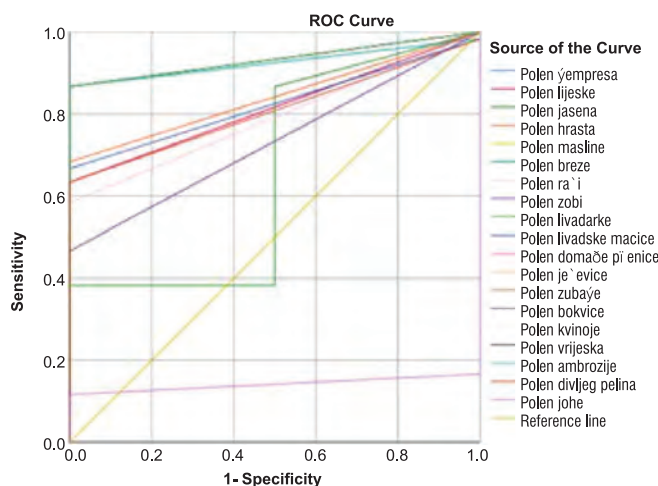
Varijabla			Alergija		χ^2	p
			Da	Ne		
Dob	0-10	N	10	1	3.134	0.679
		%	16.1	1.6		
	11-20	N	6	0		
		%	9.7	0.0		
	21-30	N	22	0		
		%	35.5	0.0		
	31-40	N	13	1		
		%	21.0	1.6		
	41-50	N	4	0		
		%	6.5	0.0		
	51-60	N	5	0		
		%	8.1	0.0		
	Ukupno	N	60	2		
		%	96.8	3.2		
Spol	M	N	25	35	1.396	0.237
		%	41.7	58.3		
	Ž	N	2	0		
		%	3.2	0.0		

Utvrđivanje korisnosti imunoblot tehnike u praćenju sezonskih alergija

Posmatrajući distribuciju uzorka po mjesecima uočava se da je u mjesecu januaru 6,7% učesnika iz ispitivanog uzorka uradilo alergo test imunoblot tehnikom, kojom je potvrđeno da su svi pacijenti koji su pod sumnjom došli na testiranje pozitivni (100%). U februaru je urađena analiza 8,3% ispitanika, pri čemu je potvrđeno da svi ispitivani pacijenti imaju alergiju. Mart je također praćen sa potvrdom svih dijagnoza, a procentualni udio

ispitanika je iznosio 11,7%. U mjesecu aprilu je testirano 37,1% ispitanika, a kod svih je potvrđena sumnja na respiratornu alergijsku bolest. U mjesecu maju se primjećuje da je broj pozitivnih ispitanika 21%. U januaru i augustu je proveden manji broj testiranja. Podaci ukazuju da je većina testiranja provedena u očekivanom sezonskom periodu, te da je u periodu od marta do juna testirano 75,8% ispitanika, od kojih je 72,6% imalo pozitivne rezultate na barem jedan od alergena.

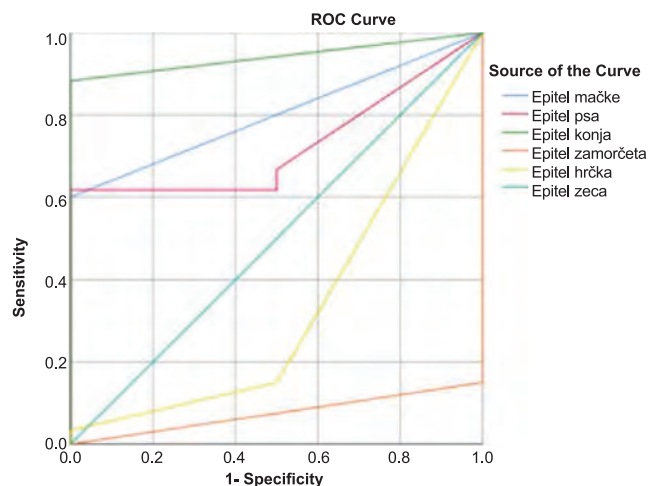
Pored navedene analize distribucije pozitivnih ispitanika na alergije, urađena je *receiver operating characteristic* analiza (ROC) za pojedinačne skupine alergena. Na grafikonu 5, prikazana je ROC krivulja za ispitivane inhalatorne alergene, koja pokazuje senzitivnost i specifičnost testa. Referentna vrijednost na grafikonu je prikazana žutom dijagonalnom linijom koja povezuje nulu sa gornjim lijevim uglom. Sve varijable koje su prikazane ROC krivuljom, a nalaze se iznad referentne dijagonale su testovi koji su specifični i korisni za praćenje pojedinačnih vrijednosti titra IgE. Jedino negativnu vrijednost ima varijabla *polen johe*. Ograničenje ROC analize jeste u tome što ne može da prikaže prave vrijednosti kod malog uzorka. Testiranje specifičnog IgE na polen johe je određivan samo kod 19% ispitanika, od čega je alergija potvrđena u 9% slučajeva. U ovom slučaju, mali broj ispitanika na alergen polena johe, i nizak procenat pozitivnih u testiranom uzorku indicira da test za ovaj alergen nije relevantan (12).



Grafikon 5. ROC krivulja za pojedinačne polenske inhalatorne alergene

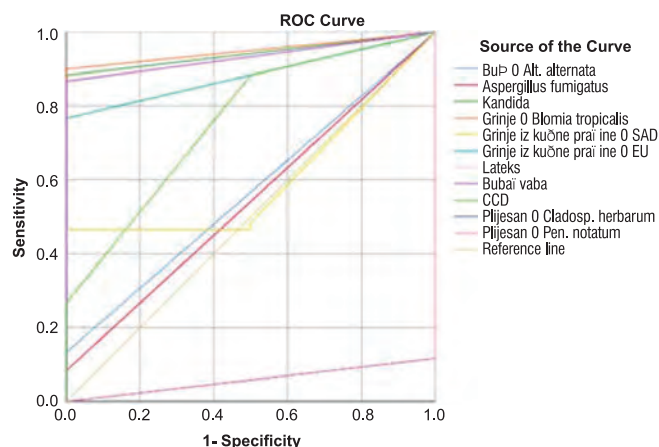
ROC analiza animalne grupe inhalatornih alergena je prikazana na grafikonu 6. Na osnovu ROC krivulja za specifične animalne alergene, možemo zaključiti da niske vrijednosti imaju varijable *epitel zamorčeta* i *epitel*

hrčka. Uvidom u prethodne podatke za spomenute dvije varijable, dolazimo do istog zaključka kao i za varijablu *polen johe*. Mali broj uzorka predstavlja i u ovom slučaju ograničavajući faktor, zbog kojeg se ne prihvata analiza za ove dvije varijable kao tačna. Varijable epitel mačke, psa, konja su iznad referentne dijagonale, zbog čega se smatraju specifičnim i korisnim za praćenje alergija na opisane alergene.



Grafikon 6. ROC krivulja za pojedinačne animalne alergene

ROC analiza za grupu ostalih inhalatornih alergena je prikazana na grafikonu 8. Testovi specifičnosti zadovoljavaju većinu ispitivanih varijabli. Izuzetak su plijesni, čiji je uzorak malobrojan, pa se zbog toga njihova analiza ne može smatrati statistički validnom.



Grafikon 7. ROC krivulja za pojedinačne ostale inhalatorne alergene

Diskusija

Ispitivani uzorak je činilo 62 pacijenta sa sumnjom na respiratornu alergijsku bolest, a ispitivani uzorci krvi su pokazali da je preko 96,8% učesnika senzibilizirano

barem na jedan od posmatranih alergena. Radi se o veoma visokom procentu, što je u korelaciji i sa drugim dostupnim istraživanjima. Griffiths i saradnici (13), navode u istraživanju procenat potvrđenih alergija, koje su prethodno klasificirane kao suspektne od strane lekara, iznosio 79%. U navedenom istraživanju komparirane su dvije metode za dokazivanje suspektnih alergija. Potvrda prethodne sumnje prick testom na uzorku od 118 pacijenata iznosila je 56%, što je znatno niže u komparaciji sa imunoblot metodom. Pravovremena dijagnostička potvrda je od izuzetnog značaja u slučaju respiratornih alergijskih reakcija, jer se klinička slika može pogoršati, čak i do anafilaktičkog šoka (14).

Kada je u pitanju distribucija suspektnih respiratornih alergija u odnosu na spol, prema našim rezultatima odrasle ženske osobe češće obolijevaju od odraslih muških osoba. Spolna zastupljenost suspektnih respiratornih alergija predominira za žensku populaciju (59,7%), što argumentira gotovo istu distribuciju u poređenju sa istraživanjem Jensen – Jarolim i Untersmayr (15) iz 2010. godine, te potvrđuje odnos 60:40 u korist ženske odrasle populacije. Pored toga što odrasla ženska populacija češće obolijeva, klinička slika i simptomatologija je češće teža kod žena nego kod muškaraca (16). Kada je u pitanju dječija dob, autori navode opozitne rezultate, sa češćom zastupljenošću dječaka u odnosu na djevojčice (17). Prosječna dob u našem istraživanju jeste 27,4 godine, a većina učesnika (77,8%) su bili stariji od 18 godina.

Od izuzetnog značaja je odrediti u kojem mjesecu je vršena analiza uzorka na specifične IgE. Upravo ovaj podatak je svojevrsan pokazatelj da li se radi o uzorkovanju i analiziranju koji je vezan za određeno godišnje doba. Inhalatorni alergeni su najviše aktivni za vrijeme proljeća, pogotovo kada se radi o biljnim alergenima. Od ukupno 62 ispitanika bili suspekti slučajevi, zbog čega su upućeni na laboratorijsko testiranje. Radna hipoteza istraživanja pored provjere da li je imunoblot tehnika pouzdana za dijagnostikovanje respiratornih alergija, poseban fokus daje na sezonalnu pojavu alergija. Respiratorni alergeni koji su biljnog porijekla su najčešće poleni koji se javljaju pred kraj zime i početkom proljeća, a ulaze i u ljetni period godine (18), što je slučaj i u istraživanju koje je sprovedeno na području Zagreba 2011. godine. Autori ove studije su na 2192 ispitanika dokazali da je 86,72% alergično na barem jedan od ispitivanih polena (19). Najveći broj dijagnostikovanih respiratornih alergija, poput alergijskog rinitisa i astme, bivaju dijagnostici-

rani u aprilu, martu i junu (20). Poredeći sa rezultatima do kojih se došlo u ovom istraživanju, najveći broj testiranja je bio u mjesecu aprilu, potom u maju i u martu. Također većina testiranja vršena u sezonskom periodu, kada su zastupljene inhalatorne alergije, se u periodu od marta do juna testiralo 75,8% ispitanika, od kojih je 72,6% imalo pozitivne rezultate na barem jedan od alergena. Iako još nije u potpunosti definisano koji mjeseci se ubrajaju u karakterističnu sezonu inhalatornih alergija, neki autori navode da bi se u sezonski period trebali uključiti i mjesec februar (21, 22). Ukoliko se vodimo tom metodologijom, zastupljenost alergija u ispitivanom uzorku iznosi 80,1%.

Pored utvrđene sezonalnosti testiranja uzorka, urađena je i ROC analiza koja je imala za cilj da utvrdi specifičnost i korisnost imunoblot tehnike u praćenju sezonskih alergija. Rezultati ROC analize su potvrdili visoku specifičnost i korisnost imunoblot tehnike u praćenju sezonskih alergija.

U istraživanju Hamid i saradnika (23), provedenom 2009 godine, dokazano je da je ukupna dijagnostička učinkovitost imunoblot testa u usporedbi s kožnim testom u detekciji svih ispitivanih alergena pokazala je 56,1% osjetljivost, 100,0% specifičnost, 100,0% pozitivnu prediktivnu vrijednost, 93,9% negativnu prediktivnu vrijednost i 94,4% dijagnostičku tačnost. U zaključku ovoga istraživanja autori navode da je imunoblot tehnika dosta sigurnija u testiranju na alergene u odnosu na kožni prick test.

Van Hage sa saradnicima (24), u preglednom radu, navodi da je korištenje imunoeseja dobar dijagnostički proces za određivanje specifičnih imunoglobulin E antitijela na respiratorne alergene, pojašnjavajući da se radi o najpreciznijoj metodi za alergijska testiranja. Pored navedenih istraživanja, dostupne su studije autora Jung i saradnika (25), Calabria i saradnika (26), Scala i saradnika (27), te Wongpiyabovorn (28) i saradnika koje navode da postoji prednost imunoblot tehnike određivanja specifičnog IgE u odnosu na konvencionalne prick i intradermalne testov. Visok procent (preko 96%) potvrđenih suspektnih dijagnoza na ispitivanom uzorku u ovom slučaju i rezultati ostalih studija iz eminentnih baza podataka impliciraju zaključak da je testiranje imunoblot tehnikom sigurno, čak i bolje u odnosu na konvencionalne i tradicionalne pristupe i metode u testiranju alergija.

Respiratorne alergijske bolesti bilježe trend rasta u svijetu. Obzirom da se radi o sve češćim stanjima, javlja

se potreba za brzim, efikasnim i pouzdanim testiranjima koji se mogu impelmentirati u svakodnevnoj praksi. Dijagnostički pristupi u dostupnim istraživanjima su raznovrsni, ali se uglavnom zasnivani na *in vivo* pretragama koje su zahtijevale dosta više vremena u odnosu na savremene *in vitro* pristupe (29, 30). Imunoblot metoda podrazumijeva uzorkovanje krvi za analizu, pri čemu se određuje titar specifičnog antitijela (imunoglobulina E) na određeni alergen. U tom smislu, ova tehnika zahtijeva jednu venepunkciju (31). Ukoliko usporedimo ovaj metoda testiranja sa prick testom ili intradermalnim testom, koji zahtijevaju višestruke ubode, a samim time i veće narušavanje integriteta kože, na taj način se otvaraju vrata infekcijama kože u odnosu na imunoblot, što je zabilježeno u dosadašnjim istraživanjima (32-34). Stoga se može konstatovati da imunoblot tehnika zahtijeva manje vremena za testiranje, jer pacijent ne mora čekati na očitavanje nalaza s jedne strane, a s druge strane manje invazivne tehnike smanjuju incidenciju potencijalnih nozokomijalnih infekcija (35).

Uzrok alergijskih reakcija su najčešće alergeni koje su grupisani u polenske, životinjske, perinealne, hemijske i ostale alergene (36-39). Na istraživanom uzorku testirani su polenski alergeni, životinjski alergeni, te grupa koja je označena kao ostali inhalatorni alergeni.

Kako bi se utvrdilo da li postoji opravdanost za ovim testiranjem, urađeno je određivanje frekventnosti i procenta na ispitivanom uzorku u odnosu na to da li im je detektovana vrijednost pokazatelj respiratornih alergijskih reakcija. Kao donja granica uzeta je vrijednost $>0,35$ kU/l specifičnog IgE. Pozitivni anamnestički podaci koji upućuju na respiratornu alergijsku bolest ili status su bili glavna indikacija za testiranje. Vrijednosti iznad $0,35$ kU/l su nam pokazatelj da postoji alergijski odgovor kod ispitanika. Čak i diskretne, odnosno male vrijednosti koje su približne $0,35$ kU/l mogu biti pokazatelji. Prema autorima drugih studija postoji čak i pretpostavka da vrijednosti koje su veće od $0,15$ kU/l mogu biti pokazatelji alergijskih reakcija (40, 41). Glavni orijentir jeste pacijent, odnosno njegovo stanje. Testirani pacijenti su pod pretpostavkom o postojanju alergijske respiratorne simptomatologije testirani, a shodno analizi frekventnosti, čak 96,8% ispitanika je bilo alergično barem na jedan ispitivani alergen. Visoki procenat zastupljenosti alergije u ispitivanom uzorku je pokazatelj da su testiranja bila opravdana, odnosno da je sumnja na respiratorno alergijsko oboljenje ili status bila opravdana. Konsekvenca ovog zaključka ide u prilog pouzdanosti imunoblot metode u određivanju titra specifičnog IgE za ciljane alergene.

Analizom polenskih alergena otkriveno je da polen livadske mačice (*phleum*) je procentualno najzastupljeniji sa ekstremno visokim titrom IgE. Studija koja je sprovedena u Španiji 2014. godine, također potvrđuje visok stepen senzibilizacije na polen livadske mačice. Suspektnih učesnika na respiratorne alergije u ovom istraživanju je bilo 139, od čega je 94,3% imalo alergijske reakcije upravo na livadsku mačicu (42). Austrijsko istraživanje koje su sprovedli Valenta i saradnici (43), tokom 1992. godine, pokazalo je 97 od 98 osoba koje imaju alergiju na polene su alergični i na livadsku mačicu.

Jedan od alergena koji također je procentualno značajno zastupljen jeste polen livadarke. U našem istraživanju 45,2% ispitanika ima klinički značajan titar antitijela u ispitivanom uzorku. Poredeći sa rezultatima istraživanja Saračević i saradnika (44) iz 2002. godine, čak 75,5% od 335 ispitivane djece je imalo dijagnostički značajne vrijednosti prick testa na livadarku (*poapratensis*).

Pored livadske mačice i livadarke, značajan procenat ispitanika je imao ekstremno visok titar antitijela na polen breze, ježevce, raži, i zobi. Razvijanje alergijskih simptoma je vezano za period od marta do jula. Polucija polena ispitivanih u ovom istraživanju u balkanskim zemljama je najveća, što potvrđuje studija iz 2020. godine koja je rađena na području Srbije (45).

Također, polen ambrozije je jedan od alergena koji se često spominje kao uzrok respiratornih alergijskih bolesti. U ispitivanom uzorku 23,2% ispitanika je imalo dijagnostički značajan titar antitijela za polen ambrozije, dok je istraživanje u Hrvatskoj pokazalo da 46,7% ispitanika od 120 ima alergijske reakcije na polen ambrozije (46).

Pored polenskih alergena, urađena je analiza životinjskih alergena, gdje je najveći dokazani titar antitijela podrazumijevao reakciju sa epitelom mačke (45,2%) i psa (48,4%). Negativni rezultati su bili na epitel zeca, hrčka i zamorca kod svih učesnika istraživanja. Do sličnih rezultata su došli Stipić-Marković i saradnici (47), gdje je na ispitivanom uzorku od 721 učesnika opisana prevalencija od 36,1% za epitel psa i 35,8% za epitel mačke.

U kategoriji ostalih inhalatornih alergena ubrojani su mnogobrojni alergeni. Najznačajniji rezultati upućuju na postojanje ekstremno visoke, veoma visoke i visoke koncentracije titra IgE za grinje sa područja EU (48,4%), SAD (43%) i *blomia tropicalis* (27,4%). Poredeći sa rezultatima studije iz Hrvatske iz 2008. godine može se potvrditi sličnost, jer je procentualna zastupljenost na ispitivanom uzorku za specifični IgE iznosila od 39% do 56% u odnosu na različite grinje čiji se titar

određivao (48). Primjetne su razlike kada je u pitanju geografska pozicija ispitanika. Čak oko 50% ispitivanog uzorka u Južnoj Africi, prema istraživanju, ima alergije prema grinjama *blomia tropicalis* (49).

Zaključak

U konačnici dolazi se do zaključka da od 62 ispitanika 60% su činile žene, a 40% muškarci, što odgovara distribuciji suspektnih alergijskih oboljenja. Obzirom da je kod većina potvrđeno postojanje alergije na barem jedan od ispitivanih alergena, možemo zaključiti da ispitivani uzorak udjelom muške i ženske populacije od-

govara epidemiološkim podacima ostalih istraživanja. Najveći broj uzorkovanja i analiza je urađen u mjesecu martu, aprilu i maju, što odgovara pojavi sezonske simptomatologije respiratornih alergijskih oboljenja i stanja. U više od 96,8% ispitanika je potvrđen povišen titar specifičnog IgE barem na jedan ispitivani alergen.

Imunoblot metoda u određivanju titra specifičnog antitijela IgE je korisna metoda za dijagnostikovanje sezonskih alergija, što se potvrđuje visokoprocentnim pozitivnim nalazima (>96% ispitanika) koji su bili suspekti na respiratorne alergijske bolesti sezonskog karaktera, te ROC analizom.

Reference

1. Rumbočić K. Značenje određivanja ukupnog i specifičnog IgE u alergijskim bolestima: Sveučilište Jospa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet; 2019.
2. Høst A, Halken S. Can we apply clinical studies to real life? Evidence-based recommendations from studies on development of allergic diseases and allergy prevention. *Allergy* 2002; 57(5):389-97.
3. Bulat-Kardum L. Alergija - moderna epidemija. *Respiratory continuum* 2013; 22(2):79-82.
4. Kovačić EK. Utjecaj čimbenika okoliša na razvoj alergijskih bolesti u djece. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2018.
5. Begagić E, Beculić H, Arnautović E, Bradarac A. Superantigeni - induktori nekonvencionalne imune reakcije. *Bilten Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona*; 2019.
6. Popović-Grle S. Alergijske bolesti - uzroci i posljedice. *Iz liječničke prakse*. 2007.
7. Akdis CA, Hellings PW, Agache I. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. Zurich, Switzerland: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2015.
8. Džono-Boban A, Sindik J. Alergijske bolesti i aeroalergeni krajem 20. stoljeća na Dubrovačkom području. *Anali Dubrovnika* 2018; 56/2:753-82.
9. Cerovac P. Učestalost pozitivnih nalaza ukupnog i specifičnih IgE kod pacijenata s atopijskim dermatitisom i astmom. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutski fakultet; 2020.
10. Valero A, Quirce S, Dávila I, Delgado J, Domínguez-Ortega J. Allergic respiratory disease: Different allergens, different symptoms. *Allergy* 2017; 72(9):1306-16.
11. Pomés A, Chapman MD, Wünschmann S. Indoor Allergens and Allergic Respiratory Disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16(6):43.
12. Lieberman JA, Glaumann S, Batelson S, Borres MP, Sampson HA, Nilsson C. The utility of peanut components in the diagnosis of IgE-mediated peanut allergy among distinct populations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1(1):75-82.
13. Griffiths RLM, El-Shanawany T, Jolles SRA et al. Comparison of the performance of skin prick, immunocap, and isac tests in the diagnosis of patients with allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 172(4):215-23.
14. Justiz Vaillant AA, Vashisht R, Zito PM. Immediate Hypersensitivity Reactions. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
15. Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. Gender-medicine aspects in allergology. *Allergy* 2008; 63(5):610-5.
16. Larsson U, Taft C, Karlsson J, Sullivan M. Gender and age differences in the relative burden of rhinitis and asthma on health-related quality of life—A Swedish population study. *Respiratory Medicine* 2007; 101(6):1291-8.
17. Braut T, Vedran B. Rinološka alergologija. Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet; 2021.
18. Leung AK, Hon KL. Seasonal allergic rhinitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2013; 7(3):187-201.
19. Toth I, Peternel R, Gajnik D, Vojniković B. Micro-regional hypersensitivity variations to inhalant allergens in the city of Zagreb and Zagreb County. *Coll Antropol* 2011; 35:31-7.
20. Mezei G, Járainé KM, Medzihradszky Z, Cserháti E. Seasonal allergic rhinitis and pollen count (a 5-year survey in Budapest). *Orv Hetil* 1995; 136(32):1721-4.
21. Yoo SH, Mo JH. Understanding the Patterns and Clustering of Inhalant Allergic Sensitization. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2021; 14(1):11-2.
22. Li Y, Hu H, Zhang T, Wang G, Huang H, Zheng P et al. Increase in Indoor Inhalant Allergen Sensitivity During the COVID-19 Pandemic in South China: A Cross-Sectional Study from 2017 to 2020. *J Asthma Allergy* 2021; 14:1185-95.
23. Plebani M, Borghesan F, Faggian D. Clinical efficiency of in vitro and in vivo tests for allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74(1):23-8.
24. Van Hage M, Hamsten C, Valenta R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(4):974-7.

25. Jung YG, Cho H-J, Park GY et al. Comparison of the skin-prick test and Phadia ImmunoCAP as tools to diagnose house-dust mite allergy. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24(3):226–9.
26. Calabria CW, Dietrich J, Hagan L. Comparison of serum-specific IgE (ImmunoCAP) and skin-prick test results for 53 inhalant allergens in patients with chronic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30(4):386–96.
27. Scala E, Villalta D, Meneguzzi G, Brusca I, Cecchi L. Comparison of the performance of Skin Prick and ISAC Tests in the diagnosis of allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2020; 52(6):258–67.
28. Wongpiyabovorn J, Suratannon N, Boonmee S, Chatchatee P. Comparison of specific IgE detection by immunoblotting and fluorescence enzyme assay with in vivo skin prick test. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2018; 36(3):159–65.
29. Borghesan F, Bernardi D, Plebani M. In vivo and in vitro allergy diagnostics: it's time to re-appraise the costs. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(3):391–5.
30. Ownby DR. Allergy testing: in vivo versus in vitro. *Pediatr Clin North Am.* 1988; 35(5):995–1009.
31. Plebani M, Borghesan F, Faggian D. Clinical efficiency of in vitro and in vivo tests for allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74(1):23–8.
32. Veillette M, Cormier Y, Duchaine C. Survival of *Staphylococcus* and other bacteria in skin prick test antigens solutions. *Am J Infect Control* 2009; 37(7):606–8.
33. Codreanu F, Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Guénard L, Rancé F, Kanny G et al. The risk of systemic reactions to skin prick-tests using food allergens: CICBAA data and literature review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006; 38(2):52–4.
34. Skoner DP, Gentile DA, Angelini B, Doyle WJ. Allergy skin test responses during experimental infection with respiratory syncytial virus. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96(6):834–9.
35. Čalkić L, Tandić S, Aličković I, Bajramović-Omeragić L. Intrahospitalne infekcije i sanitarna zaštita. Zenica: Univerzitet u Zenici, Zdravstveni fakultet; 2014.
36. Chapman MD, Pomés A, Breiteneder H, Ferreira F. Nomenclature and structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(2):414–20.
37. Iwasaki E, Baba M. Classification of allergens by positive percentage agreement and cluster analysis based on specific IgE antibodies in asthmatic children. *Arerugi* 1992; 41(10):1449–58.
38. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5):821–30.
39. Calabria CW, Dietrich J, Hagan L. Comparison of serum-specific IgE (ImmunoCAP) and skin-prick test results for 53 inhalant allergens in patients with chronic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30(4):386–96.
40. Louis R, Pilette C, Michel O, Michils A, Brusselle G, Poskin A et al. Variability in total serum IgE over 1 year in severe asthmatics. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15:20.
41. Cohen A, Goldberg M, Levy B, Leshno M, Katz Y. Sesame food allergy and sensitization in children: the natural history and long-term follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(3):217–23.
42. Beitia JM, López-Matas MA, Alonso A, Vega A, Mateo B, Cárdenas R et al. Allergenic profile to *Phleum pratense* and immunological changes induced after grass allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 165(1):9–17.
43. Valenta R, Vrtala S, Ebner C, Kraft D, Scheiner O. Diagnosis of grass pollen allergy with recombinant timothy grass (*Phleum pratense*) pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 97(4):287–94.
44. Saracević E, Redžić S, Telacević A. The frequency of pollen allergy at the population of Sarajevo region during the 2002 year. *Med Arh* 2005; 59(4):221–3.
45. Minić R, Josipović M, Tomić Spirić V, Gavrović-Jankulović M, Perić Popadić A, Prokopijević I et al. Impact of Tree Pollen Distribution on Allergic Diseases in Serbia: Evidence of Implementation of Allergen Immunotherapy to *Betula verrucosa*. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56(2).
46. Cvitanović S, Znaor L, Kanceljak-Macan B, Macan J, Gudelj I, Grbić D. Allergic rhinitis and asthma in southern Croatia: impact of sensitization to *Ambrosia elatior*. *Croat Med J* 2007; 48(1):68–75.
47. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Custović A, Predović J. Allergic diseases in relationship with environmental factors in a population of school children in Zagreb, Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol* 2004; 55(2–3):221–8.
48. Čvorišćec B, Pevec B, Pevec M. Povećana incidencija alergija u Hrvatskoj. *Rad Medical sciences*; 2008.
49. Jeevarathnum AC, van Niekerk A, Green RJ, Becker P, Masekela R. Prevalence of *Blomia tropicalis* allergy in two regions of South Africa. *S Afr Med J* 2015; 105(7):567–9.

Originalni članak

RELACIJE IZMEĐU SINDROMA SAGORIJEVANJA I OSOBINA LIČNOSTI KOD NASTAVNIKA

Sindrom sagorijevanja i osobine ličnosti

Seđad Kahrić, Aldin Goletić¹, Adisa Oprašić Džordić

Sažetak

Cilj Osnovni cilj ovog rada bio je ispitati nivo profesionalnog sagorijevanja kod nastavnika, zatim utvrditi relacije između dimenzija sagorijevanja i osobina ličnosti kod nastavnika, te takođe dodatno istražiti uticaj na pojavu profesionalnog sagorijevanja slijedećih sociodemografskih karakteristika: spol, starost, dužina radnog staža, bračni status i broj djece.

Materijal i metode Istraživanje je obuhvatilo 400 nastavnika osnovnih i srednjih škola s područja Zeničko-dobojskog kantona, a provedeno je pomoću slijedećih mjernih instrumenata: Maslachin inventar sagorijevanja (MBI), NEO-petofaktorski inventar ličnosti (NEO-FFI), te Sociodemografski upitnik. Za statističku obradu podataka korišten je programski paket SPSS 25.0, a primjenjene su metode deskriptivne i analitičke statistike, te korelacijske analize.

Rezultati Rezultati su pokazali da 91% nastavnika osnovnih i srednjih škola ima umjeren nivo profesionalnog sagorijevanja, 0,5% nastavnika ima visoko sagorijevanje, te samo 8,5% nastavnika je pokazalo skor niskog sagorijevanja. Nalazi su, takođe, utvrdili da su dimenzije sagorijevanja Emocionalna iscrpljenost i Depersonalizacija u pozitivnoj korelaciji sa Neuroticizmom. Emocionalna iscrpljenost i Depersonalizacija su u negativnoj korelaciji sa osobinama Ugodnost i Savjesnost, te da je Lično postignuće u pozitivnoj korelaciji sa osobinama Ekstraverzija i Savjesnost.

Ključne riječi: stres, sindrom sagorijevanja, osobine ličnosti, nastavnici

Autor za korespondenciju:

Aldin Goletić

Zavod za medicinu rada i sportsku medicinu ZDK

Bulevar Kralja Tvrtka I 4, 72000 Zenica, BiH

Tel: +387 32 449 489

E-mail: adi_g_orange@yahoo.com

¹Zavod za medicinu rada i sportsku medicinu Zeničko-dobojskog kantona, Zenica, BiH; ²Privatna zdravstvena ustanova „Medicom“ Zenica, BiH

Uvod

„Javni zdravstveni problem 21. stoljeća“. Tako su sindrom sagorijevanja opisali Maslach i Leiter, vodeća imena na području istraživanja ovog fenomena (1). Sindrom sagorijevanja se opisuje kao „psihološki negativno iskustvo za pojedinca koje se javlja kao posljedica uticaja hroničnih emocionalnih i interpersonalnih stresora na poslu“ (2).

Važnost istraživanja sindroma sagorijevanja u nastavničkom poslu neupitna je s obzirom da su nastavnici učestalo izloženi nizu profesionalnih stresora među kojima se posebno ističu neprimjereno ponašanje učenika, problemi s disciplinom u razredu, nedostatak profesionalnog priznanja, odnosi s kolegama, učenicima i roditeljima, obavljanje administrativnih poslova, loši radni uslovi te negativan stav učenika prema učenju (3). Nastavnici koji su nezadovoljni svojim poslom ne mogu se potpuno posvetiti radu, što može rezultirati smanjenom kvalitetom podučavanja, neodgovarajućom komunikacijom s učenicima, te općenito narušenom razrednom atmosferom.

Iako se sindrom sagorijevanja nalazi u MKB-10 klasifikaciji, bitno je naglasiti da ovaj fenomen ne spada u skupinu mentalnih poremećaja. Međutim, sagorijevanje na radu ipak može dovesti do mentalnih poteškoća, koje zatim imaju potencijal prerasti u ozbiljniju dijagnozu kao što je depresija, anksioznost i slično (2).

Maslach i Leiter u svom radu navode tri temeljne dimenzije koje opisuju sindrom sagorijevanja: emocionalna iscrpljenost, depersonalizacija i smanjeno lično postignuće (2). Emocionalna iscrpljenost je osnovna i najvažnija dimenzija sagorijevanja, a odnosi se na procjenu pojedinca da su njegove emotivne i fizičke snage iscrpljene preko granica. Simptomi se često manifestiraju kao umor, glavobolja, bol, nesanica, poremećaj apetita, te povećana konzumacija alkohola. Depersonalizacija karakterizira negativno, neprijateljski nastrojeno i emocionalno odvojeno ponašanje od posla i kolega. Kod depersonalizacije se javlja, dakle, osjećaj frustracije, pomanjkanje interesa u komunikaciji s drugim ljudima, a može čak dovesti i do odustajanja od samog posla. Posljednja dimenzija jeste smanjeno lično postignuće ili profesionalna neučinkovitost. Ona se odnosi na manjak samoeфикаsnosti vezano uz izvedbu na poslu, te osjećaj smanjene kompetencije, produktivnosti i motivacije na poslu. Zbog toga se kod zaposlenika često javljaju misli da nisu više sposobni

obavljati svoj posao pa stoga smatraju da će doživjeti velike neuspjehe u karijeri (2). Ukoliko osoba daje vrlo niske odgovore na dimenziji ličnog postignuća, onda vjerojatno doživljava profesionalnu neučinkovitost.

Poznato je da postoje situacijski prediktori sindroma sagorijevanja, kao što su količina posla, motivacija i ideali, nivo autonomije i kvaliteta socijalnih odnosa na radnom mjestu (2). No, u posljednje vrijeme do izražaja dolaze i individualne karakteristike osobe kao što je ličnost. Osobine ličnosti se mogu opisati kao relativno stabilni aspekti osobe koji mogu pomoći razjasniti zašto su neki zaposlenici podložniji, a neki otporni na doživljavanje sagorijevanja (4).

U području istraživanja psihologije ličnosti, petofaktorski model je najrašireniji među dominantnim modelima dispozicijske domene ličnosti. Petofaktorski model ličnosti objašnjava ličnost kroz pet globalnih dimenzija: ekstraverzija, neuroticizam, savjesnost, ugodnost (sadržljivost) i otvorenost za iskustva (5).

Ekstraverzija procjenjuje količinu i intenzitet međuljudskih interakcija (6). Visok rezultat na skali ekstraverzije predstavljat će pojedinca koji je aktivan, društven, govornik, orijentisan na sebe, srdačan, optimističan, dok, s druge strane, nizak rezultat će predstavljati pojedince koji su povučeni, zatvoreni, udaljeni, tihi i orijentisani na zadatke (5). S obzirom da ekstraverti imaju više entuzijazma, energije, pozitivnih emocija i nade za buduće pothvate i uspjehe na poslu, upravo te karakteristike im služe kao zaštita, zbog čega imaju i niže razine emocionalne iscrpljenosti (7). Za ekstraverte je, takođe, karakteristično da imaju više samopouzdanja i socijalnih interakcija pa se pretpostavlja da će vjerojatno izgraditi dobre socijalne odnose, te će više tražiti pomoći, mišljenja i povratnih informacija od strane kolega i nadređenih, a što može služiti kao zaštita od konflikata i stresa na radu, pa naposljetku i sagorijevanja (4). Ekstraverzija se, u istraživanjima, pokazala kao najznačajniji negativni prediktor emocionalne iscrpljenosti (8).

Neuroticizam mjeri stepen do kojeg su pojedinci skloni emocionalnoj nestabilnosti (6). Osobe koje postižu visoke rezultate na crti neuroticizma su češće nesigurni, nervozni, zabrinuti i imaju osjećaj neadekvatnosti, dok pojedinci koji postižu niže rezultate su češće mirni, opušteni, izdržljivi, sigurni i zadovoljni sobom. Istraživanje Swider i Zimmerman pokazuje da će emocionalno nestabilne osobe vjerojatnije biti anksiozne,

plašljive, te će više pribjegavati apsentizmu (8). Imat će sklonost doživljavanju negativnih emocija što će doprinosti pojavi sagorijevanja. Takođe će imati visoke razine depersonalizacije jer ignoriraju sve dobre strane svog zanimanja, a pažnju stavljaju na frustrirajuće i dosadne aspekte posla. Taj negativni pogled će nepovoljno uticati i na njihovu percepciju svojih postignuća na poslu. Neuroticizam je najznačajniji pozitivni prediktor emocionalne iscrpljenosti, glavne dimenzije sagorijevanja (4).

Savjesnost procjenjuje organizaciju i cilju usmjereno ponašanje (6). Osobe koje su nisko na crti savjesnosti okarakterisane su kao osobe koje nisu pouzdane, osobe koje brzo odustaju, te su sklone rizičnim ponašanjima (5). Istraživanja generalno pokazuju umjerenu povezanost savjesnosti s pojavom sagorijevanja (8). Anvari i saradnici su zaključili da visoka razina savjesnosti dovodi do više sagorijevanja na poslu (9). Naime, oni objašnjavaju kako postoji mogućnost da visoka savjesnost ne dopušta osobi da bude ravnodušna prema poslu pa je zbog toga i više izložena stresu i sagorijevanju. No kad su provedeni naknadni intervjui, saznalo se da visoko savjesni pojedinci često smatraju da nisu pravedno nagrađeni za svoj trud, iako su se trudili više nego drugi radnici. Moguće je da ta percipirana nepravda djeluje kao posrednik između savjesnosti i sagorijevanja.

Ugodnost ili Saradljivost procjenjuje želju pojedinaca za saradnjom i društvenom harmonijom (6). Osobe koje postižu visoke skorove na skali ugodnosti opisuju se kao dobronaravne, iskrene, povjerljive, uslužne, sklone opraštanju i spremnije pokazivanju povjerenja, dok oni koji postižu niske skorove se češće ponašaju bezobzirno, grubo i osvetoljubljivo. Osobe nisko na skali ugodnosti su, takođe, češće agresivne i ulaze u mnogo sukoba (5). Iako istraživanja ne pronalaze često značajan uticaj ugodnosti na pojavu sagorijevanja, meta analiza Swidera i Zimmermana pokazuje kako je ugodnost najznačajniji negativni prediktor depersonalizacije, odnosno što osoba postiže veće rezultate na faceti ugodnosti, to je veća šansa da neće doživjeti depersonalizaciju na radu (8).

Otvorenost procjenjuje tendenciju pojedinca da traži nova iskustva (6). Osobe koje postižu niske rezultate na skali otvorenosti bit će u većoj mjeri konvencionalne, realistične, užih interesa, manje izražene analitičnosti i slabijeg zanimanja za umjetnost. Nadalje, otvorenost prema iskustvu se ponekad smatra dvosjeklim mačem. S jedne strane su takve osobe radoznale, kreativne, em-

patične, neobične i introspektivne (5). No one su vrlo osjetljive na svoju okolinu i u pozitivnom, ali i negativnom smjeru, što znači da intenzivnije doživljavaju obje vrste emocija (6). Iako se zbog toga može pretpostaviti da otvorenost često dovodi do nejasnih rezultata ili niskog i beznačajnog uticaja na pojavu sindroma sagorijevanja, neka istraživanja su ipak uspjela pronaći kako osobe visoko na ovoj faceti doživljavaju više ličnog postignuća što ih potencijalno štiti od sagorijevanja (7,8).

Od sociodemografskih karakteristika koje su povezane sa profesionalnim sagorijevanjem najčešće su istraživani spol, starosna dob, dužina radnog staža i bračni status. Međutim, u literaturi nalazimo podijeljena mišljenja, zbog čega smo i u našem radu odlučili dodatno istražiti uticaj navedenih sociodemografskih karakteristika na pojavu profesionalnog sagorijevanja.

Materijal i metode

Ovo istraživanje osmišljeno je kao studija presjeka, a cilj je bio ispitati nivo profesionalnog sagorijevanja kod nastavnika osnovnih i srednjih škola, utvrditi povezanost dimenzija sagorijevanja sa osobinama ličnosti kod nastavnika, te dodatno ispitati i istražiti uticaj na pojavu profesionalnog sagorijevanja slijedećih sociodemografskih karakteristika: spol, starost, dužina radnog staža, bračni status i broj djece.

Istraživanje je obuhvatilo 400 nastavnika osnovnih i srednjih škola s područja Zeničko-dobojskog kantona, a provedeno je u junu i julu 2022. godine u Zavodu za medicinu rada i sportsku medicinu Zeničko-dobojskog kantona, u okviru redovnog godišnjeg sistematskog pregleda. Istraživanje je provedeno u skladu s etičkim načelima, anonimno i dobrovoljno.

Od ukupnog broja nastavnika, 123 (30,75%) je muškaraca i 277 (69,25%) žena. Prosječna starost ispitanika bila je $M = 45,34$ ($SD = 9,76$) godina, prosječno radno iskustvo $M = 19,51$ ($SD = 9,69$) godina. U pogledu bračnog statusa, 314 ispitanika (78,5%) je u braku, 54 (13,5%) je neoženjenih/neudatih, 17 (4,25%) razvedenih, 13 (3,25%) su udovci/udovice i 2 (0,5%) su u vanbračnoj zajednici. Nastavnika koji nemaju djece je bilo 86 (21,5%), sa 1 djetetom 93 (23,25%), sa 2 djece 169 (42,25%), sa 3 djeteta 42 (10,5%), te sa 4 i više djece 10 (2,5%).

Ovo istraživanje je provedeno pomoću dva mjerna instrumenata, odnosno upitnika, kako bi se ispitale dvije ključne varijable: osobine ličnosti i profesionalno sa-

gorijevanje nastavnika. Takođe, za utvrđivanje osnovnih podataka o ispitanicima izrađen je sociodemografski upitnik.

Za ispitivanje profesionalnog sagorijevanja kod nastavnika koristili smo Maslachin inventar sagorijevanja (MBI). Test se sastoji od 22 stavke (tvrdnje) koje su gradirane u sedam kategorija. Upitnik MBI ima tri strukturne cjeline i mjeri: emocionalnu iscrpljenost (9 čestica), depersonalizaciju (5 čestica) i lično postignuće (8 čestica). Vrednovanje odgovora predviđeno je prema Likertovoj skali od 0 (nikad) do 6 (svaki dan). Sindrom sagorijevanja na radu sadržan je u odgovorima „često“ i „svaki dan“. Visok rezultat na upitniku profesionalnog sagorijevanja reprezentiran je visokim rezultatima na skalama emocionalne iscrpljenosti i depersonalizacije i nižim rezultatima na skali ličnog postignuća (10).

Osobine ličnosti ispitivane su NEO-petofaktorskim inventarom ličnosti (NEO-FFI). NEO-FFI je kraća verzija revidiranog NEO inventara ličnosti (NEO-PI-R), a koja se sastoji od 60 ajtema (12 po domeni) izvedenih iz originalnih 180 ajtema. Pet faktora koji se procjenjuju od strane ove mjere su: neuroticizam, ekstraverzija, savjesnost, ugodnost (saradljivost) i otvorenost za iskustva. Zadatak ispitanika je da na skali Likertovog tipa (od 1 – potpuno netačno do 5 – potpuno tačno) procjeni u kojoj mjeri se navedene tvrdnje odnose na njega. Upitnik je namjenjen ispitanicima od 17 godina pa nadalje. Odgovori se boduju prema unaprijed formiranim skorovima za svaki nivo slaganja koji se unutar svake od skala zbrajaju te se uspoređuju u odnosu na normativne podatke (11).

Za statističku obradu podataka korišten je programski paket SPSS 25.0, a primjenjene su metode deskriptivne i analitičke statistike, te korelacijske analize. Numerička obilježja su prikazana putem srednjih vrijednosti (aritmetička sredina) i mjera varijabiliteta (opseg vrijednosti, standardna devijacija), a atributivna obilježja korištenjem frekvencija i procenata. Kako bi se procijenila interna konzistentnost, izračunat je alfa Cronbachov koeficijent za svaku skalu. Za utvrđivanje stepena povezanosti varijabli osobine ličnosti sa dimenzijama sagorijevanja korišten je Pearsonov koeficijent korelacije. U radu je korištena i hijerarhijska linearna regresija za ocjenu prediktivne vrijednosti. Kao zavisne varijable su korištene dimenzije sindroma sagorijevanja, a kao nezavisne varijable spol, starosna dob, dužina radnog staža, bračni status i broj dece.

Rezultati

U sljedećoj tabeli sumirani su rezultati deskriptivne statistike za pet osobina ličnosti i tri dimenzije sagorijevanja dobijenih primjenom upitnika NEO-FFI i MBI.

Tabela 1. Deskripcija rezultata za osobine ličnosti i dimenzije sagorijevanja kod nastavnika

	Min	Max	M	SD	Variance	Skewness	Kurtosis	α
Neuroticizam	12	55	28.71	6.72	45.17	.258	.131	.402
Ekstraverzija	29	62	41.00	5.24	27.47	.327	.243	.188
Otvorenost	23	53	38.61	4.75	22.56	-.081	.519	.161
Ugodnost	30	58	44.56	5.16	26.64	.018	-.288	.234
Savjesnost	27	60	50.46	5.66	32.09	-.790	.791	.191
Emocionalna iscrpljenost	2	50	19.87	6.64	44.05	.379	.970	.057
Depersonalizacija	0	19	7.49	2.89	8.35	.903	.810	.129
Lično postignuće	1	41	24.26	4.49	20.17	-.653	4.007	.050

Iz podataka prikazanih u Tabeli 1. može se uočiti da su nastavnici postigli prosjek na skali Neuroticizma od 28,71 (SD=6,72), na skali Ekstraverzije 41,00 (SD=5,24), na skali Otvorenosti od 38,61 (SD=4,75), na skali Ugodnosti (Saradljivosti) od 44,56 (SD=5,16), te na skali Savjesnosti od 50,46 (SD=5,66).

U ovom istraživanju, prosječni rezultat subskale emocionalna iscrpljenost bio je 19,87 (SD=6,64) (Tabela 1). Umjeren nivo iscrpljenosti pronađen je kod 43,5%, a visok nivo kod 14,2% nastavnika (Tabela 2). Prosječni skor subskale depersonalizacije iznosio je 7,49 (SD=2,89). Umjeren nivo depersonalizacije utvrđen je kod 60,25%, a visok nivo kod 22% nastavnika. Prosječni skor subskale percepcije ličnog postignuća bio je 24,26 (SD=4,49). Umjerena percepcija ličnog postignuća pronađena je kod 0,5%, a niska kod 1,5% nastavnika.

Nadalje, iz rezultata prikazanih u Tabeli 2. možemo zaključiti da većina nastavnika osnovnih i srednjih škola ima umjereni nivo profesionalnog sagorijevanja. Ukupno 364 (91%) nastavnika je imalo umjereni sindrom sagorijevanja. Od ukupnog broja nastavnika, 2 (0,5%) su bila u kategoriji visokog sagorijevanja na osnovu skorova visoke emocionalne iscrpljenosti, visoke depersonalizacije i niske percepcije ličnog postignuća, dok je 34 (8,5%) nastavnika pokazalo skor niskog sagorijevanja (niska emocionalna iscrpljenost, niska depersonalizacija i visoka percepcija ličnog postignuća).

Tabela 2. Prikaz rezultata stepena profesionalnog sagorijevanja kod nastavnika

Dimenzije sindroma sagorijevanja	Niska N (%)	Umjerena N (%)	Visoka N (%)
Emocionalna iscrpljenost	169 (42.3%)	174 (43.5%)	57 (14.2%)
Depersonalizacija	71 (17.75%)	241 (60.25%)	88 (22%)
Lično postignuće	2 (0.5%)	6 (1.5%)	392 (98%)
Ukupno sagorijevanje	34 (8,5%)	364 (91%)	2 (0,5%)

Za utvrđivanje stepena povezanosti varijabli osobina ličnosti i dimenzija sindroma sagorijevanja kod nastavnika korišten je Pearsonov koeficijent korelacije. Rezultati povezanosti osobina ličnosti i dimenzija sindroma sagorijevanja dobijenih u ovom istraživanju su prikazani u Tabeli 3.

Tabela 3. Povezanost osobina ličnosti i dimenzija sindroma sagorijevanja kod nastavnika

		Dimenzije sindroma sagorijevanja		
		Emocionalna iscrpljenost	Depersonalizacija	Lično postignuće
Neuroticizam	Pearsonov koef. kor.	.368**	.208**	-.007
	Značajnost	.000	.000	.893
Ekstraverzija	Pearsonov koef. kor.	-.085	-.006	.124*
	Značajnost	.091	.898	.013
Otvorenost	Pearsonov koef. kor.	.003	.055	.082
	Značajnost	.955	.274	.102
Ugodnost (saradljivost)	Pearsonov koef. kor.	-.114*	-.103*	.075
	Značajnost	.023	.040	.132
Savjesnost	Pearsonov koef. kor.	-.118*	-.100*	.147**
	Značajnost	.018	.046	.003

**p<0,01 *p<0,05

Iz podataka prikazanih u Tabeli 3. možemo uočiti da su dimenzije sagorijevanja Emocionalna iscrpljenost i Depersonalizacija u pozitivnoj korelaciji sa dimenzijom Neuroticizma, a značajnost korelacije je na nivou 0.01. Takođe, Emocionalna iscrpljenost i Depersonalizacija su u negativnoj korelaciji sa dimenzijama Ugodnost i Savjesnost, a značajnost navedenih korelacija je na nivou 0.05. Dimenzija Lično postignuće je u pozitivnoj korelaciji sa dimenzijom Ekstraverzija, a značajnost korelacije je na nivou 0.05. Takođe, dimenzija Lično postignuće je u pozitivnoj korelaciji i sa dimenzijom Savjesnost, a značajnost dobijene korelacije je na nivou 0.01. Iako postoji pozitivna ili negativna povezanost preostalih dimenzija ličnosti i dimenzija sindroma sagorijevanja, te korelacije nisu statistički signifikantne.

Tabela 4. Višestruka linearna regresija sa dimenzijama sindroma sagorijevanja kao zavisnim varijablama

		Spol	Starost	Radni staž	Bračni status	Broj djece
Emocionalna iscrpljenost	β	.206	-.153	.261	-.028	-.053
	t	4.179	-1.369	2.332	-.560	-.995
	Sig.	.000	.172	.020	.576	.320
Depersona- lizacija	β	.146	.191	-.088	.000	-.030
	t	2.913	1.680	-.775	.008	-.554
	Sig.	.004	.094	.439	.994	.580
Lično postignuće	β	.101	.027	.060	-.098	-.022
	t	2.003	.238	.528	-1.891	-.407
	Sig.	.046	.812	.598	.059	.684

Provedene su tri odvojene postupne regresije za svaki konstrukt sagorijevanja s obzirom sociodemografske varijable: spol, starosnu dob, dužinu radnog staža, bračni status i broj djece (Tabela 4). Iako je za dimenzije emocionalne iscrpljenosti ($F=5.186$; $Sig.=0.000$) i depersonalizacije ($F=2.617$; $Sig.=0.024$) dobijen značajan model, za razliku od dimenzije ličnog postignuća ($F=1.791$; $Sig.=0.114$), na temelju analize spol ($\beta=0.206$, $t=4.179$, $Sig.=0.000$) i dužina radnog staža ($\beta=0.261$, $t=2.332$, $Sig.=0.020$) su bili značajni prediktori emocionalne iscrpljenosti, odnosno samo spol kod dimenzija depersonalizacije ($\beta=0.146$, $t=2.913$, $Sig.=0.004$) i percepcije ličnog postignuća ($\beta=0.101$, $t=2.003$, $Sig.=0.046$).

Diskusija

Osnovni cilj ovog rada bio je ispitati nivo profesionalnog sagorijevanja kod nastavnika, te takođe doprinijeti boljem razumijevanju važnosti pojedinačnih faktora za sagorijevanje kod nastavnika kroz ispitivanje odnosa između velikih pet osobina ličnosti i tri simptoma sagorijevanja: emocionalna iscrpljenost, depersonalizacija i smanjeno lično postignuće. Takođe, željelo se ispitati i dodatno istražiti uticaj na pojavu profesionalnog sagorijevanja slijedećih sociodemografskih karakteristika: spol, starost, dužina radnog staža, bračni status i broj djece.

Ovo znanje može poslužiti kao polazna točka za identifikaciju nastavnika kojima su potrebne intervencije, razvoj odgovarajućih intervencija i daljnji razvoj teorijskih modela o determinantama sagorijevanja. Ipak, s obzirom na rezultate testa pouzdanosti (α Cronbach) za sve skale osobina ličnosti i dimenzije sagorijevanja, rezultate dobijene u ovom istraživanju treba uzeti i sa rezervom.

Primjenom Upitnika Maslachin inventar sagorijevanja (MBI), rezultati su pokazali da 91% nastavnika osnov-

nih i srednjih škola ima umjeren nivo profesionalnog sagorijevanja, 0,5% nastavnika ima visoko sagorijevanje, te 8,5% nastavnika je pokazalo skor niskog sagorijevanja. Istraživanja drugih evropskih država većinom pokazuju umjereni nivo sagorijevanja na ovakvim radnim mjestima (12), što je u saglasnosti i sa nalazima ovog istraživanja.

S obzirom na dimenzije sagorijevanja, nastavnici su na subskali emocionalna iscrpljenost u najvećoj mjeri imali umjereni skor (43,5%), zatim nizak skor (42,3%), te visok skor (14,2%). Takođe, ispitanici su na subskali depersonalizacije u najvećoj mjeri postizali umjerene rezultate (60,25%), zatim visoke (22%), te u najmanjoj mjeri nizak skor (17,75%). Na subskali percepcije ličnog postignuća nastavnici su u najvećoj mjeri postizali visoke rezultate (98%), zatim umjerene (1,5%), te niske rezultate (0,5%). Jedno od mogućih objašnjenja ovakve učestalosti simptoma sindroma sagorijevanja na poslu kod nastavnika moglo bi biti vrijeme izvođenja studije. Naime, ovo istraživanje je sprovedeno na kraju školske godine, te se može pretpostaviti da su iz tog razloga dobijeni rezultati umjerene do visoke emocionalne iscrpljenosti i depersonalizacije u našem istraživanju. Istraživanje Martinko pokazuje takođe slične nalaze za zanimanje nastavnika (13). Ipak, premda je studija dobila nizak nivo ukupnog sagorijevanja, obrada rezultata na pojedinim dimenzijama pokazuje drugačiju sliku. Više od polovine nastavnika ponekad ili često doživljava simptome emocionalne iscrpljenosti, dok više od jedne trećine pokazuje simptome depersonalizacije (37%). U studiji iz Litvanije visoka emocionalna iscrpljenost je nađena čak kod 25,6% nastavnika, visoka depersonalizacija kod 10,6% i osjećaj male lične ostvarenosti kod 33,7% nastavnika (14). Slično ovome, i u Švedskoj je visoka emocionalna iscrpljenost bila prisutna kod 36%, visoka depersonalizacija kod 11% i osjećaj niskog ličnog ostvarenja kod 21% nastavnika (12). U Francuskoj je procenat nastavnika sa sindromom sagorijevanja na poslu nešto niži nego u već pomenutim studijama, kao i u našem istraživanju (emocionalna iscrpljenost 18,1%, depersonalizacija 3,3% i nisko lično postignuće 31,2%) (13). U studiji provedenoj 2018. godine u Republici Srpskoj svega 5,1% nastavnika je prijavilo visok nivo emocionalne iscrpljenosti, 3,8% visok nivo depersonalizacije i 22,3% osjećaj smanjenog ličnog postignuća (14).

Primjenom Upitnika NEO-Petofaktorski Inventar (NEO-FFI), dobijeni rezultati su pokazali da su nastavnici postizali visoke rezultate na svim skalama osobina

ličnosti, odnosno preko 90% na skalama Ekstraverzije, Otvorenosti, Ugodnosti i Savjesnosti, te 66,5% ukupnog broja nastavnika na skali Neuroticizma. Ovaj nalaz nije u skladu s očekivanim psihološko-pedagoškim profilom nastavnika, s obzirom na dobijene visoke skorove na skali Neuroticizma.

Ova se studija, takođe, bavila empirijskim istraživanjem veze između osobina ličnosti i dimenzija sindroma sagorijevanja na reprezentativnom uzorku nastavnika osnovnih i srednjih škola. Nalazi su utvrdili da su dimenzije sagorijevanja Emocionalna iscrpljenost i Depersonalizacija u pozitivnoj korelaciji sa dimenzijom Neuroticizma, a u negativnoj korelaciji sa dimenzijama Ugodnost i Savjesnost. Dimenzija Lično postignuće je u pozitivnoj korelaciji sa dimenzijama Ekstraverzija i Savjesnost. Iako postoji pozitivna ili negativna povezanost preostalih dimenzija ličnosti i sindroma sagorijevanja, te korelacije nisu statistički signifikantne.

Rezultati studije provedene među 110 iranskih nastavnika koji su predavali engleski u različitim privatnim školama za jezike u Teheranu su otkrili da postoji značajna negativna korelacija između dimenzija emocionalne iscrpljenosti i depersonalizacije i četiri osobine ličnosti uključujući otvorenost prema iskustvu, ekstraverziju, ugodnost i savjesnost (15). Međutim, ove dvije dimenzije sagorijevanja bile su u značajnoj pozitivnoj korelaciji s neuroticizmom, što sugerira da će visoka razina neuroticizma vjerovatno povećati i emocionalnu iscrpljenost i depersonalizaciju. Slični nalazi su dobijeni i u našem istraživanju.

Ljudi koji pate od visokog neuroticizma mogu ispoljiti više emocionalnih reakcija kad god se suoče s teškim i zabrinjavajućim situacijama (12). Oni su skloniji artikulirati više negativnih emocija, emocionalne varijabilnosti i reakcije na stres, te stoga postaju skloniji sagorijevanju i povećanoj psihopatologiji (16). Nadalje, čini se da koriste strategije kao što su samokritičnost i maštanje, koje su suštinski izbjegavajuće i ometajuće strategije suočavanja, umjesto strategija koje teže biti pristupačnije (14). Uzaludno i neučinkovito suočavanje sa stresnim i zabrinjavajućim situacijama u radnom okruženju uzrokuje da su osobe s visokom razinom neuroticizma podložnije simptomima koji se općenito povezuju s sagorijevanjem.

Ekstraverzija se, prema Swideru i Zimmermanu, pokazala kao najznačajniji negativni prediktor emocionalne iscrpljenosti (8), dok je studija Bakker i Sanz-Vergela

ocjenila neuroticizam kao najznačajniji pozitivni prediktor emocionalne iscrpljenosti (4). Takođe, Swider i Zimmerman su ustanovili da će osobe koje postižu visoke rezultate na skali neuroticizma imati visoke razine depersonalizacije i niske razine ličnog postignuća, kao i to da osobe koje postižu više rezultate na skali ugodnosti (saradljivosti) imaju više šanse da neće doživjeti depersonalizaciju na radu. Što se tiče osobine otvorenosti prema iskustvu, osobe visoko na toj skali doživljavaju više ličnog postignuća (7,8). Ovakvi rezultati su potvrđeni i u našem istraživanju.

Nizak nivo izdržljivosti, nedostatak samopoštovanja, nesigurnost i izbjegavanje suočavanja sa problemima predstavljaju tipičan profil pojedinca podložnog stresu. Utvrđeno je da su osobine otvorenosti prema iskustvu, ekstraverzije, savjesnosti i ugodnosti u negativnoj korelaciji s emocionalnom iscrpljenošću i depersonalizacijom te da imaju pozitivan odnos s osjećajima povećanog ličnog postignuća. Tačnije, nastavnici koji su postigli više rezultate na ove četiri osobine ličnosti i niže na skali neuroticizma bili su skloniji podvrgnuti se osjećaju većeg ličnog postignuća, a time i niskog sagorijevanja budući da osjećaji smanjenog ličnog postignuća ukazuju na sagorijevanje.

Savjesnost je faceta povezana s uključenosti i upornošću i stoga je manifestacija potrebe osobe za postignućem. Također je povezana s osobinama tačnosti i organiziranosti koje se smatraju važnim radnim atributima, stoga je postizanje visokih skorova na skali savjesnosti prediktor uspješnosti na poslu (12). Nastavnici koji uživaju u visokoj savjesnosti i ekstraverziji, ali pate od niskog neuroticizma, veoma su potaknuti na uspjeh i poboljšanje svog učinka. Sve ove osobine su veoma značajne i u velikoj meri doprinose postizanju ciljeva i kontroli stresora.

Rezultati višestruke linearne regresije, provedene za svaki konstrukt sagorijevanja s obzirom sociodemografske varijable, pokazale su da su spol i dužina radnog staža bili značajni prediktori dimenzije emocionalne iscrpljenosti, odnosno samo spol dimenzija depersonalizacije i percepcije ličnog postignuća. Rezultati u drugim studijama su ukazivali na činjenicu da su osobe ženskog spola sklonije emotivnom reagovanju, odnosno da one zbog tradicionalne uloge u društvu, uglavnom preuzimaju i kućne obaveze, te da upravo zbog toga imaju izraženiji sukob uloga u poslovnom i porodičnom životu i veće skorove emocionalne iscrpljenosti. Pojedina istraživanja su ukazala na mogućnost da muškarci čak češće pri-

javljaju depersonalizaciju eventualno i zbog stava da je nastavničko zanimanje žensko zanimanje, ne samo zbog broja nastavnika ženskog spola, već i zbog karakteristika samog zanimanja (14). S obzirom na dob i dužinu radnog staža, pokazalo se da mlađi nastavnici doživljavaju veću emocionalnu iscrpljenost u odnosu na starije, što su autori objasnili njihovim nerealističnim očekivanjima od nastavničke profesije koja su, ostavši neostvarena, postala izvor stresa i frustracija (15). Većem sagorijevanju nastavnika s kraćim radnim iskustvom pridonosi i njihovo manje zadovoljstvo poslom u odnosu na starije kolege (12). To se vjerovatno može pripisati velikom preplavljenosti poslom, njihovoj stalnoj potrebi za podrškom koja je često nedovoljna te potrebi da budu jednako uspješni u podučavanju i odnosima s učenicima i saradnicima kao i iskusnije kolege (17). S druge strane, nekim se istraživanjima pokazalo da nastavnici s dužim radnim iskustvom pokazuju značajno veću emocionalnu iscrpljenost od početnika (12). Prema Goddard i saradnicima, nastavnici početnici doživljavaju manji stres jer se smatraju sposobnijima od starijih kolega u primjeni savremenih metoda podučavanja (17), a neki autori su pokazali i da su zadovoljniji svojim poslom (3), što također može umanjiti nivo stresa. U nekim se pak istraživanjima nisu utvrdile razlike u sagorijevanju među nastavnicima s različitom dužinom radnog staža (3). Rezultati pojedinih studija ukazuju da nastavnici u braku češće prijavljuju veći osjećaj lične ostvarenosti i da imaju niže vrijednosti skorova emocionalne iscrpljenosti (14). Na osnovu ovoga rezultata bi se moglo pretpostaviti da bračni status ima udjela u nastanku sindroma sagorijevanja na poslu kroz sukob uloga i rastrzanost između partnerskih i poslovnih obaveza, te da su osobe koje su same, posvećene samo sebi i poslu i zbog toga su manje emocionalno iscrpljene. Međutim, imajući u vidu uticaj partnerske podrške na povećanje resursa pojedinca za borbu protiv svakodnevnog stresa, ovo bi trebalo eventualno ispitati i sa drugačijih aspekata, odnosno funkcionalnosti zajednice i podrške koju pojedinci imaju u njoj.

Zaključak

Sindrom sagorijevanja na radu postaje ozbiljan problem među radnom populacijom. Nalazi iz ovog istraživanja su pokazali umjereni nivo profesionalnog sagorijevanja među nastavnicima osnovnih i srednjih škola. Osjećaj emocionalne iscrpljenosti iskazuje nešto manje od 15% ispitanika, depersonalizaciju doživljava 22% nastavnika, a visok stepen sagorijevanja u dimenziji ličnog po-

stignuća iskazalo je manje od 1% nastavnika. Trenutno većina intervencija koje se provode u cilju smanjenja ili sprečavanja sindroma sagorijevanja počinje kada osoba već pati od simptoma sagorijevanja, a takve intervencije nemaju nikakve ili imaju samo male učinke na dimenzije sagorijevanja.

Dobijeni rezultati bi mogli biti značajni i mogli bismo ih iskoristiti u smislu prijedloga za uvođenje redovnog screening programa za sindrom sagorijevanja na poslu u sklopu preventivnih pregleda prije početka školske godine, a u cilju identifikacije nastavnika koji eventualno nisu uspjeli da se restituišu. Sve ovo imalo bi velikog značaja u sprovođenju sekundarne prevencije. Takođe, ukoliko je pretpostavka o uticaju odmora, odnosno o sezonskom karakteru ispoljavanja simptoma tačna, onda se može pretpostaviti da nastavnici u toku ili na kraju školske godine imaju značajno veće skorove i učestalost sindroma sagorijevanja na poslu. Ukoliko je iznijeta pretpostavka tačna, primjenom češćih prekida u nastavi mogli bi u velikoj mjeri da smanjimo pa čak i da spriječimo pojavu sindroma sagorijevanja na poslu.

U ovom istraživanju je, takođe, potvrđena povezanost osobina ličnosti sa dimenzijama sagorijevanja kod nastavnika osnovnih i srednjih škola. Dakle, rezultati ovog istraživanja sugeriraju da specifične značajke ličnosti mogu povećati ili spriječiti vjerojatnost sagorijevanja među nastavnicima. Dobro je zabilježeno da

specifične osobine ličnosti mogu potaknuti ljude da se ponašaju na specifičan način kada su suočeni s nedaćama. Općenito govoreći, istraživanja pokazuju kako je ekstraverzija najznačajniji negativni prediktor, a neuroticizam najznačajniji pozitivni prediktor doživljavanja sagorijevanja, iako poneka pokazuju kako i preostale tri osobine imaju uticaja. Uzimajući sve to u obzir, mogu se implementirati određene strategije kako bi se što efikasnije smanjila pojava sagorijevanja. Neke od njih su korištenje upitnika petofaktorskog modela ličnosti tokom selekcijskog postupka kako bi se znalo koji će zaposlenici biti podložniji sagorijevanju. Isto tako, potrebno je educirati nastavnike, upoznati ih sa samim sindromom, objasniti im uticaj ličnosti na doživljavanje sagorijevanja, poticati ih da sami istražuju svoje vrijednosti i odbrambene mehanizme kako bi mogli izgraditi bolje i učinkovitije strategije nošenja sa stresom. Uzimajući u obzir da je većina istraživanja sagorijevanja koristila modele presjeka, buduće studije mogu koristiti longitudinalne podatke. Ove studije ne samo da bi dovele do snažnijih testova uzročno-posljedičnih odnosa, što nije često izvedivo s podacima o presjeku, već bi takođe omogućile istraživačima da ispituju kako osobine ličnosti predviđaju promjene u sagorijevanju kroz vrijeme. Takođe je potrebno više studija kako bi se istražili kontekstualni faktori koji pokazuju da ličnost može biti jače povezana s sagorijevanjem u nekim, ali ne u svim kontekstima.

Reference

1. Maslach C, Leiter MP. Burnout. U G Fink (Ur.). Stress consequences: Mental, neuropsychological and socioeconomic, New York, NY: Academic Press, 2010.
2. Maslach C, Leiter MP. Understanding burnout: New models. U CL Cooper i JC Quick (Ur.), The handbook of stress and health: A guide to research and practice. Wiley Blackwell, 2017.
3. Koludrović M, Jukić T, Reić Ercegovac I. Sagorijevanje na poslu kod učitelja razredne i predmetne nastave te srednjoškolskih nastavnika. *Život i škola* 2009; 22:235-249.
4. Bakker AB, Sanz-Vergel I. Burnout. The Wiley Encyclopedia of Personality and Individual Differences, 2020; 4:411-15.
5. McCr RR, John OP. An Introduction to the Five-Factor Model and Its Applications. *Journal of Personality* 1992; 60 (2):175-215.
6. Buss DM, Larsen RJ. Psihologija ličnosti (Prijevod 2. izdanja). Jastrebarsko: Naklada Slap; 2008.
7. Zellars KL, Perrew PL, Hochwarter WA. Burnout in Health Care: The Role of the Five Factors of Personality. *Journal of Applied Social Psychology* 2000; 30(8):1570-98.
8. Swider BW, Zimmerman RD. Born to burnout: A meta-analytic path model of personality, job burnout, and work outcomes. *Journal of Vocational Behavior* 2010; 76 (3):487-506.
9. Anvar MRA, Kalali NS, Gholipour A. How does Personality Affect on Job Burnout? *International Journal of Trade, Economics and Finance*. 2011; 2(2):115-19.
10. Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. Maslach burnout inventory. Manual (3th ed.). Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press, 1996.
11. Costa PT, McCrae RR. The revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1992.

12. Paleksić V, Ubović R, Popović M. Personal Characteristics and Burnout Syndrome among Teachers of Primary and Secondary Schools. *Scripta Medica* 2015; 46:118-24.
13. Martinko J. Profesionalno sagorijevanje na poslu nastavnika u obrazovanju odraslih. *Andragoški glasnik* 2010; 14:99-109.
14. Marić N. Ispitivanje sindroma sagorevanja na poslu i faktora koji utiču na njegov nastanak kod nastavnika u Republici Srpskoj. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2020.
15. Baleghizadeh S, Shayesteh LA. Exploring the Relationship between Teacher Burnout, Personality Traits, and Psychological Distress among Iranian EFL Teachers: A Mixed-Methods Study. *Journal of Language Horizons* 2020; 4(1):175-99.
16. Kennedy A. The relationship between personality traits, coping resources, and burnout in North Louisiana secondary school teachers. Doktorska disertacija, 2020.
17. Goddard R, O'Brien P, Goddard M. Work environment predictors of beginning teacher burnout. *British Educational Research Journal* 2006; 32(6):857-74.

Stručni članak

INERVACIJA UTERUSA U REPRODUKTIVNOM PERIODU

Inervacija uterusa

Ana Maria Vareškić¹, Ismar Šindrić¹, Anis Cerovac^{2,3}, Ramiz Halilović²

Sažetak

U ovom revijalnom članku o inervaciji uterusa u reproduktivnom periodu iznijete su poznate anatomske činjenice o makroskopskoj građi uterusa, vaskularizaciji, limfotoku i inervaciji. Zatim su iznjeta istraživanja i razmatranja o neurotransmiterima u uterinoj inervaciji, hormonskoj regulaciji inervacije uterusa, inervaciji krvnih sudova uterusa, razlike u inervaciji gravidnog i negravidnog uterusa te kontraktilnosti miometrija tokom pripreme za porođaj i u samom porodu. Stečeno znanje će biti primijenjeno u novim istraživanjima, jer čovjek spoznaje sve dok je živ.

Ključne riječi: uterus, inervacija, reproduktivni period, trudnoća, porođaj

Adresa za korespondenciju:

Anis Cerovac

Opšta bolnica Tešanj

Braće Pobrić 17, 74260 Tešanj

Bosna i Hercegovina

Tel: +387 32 650 662; fax: +387 32 650 605;

E-mail: cerovac.anis@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7209-382X>

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Tuzli; ²Odjel za ginekologiju i akušerstvo, Opšta bolnica Tešanj; ³Zavod za anatomiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Tuzli, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Uvod

Uterus (maternica) je unutrašnji spolni organ kod žene, postavljen na genitalnom putu između oba jajovoda i vagine. Maternica se nalazi u podperitonealnom spratu karlične duplje (*cavum pelvis subperitoneale*), između *diaphragma pelvis* i peritoneuma dna karlične duplje. Ona leži pozadi mokraćne bešike, a ispred rektuma, postavljena iznad vagine, u kojoj se otvara svojim donjim krajem ili grlicem (*portio vaginalis*), a pokrivena odozgo vijugama tankog crijeva kao i sigmoidnim kolonom (1,2).

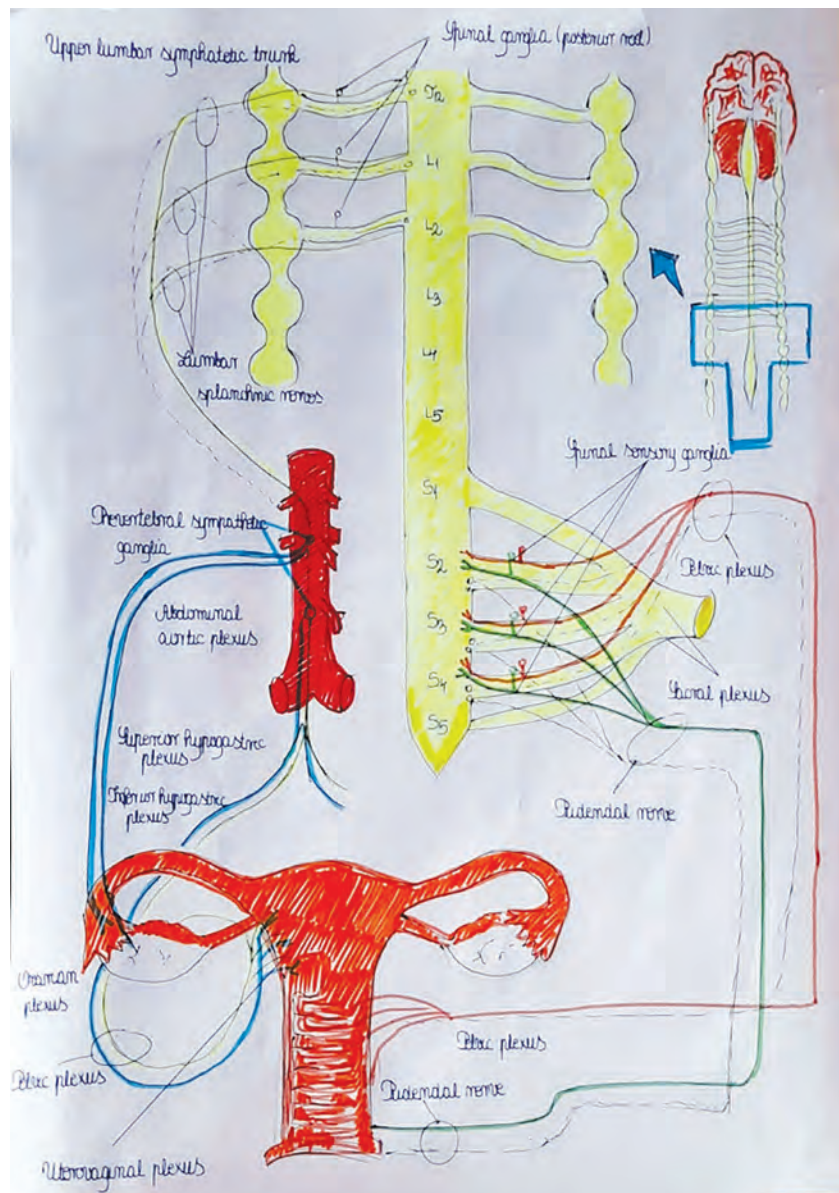
Dorzokranijalna crijevima okrenuta ploha je *facies intestinalis (facies posterior)*. *Facies vesicalis (facies anterior)* je ventrokaudalna ploha koja prileži uz mokraćni mjehur. Na uterusu se razlikuju, idući odozgo naniže, sljedeća 3 dijela: *corpus uteri*, *isthmus uteri* i *cervix uteri* (1,2).

Uterus je vezan pomoću 3 para fibroznih veza: prednjim ili *lig. teres uteri*, bočnim materničnim vezama koje su sastavljene iz peritonealne duplikature (*lig. latum uteri*) i fibrozno-mišićnog tkiva (*ligamenta cardinalia uteri*) i zadnje ili krsno maternične veze (*ligg. sacrouterina*) za prednji trbušni zid, bočni i zadnji zid karlice (1,2). Peritonealni omotač uterusu ili *perimetrium* oblaže sprijeda samo *corpus uteri* do *isthmusa*, odozgo *fundus uteri*, dok pozadi cijelu dužinu *corpusa* i *cervixa* prelazeći na *fornix vaginae* (1,2).

Vaskularizacija uterusu dolazi od *arteriae uterinae* kao visceralne grane *arteriae iliacae internae*. Unutar miometrijuma grananje *arteriae uterinae* daje *arteriae arcuatae*, *arteriae radiales*, *arteriae spirales* i *basales* (1,2). Od *arteriae arcuatae* koje teku na periferiji srednjih slojeva miometrijuma, odvaja se dvije vrste arterija za vaskularizaciju endometrijuma: prave arterije koje ishranjuju *stratum basale* i spiralne koje dovode krv u *stratum functionale* (1,2). Vene uterusu prate odgovarajuće arterije gradeći okolo njih *plexus uterovaginalis*. Iz ovog spleta izdvajaju se vv. *uterinae*, pritoke *venae iliacae internae*. Limfa uterusu ide u *nodi lymphatici*

iliaci externi, *nodi lymphatici lumbales* i *nodi lymphatici sacrales*. Na stijenci uterusu razlikuju se: sluznica ili *tunica mucosa* (endometrij), jaki mišićni sloj ili *tunica muscularis* (miometrij) te ovojnica peritoneuma, perimetrij ili *tunica serosa* (1,2).

Inervacija uterusu dolazi od uterovaginalnog spleta, koji se nalazi između dva lista široke veze. Parasimpatička vlakna dolaze iz sakralnog dijela kičmene moždine (S2-S4), a simpatička iz slabinskog dijela (L1-L2). Autonomna nervna vlakna djeluju na krvne žile, i to tako da ih parasimpatički sistem širi, a simpatički sužava. Osjetna vlakna idu preko donjeg hipogastričnog spleta u kičmene segmente Th10-L1 (3) (Slika 1).



Slika 1. Inervacija uterusu

Neurotransmiteri u inervaciji uterusa

Humani uterus je bogato inerviran i modificiran, pogotovo tokom perioda gestacije i porođaj zahvaljujući senzornim, simpatičkim i parasimpatičkim neurovlaknima (4). Ženski reproduktivni sistem usko je ovisan o hormonskoj regulaciji pa je uobičajeno da na regulaciju fiziologije uterusa utiče autonomni nervni sistem u kombinaciji sa hormonskom stimulacijom. Veliki je broj neuropeptida i neurotransmitera koji direktno ili indirektno utiču na regulaciju fiziologije uterusa (5).

Različita distribucija neurofibri u fundusu, corpusu te cervixu je uglavnom posmatrana u stromi i oko zidova arterijskih krvnih žila u miometriju i endometriju. Mnogi neurotransmiteri igrajući važne uloge u reproduktivnoj fiziologiji bivaju oslobođeni nakon stimulacije adrenergičkim ili holinergičkim vlaknima (4).

U fundusu su zastupljena prolaktinergička, i adrenergička vlakna, u corpusu VIP pozitivna vlakna, dok su u području cervixa pronađene velike količine svih prethodno navedenih neurovlakana. *Cervix uteri* ima važnu ulogu tokom trudnoće i porođaja te naglašena gustoća prisutnih neurotransmitera daje doprinos u pravilnoj potencijalnoj plastičnosti, koja je potrebna za gestaciju i porođaj (5).

Nervna regulacija uterusa je uskoj vezi sa hormonalnom, tj. trenutnom koncentracijom spolnih hormona. Smanjenje inervacije i količine nerava je uočena prilikom visokih razina estrogena, upravo zbog toga što je estrogenski α -receptor glavni receptor, koji posreduje djelovanju hormona estrogena (6).

Ukoliko je prisutna prekomjerna ili nedostatna količina steroidnih hormona, dolazi do nagle promjene u razini ekspresije neotrofina (faktor rasta nerava) koji je direktno involviran u preživljavanje vlakana (6).

Detaljnim istraživanjima ženskih individua u poznim životnim godinama, dokazano je da se distribucija adrenergičkih i AChE neurovlakana u fundusu, corpusu i cervixu uteri, progresivno smanjuje sa starošću te upravo ovo smanjenje distribucije neurovlakana, ima izuzetno negativan učinak na fiziologiju uterusa, kao i za drastično smanjenje šanse za ostvarenje trudnoće, rast uterusa, porast rizika za abortus i rođenja nedonoščeta (4).

Uprkos mnogim istraživanjima, dalje studije su potrebne kako bi se razjasnili različiti učinci rasta nerava pod kontrolom raznovrsnih fizioloških stanja. Alteracije bioloških mehanizama inervacije uterusa, mogle bi igrati

važnu ulogu u različitim patološkim stanjima kao što su infertilitet i spontani abortusi (6).

Inervacija krvnih sudova uterusa

Uterus ženske individue koji nije u gravidnom stanju, posjeduje mnoštvo nerava, a naročito u dubljim područjima miometrijuma, većina ovih nerava je u interakciji s radijalnim i arkuatnim arterijama (*aa. arcuatae*) u miometrijumu (7).

Gledajući s druge strane raznim istraživanjima je dokazano prisustvo jako malo živaca u području endometrija, te nisu uočeni nervi koji prate spiralne arterije (7).

Unutarnja inervacija humane uterine arterije je bila u fokusu histohemijskih istraživanja, i motorni odgovori nekim od demonstriranih peptida i drugih humoralnih faktora, istraženi su na izoliranim vaskularnim preparatima (8). Postojali su živci sa specifičnim imunoreaktivnostima za tirozin hidroksilazu, dopamin beta-hidroksilazu, neuropeptid-Y (NPY), potom vazoaktivni intestinalni peptid i peptid histidin metionin, i enzimaska aktivnost za acetilholin esterazu (8).

Kao najefektivniji stimulator glatkih mišićnih ćelija je dokazan arginin vazopresin praćen u redu s oksitocinom, noradrenalinom sa neuropeptidom-Y, pojedinačnim djelovanjem noradrenalina, i na kraju s dopaminom (8).

Ono što je karakteristično je izostanak prisustva živaca u decidui ili popratnim spiralnim intradecidualnim arterijama. Na osnovu imunohistohemijskih metoda, cjelokupna istraživanja su provedena pomoću panela neurona. Neurofilament, neuron specifična enolaza, S100 protein i proteinski genski produkt 9,5 su neki od tih panela neurona. Možemo sa sigurnošću reći da je protok krvi u uterusu reguliran kompleksnim interakcijama, u koje su uključeni razni faktori od kojih se neki javljaju u nervnim završecima neki kao dio humoralne regulacije, npr. cirkulirajući humoralni faktori (8).

Inervacija gravidnog i negravidnog uterusa

Korištenjem antiseruma za protein S-100, koji je visokospecifičan za Schwannove ćelije (ćelije perifernog nervnog sistema), dokazana je distribucija živčanih vlakana u biopsijama tkiva uterusa i u području cervix uteri (8).

Razlika u gustoći živaca između gravidnog uterusa i negravidnog uterusa nije dokazana. Dokazivanje segmentalne razlike u inervaciji humanog uterusa je cilj svakog

istraživanja, jer ispoljava uveliko značaj u kontrakciji miometrija i cervixa uterusa u kasnoj trudnoći i porođaju (8).

Vazoaktivni intestinalni peptid je medijator genitalnih funkcija, koje su kontrolirane nonholinergičkim, nonadrenergičkim nervnim vlaknima. Ovaj peptid, izgleda da igra ulogu u lokalnoj nervnoj kontroli glatkih uterinih mišića, npr. uterotubarne spojnice te je uključen u vazodilataciju u uterusu (9).

U toku trudnoće razni faktori mogu dovesti do djelimičnog narušavanja strukture živaca ili njihovog potpunog uništenja, npr. hipertrofija izazvana rastezanjem gravidnog uterusa izaziva degeneraciju živaca u području corpusa uteri. Zahvaljujući tome dolazi do povlačenja i postupnog iščezavanja neuralnih inhibornih utjecajana corpus uteri takvo stanje dovodi do spontanij miogenih kontrakcija (10).

Postoje razni hormoni koji mogu imati veliki utjecaj na inervaciju gravidnog i negravidnog uterusa, npr. estrogeni te progesteron djeluju na metabolizam norepinefrina u adrenergičkim neurovlaknima genitalnog sistema žene, djelujući na aktivnost njegovih sintetskih enzima kao i otpuštanje norepinefrina iz nervnih završetaka (10).

Upravo prethodno spomenuta, eventualno moguća degeneracija živaca, različitim faktorima može učiniti glatki mišić uterusa preosjetljivim na norepinefrin i dovesti do ireverzibilnih promjena u strukturi sarkoleme glatkih miocita i upravo zbog toga dolazi do povlačenja neuralnih inhibitornih utjecaja na glatke mišiće corpus uteri i spontanij miogenih kontrakcija. (10).

Raspored adrenergičkih vlakana i njihova gustoća su veći u predjelu cerviksa nego tijela uterusa tokom trudnoće kao i izvan trudnoće. Segmentalna razlika u inervaciji uterusa (korpus vs cervix) ima specifičnu važnost kada je u pitanju kontraktilnost miometrija i cerviksa tokom trudnoće i porođaja (10).

TRPV1 (Transient receptor potential vanilloid subtype 1) igra važnu ulogu tokom sazrijevanja cerviksa uterusa i nociceptivnim putevima prijenosa bolova tokom samog poroda. TRPV1 je različito raspoređen u cerviksu i korpusu uterusa. TRPV1 nestaje u kasnoj trudnoći i porodu u predjelu korpusa dok je u predjelu cerviksa intenzivno zastupljen tokom sazrijevanja cerviksa i samog poroda. Opservacije sugerisu da je TRPV1 ključna molekula u nocicepciji, te da je uključena u mehanizam porođajne boli, te bi trebala biti fokus budućih istraživanja (11).

Kontraktilnost miometrija

Autonomni nervni sistem sa simpatičkim i parasimpatičkim nervima i njihovim transmiterima (acetilholin, noradrenalin, adrenalin) te ćelijskim receptorima zajedno sa steroidnim hormonima, oksitocinom i prostaglandinima kroz kompleksan neuroendokrini mehanizam igraju veoma važnu ulogu u uterinoj kontraktilnosti u trudnoći (12).

Pod normalnim okolnostima, mirovni membranski potencijal iznosi -60 do -90 mV, ali može biti promijenjen prisustvom steroidnih hormona kao što su oksitocin i prostaglandini, koji mogu utjecati na koncentraciju elektrolita u ćelijama miometrija. Progesteron i estrogen imaju inhibitorni učinak na kontrakciju, dok oksitocin i drugi prostaglandini promoviraju mišićnu kontrakciju (12).

Progesteron povećava mirovni membranski potencijal i inaktivira natrijevu pumpu što je poznato kao „progesteronski blok“ (12).

Inhibitorni učinak progesterona na kontrakciju ima veći intenzitet kod negravidnih žena i smanjuje se tokom trudnoće. Estrogen također povećava mirovni membranski potencijal mišićnih ćelija, povećavajući intracelularnu koncentraciju kalija te u isto vrijeme povećava koncentraciju fosfokreatina, aktina i miozina, aktivnost ATP-aze te posljedično brzinu transmisije stimulusa (12). Na ovaj način, povećanjem koncentracije estrogena tokom zadnjeg trimestra, miometrija se „priprema“ za aktivni proces poroda, dok je u isto vrijeme zaštićen od simptomatskih i neželjenih kontrakcija (12).

Zaključak

Nakon iscrpnog istraživanja inervacije uterusa i posvećene pažnje pojedinim segmentima ovog organa, možemo zaključiti da uterus posjeduje kompleksnu inervaciju koja je u uskoj vezi sa autonomnim nervnim sistemom i hormonskom regulacijom. Svakako da se razlikuje kvaliteta inervacije negravidnog i gravidnog uterusa, a što je posljedično povezano s funkcijom uterusa. Mnogi su radovi posvećeni ovoj temi i zahvaljujući trudu istraživača postignuta su mnoga saznanja koja u fokus stavljaju nove informacije o utjecaju neurotransmitera i hormona na ćelijske mehanizme i ponašanje samih ćelija u različitim fiziološkim stanjima. Stečeno znanje će biti primijenjeno u novim istraživanjima, jer čovjek spoznaje sve dok je živ.

Reference

1. Šljivić B. Sistematska i topografska anatomija abdomen i karlica. Drugo izdanje. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Srbije. 1979.
2. Vinter I. Waldeyerova anatomija čovjeka 1. hrvatsko izdanje. Golden marketing-Tehnička knjiga, Zagreb, 2009.
3. Krmpotić-Nemanjić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Medicinska Naklada, Zagreb, 2011.
4. Kosmas IP, Malvasi A, Vergara D, Mynbaev OA, Sparic R, Tinelli A. Adrenergic and Cholinergic Uterine Innervation and the Impact on Reproduction in Aged Women. *Curr Pharm Des* 2020; 26(3):358-62.
5. Di Tommaso S, Cavallotti C, Malvasi A, Vergara D, Rizzello A, De Nuccio F, Tinelli A. A Qualitative and Quantitative Study of the Innervation of the Human Non Pregnant Uterus. *Curr Protein Pept Sci* 2017; 18(2):140-8.
6. Latini C, Frontini A, Morroni M, Marzioni D, Castellucci M, Smith PG. Remodeling of uterine innervation. *Cell Tissue Re* 2008; 334(1):1-6.
7. Khong TY, Tee JH, Kelly AJ. Absence of innervation of the uteroplacental arteries in normal and abnormal human pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43(2):89-93.
8. Ekesbo R, Alm P, Ekström P, Lundberg LM, Akerlund M. Innervation of the human uterine artery and contractile responses to neuropeptides. *Gynecol Obstet Invest* 1991; 31(1):30-6.
9. Ottesen B. Vasoactive intestinal polypeptide as a neurotransmitter in the female genital tract. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147(2):208-24.
10. Bryman I, Norstrom A, Dahlström A, Lindblom B. Immunohistochemical evidence for preserved innervation of the human cervix during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 24(2):73-9.
11. Tingåker BK, Ekman-Ordeberg G, Facer P, Irestedt L, Anand P. Influence of pregnancy and labor on the occurrence of nerve fibers expressing the capsaicin receptor TRPV1 in human corpus and cervix uteri. *Reprod Biol Endocrinol* 2008 12; 6:8.
12. Koutras A, Fasoulakis Z, Syllaios A, Garmpis N, Diakosavvas M, Pagkalos A, Ntounis T, Kontomanolis EN. Physiology and Pathology of Contractility of the Myometrium. *in vivo* 2021; 35:1401-8.

Stručni članak

MARTIN GRUBEROVA, MARINICCI, RICHIE-CANNIEU I BERRETINIJEVA ANASTOMOZA I NJIHOVE REPERKUSIJE NA DIJAGNOSTIKU I HIRURŠKI TRETMAN SINDROMA KARPALNOG TUNELA

Sindrom karpalnog kanala

Emir Begagić¹, Lejla Čejvan¹, Zlatan Memić¹, Amir Denjalić^{2,3}, Hakija Bečulić^{4,5}, Lejla Tandir – Lihic⁶, Samra Kadić-Vukas⁶, Elvis Cikotić⁷, Senad Ljuca⁷

Uvod

Sindrom karpalnog tunela (SKT) dobro je poznata, najčešće dijagnosticirana kompresivna neuropatija. Čini 90 % svih neuropatija te je prisutna u 3,8 % opće populacije. Uzrokovana je oštećenjem nervus medianus (NM) u području karpalnog tunela, ograničenog karpalnim kostima i transverzalnim karpalnim ligamentom. Sindrom karpalnog tunela se klasificira u primarni (idiopatski) i sekundarni (1). U osnovi radi se o hroničnoj perifernoj neuropatiji sa multikauzalitetom (2).

Etiologija sindroma karpalnog tunela je uglavnom nepoznata. Čak 50% slučajeva naziva se idiopatskim sindromom karpalnog tunela (3). Rizikofaktori koje pripisujemo sindromu karpalnog tunela su dugotrajno držanje šake u položaju koji nije fiziološki, odnosno šaka u fleksiji i/ili ekstenziji, izlaganje šake vibracijama, opetovana upotreba mišića fleksora i sl. Idiopatski oblici sindroma su uzrokovani povećanim pritiskom. Povećanje pritiska se obično javlja pri dorzalnoj fleksiji šake u karpalnom tunelu (4). U zavisnosti od položaja ručnog zgloba, pritisak se mijenja od 0 do 100 mmHg. Intrakanalikularni pritisak kod zdravih ljudi je 4-6 mmHg u neutralnom položaju (5).

U stručnoj literaturi se opisuje i sekundarni sindrom karpalnog tunela. Etiologija mu je djelimično poznata. Javlja se kod kliničkih stanja koja povećavaju pritisak u karpalnom tunelu (anomalije tetiva fleksora, abnormalnosti sinovije, lezije, tumori koji imaju kompresivni efekat unutar karpalnog tunela (5, 6). Također, sindrom sekundarnog karpalnog tunela može se javiti i kod bolesti koje imaju degenerativni utjecaj na sinoviju (dijabetes, reumatoidni

Autor za korespondenciju:

Hakija Bečulić

Odjel za neurohirurgiju,

Kantonalna bolnica Zenica Crkvice 67,

72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina

Tel.:032 447 458

E-mail: dr_beculichakija@hotmail.com

¹Odsjek opće medicine, Medicinski fakultet Univerziteta u Zenici, Zenica; ²Katedra za hirurgiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Zenici, Zenica; ³Odjel za hirurške bolesti, Opća bolnica Tešanj, Tešanj; ⁴Katedra za anatomiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Zenici, Zenica; ⁵Odjel neurohirurgije; ⁶Odjel neurologije; ⁷Odjel za hirurške bolesti, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

artritis, sarkoidoza, tuberkuloza). Sindrom karpalnog tunela se može javiti učestalo u porodici, zbog čega se često spominje genetska predispozicija za razvoj sindroma karpalnog tunela (7). Pored toga, postoje razni uzroci mehaničke prirode. Mehanički pritisak nastaje najčešće zbog anatomskih anomalija i posttraumatskih kompresija (6). Drugi uzroci su: profesionalne ozljede, hormonalne promjene (trudnoća i menopauza), produžena upotreba kontraceptiva, poremećaji cirkulacije, degenerativne promjene zglobova, tenosinovitis, gangliomi, reumatske bolesti, sistemske, infektivne, hematološke bolesti i hronična intermitentna dijaliza. Sindrom se javlja i nakon intraneuralnog krvarenja, nakon hroničnih nadražaja vezanih za određeno radno mjesto, te kod pseudoartroze skafoidne kosti (5, 8).

Sekundarni sindrom karpalnog tunela najčešće se javlja kod osoba koje dugo rade za računarom zbog nepoštivanja osnovnih ergonomskih preporuka u pogledu položaja šaka i ruku, pa može biti uzrokovan i profesionalnom bolešću – kompjuterskom bolešću (9-12).

Ekstrinzični faktori koji povećavaju volumen unutar tunela uključuju okolnosti koje mijenjaju ravnotežu tekućine u tijelu. Takvi faktori uključuju trudnoću, menopauzu, gojaznost, zatajenje bubrega, hipotireozu, upotrebu oralnih kontraceptiva i kongestivno zatajenje srca. Unutarnji faktori unutar nerva za povećanje okupiranog volumena unutar tunela uključuju kvržice i tumorske sojeve. To mogu biti ishodi prijeloma distalnog radijusa, direktno ili kroz posttraumatski artritis. Neuropatski faktori uključuju stanja kao što su dijabetes, alkoholizam, nedostatak vitamina ili toksičnost i izloženost toksinima. Ovo su značajni faktori jer utiču na srednji nerv bez nužnog povećanja intersticijalnog pritiska unutar karpalnog tunela. Dijabetičari imaju veću sklonost razvoju SKT-a jer imaju veću sklonost prema traumama nerava, kao i slabiju mogućnost regeneracije. Kod pacijenata sa dijabetesom, stepen incidencije je 14% za pacijentkinje bez dijabetesa i 30% za pacijente sa dijabetičkom neuropatijom, dok se stopa prevalencije tokom trudnoće procjenjuje na 2% (13).

Postoji niz dijagnostičkih procedura koje se mogu koristiti pri dijagnostikovanju sindroma karpalnog tunela. Jedna od najčešće korištenih procedura je elektromioneurografija (EMNG) (14-16). Pored EMNG-a, često se koristi ultrazvučna dijagnostika, pri čemu se na ultrazvučnom snimku može pronaći edematozna zona nerva zbog hronične kompresije (17-19). Senzitivnost i specifičnost elektromioneurografskih i ultrazvučnih procedu-

ra je visoka (20-23). Visoku specifičnost i senzitivnost pokazuju i radiološke metode poput kompjuterizovane tomografije (CT) i magnetne rezonancije (MR) (24-27). Korištenjem CT i MR kod velikog broja pacijenata utvrđeno je kongenitalno suženje karpalnog tunela. Također primjetno je da je suženja kanala češća kod žena (6).

Anatomske varijacije

Anatomske varijacije u ovom slučaju podrazumijevaju križanje živčanih vlakana između različitih grana brahijalnog pleksusa. Poseban značaj imaju anastomoze između nervusa medijanusa i nervusa muskulokutaneusa, te između medijanusa i ulnarnog nerva (28, 29). Komunikacijska grana između nervusa medijanusa i nervusa se javlja najčešće u jednom od slijedećih tipova:

1. Komunikacijski ramus od medijalnog nerva do ulnarnog nerva na podlaktici, takozvana Martin-Gruberova anastomoza.
2. Komunikacija ulnarnog i srednjeg nerva u podlaktici, takozvana obrnuta Martin-Gruberova anastomoza ili Marinaccijeva komunikacija.
3. Riche-Cannieuova anastomoza javlja se u dlanu između rekurentne grane srednjeg nerva i duboke grane ulnarnog nerva.
4. Komunikacijski ramus između zajedničkih digitalnih živaca koji proizlaze iz ulnarnog i srednjeg nerva na dlanovoj površini šake poznat je kao Berretinijeva anastomoza (30-33).

Martin – Gruberova anastomoza

Godine 1763., švedski anatom Martin je opisao anatomsku varijaciju u inervaciji malih mišića na šaci, odnosno komunikaciju između medijanusa i ulnarnog nerva, koju je kasnije potvrdio Gruber 1870. godine. Anastomoza je dobila naziv Martin – Gruberova (MGA) u njihovu čast (34). Anastomoza se javlja u više oblika. Prema nekoliko istraživanja, učestalost MGA za motorna vlakna kreće se od 5 do 40%, sa prosjekom od 17% (35). Iako morfološka istraživanja pokazuju da MGA ima i senzornu verziju, rijetko se dijagnostikuje elektrofiziološki (15, 16).

U elektrofiziološkoj procjeni mišića i živaca anomalija inervacije raznih perifernih živaca može se pogrešno shvatiti kao tehnička greška pri ispitivanju ili kao stvarna patologija (36). Martin-Gruberova anastomoza predstavlja križanje motoričkih živčanih vlakana iz nervusa

medijanusa ili jedne od njegovih grana, uglavnom se radi o n. interosus anterior (prednji međukoštani živac). Kao posljedica ove varijacije, dolazi do preraspodjele inervacionih miotoma. Kada je ova anastomoza prisutna nervus medianus inervira slijedeće mišiće šake: m. abductor digiti minimi (ADM), m. interosseus dorsalis I (FDI), m. adductor pollicis brevis i duboku glavu (caput profundum) m. flexor pollicis brevis (37). Dosadašnja anatomska istraživanja navode da su opisani mišići inervaciono područje ulnarnog nerva (31, 37, 38).

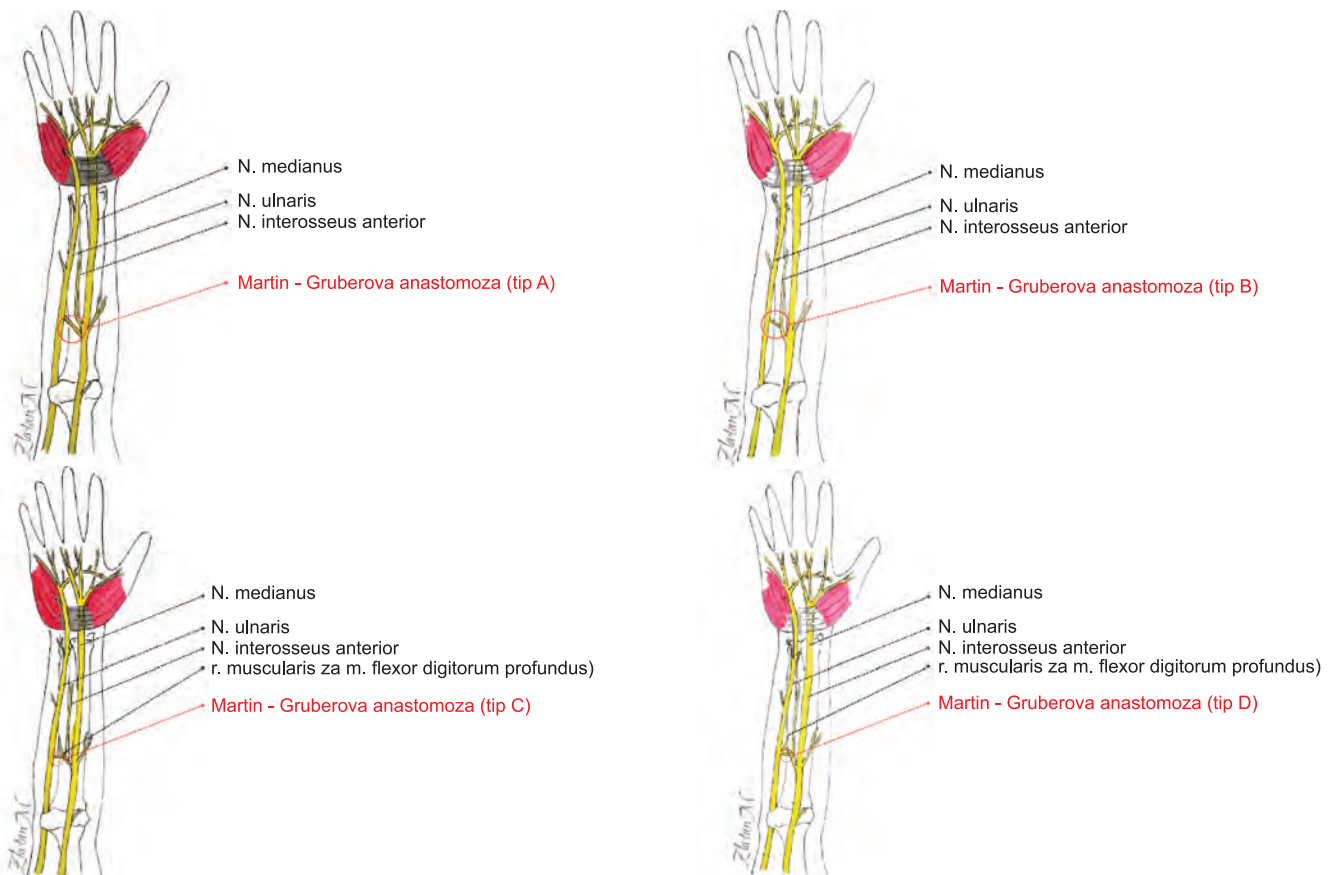
Anastomoza u živčanim vlaknima može biti uzrokovana antenatalno promijenjenom signalizacijom između konusa neuronskog rasta i mezenhimalnih stanica koja perzistira postnatalno, ili kao neuspjeh u diferencijaciji brahijalnog pleksusa (37, 38). Ove su anomalije pokazale filogenetsku važnost budući da su mnogi sisari, uključujući primata, pokazali slične veze između medianusa i ulnarnog nerva (39-41).

U raznim studijama Martin-Gruberove anastomoze, prijavljena je od 6% do 43,7% (42-45). U kadaverskim studijama prevalencija Martin-Gruberove anastomoze iznosi između 10% do 30,6% (28, 46, 47). Elektrofiziološkim studijama, anomalija je prijavljena između 5% do 40% (17-19). Ovaj širok raspon varijacija u prevalenciji

može se pripisati različitim dijagnostičkim kriterijima MGA. Utvrđeno je da je prisutna bilateralno kao i jednostrano. Iako je ova anomalija asimptomatska i obično se identificira tokom procjene perifernih živaca podlaktice, ona može dovesti do pogrešnog tumačenja raznih lezija uklještenja ili traumatskih medianusa i ulnarnih živaca pa je važno identificirati ovu anastomozu (37).

Daljnju genetsku vezu pokazali su Srinivasan i Rhodes (48) koji su pokazali da su fetusi s kongenitalnim defektima, osobito trisomijom 21, obostrano prezentirali MGA. Za MGA se uglavnom navodi da opskrbljuje motoričku inervaciju tenara, hipotenara i dorzalnih međukoštanih mišića, no identificirana su i neka osjetilna vlakna (49).

Do sada je opisano preko jedanaest klasifikacija Martin – Gruberovih podtipova (28, 50, 51). U anatomskom i kliničkom smislu, najčešće se navode četiri podtipa koji su predstavljeni na slici 1. Najčešći podtip je A podtip MGA, koji se pojavljuje kao komunikacijska grana u kubitalnoj jami. Odvaja se od glavnog stabla nervusa medianusa ili od se odvaja od njegove grane. Pruža se do fleksora podlaktice, te prednjeg međukoštanog nerva (n. interosseus anterior), prelazi površno na m. flexor digitorum superficialis ili m. flexor digitorum profundus mišića, prije spajanja sa ulnarnim nervom.

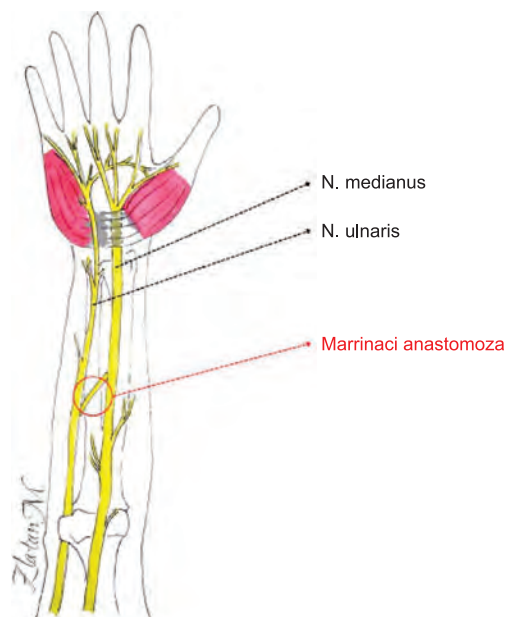


Slika 1. Podtipovi MGA (Izvor: ljubaznošću kolege Zlatana Memića)

Marrinacijeva anastomoza

Marinacijeva anastomoza ili obrnuta Martin-Grubero-va anastomoza je rijetka anomalna interkomunikacija ulnarnog nerva sa medijanusom u podlaktici (52, 53). Obrnuta MGA ili Marinacijeva anastomoza (MA) prilično je rijetka s incidencijom od 1,3% do 16,7% (54, 55). MA tipično nosi motorna vlakna od ulnarnog do medijalnog nerva. Jedna je od najmanje istraženih anastomoza podlaktice (56, 57). Kod MA, mišići šake koje tipično opskrbljuje medijalni živac, kao što je m. abductor pollicis brevis, inervira ulnarni živac (52).

Na prisutnost MA treba posumnjati ako stimulacija ulnarnog nerva na laktu daje složene mišićne akcijske potencijale (CMAP) s većim amplitudama nego kod stimulacije na zapešću (58). Poznavanje ovog mogućeg nalaza može spriječiti tumačenje promjena na medijanusu kao neuropraksiju. Povrede srednjeg nerva na laktu možda neće rezultirati klinički značajnim efektima na mišić tenara, kao što je abductor pollicis brevis. Na primjer, u slučaju pacijenta navedenom od strane Felipe i saradnika (59), nije došlo do poremećaja inervacije mišića ruke kod traume medijanusa u podlaktici i popratnoj denervaciji mišića fleksora u podlaktici. Pored toga, povrede ulnarnog nerva na laktu mogu biti popraćene promjenama denervacije nad mišićima tenara inerviranim medijanusom.



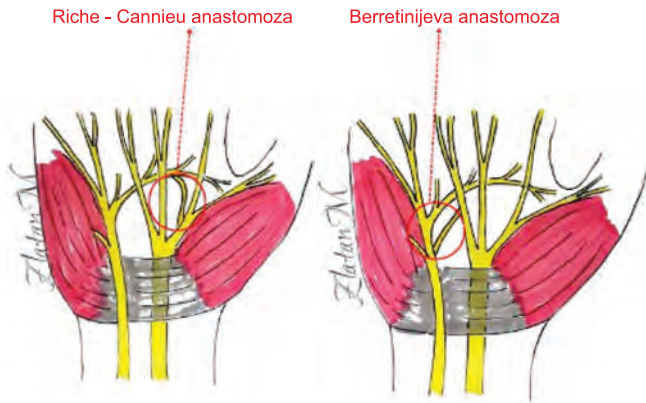
Slika 2. Marrinacijeva anastomoza (Izvor: ljubaznošću kolege Zlatana Memića)

Riche-Cannieuova anastomoza

Riche-Cannieuova anastomoza (RCA) se pojavljuje u području šake, sa ukupnom prevalencijom od 55,5% (60). Slično kao i MA, učestalost RCA također se može podcijeniti. Neka su istraživanja izvijestila o stopama od čak 70 do 80% (54, 61). Ove tvrdnje podupiru nalazi u drugom istraživanju kojeg su proveli Caetano i saradnici (57) gdje je prisutnost RCA zabilježena u 100% seciranih svježih ruku leševa (n = 80). Stoga bi se RCA mogla potencijalno smatrati normalnom anatomskom neuralnom vezom (57, 62, 63). Nadalje, rasa bi mogla utjecati na opaženu prevalenciju (62). Na primjer, u studiji koju su proveli Kimura i suradnici (54), Afroamerikanci su imali RCA znatno rjeđe od drugih rasnih skupina, a nije pronađena značajna razlika između Hispanjolaca i bijelaca (60). Ovaj obrazac podupire ideju da se, poput MGA, RCA nasljeđuje na autosomno dominantan način (64). RCA postoji kao međupovezanost između rekurentne grane srednjeg nerva i duboke grane ulnarnog nerva, prikazana na slici 3. Mogu biti zahvaćena i motorička i senzorna vlakna, s tri moguće prezentacije:

- ruka koja je u potpunosti opskrbljena ulnarnim nervom (37),
- šaka s motornim vlaknima isključivo iz ulnarnog nerva (65, 66) ili
- šaka s mišićima normalno inerviranim medijanusom djelomično opskrbljenim ulnarnim nervom (36, 67, 68).

Što se tiče trećeg scenarija, Ahadi i saradnici su otkrili da je inervaciono najčešće zahvaćen m. abductor pollicis brevis i m. opponens pollicis. Stoga, slabost abdukcije i opozicije palca možda neće tačno predviđeti kompromitaciju medijalnog nerva u bolesnika s RCA (62). Zbog prirode ove anastomoze, zanemarivanje RCA u bolesnika s potpunom ozljedom medijalnog nerva može dovesti do pogreške u tumačenju 60,8 do 82,6% potpunih srednjih slučajeva ozljeda (69). Isto tako, nedostatak prepoznavanja RCA može dovesti do pogrešne dijagnoze teškog sindroma karpalnog tunela i, posljedično, neprikladne hirurške intervencije (70). Elektrodijagnostika polineuropatija ili žarišnih mononeuropatija osim mononeuropatija medijanusa, što se često prezentuje kao komplikacija dijabetes melitusa ili određenih autoimunih bolesti, također može biti zamagljena prisutnošću RCA (57, 70).



Slika 3. Riche – Cannieu i Berretinijeva anastomoza ((Izvor: ljubaznošću kolege Zlatana Memića)

Berretinijeva anastomoza

Četvrti i posljednji tip anastomoze, BA, također se pojavljuje na području šake. Roy i suradnici procijenili su ukupnu prevalenciju od 60,9% (n = 1768), što je čini najčešćom od anomalija. Budući da je u nekoliko drugih studija utvrđeno da je njegova učestalost veća od 80%, postoji opće prihvaćanje BA kao normalne anatomske strukture (71). BA se opisuje kao neuralna veza između uobičajenih digitalnih živaca ulnarnog i srednjeg nerva (slika 3). Istraživanja su pokazala da komunikantna grana najčešće potječe od četvrtog zajedničkog digitalnog nerva, spajajući se distalno s trećim zajedničkim digitalnim nervom (72, 73).

Najčešće se javlja bilateralno, nastaje proksimalno od distalnog ruba poprečnog karpalnog ligamenta i zauzima kosi tok. BA je najčešće čisto senzorna anastomoza. Ukoliko su prisutne laceracije, onda rezultuje smanjenim senzacijama u regiji između trećeg i četvrtog prsta (73). S obzirom na to da je BA najčešće pozicionirana uz poprečni karpalni ligament, nekoliko se autora slaže da je BA u opasnosti od jatrogene traume prilikom operacija dekompresije karpalnog tunela (74). Međutim, Unver Dogan i suradnici sugeriraju da je malo vjerovatno da će doći do jatrogene povrede, objašnjavajući da je radno područje za liječenje sindroma karpalnog tunela površno u odnosu na anastomozu. Rizik od oštećenja BA također je povezan s hirurškim zahvatom tetive m. flexor indicis-a, Dupuytrenovom fasciektomijom i mobilizacijom neurovaskularnih režnjeva (75). Pri preoperativnoj obradi pacijenta treba razmotriti neprepoznatu laceraciju spojnih grana kod bolesnika s bolovima u dlanu i distalnim gubitkom osjeta (76).

Diskusija i zaključak

Anastomoze između medijanog i ulnarnog nerva obično se javljaju u podlaktici i šaci. Iako su neke anastomoze zastupljenije u populaciji od drugih, klinička važnost svake od njih ne može se precijeniti. Budući da su te anastomoze obično klinički „tihe“, njihova prisutnost može uzrokovati poteškoće u tumačenju elektrofizioloških nalaza za dijagnozu neuropatija i predstavljaju rizik za jatrogeno oštećenje tokom hirurških zahvata. Za nekoliko poremećaja uklještenja živaca, pogotovo kod sindroma karpalnog tunela, poznato je da se pogoršavaju ili smanjuju kliničke manifestacije zbog ovih anastomoza. Detaljno anatomske poznavanje ovih anastomoza, dopunjeno ultrazvukom, može pomoći dijagnostičaru u ispravnom identificiranju ovih anastomoza i smanjiti rizik od jatrogenih ozljeda.

U većini slučajeva anatomska varijacija je najvjerojatnije prepoznata i naknadno adekvatno tretirana. U 17,6%, anatomska varijacija je pronađena nakon ponovljenih ili perzistirajućih simptoma. Stoga, recidiv ili ustrajni simptomi nakon prvobitne dekompresije mogu biti rezultat neprepoznate anatomske varijacije. Na osnovu prikazanih informacija može se zaključiti da u slučaju perzistentnog ili rekurentnog sindroma karpalnog tunela, jednostranih simptoma, prisutnosti edema i manifestacije simptoma u mlađoj dobi, hirurg mora isključiti prisutnost anatomske anomalije ili malformacije. Potreban je temeljan fizikalni pregled cijele ruke kako bi se prepoznala anomalija. Također, u 76% slučajeva bol u podlaktici ili nadlaktici je simptom kompresije proksimalnog medijalnog nerva kao rezultat anatomske varijacije i malformacije. Zbog toga je potrebna ranu radiološka dijagnostika u slučaju prisutnosti jednog od gore navedenih faktora. Ultrazvuk je koristan u dijagnosticiranju anomalija i ima prednost dinamičkog snimanja. Ako se prepozna anatomska građa, odabrano liječenje je obično adekvatno i u tom slučaju recidiv se rjeđe pojavljuje. Detaljno poznavanje svih anatomske varijacije vrlo je važno kako bi se spriječilo jatrogeno oštećenje nesumnjivih anatomske varijacije, pogotovo kod ponavljajuće operacije. Obično je dovoljna klasična dekompresija karpalnog tunela, ali u određenim slučajevima liječenje se mora prilagoditi anatomske anomaliji, uključujući eksciziju anomalije ili u vaskularnim slučajevima embolizaciju, spiralu ili arterektomiju. U liječenju sindroma karpalnog tunela bitno je upoznati se s anatomske varijacijama koje uzrokuju kompresiju srednjeg nerva kako bi se izvršio odgovarajući dodatni zahvat, te spriječio mogući recidiv (77).

Kao rezultat anatomskih varijacija malformacija, tijekom operacije mogu nastati komplikacije. Česta komplikacija je oštećenje n. medijanusa. Hirurg bi trebao biti svjestan ovih potencijalnih anomalija kako bi izbjegao nenamjerno oštećenje tokom operacije (77)

Elektromiografska studija koju je proveo Rosen (1973) pokazala je da se anomalija distribucije medijanusa i ularnog nerva može pojaviti u čak 20% normalne populacije. Varijacije se mogu sastojati od dopunske ili dvojne inervacije ili potpune zamjene jednog nervnog područja drugim, kao u 'potpuno ularnim' ili 'potpuno medijanusnim' rukama (Marinacci, 1964.). Medijanusni tip je rjeđi i rezultuje preklapanjem senzorne inervacije. Komunikacije u podlaktici najčešće su u gornjem dijelu, obično se pružaju od medijanusa do ularnog nerva, što dovodi do proširenja inervacionog područja ularnog nerva. Zbog toga dolazi do inervacije mišića tenara ulnarism, koji su obično inervirani medijanusom. Anastomozna vlakna često nisu pogođena kompresijom u slučaju sindroma karpalnog tunela jer zaobilaze tunel zajedno s vlaknima ularnog nerva. Medijanusno-ulnarne komunikacije u podlaktici prvi je opisao švedski anatom Martin, 1763., a kasnije Gruber koji je pokazao njihovu prisutnost u 15,2% ruku

koje je secirao (citirao Mannerfelt, 1966.). Detaljno je proučavao te komunikacije električnom stimulacijom i selektivnom blokadom nerava i pokazao šest različitih varijacija na uzorku od 41 kadavera. Visoka učestalost sličnih komunikacija kod majmuna i drugih životinja ukazuje da je anastomoza od filogenetskog značaja, podsjećajući na uobičajeno trbušno živčano stablo koje inervira mišiće fleksore gornjeg ekstremiteta, što je zabilježeno u ranim fazama evolucije. Prisutnost takve anastomoze dovodi do djelimične ili potpune pošteđe mišića tenara od kompresivnog efekta u slučaju sindroma karpalnog tunela.

U konačnici, detaljno poznavanje anatomskih varijacija preduslov je za dobru dijagnostičku obradu pacijenta i operativni zahvat. Dijagnostička obrada kod sumnje na postojanje anastomoze između ularnog i medijanusnog nerva treba uključivati UZV ili CT dijagnostiku. EMNG je senzitivn, ali ne i specifičan pokazatelj postojanja anastomoze. Nespecifične anomalije pri EMNG dijagnostici, trebaju biti indikator za UZV, CT ili MRI dijagnostiku. Operativni zahvat kod pacijenata koji imaju anastomozu između nervusa medijanusa i ulnarisa predstavlja rizičnu proceduru ukoliko se anatomija ovih varijacija ne poznaje, a najčešća komplikacije jeste recidiv.

Reference

1. Barić M, Šantić V, Legović D, Jotanović Z, Matejčić N, Barković MM. Sindrom karpalnog tunela. *Medicina fluminensis* 2019; 19.
2. Wiperman J, Goerl K. Carpal Tunnel Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2016; 94(12):993-9.
3. Viera AJ. Management of carpal tunnel syndrome. *Am Fam Physician* 2003; 68(2):265-72.
4. Aroori S, Spence RA. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J* 2008; 77(1):6-17.
5. Jurković T. Rehabilitacija sindroma karpalnog kanala. Varaždin: Sveučilište Sjever; 2021.
6. Gniadek M, Trybus M. Carpal tunnel syndrome- etiology and treatment. *Przegl Lek* 2016; 73(7):520-4.
7. Żyluk A. The role of genetic factors in carpal tunnel syndrome etiology: A review. *Adv Clin Exp Med* 2020; 29(5):623-8.
8. Louis DS, Greene TL, Noellert RC. Complications of carpal tunnel surgery. *J Neurosurg* 1985; 62(3):352-6.
9. Ali KM, Sathiyasekaran BW. Computer professionals and Carpal Tunnel Syndrome (CTS). *Int J Occup Saf Ergon* 2006; 12(3):319-25.
10. Shiri R, Falah-Hassani K. Computer use and carpal tunnel syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci* 2015; 349(1-2):15-9.
11. Andersen JH, Thomsen JF, Overgaard E, Lassen CF, Brandt LP, Vilstrup I et al. Computer use and carpal tunnel syndrome: a 1-year follow-up study. *Jama* 2003; 289(22):2963-9.
12. Bhandari DJ, Mishra DG, Parikh SM, Sharma DB. Computer Use and Carpal Tunnel Syndrome: A Case-control Study. *Indian J Occup Environ Med* 2017; 21(3):109-14.
13. Becker J, Nora DB, Gomes I, Stringari FF, Seitensius R, Panosso JS et al. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol* 2002; 113(9):1429-34.
14. Sucher BM, Schreiber AL. Carpal tunnel syndrome diagnosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2014; 25(2):229-47.
15. Sonoo M, Menkes DL, Bland JDP, Burke D. Nerve conduction studies and EMG in carpal tunnel syndrome: Do they add value? *Clin Neurophysiol Pract* 2018; 3:78-88.
16. Dabaj I, Gitiaux C, Avila-Smirnow D, Ropers J, Desguerre I, Salon A et al. Diagnosis and Management of Carpal Tunnel Syndrome in Children with Mucopolysaccharidosis: A 10 Year Experience. *Diagnostics (Basel)* 2019; 10(1).
17. Tai TW, Wu CY, Su FC, Chern TC, Jou IM. Ultrasonography for diagnosing carpal tunnel syndrome:

- a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Ultrasound Med Biol* 2012; 38(7):1121-8.
18. Yoshii Y, Zhao C, Amadio PC. Recent Advances in Ultrasound Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(8).
19. Wiesler ER, Chloros GD, Cartwright MS, Smith BP, Rushing J, Walker FO. The use of diagnostic ultrasound in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 2006; 31(5):726-32.
20. Visser LH, Smidt MH, Lee ML. High-resolution sonography versus EMG in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2008; 79(1):63.
21. Shields LBE, Iyer VG, Zhang YP, Shields CB. Acute carpal tunnel syndrome: Clinical, electromyographic, and ultrasound features in 25 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2021; 210:106984.
22. Lee D, van Holsbeeck MT, Janevski PK, Ganos DL, Ditmars DM, Darian VB. Diagnosis of carpal tunnel syndrome. Ultrasound versus electromyography. *Radiol Clin North Am* 1999; 37(4):859-72.
23. Charles S, Oommen K, Ong J, Fowler JR. Use of Ultrasound in Patients With Carpal Tunnel Syndrome: A Cost-Effective Solution to Reduce Delays in Surgical Care. *J Hand Surg Am* 2021.
24. Ng AWH, Griffith JF, Tong CSL, Law EKC, Tse WL, Wong CWY et al. MRI criteria for diagnosis and predicting severity of carpal tunnel syndrome. *Skeletal Radiol* 2020; 49(3):397-405.
25. Buchberger W, Judmaier W, Birbamer G, Lener M, Schmidauer C. Carpal tunnel syndrome: diagnosis with high-resolution sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159(4):793-8.
26. Merhar GL, Clark RA, Schneider HJ, Stern PJ. High-resolution computed tomography of the wrist in patients with carpal tunnel syndrome. *Skeletal Radiol* 1986; 15(7):549-52.
27. Liang CL. CT-scanning study of cross-sectional area of the carpal tunnel in cases of carpal tunnel syndrome. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1987; 61(10):1033-45.
28. Kaur N, Singla RK, Kullar JS. Martin-Gruber Anastomosis- A Cadaveric Study in North Indian Population. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(2):Ac09-11.
29. Felipe MM, Rodrigues RS, Santana TB, editors. *Anastomosis Patterns between the Median and Ulnar Nerves in the Upper Limbs* 2021.
30. Dogan NU, Uysal II, Seker M. The communications between the ulnar and median nerves in upper limb. *Neuroanatomy* 2009; 8(1):15-9.
31. Mitchell R, Chesney A, Seal S, McKnight L, Thoma A. Anatomical variations of the carpal tunnel structures. *Can J Plast Surg* 2009; 17(3):e3-7.
32. Guru A, Kumar N, Ravindra Shanthakumar S, Patil J, Nayak Badagabettu S, Aithal Padur A et al. Anatomical Study of the Ulnar Nerve Variations at High Humeral Level and Their Possible Clinical and Diagnostic Implications. *Anatomy Research International* 2015; 1-4.
33. Mat Taib CN, Hassan SN, Esa N, Mohd Moklas MA, San AA. Anatomical variations of median nerve formation, distribution and possible communication with other nerves in preserved human cadavers. *Folia Morphol (Warsz)* 2017; 76(1):38-43.
34. Caetano EB, Vieira L, Caetano MF, Cavaleiro CS, Razuk M, Sabongi JJ. INTRAMUSCULAR MARTIN-GRUBER ANASTOMOSIS. *Acta Ortop Bras* 2016; 24(2):94-7.
35. Shu H, Chantelot C, Oberlin C, Alnot JY, Shao H. Anatomic study and review of the literature on the Martin Gruber anastomosis. *Morphologie* 1999; 83(260):71-4.
36. Gutmann L. AAEM minimonograph #2: important anomalous innervations of the extremities. *Muscle Nerve* 1993; 16(4):339-47.
37. Sur A, Sinha MM, Ughade JM. Prevalence of Martin-Gruber Anastomosis in Healthy Subjects: An Electrophysiological Study from Raigarh, Chhattisgarh. *Neurol India* 2021; 69(4):950-5.
38. Loh HK, Singh S, Suri RK. Unusual Branching Pattern of the Lateral Cord of the Brachial Plexus Associated with Neurovascular Compression: Case report. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2017; 17(1):e112-e5.
39. Leibovic SJ, Hastings H, 2nd. Martin-Gruber revisited. *J Hand Surg Am* 1992; 17(1):47-53.
40. Rodriguez-Niedenführ M, Vazquez T, Parkin I, Logan B, Sañudo JR. Martin-Gruber anastomosis revisited. *Clin Anat* 2002; 15(2):129-34.
41. Rodriguez-Niedenführ M, Vazquez T, Ferreira B, Parkin I, Nearn L, Sañudo JR. Intramuscular Martin-Gruber anastomosis. *Clin Anat* 2002; 15(2):135-8.
42. Sarikcioglu L, Sindel M, Ozkaynak S, Aydin H. Median and ulnar nerve communication in the forearm: an anatomical and electrophysiological study. *Med Sci Monit* 2003; 9(9):Br351-6.
43. Pawar S, Gm B, Ap J, Singh R. Electrophysiologic study of Martin Gruber Anastomosis (MGA) in Central Indian subjects a b c *. *International Journal of biological and medical research* 2011; 2:1165-7.
44. Roy J, Henry B, Pekala P, Vikse J, Saganiak K, Walocha J et al. Median and Ulnar Nerve Anastomoses in the Upper Limb: A Meta-Analysis. *Muscle & nerve* 2015; 54.
45. Kate N, Teli C, Gajbhiye R, Ambareesha K, Suresh M. A study to analyze the prevalence of nervous anastomosis (Martin-Gruber) in medical students. *national Journal of physiology Pharmacy and Pharmacology* 2015; 5.
46. Nakashima T. An anatomic study on the Martin-Gruber anastomosis. *Surg Radiol Anat* 1993; 15(3):193-5.
47. Taams KO. Martin-Gruber connections in South Africa. An anatomical study. *J Hand Surg Br* 1997; 22(3):328-30.
48. Srinivasan R, Rhodes J. The median-ulnar anastomosis (Martin-Gruber) in normal and congenitally abnormal fetuses. *Arch Neurol* 1981; 38(7):418-9.
49. Gutmann L. Median--ulnar nerve communications and carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40(10):982-6.

50. Sraj SA, Moussallem CD, Stafford JB. Cubital tunnel syndrome presenting with carpal tunnel symptoms: clinical evidence for sensory ulnar-to-median nerve communication. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2009; 38(6):E104-6.
51. Cavalheiro CS, Filho MR, Pedro G, Caetano MF, Vieira LA, Caetano EB. Clinical repercussions of Martin-Gruber anastomosis: anatomical study. *Rev Bras Ortop* 2016; 51(2):214-23.
52. Wakode SL, Ravi N. Marinacci Anastomosis: A Case Report. *Cureus* 2021; 13(10):e19034.
53. Marinacci AA. The problem of unusual anomalous innervation of hand muscles: the value of electrodiagnosis in its evaluation. *Bull Los Angel Neuro Soc* 1964; 29:133-42.
54. Kimura I, Ayyar DR, Lippmann SM. Electrophysiological verification of the ulnar to median nerve communications in the hand and forearm. *Tohoku J Exp Med* 1983; 141(3):269-74.
55. Golovchinsky V. Ulnar-to-median anastomosis and its role in the diagnosis of lesions of the median nerve at the elbow and the wrist. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1990; 30(1):31-4.
56. Martin SP, Schauer KT, Czynny JJ, Ablove RH. Electrophysiological Findings in Common Median-Ulnar Nerve Interconnections and Their Clinical Implications. *J Hand Surg Am* 2019; 44(10):884-94.
57. Smith JL, Siddiqui SA, Ebraheim NA. Comprehensive Summary of Anastomoses between the Median and Ulnar Nerves in the Forearm and Hand. *J Hand Microsurg* 2019; 11(1):1-5.
58. Meenakshi-Sundaram S, Sundar B, Arunkumar MJ. Marinacci communication: an electrophysiological study. *Clin Neurophysiol* 2003; 114(12):2334-7.
59. Duran J, Ferreira Arquez H. Anastomosis between median and ulnar nerve in forearm and hand. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 2016; 2016:675-80.
60. Roy J, Henry BM, Pĕkala PA, Vikse J, Saganiak K, Walocha JA et al. Median and ulnar nerve anastomoses in the upper limb: A meta-analysis. *Muscle Nerve* 2016; 54(1):36-47.
61. Harness D, Sekeles E. The double anastomotic innervation of thenar muscles. *J Anat* 1971; 109(Pt 3):461-6.
62. Ahadi T, Raissi GR, Yavari M, Majidi L. Prevalence of ulnar-to-median nerve motor fiber anastomosis (Riché-Cannieu communicating branch) in hand: An electrophysiological study. *Med J Islam Repub Iran* 2016; 30:324.
63. Wali A, Ahmed R, Khan S. Electrophysiological evidence of the Riche-Cannieu anastomosis in the hand and its diagnostic implications; 2 case reports. *Clinical Neurophysiology Practice* 2017; 2:8-11.
64. Boland RA, Krishnan AV, Kiernan MC. Riche-Cannieu anastomosis as an inherited trait. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(4):770-5.
65. Dumitru D, Walsh NE, Weber CF. Electrophysiologic study of the Riche-Cannieu anomaly. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1988; 28(1):27-31.
66. Ganes T. Complete ulnar innervation of the thenar muscles combined with normal sensory fibres in a subject with no peripheral nerve lesion. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1992; 32(10-11):559-63.
67. Tamagawa C, Shiga K, Ohshima Y, Tokunaga D, Nakagawa M. Riche-Cannieu anastomosis and a paradoxical preservation of thenar muscles in carpal tunnel syndrome: a case report. *No To Shinkei* 2004; 56(1):53-8.
68. Saperstein DS, King RB. Motor neuron presentation of an ulnar neuropathy and Riche-Cannieu anastomosis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2000; 40(2):119-22.
69. Bölükbaşı O, Turgut M, Akyol A. Ulnar to median nerve anastomosis in the palm (Riches-Cannieu anastomosis). *Neurosurg Rev* 1999; 22(2-3):138-9.
70. Wali A, Ahmed R, Khan S. Electrophysiological evidence of the Riche-Cannieu anastomosis in the hand and its diagnostic implications; 2 case reports. *Clin Neurophysiol Pract* 2017; 2:8-11.
71. Wakode SL, Ravi N, Agrawal A. Electrodiagnostic description of a rare variant of Berrettini anastomosis: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2020; 76:404-8.
72. Sirasanagandla SR, Patil J, Potu BK, Nayak BS, Shetty SD, Bhat KM. A rare anatomical variation of the Berrettini anastomosis and third common palmar digital branch of the median nerve. *Anat Sci Int* 2013; 88(3):163-6.
73. Seidel ME, Seidel GK, Hakopian D, Hornbach E, Andary M. Electrodiagnostic Evidence of Berrettini Anastomosis. *J Clin Neurophysiol* 2018; 35(2):133-7.
74. N U, Uysal I, Seker M. The communications between the ulnar and median nerves in upper limb. *Neuroanatomy* 2009; 8.
75. Loukas M, Louis RG, Stewart L, Hallner B, DeLuca T, Morgan W et al. The surgical anatomy of ulnar and median nerve communications in the palmar surface of the hand. *J Neurosurg* 2007; 106(5):887-93.
76. Meals RA, Shaner M. Variations in digital sensory patterns: a study of the ulnar nerve-median nerve palmar communicating branch. *J Hand Surg Am* 1983; 8(4):411-4.
77. Demircay E, Civelek E, Cansever T, Kabatas S, Yilmaz C. Anatomic Variations of the Median Nerve in the Carpal Tunnel: A Brief Review of the Literature. *Turkish neurosurgery* 2011; 21:388-96.
78. Iyer V, Fenichel GM. Normal median nerve proximal latency in carpal tunnel syndrome: a clue to coexisting Martin-Gruber anastomosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1976; 39(5):449-52.
79. Refaiean M, King JC, Dumitru D, Cuether AC. Carpal tunnel syndrome and the Riche-Cannieu anastomosis: electrophysiologic findings. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2001; 41(6):377-82.

Stručni članak

JAVNOZDRAVSTVENI PRISTUP U POBOLJŠANJU UVJETA RADA U ADMINISTRATIVNOM OKRUŽENJU

Model ergonomskeg programa

Sabina Mehić

Sažetak

Ergonomska oboljenja su najučestalija oboljenja u Bosni i Hercegovini. U radu su opisani modeli javnozdravstvenog pristupa za poboljšanje uvjeta rada kod radnika u administrativnom okruženju. Ciljevi modela su prevencija profesionalnih bolesti, bolesti u vezi s radom i povreda na radu, te promocija zdravlja na radnom mjestu. U osnovi svakog programa zaštite zdravlja je kontrola rizika. Analizira se u cjelini radnik pojedinac u okviru sredine u kojoj radi, nakon čega se pristupa procjeni strategije za primjenu mjera prevencije. Rezultat uspješne implementacije modela osnovnih usluga medicine rada i ergonomskeg programa su "zdravi ljudi u zdravim sredinama".

Ključne riječi: osnovne usluge medicine rada, ergonomija, promocija zdravlja

Autor za korespondenciju:

Sabina Mehić

Služba za specifičnu zaštitu radnika,

JU "Dom zdravlja" Zenica

Fra Ivana Franje Jukića 2, 72000 Zenica,

Bosna i Hercegovina

Tel: +387603395702

E-mail: dr.sabina.mehic@gmail.com

Uvod

Sve veća pozornost daje se oblasti medicine rada koja je specifična ne samo zbog toga što se izravno financira od korisnika nego i zbog zakonskih propisa koje je neophodno poznavati iz oblasti zdravstva, rada, zaštite na radu i drugih. Medicina rada ima u fokusu prepoznavanje štetnosti u radnom procesu te "liječenje radnog mjesta" da se spriječi nastanak oštećenja zdravlja uz poticanje sekundarne prevencije radi sprječavanja pogoršavanja bolesti (1).

Zdravstvena zaštita na radnom mjestu podrazumijeva očuvanje fizičkog i mentalnog zdravlja kao i socijalne sigurnosti radnika u odnosu na rad i radnu sredinu, te prilagođavanje čovjeka radu kao i rada čovjeku. Ona treba doprinijeti prevenciji bolesti uzrokovanih faktorima okoline, zatim poboljšanju uvjeta rada kao i zapošljavanju radnika na poslovima prilagođenim njegovim mogućnostima (2,3).

Ergonomska oboljenja su najučestalija oboljenja u Bosni i Hercegovini (BiH). Pogađaju radnike različitih zanimanja i najčešći su uzrok apsentizmu i invalidiziranju radnika.

Osnovne usluge medicine rada

Strateški dokument u oblasti medicine rada je Internacionalna strategija medicina rada za sve, čiji je cilj razvoj službi medicine rada u svim državama tako da njima budu obuhvaćeni svi radnici. U tome je značajan Model Osnovnih usluga medicine rada (BOHS - Basic Occupational Health Service/s) koji je pokrenut kao izazov na potrebe novih zdravstvenih usluga medicine rada u svijetu globalizacije rada.

Model Osnovnih usluga medicine rada su zajednički razvili WHO (Svjetska zdravstvena organizacija), ILO (Međunarodna organizacija rada), EU (Europska unija) i ICOH (Međunarodna komisija za medicinu rada). Ima uporište u Deklaraciji iz Alma – Ata-e (WHO, 1978) "Zdravlje za sve".

Model ima za cilj omogućiti smjernice za specifične zdravstvene aktivnosti kao što su planiranje zdravstvenih usluga prema procjeni rizika i upravljanje rizicima radnog mjesta, ergonomijom i zaštitom na radu, te procjene psihosocijalnih rizika i stresora radnog mjesta kao i detekciju profesionalnih oboljenja (4-7).

Najbitnije postavke ovog modela su prevencija profesionalnih bolesti, bolesti u vezi s radom i povreda na

radu, te promocija zdravlja na radnom mjestu. Krajnja svrha je osigurati zdravstvene usluge medicine rada za sve radnike u svijetu, bez obzira na način zapošljavanja, zahtjeve radne sredine, geografske, demografske ili individualne razlike (3,4).

Sve navedeno se provodi preko nacionalnih strategija i programa, uključivanjem u te programe i preporuke Deklaracije zdravlja na radu za sve (WHO, 1994) kao i Etičkog kodeksa za stručnjake medicine rada (IOCH, 1996).

Model ergonomskeg programa u poboljšanju uvjeta rada

Prema najnovijim podacima Međunarodne organizacije rada od profesionalnih bolesti, bolesti povezanih s radom i povreda na radu godišnje umire 2,34 miliona radnika u svijetu (6).

Najučestalije bolesti vezane uz rad su posljedica ergonomskeg rizika i stresa na radu. Najbolji primjer ovih bolesti su bolesti kod radnika u administrativnom okruženju. Muskuloskeletni poremećaji su najčešće bolesti u vezi s radom ovih radnika, a procjenjuje se da oko 25% svjetske populacije godišnje oboli od nekog muskuloskeletnog poremećaja. Najčešća bolest vezana uz rad na lokomotornom sistemu je sindrom bolnih leđa, a zatim sindrom bolnog vrata. Među bolestima koje su pogoršane radom vodeće su degenerativne bolesti perifernih zglobova, odnosno degenerativne bolesti kičme. Od bolesti koje su nastupile zbog ponavljajućih pokreta 52% su profesionalne bolesti.

U osnovi svakog programa zaštite zdravlja je kontrola rizika (2). Poznavanjem faktora rizika možemo utjecati na njihovo otklanjanje i samim time se stvara zdravija i sigurnija radna atmosfera, jer se prati i čovjek, ali i tehnologija koja ga okružuje.

Generalne preporuke u smanjivanju ili eliminaciji rizika su usmjerene na radno mjesto koje treba da ima optimalan ergonomskeg dizajn u kojem položaj tijela pri radu ne smije izazivati umor ili nelagodu, kao i na promjenu negativnih navika tokom rada u radne zadatke sa što manje ponavljanih pokreta te redukciju položaja pri radu koji iziskuju veliko naprezanje, nošenje i dizanje tereta (1,8,9).

U poboljšanju uvjeta rada i otklanjanju faktora rizika kod radnika u administrativnom okruženju primijeniti se može model ergonomskeg programa. Ergonomskeg program je sistemski postupak utvrđivanja osobina i

zahtjeva radnog mjesta a provodi se sa svrhom da se izbjegnu ergonomske opasnosti po zdravlje i povećava učinkovitost rada, zatim da se radnike zaštititi od povreda i bolesti, kao i da se povećava sigurnost na radu, te smanji gubitak radnog vremena i troškovi vezani za oboljelog radnika. Ergonomska analiza uključuje obilazak radnog mjesta i neposredno opažanje, usmjereni razgovor uz primjenu standardnih upitnika i obrazaca, studij vremena i pokreta, kao i psihofiziološku analizu parametara radne sredine (1,8).

Ovaj model obuhvata analizu: fizičkih zahtjeva radnih zadataka (analizira se vrijeme i intenzitet radnih zadataka, da li je rad ponavljajući i kakav je položaj radnika pri radu), psiholoških i opažajnih zahtjeva radnog mjesta (analiziraju se vidni i slušni zahtjevi, granice dosega i dohvata, složeni zadaci), radnog prostora (namještaj, radne površine i površine podloga, veličina radnog prostora, raspored radnih elemenata koji omogućuje siguran rad), opreme i alata (rukovanje i dodirna površina hvatišta, da radni elementi nisu skliski, vibracije), uvjeta radne okoline (mikroklima, osvjetljenje, buka), organizacije rada (ritam rada i odmora, raznolikost radnih zadataka, norma), te psihosocijalnih uvjeta (porodični problemi, udaljenost od posla, loši materijalni uvjeti, socijalni kontakti i komunikacija).

Nakon završene analize pristupa se procjeni strategije za primjenu mjera prevencije. Primarne mjere su administrativne, tehničke i medicinske. Administrativne mjere donosi poslodavac i vezane su za radno mjesto (promjene, ritam i način rada) i radno vrijeme (fleksibilno radno vrijeme, pauze za odmor). Tehničke mjere podrazumijevaju kontrolu sredstava rada, štetnih izvora, prilagođavanje opreme, alata, materijala i radnih postupaka kao i lična zaštitna sredstva gdje su potrebna. Medicinske mjere su preventivne (redovni medicinski pregledi i zdravstvena edukacija) i interventne (liječenje i rehabilitacija). Sekundarne mjere u ergonomiji su premještanje radnika na drugi posao koji odgovara njegovim psihofizičkim sposobnostima, te rekonstruiranje radnog mjesta, zadataka i okoline. Dok se tercijarne mjere bave oporavkom i rehabilitacijom oboljelih (2,8).

Promocija zdravlja na radnom mjestu

Aktivnosti promocije zdravlja na radnom mjestu pored praćenja zdravlja obuhvaćaju i unapređivanje socijalnih faktora, higijene i organizacije rada, ali i prevenciju stresora na radu.

Promocija zdravlja na radnom mjestu može ostvariti cilj "zdravi ljudi u zdravim sredinama" ako se orijentira prema smjernicama: učešće svih aktera, integracija promocije zdravlja na radu u sve oblasti, mjere i programi koji su usmjereni na rješavanje problema, kombiniranje strategije smanjenja rizika sa strategijom razvoja faktora zaštite (8,10).

Prema Evropskoj mreži za promociju zdravlja na radnom mjestu (European Network Work Health Promotion - ENWHP) za uspješno provođenje programa promocije zdravlja na radnom mjestu potreban je efikasan model za analizu zdravstvenih rizika (izgrađeni kriteriji kvaliteta, upitnici, pravilnici), izgrađena strategija prevencije rizika na radu, kao i razvoja kontrole i nadzora rizika radne sredine a sve u cilju poboljšanja uvjeta rada i sigurnosti na radu (11).

Aktivnosti u poboljšanju zdravlja na radnom mjestu obuhvaćaju sljedeće elemente: osoblje i rukovođenje praksom (obuka, savjetovanje i podrška svim uposlenicima, podrška za lični uspjeh svakom pojedincu), uključivanje svih zaposlenih u promjene, zdravlje i sigurnost na radu (monitoring buke i hemijskih rizika, ergonomska ocjena fizikalnih rizika, prevencija povreda na radu), profesionalno zdravlje (ocjena radne sposobnosti i preventivni pregledi), transport i radna sredina (bitno za uposlenike sa ograničenjima, mikroklimatski uvjeti radne sredine), životni stil (zdrava ishrana na radnom mjestu, zabrana pušenja, uvođenje više fizičke aktivnosti) (8,11).

Rezultat dobrog rukovođenja promocijom zdravlja na radu je poboljšana motivacija za rad, nizak nivo stresora na radnom mjestu, zdravija radna i životna sredina.

Zaključak

Pod pritiskom raznih društvenih, ekonomskih i političkih izazova zdravlje na radu je zanemareno u mnogim državama, a što se pripisuje nedostatku interesa vlada za oblast medicine rada te slabih zakonskih regulativa. Model Osnovnih usluga medicine rada predstavlja moguće rješenje problema jer omogućava upravljanje rizicima radnog mjesta, ergonomije i sigurnosti na radu, a s krajnjim ciljem poboljšanja uvjeta rada za sve radnike.

Počevši od osnovnih uvjeta rada i sistema zaštite zdravlja na radnom mjestu, potrebno je sagledati u cjelini radnika pojedinca u okviru njegove radne sredine i konteksta u kojem radi. Ergonomija na radnom mjestu

ima pozitivne efekte na radnika i na radnu sredinu u kojoj radi. Potrebno je poznavanje mjera zaštite na radu uz edukaciju radnika i primjenu uspješnih ergonomske modela a u cilju poboljšanja radnih uvjeta i prevencije bolesti vezanih uz rad.

Na nivou BiH trenutno ne postoji određeno tijelo koje se bavi isključivo zdravstvenim pitanjima u vezi s ra-

dom i promotivnim programima na radnom mjestu te je neophodna saradnja između vlada, poslodavaca i radnika za razvoj odgovarajuće infrastrukture, a s ciljem da zdravlje na radu bude prioritet. Zakonska regulativa predstavlja polaznu osnovu za poboljšanje uvjeta rada, a uvođenje javnozdravstvenih ergonomske programa predstavlja najefikasniju prevenciju.

Reference

1. Šarić M. Medicina rada i okoliša. Zagreb, 2002.
2. Pilav A. Sistemi zaštite zdravlja. Sarajevo, 2014.
3. Pranjić N. Medicina rada. Tuzla, 2007.
4. Rantane J. Basic Occupational Health Services: Strategy, Structures, Activities, Resources. Helsinki, 2005.
5. World Health Organisation Occupational Health: http://www.who.int/occupational_health/en/ (30 August 2022)
6. The International Labour Organisation: <https://www.ilo.org/> (30 August 2022)
7. The International Commission on Occupational Health: <http://www.icohweb.org/> (30 August 2022)
8. Salihović H. Medicina rada. Sarajevo, 2009.
9. Arandjelović, M. Medicina rada. Niš, 2009.
10. A Global Strategy on Occupational Safety and Health. Geneva: International Labour Organisation, the 91st session of the International Labour Conference; 2003.
11. European Network Work Health Promotion: <http://www.enwhp.org/> (30 August 2022)

Prikaz slučaja

PRIMJENA VEZIVNOTKIVNIH TRANSPLANTATA KOD RECESIJA GINGIVE

Recesija gingive

Denin Babić, Alisa Alić - Čerim

Sažetak

Uvod Najznačajniji pomak u mukogingivalnoj rekostruktivnoj hirurgiji načinjen je uvođenjem slobodnog transplantata vezivnog tkiva u rješavanju problema recesije. Indikacije su i za: gingivalnu augmentaciju, korekciju mukoznih defekata oko implantata, produženje kliničke krunice zuba, očuvanje gingive kod ektopičnih zuba, prevencija gubitka visine grebena zbog ekstrakcije zuba (socket seal), povećanje bezubog grebena. Ovaj rad predstavlja prikaz slučaja bolesnika sa povlačenjem (recesijom) gingive na gornjem lijevom očnjaku uslijed neadekvatne tehnike četkanja zuba.

Prikaz slučaja Kod tridesetogodišnjeg pacijenta javila se osjetljivost zuba na vanjske podražaje. Kliničkim pregledom ustanovimo povlačenje gingive apikalno od caklinskocementne granice dužine 5 mm.

Zaključak Cilj ovog rada je prikazati efikasnost hirurških postupaka slobodnih vezivnotkivnih transplantata u rješavanju problema recesije gingive. Krajnji cilj mukogingivalne hirurgije jeste uspostaviti stanje zdravlja kakvo je postojalo prije početka oboljenja, po mogućnosti RESTITUTIO AD INTEGRUM.

Ključne riječi: Vezivnotkivni transplantat, recesija gingive, mukogingivalna hirurgija

Autor za korespondenciju:

Denin Babić

Fra Ivana Jukića br.2

72000 Zenica

JU Dom zdravlja Zenica

Bosna i Hercegovina

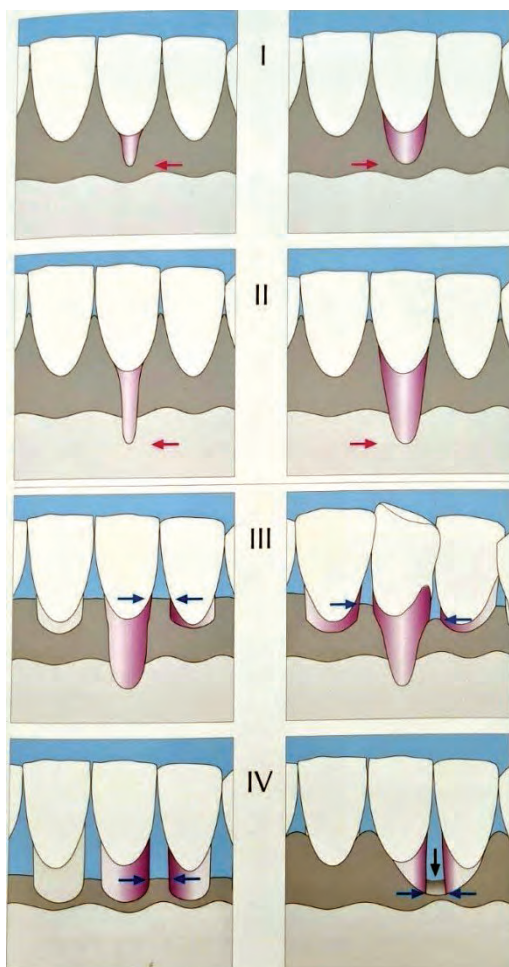
Tel: +38761 707 442

Mail: denin1988@hotmail.com

Uvod

Klinički primjenljivija i preciznija klasifikacija koja također podrazumijeva postojanje 4 klase recesija gingive je klasifikacija po Mileru (1985.):

- I klasa - recesija gingive koja ne doseže mukogingivalnu liniju i ne postoji gubitak u mekim i čvrstim parodontalnim tkivima u interdentalnom regionu,
- II klasa - recesija gingive koja doseže mukogingivanu liniju ali ne postoji gubitak u mekim i čvrstim parodontalnim tkivima u interdentalnom regionu,
- III klasa - recesija gingive koja doseže mukogingivalnu liniju i postoji gubitak u mekim i čvrstim parodontalnim tkivima u interdentalnom regionu,
- IV klasa - recesija gingive koja doseže mukogingivalnu liniju i postoji značajan gubitak u mekim i čvrstim parodontalnim tkivima u interdentalnom regionu (1).



Slika 1. Klinički izgled recesija gingive klasifikovanih po Mileru

Značajan terapijski napredak je postignut primjenom slobodnog autotransplantata vezivnog tkiva sa ili bez periosta (1).

Slobodni autogeni transplantati mogu biti:

- (1) epitelizirani transplantat
- (2) deepitelni transplantat vezivnog tkiva, obično s područja mastikatorne mukoze na nepcu (kao prikaz kod našeg pacijenta) (4).

Hirurški postupak počinje pripremom prihvatajućeg mjesta transplantata. Oštrim rezom preparira se režanj (split-full-split) dovoljne veličine. Pri tom se uklanjaju sve mišićne insercije, a režanj pomiče se apikalno. Kako bi se osiguralo da transplantat bude dovoljne veličine i pravilna oblika, na mjesto uzimanja, koje je obično na nepcu, preporučuje se postaviti kalup ili se dužina transplantata odredi parodontološkom sondom. Nakon toga izreže se transplantat debljine 1,5 do 2 milimetra. Transplantat se odmah prenosi na preparirani ležaj i ušiva. Kako bi se imobilizirao, svi šavovi moraju biti u periostu ili susjednoj pričvrstnoj gingivi. Nakon šivanja, tokom 5 minuta primjenjuje se pritisak na transplantat, kako bi se iz područja između transplantata i njegova ležaja uklonili krv i eksudat. Potom se transplantat prekriva koronarno pomaknutim režnjem. Šavovi se uklanjaju nakon 14 dana (2).

Etiologija

U prvom redu su morfološko-anatomske varijacije (dehiscencije i fenestracije kosti).

Gingivalne recesije, na već postojećim morfološko-anatomskim temeljima, potiču sljedeći faktori:

- pogrešno, traumatizirajuće četkanje zuba,
- blaga, hronična upala,
- povlačenje pomične sluznice, prije svega frenuluma,
- ortodontsko liječenje,
- često parodontalno struganje,
- poremećaj funkcije (bruksizam) (3).

Glavne indikacije za postupke prekrivanja korijena su estetski/kozmetički zahtjevi, preosjetljivost korijena i terapija plitkih karijesnih lezija i cervikalnih abrazija (3).

Cilj ovog rada je prikazati primjenu vezivnotkivnih transplantata kod rješavanja problema povlačenja gingive.

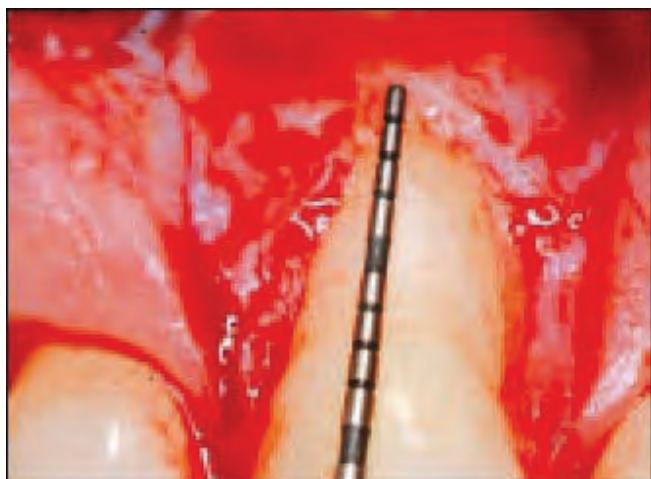
Prikaz slučaja

Pacijent, muškog spola, starosti trideset godina, javlja se na pregled zbog osjetljivosti zuba na vanjske podražaje. Kliničkim pregledom smo ustanovili povlačenje gingive apikalno od caklinskocementne granice dužine 5 mm.



Slika 1. Početno stanje povlačenja marginalne gingive sa vrata zuba (Miller, I klasa)

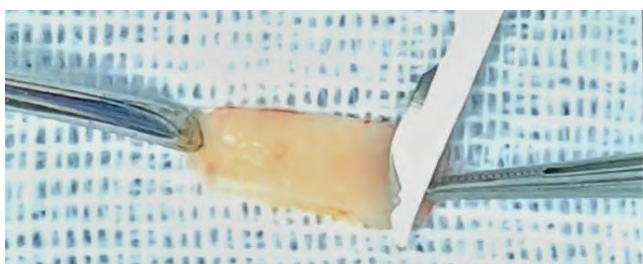
Načine se incizije u pripojnoj gingivi i odigne muko-periostalni režanj. Korijen se iskiretira ručnim instrumentima te se odredi s dužina recesije gingive sa parodontološkom sondom.



Slika 2. Nakon pranja i dezinfekcije op.polja (Povidon jodom (Izosept-om)) aplicira se lokalna anestezija (Lidokain sa adrenalinom 1:80000) te pristupi pripremi primajućeg ležišta



Slika 3. Nakon aplikacije lokalne anestezije palatinalno, te određivanja veličine transplantata, isti se ekscidira sa nepca



Slika 4a. Transplantati mogu sadržavati masno i žljezdano tkivo, te se oni moraju stanjiti mukotomom, skalpelom, makazicama



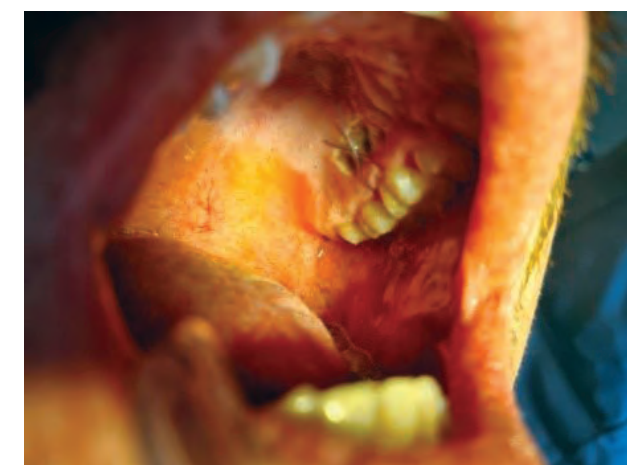
Slika 4b. Transplantat deepiteliziran skalpelom, te se čuva u Ringerovom rastvoru do trenutka aplikacije (određena debljina transplantata sa parodontološkom sondom)



Slika 5. SVT apliciran na pripremljen korijen zuba i pričvršćen resorptivni šavovima



Slika 6. režanj se pomjeri koronalno preko slobodnog transplantata i ušije za okolnu gingivu uz prethodnu deepitelizaciju interdentalnih papila



Slike 7 i 8. stanje nakon ušivenog koronarno pomaknutog režnja preko vezivotkivnog grafta, te donorskog mjesta na nepcu nakon 3 dana



Slike 9 i 10. Stanje nakon 7 i 15 dana nakon operativnog zahvata

Diskusija

Korištenje slobodnih transplantata u parodontalnoj hirurgiji sve više biva zamijenjeno regenerativnom hirurgijom uz primjene membrana, vještačke kosti i faktora rasta (1).

S obzirom da je i donorsko mjesto sa kojeg se uzima transplantat često izloženo infekciji (oralna higijena mora biti maksimalno zadovoljena), te bolnost istog, pacijenti češće pribjegavaju regenerativnoj hirurgiji (4-7).

Nerijetko i estetika ne zadovoljava iako smo postigli funkciju, jer se često prenesu i nabori sluznice (rugae) što iziskuje naknadnu gingivoplastiku ili se na mjestu transplantacije uočava bijela boja transplantata. Također se može desiti nekroza donorskog mjesta što ima za posljedicu ogoljenje kosti (8-13).

U postoperativnom periodu ordinirali smo samo analgetike po potrebi, te dobru toaletu usne duplje i educirali pacijenta o ispravnom četkanju zuba. Kod pacijenta

je zadovoljena funkcija i estetika. Pacijent će se pratiti u narednim mjesecima.

Postoperativna kontrola bola uveliko zavisi i od oralne higijene postoperativno, te se preporučuje toaleta hlorthexidinom 2x dnevno do uklanjanja šavova (0,12% vodena otopina) (13-16).

Zaključak

Pošto se iz prezentiranog rada moglo zaključiti da je recesija gingive bila predmet našeg interesovanja, a kao jedna od indikacija za primjenu gingivalnih i vezivotktivnih transplantata, treba ih pokušati spriječiti, tako da se već u školskoj dobi nauči učinkovita ali ne-traumatska kontrola plaka.

Uprkos mnoštvu operativnih postupaka cilj još uvijek nije u potpunosti postignut, u smislu 100% prekrivanja. Budućnost mukogingivalne, plastične hirurgije naslanja se na sve suptilnije postupke, uvođenje novih membrana, punila, medijatora (npr. faktora rasta), te određenih biomodifikatora korijenskog dentina, poput Emdogaina ili drugih proteina, mada su ove metode većinom zahtjevne, te ovisne o različitim relativno skupim materijalima, zbog čega su i financijski zahtjevnije.

Reference

1. Dimitrijević B. Klinička parodontologija, 1. Izdanje. Zavod za udžbenike, Beograd 2011.
2. Đajić D. Parodontopatije, Dječje novine, Gornji Milanovac, 1988.
3. Wolf HF. Parodontologija - stomatološki atlas, Naklada slap, Zagreb, 2009.
4. Lang NP, Lindhe J. Klinička parodontologija i dentalna implantologija, Nakladni zavod Globus, Zagreb, 2010.
5. Zühr O, Hürzeler M. Estetska, parodontna plastična i implantološka kirurgija, Mikrokirurški koncept, Quintessence publishing, Zagreb, 2012.
6. Miličević M. Nove metode u mukogingivalnoj kirurgiji, Zagreb, Master's thesis, 2017.
7. Merijohn GK. Management and prevention of gingival recession. *Periodontol* 2000 2016; 71(1):228-42.
8. Čes D. Emdogain u parodontalnoj kirurgiji, University of Zagreb, Master's thesis, 2017.
9. Cochran DL, Wennström JL, Funakoshi E, Heijl L. Biomimetics in Periodontal Regeneration: Rational and Clinical Use of Enamel Matrix Derivative. Chicago etc.: Quintessence Publishing Co, Inc.; 2003.
10. Geiger A, Sitzman F. Skin transplantation in periodontal surgery. *Dtsch Zahnarztl Z* 1976; 31:647-50.
11. Douglass GL. Mucogingival repairs in periodontal surgery. *Dent Clin North Am* 1976; 20(1):107-30.
12. Carranza FA Jr, Newman MG, Takei HH. Clinical Periodontology, 9th ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2002.
13. Needleman IG, Giedrys-Leeper E, Tucker RJ, Worthington HV.: Guided Tissue Regeneration For Periodontal Infra-Bony Defects (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, Oxford, 2001.
14. Cortellini P. Coronally advanced flap procedure for root coverage. Is flap thickness a relevant predictor to achieve root coverage? *Journal of Periodontology* 1999.
15. Stevanović R. Primena rezanj operacije u otklanjanju funkcionalnih i estetskih nedostataka parodonticijuma. Magistarski rad, Stomatološki fakultet Beograd. 1991.
16. Pini Prato GP, Clause C, Cortellini P, Tinti C, Vincenzi GI, Pagliaro U. Guided tissue regeneration versus mucogingival surgery in the treatment of human buccal recessions. A 4-year follow-up. *Journal of Periodontology* 1996; 67:121.

Otvorena vestibuloplastika u kombinaciji s mukogingivalnim hirurškim zahvatom ima nedostatak velike sklonosti recidivu. Uvođenje gingivalnog transplantata na otvoreni periorost bilo je značajno poboljšanje. Osim dobrog zacjeljivanja i male sklonosti skupljanju, postoji prednost velike količine tkiva.

Uz pridržavanje osnovnih hirurških principa i planiranja hirurškog zahvata mogućnosti su neograničene. Mogu se kombinirati različite tehnike kako bi se postigao što bolji rezultat.

Važno je sačuvati tkivo. Na primjer, tkiva nakon gingivektomije ili operacije režnja na jednom području mogu se koristiti za slobodni gingivalni transplantat na drugom području.

Na osnovu kliničkih iskustava, u odnosu na dugoročnu prognozu, najsigurnije je kombinovati pomaknute režnjeve sa autolognim transplantatima. U cilju osiguravanja dobre dugoročne prognoze, stomatološko praćenje i promjena načina sprovođenja oralne higijene, kojima se smanjuje trauma, veoma su važni. Korištenje mekane četkice uz modificiranu Bassovu tehniku pokazalo se najučinkovitijim.

Prikaz slučaja

DIJAGNOSTIKA I MENADŽMENT GESTACIJSKE TROFOBLASTNE BOLESTI

Mola Hydatidosa

Ramiz Halilović¹, Anis Cerovac^{1,2}, Ermin Čehić^{2,3}, Hasan Škiljo⁴, Tarik Zulović⁵

Sažetak

Uvod Gestacijska trofoblastna bolest (GTB) je grupa tumora karakteriziranih abnormalnom proliferacijom trofoblastnog tkiva. Parcijalna i kompletna mola hidatidosa su najčešći oblici GTB. Cilj ovoga rada je prikazati slučaj pacijentice sa neuobičajenom kliničkom, ultrasonografskom i laboratorijskom prezentacijom parcijalne mole hidatidose.

Prikaz slučaja Tridesetčetverogodišnja pacijentica se javila u hitnu ginekološku ambulantu zbog bolova pri dnu trbuha, izostanka menzesa unazad više od 3 mjeseca, mučnine, povraćanja, gubitka apetita i gubitka tjelesne težine, opšte slabosti. Transvaginalnom sonografijom verificira se uvećan uterus, kavum proširen, ispunjen heteroehogenom i anehogenim mikrocističnim masama dimenzija 10x9x10 cm, endometrijska funkcionalna zona je narušena. U laboratorijskim nalazima se verificira beta HCG: 22569.60. MRI karakteristike idu u prilog GTB u prvom redu po tipu atipične prezentacije kompletne hidatiformne mole, moguće invazivne, gdje se ne može isključiti ni maligna transformacija u smislu horiokarcinoma. Urađena je vakum aspiracija uz kontinuiranu infuziju 20 i.j. Oxitocina. Ordinirali smo kontinuirano parenteralno uterotonike (ergometrin i oksitocin), karboprost, tranexamičnu kiselinu i antibiotike. Pacijentica je treći dan nakon intervencije otpuštena na kućni oporavak urednog ginekološkog statusa i hemodinamski stabilna. Patohistološka dijagnoza je bila parcijalna mola hidatidosa.

Zaključak Multidisciplinarni pristup uz detaljnu preoperativnu dijagnostičku obradu, oprezno izvođenje intervencije i intenzivan postoperativni nadzor rezultiraju povoljnim ishodom za pacijentice sa gestacijskom trofoblastnom bolesti.

Ključne riječi: mola hidatidosa, ultrasonografija, magnetska rezonancija

Adresa za korespondenciju

Anis Cerovac

Opšta bolnica Tešanj

Braće Pobrać 17

74260 Tešanj

Bosna i Hercegovina

Tel: +387 32 650 662; fax: +387 32 650 605;

E-mail: cerovac.anis@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7209-382X>

¹Odjel za ginekologiju i akušerstvo, Opšta bolnica Tešanj, Tešanj; ²Katedra za ginekologiju i akušerstvo, Medicinski fakultet, Univerzitet u Zenici, Zenica; ³Odjel za humanu reprodukciju, Kanonalna bolnica Zenica, Zenica; ⁴Odjel za hirurgiju, Opšta bolnica Tešanj, Tešanj; ⁵Odjel za ginekologiju i porodiljstvo, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Gestacijska trofoblastna bolest (GTB) je grupa tumora karakteriziranih abnormalnom proliferacijom trofoblastnog tkiva. Parcijalna i kompletna mola hidatidosa su najčešći oblici GTB. One se smatraju dobroćudnim poremećajima koji mogu progredirati u gestacijsku trofoblastnu neoplaziju (GTN). GTN predstavlja maligni oblik GTB te se sastoji od invazivne mole, horiokarcinoma, trofoblastni tumor sijela posteljice i epitelioidni trofoblastični tumor (1).

GTB sa perzistentno povišenim vrijednostima beta HCG-a ukazuje na postojanje GTN. GTN može nastati nakon molarne trudnoće, uredne trudnoće, prekida trudnoće, spontanog pobačaja kao i ektopične trudnoće (2).

Kod mole hidatidose vrijednosti beta HCG-a su obično više od 80.000 i.j./ml, katkada mogu dostići vrijednosti od 500.000 i.j./ml, pa i više. Učestalost mole hidatidose u Europi se kreće od 1/1000-1500 trudnoća, obično je češća kod žena starije životne dobi iznad 35 godina (1,2).

Većina mola ima benignan tok te se povlači nakon evakuacije molarne sadržaja iz maternice, oko 15-25% može preći u invazivnu molu, a do 5% u horiokarcinom (2). Parcijalna mola je udružena sa djelimičnim hidropsom placentalnih resica te prisustvom fetalnog tkiva od fetalnih ovojnica do mrtvog ili živog embrija/fetusa. Karakterizira je triploidni kariotip koji se sastoji od dva haploidna genoma oca i jednog od majke, kao posljedica opolodnje jedne jajne stanice sa dva spermatozoide (1,2).

Potpuna mola je karakterizirana potpunim hidropsom svih resica te odsustvom embrionalnog/fetalnog tkiva, uvijek je androgenog porijekla. Klinička prezentacija mole hidatidose predstavlja vaginalno krvarenje, prekomjerno povećanje maternice, izražena hiperemeza, teka luteinske ciste, hipertenzija, proteinurija i hipertireoza (3).

Cilj ovoga rada je prikazati slučaj pacijentice sa neuobičajenom kliničkom, ultrasonografskom i laboratorijskom prezentacijom parcijalne mole hidatidose.

Prikaz slučaja

Tridesetčetverogodišnja pacijentica se javila u hitnu ginekološku ambulantu zbog bolova pri dnu trbuha, izostanka menzesa unazad više od 3 mjeseca, mučnine, povraćanja, gubitka apetita i gubitka tjelesne težine, opšte slabosti. Amenoreja je prisutna više od 14 sedmica. Nije bila na pregledu kod ginekologa od prethodnog

poroda koji je bio godinu dana prije. Pacijentica je imala tri uredne trudnoće i poroda prirodnim putem, imala je tri namjerna prekida trudnoće. Pušač je i negira druge bolesti i operacije u ličnoj anamnezi. Pri pregledu u opštem statusu se zapaža da je pacijentica iscrpljena, odati je utisak srednje teškog do težeg bolesnika. Ginekološkim pregledom u rodnici oskudna sukrvica. Maternica je uvećana, izlazi iz male zdjelice, veličine dječije glave, veća od dužine amenoreje, razmekšana, bezbolna, teže mobilna. Adneksa su obostrano uvećana, veličine mandarine, bolno osjetljiva, mobilna, glatke površine. Transvaginalnom sonografijom verificira se uterus u anteroverziji i fleksiji, uvećan, dimenzija 12x10x13 cm, kavum proširen, ispunjen heteroehogenom i anehogenim mikrocističnim masama dimenzija 10x9x10 cm, endometriometralna funkcionalna zona je narušena, u kraniodorsalnom aspektu uterusa doima se da opisane mase dopiru na 2 mm do same seroze uterusa. Unutar tumorske mase se verificira veća hipoehogena fluidna kolekcija. Na prednjem zidu uterusa hipointenzna okruglasta promjena dimenzija 65 mm. Lijevi jajnik uvećan, zaobljenog oblika, nejasnih kontura, dimenzija 4.5x3.5x4 cm. Desni jajnik dimenzija 2.5x2x1.5 cm (Slika 1). Unutar tumorskog tkiva zabilježen je povišen otpor (resistence index i pulsatility index) (Slika 2). U laboratorijskim nalazima se verificira beta HCG: 22569.60. Analizirani tumor markeri CA 125, HE4, CEA, AFP, CA 15-3, CA 19-9, IL6 su bili u referentnim vrijednostima. Bili su prisutni znaci anemijskog sindroma. TSH vrijednosti su bile snižene (0.15 mU/ml) dok su FT4 bile povišene (30 pmol/L), što bi govorilo u prilog hipertireoidizma.

MRI abdomena i zdjelice opisuje uvećan uterus sa promjenama koje prema MRI karakteristikama idu u prilog GTB u prvom redu po tipu atipične prezentacije kompletne hidatiformne mole, moguće invazivne, gdje se ne može isključiti ni maligna transformacija u smislu horiokarcinoma. Opisuje se tumorski uvećan lijevi jajnik, te kompresija uretera uz posljedičnu ureterohidronefrozu gradus II. Bazalni dio plućnog parenhima kao i parenhim jetre i slezene su bez MRI detektibilnih fokalnih lezija. RTG pluća je uredan.

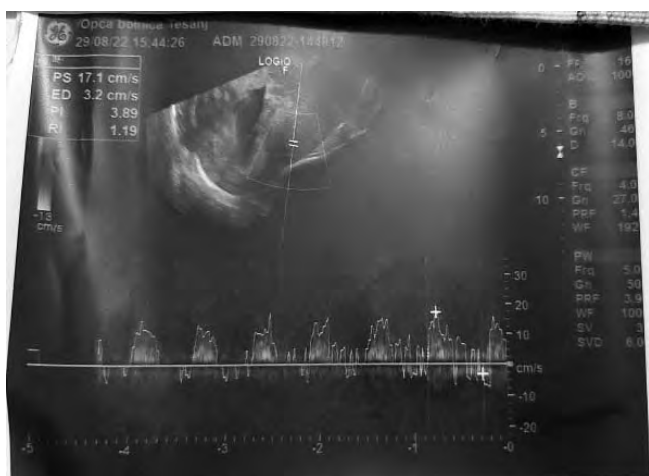
Nakon detaljne preoperativne obrade od strane interniste i anesteziologa pristupili smo intervenciji vakum aspiraciji uz kontinuiranu infuziju 20 i.j. Oxitocina. Dobije se obilan materijal koji makroskopski podsjeća na male grozdove odnosno molu hidatidozu. Tokom i nakon intervencije pacijentica je obilnije krvarila iz

uterusa. Ordinirana je kontinuirana parenteralna uterotonika (ergometrin i oksitocin), karboprost, tranexamična kiselina i antibiotika. Pacijentica je treći dan nakon intervencije otpuštena na kućni oporavak urednog ginekološkog statusa i hemodinamski stabilna uz terapiju za korekciju anemije i hipertiroze.

Serijski su praćene vrijednosti beta HCG-a koje su se regularno snižavale, do potpune negativizacije, što je trajalo mjesec dana. Ultrazvučna slika 7 dana nakon intervencije je ukazala na intrauterine abnormalnosti u vidu arterijsko venskih malformacija što je bilo popraćeno vaginalnim krvarenjem (Slika 3). Produžena je terapija uterotoncima i antibioticima, te nakon 10 dana je došlo do prestanka krvarenja i normalizacije ultrazvučne slike. Patohistološka dijagnoza je bila parcijalna mola hydatidosa (Slika 4).



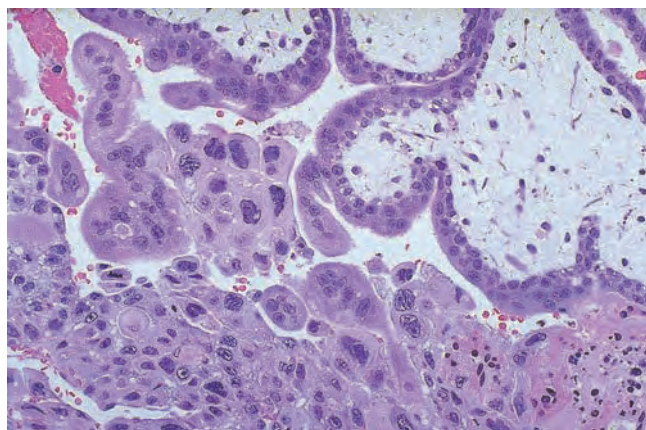
Slika 1. Ultrazvučna slika distendiranog kavuma uterusa ispunjenog tumorskim masama



Slika 2. Color Dopler i protok unutar tumorskih masa u kavumu uterusa



Slika 3. Ultrazvučna slika nakon intervencije uz vaskularne abnormalnosti



Slika 4. Patohistološka dijagnoza mola hydatidosa partialis

Diskusija

Ovim prikazom slučaja smo željeli ukazati na širok spektar GTB, te neuobičajenu kliničku, radiološku (MRI i TVS) i laboratorijsku prezentaciju pacijalne mole hidatidose. Prezentovana pacijentica je imala izražene simptome mučnine, povraćanja, bolova pri dnu trbuha, vaginalnog krvarenja, prekomjernog uvećanja uterusa, anemije, hipertiroidizima, opšte intoksikacijske, povišene vrijednosti beta HCG-a, prisutne teka luteinske ciste. Ultrazvučna i MRI slika su bile zbunjujuće i upućivale su u najmanju ruku da se radi o invazivnoj moli, ili o horiokarcinomu, iako je definitivni patohistološki nalaz pokazao da se zapravo radi o parcijalnoj moli hidatidozi. MRI nalaz jetre i donjih partija pluća je bio uredan, isključena je metastatska bolest.

Beta HCG je krucijalan i specifičan tumor marker za dijagnozu i praćenje mole hidatidoze i GTN. Kompletne mola hidatidosi se prate ultrazvučnom slikom uvećanja uterusa koji je ispunjen sa heterogenim masama

sa brojnim hipoeohogenim malim cističnim prostorima. Veća iregularna fluidna kolekcija može biti viđena kod trudnoća veće gestacijske dobi, kao što je bio slučaj kod naše pacijentice (4,5). Teka luteinske ciste su prisutne zbog ekstenzivne hiperstimulacije od strane beta HCG-a. Parcijalna mola hidatidosa ultrazvučno se može prezentovati kao uvećana prazna gestacijska vreća ili nevíjabilni dijelovi fetusa. U većim gestacijama može se zamijetiti zastoj u rastu ploda, oligohidramnion, te zadebljana placenta sa multiplim anehoičnim lezijama i cističnom degeneracijom (4,5). Ultrazvučno razlikovanje mole hidatidose od izostalog pobačaja ponekada može biti teško. Tako da je za dijagnozu GTB osim ultrazvuka neophodno mjerenje beta HCG-a i patohistološka potvrda (5).

MRI ne doprinosi dijagnozi parcijalne i kompletne mole hidatidose jer pokazuje sliku kao i na ultrazvuku, ali može biti koristan u dijagnozi invazivne mole gdje pokazuje jasno narušenu granicu prema miometriju. Invazivna mola i horiokarcinom imaju sličnu MRI sliku, gdje horiokarcinom može imati polja nekroze, hemoragije, solidno meko-tkivne komponente. MRI je koristan u dijagnozi metastaza u jetru, pluća i mozak (4). U našem slučaju MRI i ultrazvučna slika su upućivale na invazivnu molu ili horiokarcinom iako je patohistološka dijagnoza bila parcijalna mola hidatidosa.

Reference

1. Lukinovic N, Malovrh EP, Takac I, Sobocan M, Knez J. Advances in diagnostics and management of gestational trophoblastic disease. *Radiol Oncol* 2022; 56(4):430-9.
2. Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Medicinska naklada. Zagreb. 2014.
3. Slavik T. Pathology of gestational trophoblastic neoplasia: a review with recent insights. *South Afr J Gynaecol Oncol* 2010; 2(2):56-60.
4. Lok C, Frijstein M, van Trommel N. Clinical presentation and diagnosis of Gestational Trophoblastic Disease. Review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2021;74:42-52.

Terapijske opcije za GTB zavise od tipa i stadija bolesti, uključuju dilataciju i vakum aspiraciju (DVA), histerektomiju i kemoterapiju ili kombinacija navedenih. DVA je terapija izbora kada pacijentica želi sačuvati plodnost, uz intenzivan posttretmanski monitoring kako bi bili sigurni da se bolest neće vratiti. Za veće stadije bolesti, u slučaju kemorezistencije te kada pacijentica ne želi sačuvati fertilnu sposobnost indicirana je histerektomija. Najčešći kemoterapeutici su metotrek-sat, aktinomicin D, etopozid, ciklofosfamid, vinkristin i cisplatin (2,6).

Sekundarna DVA se ponekada primjenjuje u slučaju da nakon primarne DVA ne dolazi do pada beta HCG-a, mada posljedično može nastati po život opasna uterina hemoragija ili perforacija. Ipak u centrima gdje se GTB liječi učestalo, sekundarna DVA može biti sigurna i efikasna u prevenciji perzistentne GTB te reducirati primjenu kemoterapije (6).

Zaključak

Multidisciplinarni pristup uz detaljnu preoperativnu dijagnostičku obradu, oprezno izvođenje intervencije i intenzivan postoperativni nadzor rezultiraju povoljnim ishodom za pacijentice sa gestacijskom trofoblastnom bolesti.

5. Strickland AL, Gwin K. Gestational trophoblastic disease- rare, sometimes dramatic, and what we know so far. *Semin Diagn Pathol* 2022; 39(3):228-37.
6. Ning F, Hou H, Morse AN, Lash GE. Understanding and management of gestational trophoblastic disease. *F1000Res* 2019; 8:428.

Prikaz slučaja

DEMENCIJA U ALZHEIMEROVOJ BOLESTI, DEMENCIJA SA RANIM POČETKOM (PRESENILNA DEMENCIJA) SA BRZOM PROGRESIJOM BOLESTI

Alzheimerova bolest

Belma Sadibašić, Bajro Torlak, Gordana Lastrić, Almira Hasić, Suzana Milanović, Alma Mulić, Emina Babajić - Muminović

Sažetak

Demencija se sindrom globalnog i progresivnog oštećenja stečenih kognitivnih sposobosti pri očuvanoj svijesti prouzročen organskom bolešću centralnog nervnog sistema, u kojem su posebno oštećene sposobnost pamćenja, učenja, apstraktnog mišljenja, orijentacije, te poimanja vidno-prostornih odnosa. Prevalencija demencije se kreće od 6% do 18 % kod osoba starijih od 65 godina, a kod osoba starijih od 85 godina ona doseže i od 30 %. Demencija je sindrom s visokom incidencijom i Alzheimerova bolest je najčešći uzrok.

U radu je prikazan slučaj Alzheimerove bolesti pacijenta 61 godine sa brzom progresijom simptoma demencije.

Ključne riječi: demencija, kognitivno propadanje, Alzheimerova bolest

Autor za korenspondenciju:

Belma Sadibašić

Odjel psihijatrije

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica,

Bosna i Hercegovina

Tel +387 32 44 74 40

Mail: belma.sadibasic@ gmail.com

Uvod

Demencija se sindrom globalnog i progresivnog oštećenja stečenih kognitivnih sposobosti pri očuvanoj svijesti prouzročen organskom bolešću centralnog nervnog sistema, u kojem su posebno oštećene sposobnost pamćenja, učenja, apstraktnog mišljenja, orijentacije, te poimanja vidno-prostornih odnosa. Prevalencija demencije se kreće od 6% do 18 % kod osoba starijih od 65 godina , a kod osoba starijih od 85 godina ona doseže i od 30 % (1).

Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da trenutno na svijestu od demencije boluje 35,6 miliona ljudi ,a pretpostavka je da će se taj broj do 2030.godine udvostručiti, a do 2050. godine utrostručiti (2). Demencija je sindrom s visokom incidencijom i Alzheimerova bolest je najčešći uzrok. Alzheimerova bolest sve više i više dobija na značenju kako unutar neurologije i psihijatrije tako i u segmentu porodične medicine odnosno javnozdravstvene problematike. To je najčešći oblik demencije i na nju otpada oko 60-70% slučajeva u Evropi (3). Još uvijek nije jasan uzrok Alzheimerove demencije , ali je poznato da postoje određeni faktori rizika kojim pridonose pojavi bolesti (4,5), kao što su visoka životna dob, genetička predispozicija, pol, kardiovaskularni čimbenici i prisutnost blagog kognitivnog poremećaja (6-9). Prema podacima iz literature ulogu u razvoju demencije imaju i stres, trauma glave, upalni procesi, dijabetes, depresija te okolišni faktori (10-14). Demencija u Alzheimerovoj bolesti sa ranim početkom počinje prije 65godine i karakterizirana je relativno brzom deterioracijom , sa izraženim višestrukim poremećajima viših kortikalnih funkcija. Afazija, agrafija, aleksija i apraksija u najvećeg se broja oboljelih pojavljuju relativno rano u toku demencije.Kada bolest počinje prije 65 do 70 godine , ima naznake da u porodičnoj anamnezi postoje slične demencije, brži tok i izraženi znakovi oštećenje temporalnog i parijetalnog režnja. U mozgu oboljelih nalaze se karakteristične promjene, izražena je redukcija populacije neurona, osobito u hipokampusu, supstanciji inominati, lokusu cerulesu, temporalno-parietalnom i frontalnom korteksu, pojava neurofibrilarnih čvorova, neurutični plakovi koji se obilato sastoje od amiloida , te granulovakuolarna tjelesa.Također su pronađene neurohemijske promjene, manjak enzima kolin acetiltransferaze, samoga acetilholina, te drugih neurotransmitera i neuromodulatora. Alzheimerova bolest odnosno demencija je stanje koje ne možemo izliječiti , ali upotrebom standardnog (simptomatskog) farmakološkog liječenja antidementivima i drugim psihofarmacima moguće je

usporiti prirodni tok bolesti, poboljšati kvalitetu života oboljelih i njihovih njegovatelja.Takođe je bitno oboljelima i njihovim porodicama ponuditi kontinuirani i što kvalitetniji program liječenja i zaštite.

Prikaz slučaja

Pacijent starosti 61 godina, prva hospitalizacija na našem odjelu . Prema podacima koje daje supruga od pacijenta već duži vremenski period izmjenjenog ponašanja, u smislu promjenjivog ponašanja, na momente agresivnih ispada pogotovo prema supruzi, u zadnje vrijeme zaboravan, nema koncentracije,osiromašenog govora često započne neke poslove pa ne zna da nastavi, te ga supruga stalno nadzire. U svakodnevnom aktivnostima otežane funkcionalnosti, obavlja samo neke osnovne radnje u smislu da još uvijek može sam da jede i ide u kupatilo. Pacijent je prije dolaska na naš odjel radio MRI glave. Iz nalaza MRI endokraniuma : komorni sistema medioniran, primjerne širine sa elongiranim okcipitalnim rogovima. Ekstracerebralni likvorski prostori prošireni u sklopu jakih kortikoreduktivnih promjena. 2005 godine imao je saobraćajni udes, kada je zadobio povredu glave i vratne kičme, te od tada ima povremene glavobolje. Penzioner, radio u policiji kao granični policajac sa dosta stresnih situacija. Pacijent se ranije liječio ambulanto, a prvi put na pregledu prije pola godine,dominirala depresivna klinička slika, uz gubitak apetita, nesanicu, početnu zaboravnost, te je pacijent shvaćen kao depresivna epizoda uz elemente početnog psihoorganskog sindroma. U terapiju se uključi antidepressiv i lijek iz grupe antidementiva (inhibitor acetilholinesteraze). Jedan period dobro funkcionisao u smislu boljeg raspoloženja, kupiranja nesanice, boljeg apetita, te se nakon tog perioda stanje pogoršava u smislu otežanog funkcionisanja u svakodnevnom životu, zaboravnost postaje izraženija, te počinje da ispoljava agresiju prema supruzi , upada u stanje izrazitog nemira koje je zahtijevalo bolničko liječenje.

Pacijent na hospitalnom tretmanu proveo tri sedmice,urađena sva dodatna dijagnostička obrada , psihološko testiranje, Mini mental skor skala /19 bodova/- što bi po rezultatu ukazivalo na umjerenu izraženu demenciju . U terapiju se uključe manje doze antipsihotika nove generacije, benzodiazepini, kao i lijek iz grupe antagonista NMDA receptora. Na ordiniranu terapiju pacijent se oporavi u smislu kupiranje nemira, te adekvatnije ponašanje i afekat i uvede u stanje moguće remisije obzirom na tok i brzu progresiju simptoma bolesti. Sa našeg odjela se otpušta kao Demencija u

Alzheimerovoj bolesti sa ranim početkom /presenilna demencija/, te se predlaže 24 h nadzor nad pacijentom.

Diskusija

Demencija u Alzheimerovoj bolesti sa ranim početkom dakle ima višestruki deficit kognitivnih funkcija uz kombinaciju poremećaja pamćenja (pogoršanje pamćenja novih/ ili reprodukcije prethodno stečenih informacija) i znakova barem jednog od sljedećih kognitivnih poremećaja: afazija, apraksija, agnozija, kršenja pravilnih intelektualnih aktivnosti, apstrakcije, uspostavljanje uzročno-posljedičnih odnosa, smanjenje društvene ili profesionalne prilagodbe pacijenta u usporedbi s prethodnom razinom zbog oštećenja pamćenja i kognitivnih funkcija. Znakovi gore navedenih kognitivnih poremećaja trebaju se otkriti izvan stanja konfuzije svijesti. Demenciju sa ranim početkom takođe karakterizira suptilni početak i stalni napredak bolesti, što možemo i vidjeti u ovom prikazu slučaja. Već smo spomenuli faktore rizika koji pridonose pojavi bolesti (4,5), ali takođe treba isključiti i druge bolesti CNS kao što su cerebrovaskularne bolesti, Parkinsonova bolest i Pickove demencija, Huntingtonova koreja, subduralni hematom, hidrocefalus ili druge bolesti koje mogu dovesti do sindroma demencije: hipotiroidizam, nedostatak vitamina B12 ili folne kiseline, hip-

erkalcemija, neurosyphilis, HIV infekcija i mnoge druge bolesti koje dovode do kognitivnog propadanja. Međutim korištenjem mnogih dijagnostičkih kriterija će se poboljšati tačnost dijagnoze Alzheimerove bolesti do 90-95%, ali značajna potvrda dijagnoze je moguća samo uz pomoć neuromorphological podataka (obično post mortem) istraživanja mozga (10-14).

Zaključak

Demencija nije normalna pojava u starosti i iskustvo demencije nije isto za svaku osobu. Upravo zbog toga je bolest toliko teška jer nemamo jedinstveno rješenje za probleme koje nosi bolest, već je za svakog različito i mi smo ti koji moramo naći najbolje rješenje. U ovom prikazu slučaja smo vidjeli suptilan početak razvoja demencije, sa početnom depresivnom kliničkom slikom, ali sa brзом progresijom simptoma, uz izraženo kognitivno propadanje. Ako se uzrok demencije ustanovi na vrijeme i ako razumijemo što zaista jest demencija, oboljelima možemo usporiti razvoj simptoma, a pravilnim pristupom osigurati kvalitetan život. Kada se nađe uzrok demencije, može se početi sa pravim tretmanom i savjetovanjem. Zbog svega navedenog, vrlo je bitno da dobijete pravu dijagnozu demencije kako bi oboljele od ove bolesti mogli pravilno liječiti i savjetovati.

Reference

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013; 9:63-75.
2. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). Geneva: World health organization, 2010.
3. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K i sur. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic diseases in the elderly research group. Neurology* 2000; 54:10-5.
4. Forero DA, Casadesus G, Perry G, Arboleda H. Synaptic dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease: emerging mechanisms. *J Cell Mol Med* 2006; 10:796-805.
5. Fratiglioni L, Ahlbom A, Viitanen M, Winblad B. Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol* 1993; 33:258-66.
6. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L i sur. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005; 62:1556-60.
7. Lee AY. Vascular dementia. *Chonnam Med J* 2011; 47:66-71.
8. Musicco M. Gender differences in the occurrence of Alzheimer's disease. *Funct Neurol* 2009; 24:89-92.
9. Serretti A, Olgiati P, De Ronchi D. Genetics of Alzheimer's disease. A rapidly evolving field. *J Alzheimers Dis* 2007; 12:73-92.
10. Gao Y, Huang C, Zhao K i sur. Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28:441-9.
11. Grant WB, Campbell A, Itzhaki RF, Savory J. The significance of environmental factors in the etiology of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2002; 4:179-89.
12. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009; 8:1006-18.
13. Van Den Heuvel C, Thornton E, Vink R. Traumatic brain injury and Alzheimer's disease: a review. *Prog Brain Res* 2007; 161:303-16.
14. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology* 2008; 71:1057-64.

Prikaz slučaja

RIJEDAK SLUČAJ AKUTNOG ABDOMENA ODRASLIH UZROKOVAN INFLAMIRANOM OMFALOMEZENTERIČNOM CISTOM UZ PRISUSTVO MECKELOVOG DIVERTIKULA

Akutni abdomen

Cikotić Elvis, Ljuca Senad, Kuridža Savan, Okić Anel, Jamal Mugrabi

Sažetak

Kongenitalne anomalije ductus omfalomezenterikusa su rijetke. Najčešće se manifestuju kao Meckelov divertikul i omfalomezenterična cista. Navedene anomalije daju simptome u dječijoj dobi, dok su u odrasloj dobi pojave tegoba izrazito rijetke i najčešće se manifestuju kao abdominalna bol, Meckelov diverticulitis, melena, krvarenje, ileus idr. U ovom prikazu slučaja smo predstavili rijedak primjer inflamacije omfalomezenterične ciste koja je kliničkom slikom imitirala akutni appendicitis. Ista je hirurški odstranjena i upućena na patohistološku dijagnostiku, a pacijent je otpušten na kućni tretman dobrog opšteg stanja.

Ključne riječi: divertikul, upala, operacija

Autor za korespondenciju:

Kuridža Savan

Odjel za hirurške bolesti, Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, Zenica, Bosna i Hercegovina

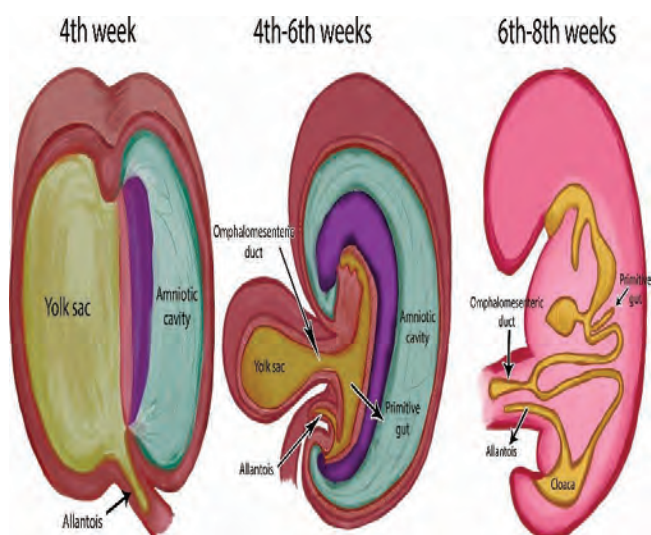
Telefon: 061/825-002

E mail: savan.ze@gmail.com

Uvod

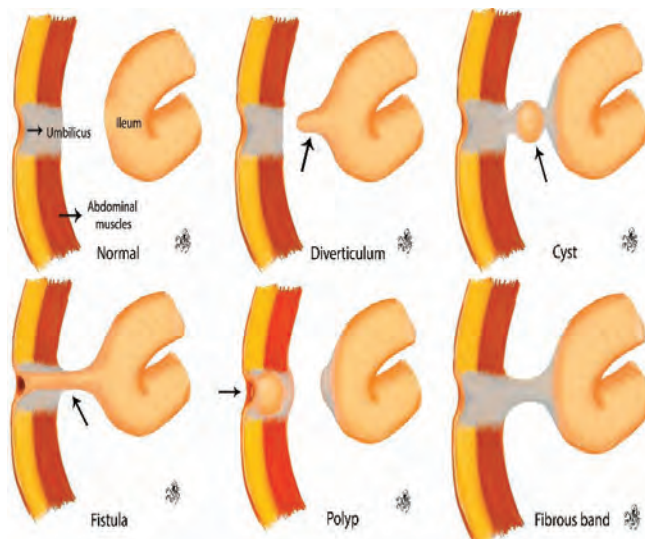
Kongenitalne anomalije umbilikusa podrazumijevaju omfalomezenterične ostatke koji nastaju kao posljedica neobliteracije omfalomezenteričnog duktusa, a dijelimo ih na:

- Fistula omfalomezenteričnog duktusa predstavlja komunikaciju pupka sa tankim crijevom kroz koju se mogu cijediti crijevni sokovi van, na pupak.
- Sinus omfalomezenteričnog duktusa predstavlja udubljenje u pupku koje se može pružati i nekoliko centimetara prema trbušnoj šupljini, uvijek slijepo završava i nikada ne komunicira sa crijevom, ali sadrži sluznicu duktusa. Iz njega se može dobiti detritus epitela i upalnih stanica.



Slika 1. Zatvaranje omfalomezenteričnog duktusa

- Cista omfalomezenteričnog duktusa predstavlja solidnu formaciju različite veličine zaostalu obično u srednjem dijelu duktusa, a sa obje je strane (i prema umbilikusu i prema crijevu) povezana zaostalom fibroznom vrpcom nakon atrofije omfalomezenteričnog duktusa.
- Meckelov divertikl predstavlja neinvolvirani dio omfalomezenteričnog duktusa koji je spojen na antimezenterijalnoj strani ileuma na udaljenosti cca 70 cm od ileocekalne valvule. Može biti različite dužine, ali prosječno je dug 4-5 cm. Sadrži normalnu sluznicu tankog crijeva, ali isto tako može sadržavati i tkivo drugih abdominalnih organa (želudac, gušterača). On se otkriva slučajno u toku abdominalnih operacija ili ukoliko daje određenu simptomatologiju (krvarenje, upala, tumori, invaginacija).



Slika 2. Najčešće anomalije omfalomezenteričnog duktusa

- Urahus fistula,
- Urahus sinus,
- Cista urahusa,
- Divertikl mokraćnog mjehura.

Za Meckelov divertikl vrijedi pravilo 4 dvojke:

- Javlja se u 2 % populacije,
- U 2 % osoba daje tegobe,
- Pojavljuje se u obliku 2 inča dugog privjeska (5 cm),
- Nalazi se 2 stope od ileocekalne valvule (60-tak cm) (1).

U 50 % slučajeva postoji heterotopija želudačne ili pankreatične sluznice (2).

Ostatak omfalomezenteričnog kanala je jedno od rijetkih kongenitalnih anomalija povezanih sa primitivnom žumanjčanom peteljkom. Ista se zatvara od 5-9 nedjelje gestacije. Ukoliko dođe do problema u zatvaranju, javljaju se različite, gore navedene anomalije. Većina ostataka ima tendenciju da bude Meckelov divertikl (67%). Pojava omfalomezenterične ciste je izuzetno rijetka, a istovremeno prisustvo i ciste i Meckelovog divertikula još rjeđa. Ostatak omfalomezenteričnog kanala izaziva simptome kao što su crijevna opstrukcija, abdominalna bol, melena, umbilikalna kila itd. Ovi se simptomi najčešće javljaju tokom djetinjstva. Javljanje ovih i drugih simptoma u odrasloj dobi su rijedak slučaj. Laboratorijski nalaz kod omfalomezenterične ciste može

pokazivati povišene vrijednosti CEA i CA 19-9. Histološki se sastoji od fibromuskularnog tkiva, masnog tkiva, žarišne kalcifikacije, sluznice intestinalnog tipa sa vrčastim stanicama praćene ulceracijama i regenerativnim epitelom, bez znakova malignosti. Ukoliko ne daju tegobe, nije ih potrebno tretirati. Hirurški tretman rezervisan je za simptomatske slučajeve (3-7).

Prikaz slučaja

Pacijent starosti 28 godina primljen je na odjeljnje hirurgije zbog bola u donjem desnom kvadrantu trbuha praćenih povraćanjem. Fizikalnim pregledom se verificira trbuh u nivou grudnog koša, bolan na duboku palpaciju ileocekalno sa lokalnim peritonealnim podražajem. Uradi se UZ I RTG abdomena, te laboratorijska obrada koja pokaže povišene vrijednosti upalnih parametara. Pacijentu se pod sumnjom na akutno zapaljenje crvuljka indicira hitan hirurški zahvat. Desnim pararektalnim rezom po Lenanderu se pristupi u trbušnu

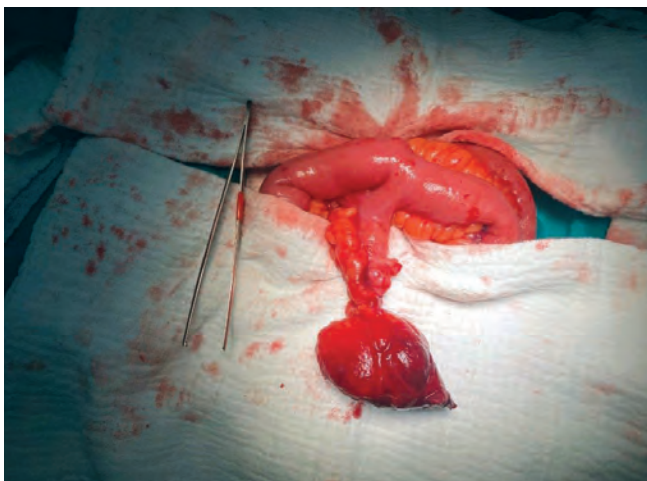


Figure 3. Meckel divertikl i inflamirana omfalomezenterična cista (operativni nalaz)

šupljinu. Eksploracijom crvuljka se ne evidentira patologija istog. Daljom eksploracijom trbušne šupljine verificira se Meckelov divertikl, od kojeg se prema trbušnom zidu prati tm formacija koja je fibroznim tračkom adherirana za isti i ispoljava znakove inflamacije. Učini se en blok resekcija Meckelovog divertikuluma i navedene tm formacije za koju se kasnije PHD ispostavi da osim što makroskopski nalikuje, i ima sve mikroskopske elemente koje odgovaraju omfalomezenteričnoj cisti. Postoperativni tok protiče uredno. Pacijent se dobrog opšteg stanja otpušta na kućno liječenje.

Diskusija

Ostaci omfalomezenteričnog duktusa su rijetka anomalija koja se najčešće manifestuje pojavom Meckelovog divertikla i omfalomezenteričnom cistom. Istovremeno prisustvo i jednog i drugog je izuzetno rijetko. Osim istovremene pojave obje anomalije, u našem slučaju imamo inflamaciju ciste sa kliničkom slikom akutnog abdomena. Obzirom da je pravilo hirurški tretirati anomalije koje daju tegobe, učinio se operativni zahvat uz patohistološku verifikaciju promjene.

Zaključak

Cilj ovog prikaza slučaja je da se prikaže jedna udružena anomalija koja je sama po sebi izuzetno rijetka, pogotovo u stanju inflamacije, a koja može imitirati čitav spektar drugih stanja koji su uzročnici akutnog abdomena (u našem slučaju akutnog zapaljenja crvuljka). Ista može dati druge tegobe u vidu bola u trbuhu, tumefakcije u trbuhu praćene povišenim vrijednostima tumorskih markera, krvarenje, melenu, ileus i dr, te je obzirom na navedeno jako bitno imati je u vidu i misliti na nju pri diferencijalno-dijagnostičkoj procjeni uzroka akutnog abdomena.

Reference

1. Osnovi dečje abdominalne hirurgije; Zlatan Elek, Anđelka slavković; Margo art Beograd 2021.
2. Specijalna Patologija; Damjanov, Jukić; Medicinska naklada 2008.
3. Abdominalna hirurgija; Jeremić; Medicinski fakultet Niš 2009.
4. Vane DW, West KW, Grosfeld JL. Vitelin duct anomalies. Experience with 217 childhood cases. Arch surg 1987; 122:52-7.
5. Heifetz SA, Rueda-Pedraza ME. Omphalomesenteric duct cyst of the umbilical chord. Pediatr pathology 1983; 1:325-35.
6. Shaw A. Disorders of the umbilicus. Pediatric surgery. 4th edition. Chicago: Yearbook medical publisher Inc 1986; 731-9.
7. Sawada F, Yoshimura R, Ito K, Nakamura K, Nawata H, Mizumoto K, Shimizu S, Inoue T, Yao T, Tsuneyoshi M, Kondo A, Harada N. Adult case of an omphalomesenteric cyst resected by laparoscopic-assisted surgery. World J Gastroenterol 2006; 12(5):825-7.

Prikaz slučaja

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA HIPERPIREKSIJE: DA LI JE MALIGNA HIPERTENZIJA ILI NEŠTO DRUGO?

Diferencijalna dijagnoza hiperpireksije

Asmira Ljuca¹, Alma Jahić¹, Senad Ljuca², Lutvija Mešanović¹, Jasmina Šabić¹

Sažetak

Muškarac, starosti 43 godine, bez ranijih komorbiditeta je pregledan u prijemnoj ambulanti Odjela za infektivne bolesti, zbog znakova opšteg infektivnog sindroma koji su počeli unazad deset dana. Primarna dijagnostička obrada je obuhvatila: laboratorijsku dijagnostiku, radiološke pretrage i specijalističke konsultativne preglede neurologa i hirurga

Prilikom hirurškog pregleda indiciran hitni operativni zahvat. Preoperativno je pacijent bio svjestan, febrilan, prostriran i odavao je utisak teškog bolesnika. Nakon uvida u opću anesteziju i tokom trajanja operacije bio je hemodinamski stabilan, tjelesna temperatura do 40°C s vrijednostima ekspiratornog CO₂ u fiziološkom rasponu i bez pojave povišenog tonus skeletne muskulature. Nakon prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja dolazi do hemodinamske nestabilnosti i porasta tjelesne temperature. Započinje se agresivni terapijski tretman bez odgovora na vazopresore, antipiretike i drugu simptomatsku terapiju. Bilježi se porast tjelesne temperature, s mjerenjem od 42,5°C sat vremena od završetka operativnog zahvata. U laboratorijskim nalazima su verifikovane povišene vrijednosti laktata, azotnih materija, kreatinin kinaze, amino transferaze, laktat dehidrogenaze, troponina i patološke vrijednosti koagulograma.

Pacijent je bio u konstantnom pogoršanju kliničkog stanja i 16 sati nakon prijema u bolnicu, došlo je do smrtnog ishoda.

Radna dijagnoza bilo je febrilno stanje nejasnog uzroka. U diferencijalno dijagnostičkom smislu u obzir je dolazilo: maligna hipertermija, maligni neuroleptički sindrom i serotoninški sindrom. Cilj ovog rada je prikazati ograničenje dijagnostičko terapijske mogućnosti s kojim se kliničar suočava pri tretmanu rijetkih kliničkih stanja i neuobičajenih terapijskih odgovora. Namjera je ukazati na nedostatak zlatnih standarda u potvrđivanju dijagnoze i izostanak algoritma liječenja. U takvim situacijama, zbog vitalne ugroženosti pacijenta i urgentnosti tretmana nužno je koristiti metodu diferencijalno – dijagnostičkog isključivanja.

Ključne riječi: porast tjelesne temperature, operacije, liječenje

Autor za korespondenciju:

Asmira Ljuca

Odjel za anestezijologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, Zenica, Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 32 447 473

E mail: asmiramujic@hotmail.com

¹Odjel anestezije i reanimacije; ²Odjel za hirurške bolesti, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Maligna hipertermija je rijetko stanje u pedijatrijskoj populaciji 1/150 000, u odrasloj populaciji 1/40 000. Najčešće se javlja nakon sat vramena od izlaganja inhalacionim anestheticima ili sukcinilholinu. Najveći broj slučajeva je prijavljen kod mlađih muškaraca, gotovo ni jedan u novorođenačkom dobu i svega nekoliko kod starijih pacijenata. Naglo oslobađanje kalcijuma iz sarkoplazmatskog retikuluma dovodi do stalne kontrakcije mišića. Porast aktivnosti adenozin fosfataze rezultira nekontrolisanim hipermetaboličkim stanjem sa porastom potrošnje kiseonika i produkcije ugljendioksida što dovodi do teške laktatne acidoze i hipertermije. Rani znak je spazam mišića, tahikardija, hipotenzija i porast ugljen dioksida te neobjašnjiv porast tjelesne temperature. Osnova terapijskog tretmana je ordiniranje Dantrole-na, intravazno, u najkraćem vremenskom periodu (1).

Prikaz slučaja

Muškarac, starosti 43 godine, dovežen kolima hitne pomoći u prijemnu ambulantu Odjela za infektivne bolesti u 12:30 h. Tok bolesti prate podaci o deset dana prisutnim simptomima povraćanja, mučnine, febrilnosti do 38°C. U anamnezi se navodi ranije evidentirana ventralna kila, bez hroničnih oboljenja i terapije. Na prijemu pacijent svjestan, somnolentan, febrilan 39 °C. Dobije se podatak da je supruga COVID +. Urade se PCR i BAT testovi na COVID 19 - negativni, uzmu se hemokulture koje će biti negativne po dospjeću nalaza.

Ordinira se Metoklopiramid 10 mg, Metamizol natriji 2,5 g, kristaloidi, zabilježi pad tjelesne temperature na 38°C. Plasira se urinarni kateter, dobije koncentriran urin tamno žuti boje.

Primarna dijagnostička obrada je obuhvatila laboratorijsku dijagnostiku koja pokazuje znakove hemokontencije, porast azotnih materija, povišene parametre upale te porast jetrenih enzima. Indicira se pregled hirurga zbog sumnje na akutno hirurško stanje radi bolova u abdomenu i ranije utvrđenog postojanja ventralne kile. Uradi se hitni CT koji pokazuje hernijaciju većeg dijela jejunuma, kompletnog ileuma i transverzalnog kolona. Hirurg indicira operativni zahvat. Zbog izmjenjenog stanja svijesti konsultuje se neurolog, koji pregleda pacijenta u dva navrata, indicira CT mozga te nalaz zaključuje isključivanjem akutnog neurološkog zibivanja i deficita. U operativnu salu se ulazi šesti sat od sat prijema u bolnicu. Preoperativni pregled ane-

steziologa evidenira da je: pacijent svestan, febrilan (38,5°C), blijed, prostriran, sa prisutnom hipotonijom mišića. Postavi se procjena o mogućnosti otežane intubacije (Malmapati II, tiromentalna udaljenost manja od 6 cm, povišenog BMI).

Lijekovi izbora za uvod u opću endotraheanu anesteziju: Propofol (200 mg i.v.) Sukcinilholin 150 mg, dalje nastavi sa inhalacionim anestheticima Sevoflurane MAC 1,5 i relaksacija Pancuroniumom (0,05 mg/kg), Fentanil 5mcg/kg. U toku operativnog zahvata pacijent i dalje visoko febrilan. Pred kraj zahvata a prije zavarivanja peritoneum jedna od članova hirurškog tima primjećuje da je unutrašnja temperatura izrazito visoka u operativnom polju. Operativni nalaz je bio bez znakova perforacije i peritonitisa, a operativna dijagnoza: paralitički ileus.

Nakon operativnog zahvata, a osam sati od prijema u bolnicu, pacijent bez pokušaja buđenja prosljeđen u Jedinicu intenzivnog liječenja. Po prijemu pacijent febrilan 39,8°C, u urinarnoj kesi promjena boje urina do izrazito tamno smeđe boje. Odmah se plasira se centralni venski kateter i arterijska linija, te prati vrijednosti axilarne temperature, koja bilježi porast za pola stepena celzijusa na svaki 30 minuta i pored ordinirane terapije.

Tokom noći se i dalje mjere izrazito visoke vrijednosti tjelesne temperature do 42,2°C. Tretaman hiperpireksije: Diklofenak a 75 mg, Metamizol Natriji a 5 g, Acetaminofen a 1 gr, ordiniraju se hladne otopine: intraven-ski, na nazogastričnu sondu, preko urinarog katetera, preko plasiranog Darmor drena, uz frikcije. Donosi se odluka o terapiji sa Bromkriptinom 5 mg sa planiranim vremenom ponavljanja doze.

Difrenecijalno dijagnostički se analizira mogućnost pojave maligne hipertermije uzrokovane lijekovima, neuroleptički maligni sindrom zbog čega se ordinira Bromkriptin, serotonin-ski sindrom koji se isključi zbog potvrđenih podataka o ne uzimanju neuropsihijatrijskih lijekova i zlopu-trebe psihoaktivnih susptanci, isklju-či se mogućnost tiroidne bure i feokromocitoma. Preostaje mogućnost sepse sa inicijalnim žarištem izvan abdomena jer ne korepsondira za hirurškim nalazom i brzinom nastanka simptoma, te mogućnost maligne hipertermije sa u prilog i protiv simptomima u kliničkoj slici i laboratorijskim nalazima, bez mogućnosti tretma dantrolenom.

Hipertermija je i dalje perzistirala u nalazima bilježe-ne visoke vrijednosti CK, LDH, troponina, ALT i AST

te patološke vrijednosti koagulograma. Odstupanja u mineralogramu se koriguju. U nalazima acidobaznog statusa znaci metaboličke i blage respiratorne acidoze i pored hiperventilacije. Vrijednosti laktata u konstantnom porastu.

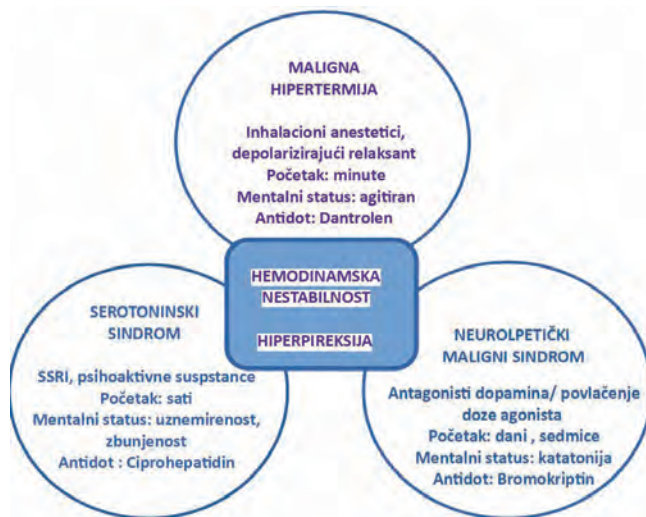
Labaratorijske vrijednosti: Le $9,18 \times 10^9$ - $18,6 \times 10^9$, GUK 20 mmol/l- 35 mmol/l; INR 1,19-1,7; K⁺: 3,5-4,1 mmol/l, Ca⁺⁺: 1,8 mmol/l-1,78 mmol/l, D dimer 1,09-6,2; Kreatinin 279-565 μmol/l; Urea 29,0-36,6 mmol/l ; CK 1741-1961 U/L, LDH : 434-1153 U/L, PCT 2,360 – 54,450:, ABS pH 7,36-7,235; pCO₂ 42, 6-16,3; cHCO₃₂₂,8-7,5, Laktat 2,48-13,3.

Sa daljim porastom tjelesne temperature tvrdokorno rezistentnim na terapijske mjere sa klinički vidljivim a laboratorijskim nalazima praćenim razvojem disfunkcije organskih sistema dolazi do razvoja refraktarnog šoka. Pacijent je zahtijevao vazpresornu potporu.

Terapijski tretaman hipotenzije : Norepinefrin a 4 mg/ 50 ml u 0,9% NaCl i bolusno 20 mcg , Epinefrin a 2mg / 50 ml 0,9% NaCl. Na preduzete mjere ne dolazi do stabilizacije opšteg stanja i pada tjelesne temperature. U ranim jutarnjim satima dolazi do bradikardije i srčanog zastoja po tipu asistolije te se pristupi mjerama kardiopulmonalne reanimacije. Na preduzete mjere ne uspostavi se organizirani srčani ritam te dolazi do smrtnog ishoda. EXITUS LETALIS nastupi u 04:00, šesnaesti sat od prijema u bolnicu. Pacijent nije imao dikretne krvne srodlike kojima bi bilo prpeoučeno testiranje za kofein halotan kontraktura.

Diskusija

Povišena tjelesna temperatura je normalan adaptivni odgovor mozga na infektivne i neinfektivne uzroke koji uključuje odgovor posredovan citokinima, stvaranje reaktantata akutne faze i pokretanje kaskade brojnih fizioloških, endokrinoloških i imunoloških aktivnosti sistema (2). Maligna hipertermija (MH) je potencijalno smrtonosni hipermetabolički sindrom koji se razvija kada su osobe s predispozicijom izložene farmakološkim sredstvima kao što je bilo koji inhalacijski anestetik dostupan za opću anesteziju (npr. desfluran, sevofluran, izofluran, halotan ili metoksifluran) ili depolarizirajućem neuromuskularnom relaksantu suksinilkolinu (3). Dakle, u tretmanu našeg pacijenta korišteni su navedeni lijekovi. U prethodnom tekstu prikazana je incidenca pojave patološkog stanja u populaciji, podatak je da je procenat smrtnosti 70% do 80% bez odgovarajućeg liječenja (3).



Slika 1. Shematski prikaz uzroka maligne hipertermije

U našem slučaju diferencijalno dijagnostički u obzir je dolazilo više kliničkih stanja koja mogu biti praćena visokom tjelesnom temperaturom kao simptomom. Jedan od njih je pojava akutne postoperativne sepse koja može oponašati simptomatologiju maligne hipertermije. Devedeset posto bolesnika s teškom sepsom na odjelu intenzivnog liječenja (JIL) imat će temperaturu tokom hospitalizacije, dok će polovica novootkrivenih febrilnih epizoda biti neinfektivnog podrijetla (4). Literatura opisuje dilemu u smislu postavljanja dijagnoze između ova dva stanja. Dakle pojave sepse jeste praćena disfunkcijom organskih sistema s nespecifičnim značajkama koje mogu oponašati i druge kliničke entitete kao što je hipermetaboličko stanje karakteristično za malignu hipertermiju. U našem slučaju povišena tjelesna temperatura koja ne odgovara na antipiretike i mjere hlađenja, te kasnije negativne hemokulture dovede do zaključka koji inklinira isključivanju sepse kao definitivne dijagnoze.

Serotonin sindrom je opisan kao trijas: izmjena mentalnog statusa i neuromuskularnih obrazaca praćenih autonomnom hiperaktivnosti (5). Izrazito je teško dijagnosticirati kod bolesnika koji su podvrgnuti općoj anesteziji jer su simptomi slični drugim perioperacijskim stanjima. Međutim jedna od etioloških faktora koji je snažno povezan s pojavom je prethodno korištenje anti-depresiva. Pacijent prema anamnezi nije koristio SSRI i psihoaktivne supstance.

Tokom praćenje i pokušaja izbora terapijskog tretmana s postizanjem odgovora, uzeto je u obzir mogućnost i neuroleptičkog malignog sindroma (6). Nakon ordiniranja bromokriptina bez odgovora te uzimanje u obzir

da kod maligne hipertermije nećemo imati tako izražene ekstrapiramidne simptome, da će razina kreatinin kinaze bit će viša i da se klinička slika razvija brže nego neuroleptičkom malignog sindroma, diferencijalno dijagnostički je i ovaj sindrom isključen.

Naglašavamo da pacijent nije koristio psihofarmake, od antiemetika metoklopramid ordiniran u dozi od 10mg, četiri puta u vremenu od 48sati.

Isključivanjem mogućih sindroma koji uzrokuju hiperpireksiju došlo se do zaključka da se vjerovatno radi o razvoju maligne hipertermije po završenom operativnom zahvatu. Sama klinička prezentacija i razvoj iste je atipičan.

Zaključak

Cilj ovog rada je bio da prezentujemo slučaj kada smo zabilježili smrtni ishod zbog nemogućno-

sti kontrole hiperpireksije nepoznatog uzroka dostupnom terapijom, što nije čest slučaju u praksi. Također željeli smo ukazati i na ograničenja dijagnostičko terapijskih mogućnosti i u našim uslovima rada a s kojim se anesteziolog susreće pri tretmanu rijetkih kliničkih stanja. Namjera je bila ukazati na nedostatak zlatnih standarda u potvrdi dijagnoze i pri tome izostanak algoritma liječenja. U takvim situacijama, poput opisane u prikazu slučaja, zbog vitalne ugroženosti pacijenta i urgentnosti tretmana nužno je koristiti metodu diferencijalno – dijagnostičkog isključivanja koja nosi veliki rizik neuspješnog ili nepravovremenog liječenja. Dostupnost lijeka Dantrolen sodijuma u anesteziološkoj praksi nije toliko važna sve do momenta kada jeste. Dantrolen je u Evropskoj farmakopeji odobren od 19.11. 20214 . godine.U registru lijekova Agencije za lijekove Bosne i Hercegovine nije evidentiran.

Reference

1. Clinical anesthesiology 6 TH editio; Morgan & Mikhils 2013; 1213-21.
2. Dimopoulos G, Falagas ME. Approach to the Febrile Patient in ICU. Infect Dis Clin North Am 2009; 23(3): 471-84.
3. Gomez O. Anesthesia in malignant hyperthermia. Rev Esp Anestesiol Reanim 2008; 55:165-74.
4. Ben Abraham R. Adnet P, Glauber V. Perel A. Malignant hyperthermia. Postgrad Med J 1998; 74:11-7.
5. Kollmann-Camaiera A, Alsina E, Domínguez A, Del Blanco B, Yepes MJ, Guerrero JL, García A. Clinical protocol for the management of malignant hyperthermia. Rev Esp Anestesiol Reanim 2017; 64(1):32-40.
6. Upadate for nurese anaesthetists;Neuroleptic malignant syndrome – Waldorf, 2002.

Pismo uredniku

STUDENTI I NAUČNO – ISTRAŽIVANJE, MOGUĆNOSTI I PERSPEKTIVA U BOSNI I HERCEGOVINI

Begagić Emir

Želim da izrazim zahvalnost Predsjedniku Ljekarske komore Zeničko-dobojskog kantona, Redakcionom odboru i Glavnom uredniku časopisa “Bilten Ljekarske komore Zeničko – dobojskog kantona” na mogućnosti publikovanja i saradnje studenata Medicinskog fakulteta u Zenici sa dijelom akademske zajednice koja učestvuje u uređivanju časopisa. Studentima Medicinskog fakulteta u Zenici je omogućeno da učestvuju u istraživačkim projektima, te da iste publikuju u Biltenu, što je izuzetak u Bosni i Hercegovini, i predstavlja svojevrsnu inovaciju po uzoru na zapadne medicinske istraživačke centre.

Davanje mogućnosti da student učestvuje u istraživanju, te da isto publikuje daje izvrstan temelj studentima u savladavanju metodologije istraživanja u biomedicinskim naukama. Pogotovo se na ovaj način kompenzuje nedostatak kurikuluma, što je evidentno na svim medicinskim fakultetima u Bosni i Hercegovini, da se po završetku integrisanog studija medicine (osnovne studije uz drugi – master ciklus) akademskoj zajednici pruži „kompetentan produkt“ koji je savladao metodologiju istraživanja.

Naglašavanje bitnosti bavljenjem istraživanjima u biomedicinskim naukama je u kontekstu ovog pisma nepotrebno. Cilj medicine jeste da u konačnici pomogne čovjeku, a iznad navedenog cilja je da se pomogne čovječanstvu u cijelosti. Upravo publikovanje istraživanja predstavlja način na koji ljekar ili bilo koji istraživač, jednom publikacijom može ponuditi informaciju koja će pomoći čitavom čovječanstvu.

Uključivanje studenata u naučno-istraživački rad, odnosno davanje mogućnosti da učestvuju u istraživačkom projektu, je definitivno podcijenjena u Bosni i Hercegovini. Prethodnu tvrdnu argumentira činjenica da je učešće studenata na zapadnjačkim istraživačkim institucijama u istraživačkim projektima rezultovalo najznačajnijim medicinskim otkrićima poput inzulina, heparina, nodus sinuatrialis-a, etarne anestezije i drugih krucijalnih spoznaja koje su *conditio sine qua non* u današnjoj medicinskoj praksi (1).

U istraživanju sprovedenom 2019. godine, kada je u pitanju Bosna i Hercegovina, 62% studenata je izjavilo da ne koristi, odnosno ne čita aktivno naučne i stručne radove. Isto istraživanje je pokazalo da je veliki procenat studenata (39%) nezainteresovan za naučno – istraživački rad, dok je 34% studenata navelo da ne postoji osviještenost o bitnosti naučno – istraživačkog rada (2). Obzirom da postoje i evidentne prepreke kada je u pitanju uključivanje studenata u naučno – istraživački rad, potrebno je raditi kako bi se navedene prepreke otklonile, i studentima omogućio pristup naučno – istraživačkim projektima.

U istraživanju sprovedenom 2019. godine, kada je u pitanju Bosna i Hercegovina, 62% studenata je izjavilo da ne koristi, odnosno ne čita aktivno naučne i stručne radove. Isto istraživanje je pokazalo da je veliki procenat studenata (39%) nezainteresovan za naučno – istraživački rad, dok je 34% studenata navelo da ne postoji osviještenost o bitnosti naučno – istraživačkog rada (2). Obzirom da postoje i evidentne prepreke kada je u pitanju uključivanje studenata u naučno – istraživački rad, potrebno je raditi kako bi se navedene prepreke otklonile, i studentima omogućio pristup naučno – istraživačkim projektima.

Reference

1. Stringer MD, Ahmadi O. Famous discoveries by medical students. ANZ J Surg 2009; 79(12):901-8.
2. Begagic E, Duzic N, Memic Z, Arandelovic N, Celebic A, Beculic H. Usage of students' potential in biomedical and health care research in Bosnia and Herzegovina. Medeni Med J 2021; 36(1):44-51.

Stručni članak

ABNORMALNA UTERINA I VAGINALNA KRVARENJA U POSTMENOPAUZI

Postmenopauzalna krvarenja

Anis Cerovac^{1,2}, Ermin Čehić^{2,3}, Hasan Škiljo⁴, Ramiz Halilović¹, Tarik Zulović⁵

Sažetak

Postmenopauzalno krvarenje definira se kao krvarenje koja se javlja nakon 1 godine amenoreje kod žena koji ne primaju hormonsku terapiju. Najčešći uzroci krvarenja u postmenopauzi su atrofični vaginitis i endometritis (60-80%), hormonska (estrogenska) terapija (15-25%), endometrijalni karcinom (10%), endometrijalna hiperplazija (5-10%), endometrijalni ili cervikalni polip (2-12%), cervikalni karcinom (2%), vaginalna trauma, oboljenja ovarija, tuba, vagine i vulve, mokraćne bešike i mokraćne cijevi, ureteralni karunkul, uterini sarkom, oboljenja donjeg gastrointestinalnog trakta, antikoagulantna terapija. Nenormalno krvarenje u postmenopauzi treba uvijek uzeti ozbiljno i istražiti, bez obzira na to koliko je minimalno ili beznačajno. Nenormalno krvarenje nikada ne bi smio biti izgovor pacijentice ili liječnika, da se ne obavlja pregled, jer pregled obično ukazuje na problem.

Ključne riječi: krvarenje, menopauza, ciklus

Adresa za korespondenciju

Anis Cerovac

Opšta bolnica Tešanj General Hospital Tešanj

Braće Pobrić 17, 74260 Tešanj, Bosna i Hercegovina

Tel: +387 32 650 662; fax: +387 32 650 605;

E-mail: cerovac.anis@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7209-382X>

¹Odjel za ginekologiju i akušerstvo, Opšta bolnica Tešanj; ²Katedra za ginekologiju i akušerstvo, Medicinski fakultet, Univerzitet u Zenici; ³Odjel za humanu reprodukciju, Kanonalna bolnica Zenica; ⁴Odjel za hirurgiju, Opšta bolnica Tešanj; ⁵Odjel za ginekologiju i porodiljstvo, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Postmenopauzalno krvarenje definira se kao krvarenje koja se javlja nakon 1 godine amenoreje kod žena koji ne primaju hormonsku terapiju. Na postmenopauzalno krvarenje otpada 5% posjeta ginekologu (1,2,3,4).

Najčešći uzroci krvarenja u postmenopauzi su atrofični vaginitis i endometritis (60-80%), hormonska (estrogenska) terapija (15-25%), endometrijalni karcinom (10%), endometrijalna hiperplazija (5-10%), endometrijalni ili cervikalni polip (2-12%), cervikalni karcinom (2%), vaginalna trauma, oboljenja ovarija, tuba, vagine i vulve, mokraćne bešike i mokraćne cijevi, ureteralni karunkul, uterini sarkom, oboljenja donjeg gastrointestinalnog trakta, antikoagulantna terapija (2,3).

U zemljama u razvoju, kao što je Južna Afrika, cervikalni karcinom ima tendenciju da bude vodeći uzrok postmenopauzalnih krvarenja (30/100.000) (4). Sve bolesnice moraju biti ispravno ispitane kako bi se isključila dijagnoza maligniteta. Pacijentice kojima je potrebno ispitivanje su: žene sa bilo kakvim krvarenjem u postmenopauzi, mrljasto (eng.spotting), sukrvavi, roskasti ili smeđkasti vaginalni iscjedak, ako nisu na hormonskoj terapiji (3,4). Žene koje su na kontinuiranoj kombinovanoj hormonskoj terapiji koje krvare 6 mjeseci nakon početka liječenja, i žene na cikličnoj hormonskoj terapiji koji imaju krvarenje izvan očekivanog vremena krvarenja, također treba ispitati (3).

Dijagnostika pacijentica sa postmenopauzalnim krvarenjem

Anamneza i fizikalni pregled kod pacijentica sa postmenopauzalnim krvarenjem

Većina žena s dijagnozom raka endometrija dolazi sa vaginalnim krvarenjem ili iscjetkom. Većina žena prepoznaje da je to abnormalno i potraži savjet liječnika. Nenormalno krvarenje u postmenopauzi treba uvijek uzeti ozbiljno i istražiti, bez obzira na to koliko je minimalno ili beznačajno. Početna procjena treba uključiti cjelokupnu anamnezu s procjenom faktora rizika, kao i anamnezu upotrebe lijekova estrogena, tamoksifena, antikoagulanasa kao i fitoestrogena (1,3).

Klinički pregled

Treba uključiti abdominalni pregled, u potrazi za masama u abdomenu. Pregled pod spekuluma treba

provesti kako bi se omogućila procjena atrofičnog vaginitisa i isključili tumori cerviksa, vagine ili vulve, ili polipi cerviksa (3).

Papa test treba uzeti ako postoji sumnja na abnormalnost cerviksa (to je dijagnostički, a ne probirni test, prisutnost krvi je irelevantna). Nalaz atrofičnog vaginitisa ili endocervikalnog polipa ne treba prihvatiti kao objašnjenje krvarenja bez daljnje procjene maternične šupljine. Bimanualni pregled treba provesti kako bi se procijenila veličina maternice, pokretljivost i položaj prije izvođenja biopsije endometrija (3).

Cervikalne ili vaginalne mase koje se ne vide na pregledu spekulumima mogu se palpirati, kao i otkrivanje adneksalnih masa. Rektovaginalni pregled omogućuje otkrivanje čvornovatih masa u Douglasovom prostoru. Nenormalno krvarenje nikada ne bi smio biti izgovor pacijentice ili liječnika, da se ne obavlja pregled, jer pregled obično ukazuje na problem (3).

Transvaginalna sonografija

Transvaginalni ultrazvuk se često preporučuje kao preliminarna "neinvazivna" tehnika za procjenu endometrija (3), ali i adneksalnu patologiju, jer se karcinomi jajnika i jajovoda također mogu manifestovati postmenopauzalnim krvarenjem (4). Normalna debljina endometrija na ultrazvuku ne isključuje rak endometrija, posebno kod onih pacijentica sa značajnim rizikom faktorima (1,3).

Na osnovu dostupnih dokaza, može se zaključiti da je TVS tačna metoda za isključivanje karcinoma endometrija, iako još uvijek postoje rasprave o najboljoj graničnoj vrijednosti za debljinu endometrija koja bi trebala determinirati kada uzeti uzorak endometrija. Na osnovu najveće osjetljivosti, granična vrijednost od 3mm je preporučljiva za uzorkovanje endometrija (1,5). TVS u boji zasniva se na činjenici da benigne promjene imaju krvne sudove sa visokim otporom protoku, dok maligne promjene imaju nizak otpor protoku. Rezistens indeks uterine arterije kod postmenopauzalnog krvarenja je uvijek ispod 0.83 kada su dokazane maligne promjene (1,4).

Sonografija sa infuzionom otopinom (engl. Saline infusion sonography, SIS)-sonohisterografija

Minimalno invazivna procedura koja pomaže razlikovanju endometrijalne patologije, endometrijalnih poli-

pa i submukoznih fibroida. Različite studije su pokazale senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost od 98%, 88%, 94%, i 97% (4).

Biopsija endometrija

Ambulantna biopsija endometrija je jednostavna u većine pacijentica (osim onih s cervikalnom stenozom) uz manju nelagodu ili grčeve u većini slučajeva. Uvijek postoji mogućnost komplikacija kao što su perforacija i infekcija sa kojima se operator mora moći nositi (1,4).

Dijagnostička tačnost biopsije endometrija, u zapadnim zemljama, za rak endometrija je preko 90% u odnosu na dilataciju i kiretažu. (D&C) (7). Ograničenja biopsije endometrija su da se uzorkuje samo 4% od ukupne endometrijalne šupljine, u 20% slučajeva je uzorak insuficijentan za postavljanje dijagnoze kod postmenopauznog krvarenja, u 90% slučajeva se propusti dijagnostika endometrijalnog polipa, od 0-27% se može propustiti dijagnoza maligniteta kod postmenopauznog krvarenja (1,4).

Dilatacija i kiretaža

Dilatacija i kiretaža za većinu ne zapadnih zemalja je zlatni standard za dijagnozu bolesti endometrija. Lažno negativna stopa dilatacije i kiretaže iznosi 10%. To posebno vrijedi za polipe i submukozne fibrome (4). U dvije studije koje su obuhvatile žene prije i poslije menopauze s abnormalnim krvarenjem iz uterusa, 40–90% polipa i 43–66% hiperplazije su propustili dijagnosticirati dilatacijom i kiretažom. Nedostaci dilatacije i kiretaže su potreba za bolničkim tretmanom, infekcije, krvarenje i moguća perforacija maternice. Ovaj postupak treba biti rezervisan za situacije u kojima histeroskopija nije dostupna ili gdje ambulantna biopsija endometrija nije moguća (1,4).

Histeroskopska biopsija

Histeroskopija treba biti rezervisana za slučajeve u kojima se ne može provesti uzorkovanje endometrija zbog stenozе cerviksa, nelagode pacijentice, gdje se krvarenje nastavlja nakon negativne biopsije, ili tamo gdje se dobiva neadekvatan uzorak (3).

Histeroskopija nudi pregled šupljine endometrija i otkrivanje endometrijske ili endocervikalne patologije. Histeroskopija sama po sebi je nepouzdana za postavljanje dijagnoze maligniteta, uglavnom zbog preklapanja

histeroskopskog nalaza benigne i maligne patologije. Histeroskopija je osobito korisna u postavljanju dijagnoze fokalnog zadebljanja endometrija, gdje tehnike slijepe biopsije mogu propustiti značajnu patologiju. U 87% žena s fokalnim lezijama endometrijske šupljine, cijele ili dio lezija ostaje in situ nakon dilatacije i kiretaže (4).

Histeroskopija u kombinaciji sa biopsijom endometrija je referentni standard za procjenu bolesti endometrija. Histeroskopija nosi lažno negativnu stopu od 3%. Nema dokaza da širenje stanica endometrija u peritonealnu šupljinu tokom histeroskopije ima negativan učinak na prognozu žena s endometrijskim malignitetom (3).

Postoji konsenzus u literaturi o tome da je granična vrijednost za normalu debljinu endometrija u postmenopauzi manja od 4 mm (3), prema nekim studijama manja od 3 mm, ukoliko je endometrij deblji od 4 mm pacijentice se upućuju na daljnja ispitivanja i obavezno uzorkovanje endometrija (2, 4).

Atrofični vaginitis i endometritis

Atrofični vaginitis je upalna promjena zida vagine nastala zbog snižene razine estrogena i smanjene funkcije jajnika. Manjak estrogena u postmenopauzi značajan je faktor nastanka strukturnih i funkcionalnih promjena u svim anatomskim slojevima vagine, uretre i mokraćne bešike što se klinički očituje nizom simptoma kao što su vaginalna suhoća, pečenje, dispareunija, učestalo dnavno i noćno mokrenje, recidivirajuće uroinfekcije i inkontinencija urina (6). Dijagnoza atrofičnog vaginitisa postavlja se kada pregledom pod spekulom vidimo tanku, ranjivu vaginalnu sluznicu koja može krvariti nakon otvaranja spekulum (3). Tretman atrofičnog vaginitisa su estrogenski preparati: estradiol vaginalne tablete 10 i 25 mg, transdermalni estrogenski flaster 12.5 mcg tokom 24h, estrogen u obliku vaginalnog pesara (2, 6).

Žene s atrofičnim endometritisom obično su u postmenopauzi preko 10 godina. Često je minimalno tkivo ili samo sluznica i krv na endometrijskoj biopsiji. Ličenje je lokalno ili sistemsko estrogensko. Dodatni progesteron je potreban ako se koriste sistemski estrogenski (3).

Polipi grlića maternice

Endocervikalni polipi su češći nego ektocervikalni. Oni se pojavljuju kao crvene izbočine iz kanala vrata mater-

nice. Obično ih je lako ukloniti hvatanjem kliještima i uvijanjem oko osovine. Polip treba poslati na patohistološki pregled (3,7,8).

Polipi endometrija

Incidencija polipa endometrija varira sa godinama, dostizanje vrhunca je u petom desetljeću života. Zbog njihove osjetljivosti na estrogen, njihova incidencija se u menopauzi smanjuje. Oni su također povezani s upotrebom tamoksifena, te su najčešće abnormalnosti uočene kod upotrebe tamoksifena (3,7,8,9). Rijetko, polipi endometrija mogu se podvrgnuti malignoj aliteraciji u karcinom ili sarkom. Histeroskopija može identificirati polipe endometrija izravnom vizualizacijom. U primijenjeni je i sonografija sa infuzijom slane otopine kako bi se identificirali polipi. Liječenje je uklanjanje tokom histeroskopija. Uzorak treba uvijek poslati na patohistološki pregled (3,7,8,9).

Hiperplazija endometrija

Hiperplazija endometrija obuhvata niz patoloških promjena u žlijezdama i stromi maternice. Hiperplazija može biti jednostavna ili složena, s atipijom ili bez nje. Prisutnost atipije je najviše zabrinjavajuća osobina, oko 20% onih s atipičnom hiperplazijom imaju istodobni karcinom endometrija i dalje 25-30% će razviti hiperplaziju endometrija unutar 2 godine ako se stanje ne liječi. Hiperplazija bez atipije se može liječiti progesteronom, sa očekivanom stopom odgovora od 80% (3,7,8,9).

Hiperplazija s atipijom slabije reagira na liječenje progesteronom i definitivno liječenje u postmenopauzi žena treba biti histerektomija sa ili bez adnektomije zbog rizika istodobnog i budućeg zloćudnog tumora. Za one pacijentice koje se iz medicinskih razloga ne mogu podvrgnuti operativnom zahvatu mogu se liječiti visokim dozama progesterona, uz često uzimanje uzorka endometrija, kako bih se uvjerili u regresiju promjena (3,7,8,9).

Karcinom endometrija

Većina žena s rakom endometrija je dijagnosticirana u ranoj fazi bolesti, prognoza je izvrsna jer je postmenopausalno krvarenje rani znak upozorenja koji navodi žene da potraže liječničku pomoć. Preko 90% žena s karcinomom endometrija prisutno je vaginalno krvare-

nje. Ostali simptomi uključuju nepravilno krvarenje u perimenopauzi ili teška nepravilna krvarenja sa anovulacijskim ciklusima (1,9). Rijetko su abnormalne stanice endometrija vidljive na rutinskom Papa testu kod asimptomatskih žena u postmenopauzi. Pacijentice u opasnosti od raka endometrija su one koje su pretile, dijabetičarke, hipertenzivne, nuliparne, na egzogenim estrogenima (uključujući tamoksifen) ili one koje su imale kasnu menopauzu (3,7,8,9).

Liječenje karcinoma endometrija gotovo je uvijek hirurški. Operativni zahvat podrazumijeva peritonealnu citologiju, abdominalna histerektomija, bilateralna salpingo-ooforektomiju, i bilateralnu zdjeličnu i para-aortalnu limfadenektomiju. Pacijentice sa FIGO Ia stadijem bolesti imaju vrlo nizak rizik od širenja bolesti u limfne čvorove i rutinski ne zahtijevaju limfadenektomiju. Izvođenje limfadenektomije omogućava tačnu procjenu statusa limfnih čvorova i može se izbjeći nepotrebna adjuvantna radioterapija ako su limfni čvorovi negativni (1,3,7,8,9).

U posljednjih nekoliko godina došlo je do pomaka prema laparoskopskom liječenju karcinoma endometrija u ranom stadiju, prvenstveno zbog pogodnosti povezanih sa laparoskopskom hirurgijom općenito (tj. kraćim boravkom u bolnici i bržim oporavkom i povratkom normalnim aktivnostima, smanjena potreba za analgeticima i manji broj ukupnih komplikacija). To posebno vrijedi za gojazne pacijentice kod kojih otvorena operacija može biti teška (3,7,8,9). Najčešći histološki tip raka endometrija je endometroidni, što čini više od 75% svih karcinoma endometrija (1,9).

Prognoza za karcinom endometrija obično je dobra jer je većina pacijentica dijagnosticirana u ranoj fazi. Karcinom endometrija FIGO Ia i b stadija imaju više od 85% petogodišnje preživljavanje (1,9). Skrining za karcinom endometrija kao što su biopsija endometrija i transvaginalni ultrazvuk nisu isplativi za opću populaciju. Oni mogu pružiti određenu korist za pacijentice sa povišenim rizikom tj. nasljedni nosioci raka debelog crijeva koji imaju rizik od endometrijskog raka do 40% tokom životnog vijeka (3,7,8,9).

Vaginalno krvarenje može biti manifestacija i karcinoma ovarija koji uzrokuje hiperstrogenizam, zadebljanje sluznice endometrija i naknadno krvarenje. Karcinom tube uterine može uzrokovati povremeni svijetlo sukrvavi iscjedak iz vagine (7,8,9).

Karcinom grlića maternice

Karcinom grlića maternice najčešće se pojavljuje u žena između 40. i 55. godine života. To su obično žene niskog socioekonomskog statusa koje su stupile u brak i/ili rodile prije 20. godine života. Prvi znak bolesti je sukrvavi iscjedak iz rodnice, nevezan za menstrualni ciklus. Klasični je simptom povremeno, bezbolno krvarenje ili prljanje (spotting), koje nastupa nakon koitusa ili kupanja. Neke bolesnice navode bol i osjećaj nelagode tokom snošaja (10,11).

Napredovanjem bolesti krvarenja su učestalija, obilnija i duže traju. Uz to pojavljuju se bolovi u križima, kukovima i natkoljenicama kao rezultat širenja bolesti u zdjelicu, uzrokovani pritiskom na opturatorni i ishijastični živac. Hematurija i krvarenje iz rektuma pojavljuju se u preterminalnoj fazi bolesti uz nerijetko i masivna krvarenja iz rodnice, praćena blijedilom, mršavljenjem i znakovima karcinomske kaheksije (10,11).

Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu ginekološkog pregleda, kolposkopijom, biopsijom sumnjivih dijelova, endocervikalnom kiretažom, TVS pregledom, cistoskopijom, rektosigmoidoskopijom, CT ili MRI abdomena i zdjelice (10,11).

Bolest se liječi operativno do stadija FIGO IIb, radikalnom histerektomijom po Rutledgeu. Brahi i teleradioterapija je uz operativni zahvat osnovni oblik liječenja raka vrata maternice. Hemoterapija je najmlađa metoda liječenja, koja se primjenjuje nakon operativnog i radijacijskog liječenja kada se stvore najpovoljniji uslovi za djelovanje i primjenu hemoterapije. Hemoterapija se može primijeniti i neoadjuvantno, prije operacije, kao i konkomitantno sa radioterapijom (10,11).

Karcinom vagine

Karcinom vagine se javlja u 59% bolesnica koje su prethodno imale histerektomiju, tako da neki autori preporučuju da se njima rutinski uzima PAPA test rodnice. Najviše pacijentica sa karcinomom rodnice (50-60%) ima bezbolno vaginalno krvarenje. Krvarenje se najčešće javlja nakon spolnog odnosa ili ginekološkog pregleda (10).

Karcinom rodnice najčešće je smješten u gornjoj trećini rodnice, na njenom stražnjem zidu, ginekološkim pregledom spekulumima moguće je vidjeti egzofitične ili endofitične promjene. Veće ulceracije vide se u kasnijim stadijima bolesti. Sa svakog sumnjivog mjesta potrebno je uzeti citološki razmaz i biopsiju (10).

Ne postoji jedinstven konsenzus o liječenju primarnog karcinoma rodnice. Kako se radi o rijetkom karcinomu koji se u mnogim onkološkim centrima SAD-a i Europe javlja 2-5 novih slučajeva nisu moguća jedinstvena stajališta. Operativni zahvat podrazumijeva radikalnu histerektomiju, parcijalnu vaginektomiju i bilateralnu zdjeličnu limfadenektomiju. Većina tumora rodnice se liječi primarnom radioterapijom, tele i brahiradioterapijom (10).

Karcinom stidnice

Najčešće se pojavljuje u dobi od 65 do 80 godina. Polovina oboljelih starija je od 70 godina. Karcinom stidnice je karcinom kože. Početna lezija nastaje iz ograničenog područja vulvarne intraepitlijalne lezije, vremenom promjena poprima oblik čvora koji na kraju ulcerira. Dugotrajan svrbež, pečenje ili čvor na stidnici prisutni su u više od 50% oboljelih, krvareća lezija također može biti manifestacija. Liječenje je operativno (radikalna vulvektomija i ingvinalna limfadenektomija), radioterapija i hemoterapija (10).

Vaginalno krvarenje nakon iradijacije male zdjelice

Nakon zračenja male zdjelice može se javiti postiradijacioni vaginitis koji je praćen krvarenjem iz vagine, dispareunijom, eritemom vaginalne mukoze, ulceracijama koje mogu progredirati do stenoze vagine. Profilaksa opisanih promjena može se izvršiti primjenom topikalnih estrogena (8,10).

Postiradijacijski hemoragijski cistitis može biti po život opasno stanje koje zahtijeva multiple transfuzije krvi, i može doći u obzir u diferencijalnoj dijagnozi vaginalnog krvarenja (10, 12).

Postmenopauzano krvarenje kod pacijentica koje uzimaju hormonsku nadomjesnu terapiju

Rizik za razvoj endometrijalnog karcinoma je 5 puta veći kod pacijentica koje uzimaju estrogensku nadomjesnu terapiju. Postmenopauzalno krvarenje kod pacijentica na terapiji neoponiranim estrogenima mora se ispitati u svim okolnostima (9).

Rizik od razvoja raka endometrija je smanjen, ali nije potpuno eliminisan, kod pacijentica koje uzimaju ciklično ili kontinuirano progestine u dodatku estrogenima. Ciklični progestini su povezani sa predvidivim uterinim

krvarenjem, za razliku od kontinuiranih kod kojih se uterino krvarenje ne može predvidjeti. Procjena i ispitivanje postmenopauzalnog krvarenja kod pacijentica na kombinovanoj hormonskoj terapiji je manje jasno (9,13).

Žene na kontinuiranoj hormonskoj terapiji progesteronom i estrogenom mogu očekivati neredovno vaginalno krvarenje, posebno u prvih 6 mjeseci (3), koje ne zahtjeva ispitivanje (13). Ovo krvarenje bi trebalo prestati nakon 1 godine. Žene na estrogenu i cikličnom progesteronu bi trebale imati redovno krvarenje nakon zaustavljanja primjene progesterona (3) i takvo krvarenje ne zahtjeva ispitivanje (9,13). Međutim pacijentice na cikličnoj progestinskoj terapiji koje imaju krvarenje bez ikakvog rasporeda, kao i na kontinuiranoj terapiji sa probojnim krvarenjem i nakon 6 mjeseci terapije, pogotovo nakon perioda amenoreje trebale bih se podvrgnuti ispitivanju endometrija (13). Uzroci postmenopauzalnog krvarenja kod pacijentica na hormonskoj nadomjesnoj terapiji mogu biti loša komplijansa pacijentice, loša gastrointestinalna apsorpcija (proljev, povraćanje), interakcija lijekova, defekti koagulacije, bolesti jetre, ginekološke bolesti (endometrijalni karcinom, polip endometrija, lezije grlića ili vagine), bolesti urinarnog ili gastrointestinalnog sistema (9,13).

Postmenopauzalno krvarenje kod pacijentica na terapiji Tamoksifenom

Tamoksifen je selektivni modulator estrogenskih receptora koji smanjuje rizik povratka karcinoma dojke, ali istovremeno povećava za 3-6 puta rizik od nastanka karcinoma endometrija. Rizik je još veći ukoliko se terapija uzima duže od 4 godine (9).

Postoje dvojbe oko praćenja pacijentica na terapiji Tamoksifenom. Jedne su preporuke rutinske godišnje uzorkovanje endometrija, dok su druge preporuke uzorkovanja endometrija samo kod uterinog krvarenja. Mno-

ge pacijentice na terapiji tamoksifenom imaju polipe endometrija koji krvare, oni zahtijevaju histeroskopsku evaluaciju i uklanjanje, kao i kiretažu za procjenu endometrija (9). Od pomoći može biti i sonohisterografija. Pacijentice sa rekurentnim postmenopauzalnim krvarenjem, sa urednom histologijom endometrija i cervikalnog kanala, zahtijevaju jednom godišnje ponavljanje uzorkovanja endometrija (13).

Krvarenje iz susjednih organa donjeg urinarnog i gastrointestinalnog sistema

U diferencijalnoj dijagnozi vaginalnog krvarenja u postmenopauzi može doći u obzir i krvarenje iz donjeg gastrointestinalnog trakta. Krvarenje iz donjeg gastrointestinalnog trakta može biti uzrokovano analnim fisurama, angiodiplazijama, radijacijskim i ishemijskim kolitisom, karcinomom debelog crijeva, polipima, divertikulozom, upalnim bolestima debelog crijeva (ulcerozni kolitis i Chronova bolest), infektivni kolitis i unutrašnjim i vanjskim hemoroidima.

Hematurija može također dovesti pacijenticu ginekologu. Hematurija može biti uzrokovana urinarnom infekcijom, urolitijazom, glomerulonefritom i karcinomom mokraćnih puteva (7, 8).

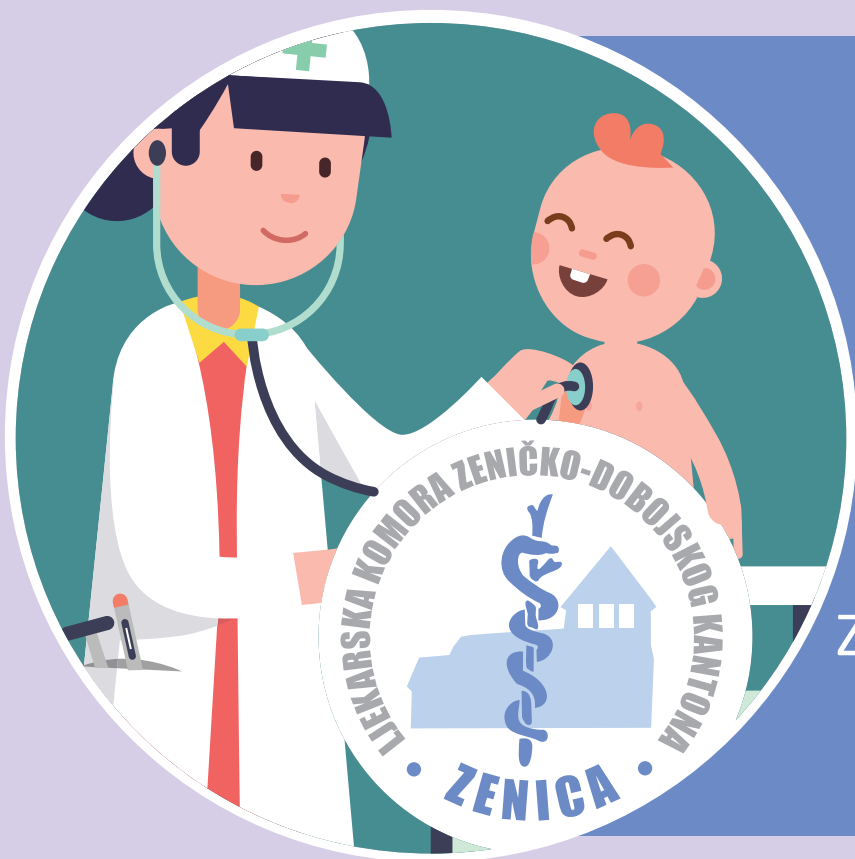
Zaključak

Nenormalno krvarenje u postmenopauzi treba uvijek uzeti ozbiljno i istražiti, bez obzira na to koliko je minimalno ili beznačajno. Nenormalno krvarenje nikada ne bi smio biti izgovor pacijentice ili liječnika, da se ne obavlja pregled, jer pregled obično ukazuje na problem. Transvaginalna sonografija je preliminarna neinvazivna dijagnostička metoda, dok su dilatacija i kiretaža zlatni standard invazivne dijagnostike za abnormalna uterina krvarenja u postmenopauzi u većini zemalja u razvoju.

Reference

1. Cerovac A, Ljuca DŽ, Arnautalic L, Habek D, Bogdanovic G, Mustedanagic-Mujanovic J, Grgic G. Efficacy of transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrioid endometrial cancer: a prospective comparative study. *Radiol Oncol* 2022; 56(1):37-45.
2. Telner DE, Jakubovicz D. Approach to diagnosis and management of abnormal uterine bleeding. *Can Fam Physician* 2007; 53:58-64.
3. Brand AH. The woman with postmenopausal bleeding. *Aust Fam Physician*. 2007; 36(3):116-20.
4. Moodley M., Roberts C. Clinical pathway for the evaluation of postmenopausal bleeding with an emphasis on endometrial cancer detection. *J of Obstet and Gyn* 2004; 24:736-41.
5. Van Hanegem N, Breijer MC, Khan KS, Clark TJ, Burger MPM, Mol BWJ, Timmermans A. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: An evidence-based approach. *Maturitas* 2011; 68:155-64.

6. Jahić M. Atrofični vaginitisi. U: Jahić M i sur. Vaginitisi. Tuzla: PrintCom; 2014: 175-80.
7. Burbos N, Musonda P, Giarenis I, Shiner AM, Giamougiannis P, Morris E and Nieto JJ. Age-related differential diagnosis of vaginal bleeding in postmenopausal women: a series of 3047 symptomatic postmenopausal women. *Menopause International* 2010; 16:5-8.
8. Smith PP, O'Connor S, Gupta J, Clark TJ. Recurrent postmenopausal bleeding: a prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21(5):799-803.
9. Cerovac A. Tumorski markeri (HE 4, CA 125, CA 15-3), transvaginalna sonografija i MRI u procjeni stepena invazije miometrija kod karcinoma endometrija. Univerzitet u Tuzli, Tuzla, Bosna i Hercegovina 2022; Doktorska disertacija.
10. Ćorušić A, Babić D, Šamija M, Šobat H. Ginekološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2005.
11. Iljazović E, Mehinović N, Ljuca DŽ, Karasalihović Z, Adžajlić A, Omeragić F, Avdić S. Estimate of cervical cancer incidence and mortality rate in Bosnia and Herzegovina. *Coll Antropol* 2014; 38(3):933-7.
12. Pitkin RM, VanVoorhis LW. Postirradiation vaginitis. An evaluation of prophylaxis with topical estrogen. *Radiology* 1971; 99(2):417-21.
13. Munro MG, The Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: Clinical practice recommendations. *Perm J* 2014; 18(1):55-70.



Prvi pedijatrijski dani

Ljekarske komore
Zeničko-dobojskog kantona

Hotel Zenica
05.11.2022. godine - 06.11.2022. godine

DODATAK UZ BILTEN

Stručni članak

ADULTNI PACIJENTI SA UROĐENIM SRČANIM ANOMALIJAMA - IZAZOV PRED NAMA

Urođene srčane mane

Mirza Halimić

Sažetak

Razvoj operativnih tehnika i perkutanih intervencijskih procedura omogućio je preživljavanje 90% pacijenata sa urođenim srčanim anomalijama do adultne dobi, uz godišnje povećanje GUCH (Grown-Up Congenital Heart) populacije za 5%, ali sa rizikom pojave aritmija, razvoja progresivne insuficijencije desnog srca inicijalno uzrokovane miokardnim stresom, aktivacijom neurohumoralnog sistema i citokina, izmjenjenom genskom ekspresijom, ventrikularnim remodeliranjem i iznenadnom smrću. Funkcija desne komore, koja je često i sistemska, je jedan od najbitnijih prediktora mortaliteta i morbiditeta ovih pacijenata. Procjena kardijalne funkcije je od ključnog značaja za dugotrajni ishod kod pacijenata sa urođenim srčanim anomalijama, a odluka o adekvatnom tretmanu se zasniva na sinergiji informacija dobivenim putem ehokardiografske analize, testa opterećenja, magnetne rezonance i kompjuterizirane tomografije srca, hemodinamskih, elektrofizioloških i biohemijskih studija. Obzirom na anatomske polimorfizme, insuficijencija srca sa urođenom srčanom anomalijom ne podliježe standardnim metodama farmakološkog liječenja, bez opcije definiranja jedinstvenih koncepata tretmana, sa potrebnim kombiniranjem operativnog, interventnog i medikamentoznog pristupa u terapiji. Paradigma dijagnoze i tretmana srčanog zatajenja kod GUCH pacijenata evoluirala. Briga o relativno mladoj populaciji GUCH pacijenata je izazov, uzimajući u obzir i uticaj komorbiditeta tokom starenja. Adultni pacijenti sa urođenim srčanim anomalijama zahtijevaju regularno praćenje u specijaliziranim GUCH centrima, uz jasno definisan transfer iz pedijatrijskog prema adultnom timu.

Ključne riječi: urođena srčana anomalija, GUCH, aritmija, srčana insuficijencija, iznenadna smrt, specijalizirana njega

Autor za korespondenciju

Mirza Halimić

Pedijatrijska klinika

Univerzitetsko – klinički centar Sarajevo

E-mail: halimicm@gmail.com

Uvod

GUCH predstavlja novu medicinsku disciplinu, nastalu kao rezultat uspjeha kardiologije i hirurgije urođenih srčanih anomalija tokom poslednjih 30-40 godina. Zahvaljujući napretku prenatalne i postnatalne dijagnostike, perinatalnog zbrinjavanja, neonatalne i kardiohirurške intenzivne njege, kao i domišljatih interventnih procedura i operativnih tehnika i do 90% pacijenata sa urođenim srčanim anomalijama (USA) doživi adultnu dob (1,2). Ovi pacijenti će zahtevati medicinski i/ili hirurški tretman kasnije u životu i udaljena prognoza često nije poznata. GUCH populacija se povećava linearnom progresijom i danas su Evropi živi oko 2,3 miliona adultnih pacijenata, uz 1,9 miliona pedijatrijskih pacijenata sa urođenim srčanim anomalijama (3). Prema statističkim pokazateljima realno je da postoji 2800 adultnih pacijenata sa urođenim srčanim anomalijama na milion stanovnika jedne države, te je pretpostavka da u Bosni i Hercegovini ima oko 9800 adraslih osoba sa urođenim srčanim anomalijama, od kojih je samo 30% detektirano.

Uspješan ishod tretmana urođenih srčanih anomalija podrazumjeva preživljavanje inicijalnog hirurškog zahvata, preživljavanje prve godine života, normalno djetinjstvo i normalan adolescentni period i preživljavanje do adultnog perioda, te se očekuje poboljšati kvalitetu života, uz produženje života GUCH pacijenata. Inicijalno visoki hirurški mortalitet kod pedijatrijskih pacijenata sa urođenim srčanim anomalijama je postepeno decenijama reduciran i danas iznosi oko 2%. Razlozi za redukciju mortaliteta GUCH populacije (1,8 vs 4,8%) su adekvatan trening i kongenitalni tim kardiohirurga koji operišu GUCH pacijenta.

GUCH-inicijalni koraci

- Tranzicija pacijenata od pedijatrijskog prema adultnom kardiologu, posvećenom tretmanu GUCH pacijenata. Signifikantna je razlika između očekivanog i stvarno detektiranog broje GUCH pacijenata u referalnim centrima. Bez adekvatnog transfera, do 75% adolescenata se gubi u odrasloj dobi (4). Neki centri primaju pacijente u dobi nakon dvanaest godina, ali u većini njih dob za prelazak sa pedijatrijske na skrb za odrasle je šesnaest godina (5-8).
- Uspostavljanje lokalne baze podataka ili nacionalnog registra GUCH pacijenata
- Uspostavljanje GUCH konzilijuma

GUCH- šta nas očekuje?

- Preživljavanje djetinjstva bez hirurškog tretmana i ireverzibilnog oštećenje srca i pluća
- Kandidati za korektivne procedure nakon prethodne palijativne intervencije
- Pacijenti koji zahtjevaju reoperaciju zbog kasnih komplikacija ili rezidualnih defekata
- Pacijenti koji zahtjevaju dodatne palijativne procedure ili transplantaciju
- Pacijenti kojima prethodno nije dijagnosticirana USA
- Pacijenti sa korigiranom ili nekorigiranom USA koji zahtjevaju drugi, nekardijalni tip operativnog zahvata

Svi GUCH pacijenti ne zahtjevaju ekspertni tretman, 20-25% su kompleksni i zahtjevaju doživotnu ekspertnu superviziju i neke tipove intervencije, 35-40% - povremene konsultacije, a 40% - čine jednostavne lezije ili su izlječeni.

GUCH-šta znamo?

„Repaired does not mean cured“ - tretman kompleksnih USA nije kurativni, već korektivni ili palijativni

Aritmije kod više od 50% GUCH pacijenata iznad 65 godine (AF, IART), udružene sa trombozom i embolizmom. 9-12 puta veća incidenca za **cerebrovaskularni insult** nego u opštoj populaciji. **Srčano zatajenje** nastaje u 1.2 / 1000 pacijenata (10x veća incidenca nego u opštoj populaciji), a **infektivni endokarditi** kod 1/1000 pacijenata godišnje (20-30x veća incidenca nego u opštoj populaciji), sa akutnim mortalitetom u 16% slučajeva (9).

GUCH i trudnoća

Trudnoća sa kardijalnog stanovišta predstavlja prolongirano proaritmogeno i protrombogeno stanje sa povećanim kardijalnim izbačajem i sniženom perifernom rezistencijom. Nakon poroda, potrebno je 6 mjeseci da se vrijednost srčanog izbačaja vrati na ono prije trudnoće. Sa normalnom biventrikularnom funkcijom, bez teške opstrukcije izlaznog trakta komora, trudnoća se dobro toleriše (10).

Visoki rizik predstavlja:

- Plućna arterijska hipertenzija
- Sistemska ventrikularna disfunkcija LVEF <30%
- NYHA klasa III i IV
- Simptomatska aortna i mitralna stenoza
- Koarktacija aorte
- Marfan sindrom sa dilatacijom ascendentne aorte dijametra > 45mm
- Bikuspidna aortna valvula sa ascendentnom aortom > 50mm
- Peripartalna kardiomiopatija
- Rezidualno oštećenje funkcije lijeve komore

- Radiolog sa poznavanjem modernih tehnologija dijagnoze i morfologije kongenitalnih i korigiranih defekata
- Transplantacijski tim
- Elektrofiziolog
- Ginekolog
- Genetičar
- Pulmolog
- Hepatolog
- Nefrolog
- Hematolog
- Medicinski tehničari

GUCH-šta ne znamo?

Prirodni tok kongenitalnih kardijalnih defekata je dobro poznat u dječijoj dobi, ali je slabo dokumentiran kod odraslih. Risk-adjusted method i Aristotle score kod hirurije urođenih i stečenih anomalija su uspostavljeni prije 10 godina, ali nedostaje model predikcije hospitalnog mortaliteta kod GUCH populacije (11).

GUCH-problem?

Osnovni problem predstavlja nedostatak educiranog medicinskog osoblja i specijaliziranih odjela. Trening adultnog i/ili pedijatrijskog kardiologa minimalno traje 2 godine. Tretman GUCH pacijenata u našoj zemlji nije zadovoljavajući-pacijenti se tretiraju kao "pojedinačni slučajevi", a većina pacijenata sa korigiranim USA se gubi tokom praćenja - multilevelni komunikacijski problem.

GUCH tim

Klinika sa GUCH programom zavisi od multidisciplinarna kolaboracija većeg broja specijalnosti (2,9):

- Kardiolog treniran za kardijalnu kateterizaciju i interventne procedure za kongenitalne i stečene kardijalne defekte
- Hirurg za iskustvom u korekciji kongenitalnih i stečenih kardijalnih defekata
- Anesteziolog
- Specijalista u tretmanu srčane insuficijencije

GUCH Centar

Preporuka je uspostavljanje jednog GUCH centar na populaciju od 4 miliona stanovnika (9,12)

Adultni pacijenti sa dijagnozama "atresia, malpositio, transpositio, double, single, common, Eisenmenger", kao i realiziranim operativnim procedurama Fontan, Ross ... su pacijenti koji moraju biti obuhvaćeni GUCH programom. Kritična masa GUCH pacijenata će omogućiti naučnu ekspertizu i dovesti do boljeg ishoda tretmana

Kako optimizirati njegu GUCH pacijenata i upute za dalju edukaciju osoblja :

- Adekvatan tretman djece i adolescenata
- Partnerski odnos u radu sa pedijatrijskim kardiolozima
- Ohrabriti i uputiti neke od pedijatrijskih kardiologa da se usmjere u GUCH programu
- Adekvatan transfer pacijenata u određenoj životnoj dobi
- Njega 24/7
- Osigurati uslove za kvalifikaciju GUCH osoblja
- Bazično je potrebno minimalno 1500 pacijenata kako bi se razvile i održale timske vještine
- Adekvatan broj tretiranih pacijenata
- "following the guidelines" – usvojeni obrazac rada cjelokupnog tima (13, 14)

Zaključak

GUCH problem ne smijemo ignorisati, jer pacijenti već „kucaju na naša vrata“. To je naša obaveza prema profesiji i pacijentima koje smo uspješno godinama tretirali. Očekuje nas veoma težak posao i mora se nastaviti, u

protivnom sav uspješan napor primarnog tretmana pacijenata sa urođenim srčanim anomalijama će biti uzaludan. Od stečenog iskustva GUCH programa koristi će imati i pedijatrijski pacijenti koji su neposredni fokus našeg svakodnevnog rada.

Reference

1. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, Dore A, Harris L, Hoffman JI, et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in the adult life. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5):1170-5.
2. Amaral FT et al. Recommendations for starting a grown up congenital heart disease (GUCH) unit. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2015; 30(3):373-9.
3. Webb GD. Care of adults with congenital heart disease-a challenge for the new millennium. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49(1):30-4.
4. Goossens E et al.; SWITCH(2) Investigators. Transfer of adolescents with congenital heart disease from pediatric cardiology to adult health care: an analysis of transfer destinations. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(23):2368-74.
5. Somerville J, Webb GD, Skorton DJ, Mahoney LT, Warnes CA, Perloff JK. Medical centers experiences. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18(2):315-8.
6. Niwa K, Perloff JK, Webb GD, Murphy D, Liberthson R, Warnes CA et al. Survey of specialized tertiary care facilities for adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2004; 96(2):211-6.
7. Working group 'Congenitale cardiologie bij volwassenen' of the Dutch Society of Cardiology. Adult Congenital Heart Disease in the Netherlands: Guidelines 2000. The Hague: The Netherlands Heart Foundation; 2000; 26.
8. Jonsson H, Ivert T. Survival and clinical results up to 26 years after repair of tetralogy of Fallot. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 29(2):43-51.
9. Deanfield J et al. Task Force on the Management of Grown Up Congenital Heart Disease, European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* 2003; 24(11):1035-84.
10. Perloff JK. Congenital heart disease and pregnancy. *Clin Cardiol* 1994; 17(11):579-87.
11. Arvanitaki A, Ntiloudi D, Giannakoulas G, Dimopoulos K. Prediction Models and Scores in Adult Congenital Heart Disease, *Current Pharmaceutical Design* 2021; 27(10).
12. Report of the British Cardiac Society Working Party. Grown-up congenital heart (GUCH) disease: current needs and provisions of service for adolescents and adults with congenital heart disease in the UK. *Heart* 2002; 88:Suppl 1:i1-14.
13. Webb G, Landzberg MJ, Daniels CJ. Specialized adult congenital heart care saves lives. *Circulation*. 2014; 129(18):1795-6.
14. Mazor Dray E, Marelli AJ. Adult Congenital Heart Disease: Scope of the Problem. *Cardiol Clin* 2015 Nov; 33(4):503-12.

Prikaz slučaja

CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFEKCIJA KOD DJECE

Clostridium difficile

Mrkonja Čaušević Amila, Smajlović Elma

Sažetak

Uvod *Clostridioides* (**ranije** *Clostridium*) *difficile* je anaerobna sporogena bakterija prisutna u zemlji, vodi i probavnom sistemu životinja, zdrave djece i odraslih ljudi. Za razliku od odraslih pacijenata, epidemiološka i klinička obilježja infekcije kod djece i mladih odraslih pacijenata slabije su istražena. Prikazom slučaja pacijentice liječene na našem Odjelu, sa teškim oblikom infekcije *C. difficile*, željeli smo predočiti nova saznanja i važnost pomenutog patogena kod djece.

Prikaz slučaja Žensko dijete u dobi od osam godina hospitalizirano je na Odjelu pedijatrije zbog proljevastih stolica, povraćanja, distendiranog bolnog stomaka i povišene tjelesne temperature sa kliničkom slikom toksičnog šoka. Mikrobiološki se izoluje *C. difficile* u stolici, signifikantnog titra toksina A i B. Realizira se MRI abdomena kojim se vizualizira megakolon sa stazom sadržaja. Liječenju djeteta pristupi se multidisciplinarno, zajedno sa dječijim hirurgom i infektologom. Provede se antibiotski tretman u trajanju od 14 dana (Metronidazol, Vankomycin) uz *Saccharomyces boulardii* i ostalu simptomatsku terapiju. Prati se spor, ali povoljan klinički odgovor na ordiniranu terapiju.

Zaključak Infekcija *C. difficile* manifestira se kao klinički blaža ili teža, akutna ili protrahirana dijarejalna bolest. Fulminantni oblici bolesti, praćeni hipotenzijom, šokom, ileusom i/ili toksičnim megakolonom susreću se u 3-5% bolesnika. Novije studije su pokazale da je *C. difficile* važan patogen u pedijatrijskom okruženju.

Ključne riječi: *Clostridioides difficile*, *C. difficile* infekcija, megakolon

Autor za korespondenciju

Mrkonja Čaušević Amila

Odjel pedijatrije

Kantonalna bolnica Zenica

Email: amila_mrkonja@hotmail.com

Tel. +387 32 44 73 41

Uvod

Clostridioides difficile je gram-pozitivna, sporogena, anaerobna gastrointestinalna bakterija. Prvi put je izolirana 1935. godine iz uzoraka stolice zdrave novorođenčadi te je tada nazvana *Bacillus difficilis*, zbog svoje tipične štapičaste morfologije i komplicirane identifikacije (1). Povezanost toksina *C. difficile* s nastankom postantibiotskih proljeva dokazali su Larson i saradnici 1978. godine (2). *C. difficile* je u sastavu normalne crijevne mikroflore kod djece. U specifičnim uvjetima narušavanja normalne crijevne mikroflore, *C. difficile* kolonizira debelo crijevo gdje ispoljava patogeno dejstvo putem svojih toksina (3). Put prenosa infekcije je fekalno-oralni. U posljednje dvije decenije zabilježeno je povećanje prevalence *C. difficile* infekcije u Aziji, Evropi i Sjevernoj Americi, kako u odrasloj, tako i u pedijatrijskoj populaciji (4). Baza podataka (HCUP-KID) u SAD ukazuje na značajno povećanje pedijatrijskih pacijenata sa 3565 slučajeva u 1997. godini, na 7779 slučajeva u 2006. godini (5). Studije su pokazale da stopa *C. difficile* infekcije raste posebno kod djece u dobi od 1 do 5 godina (6). Važno razmatranje u povećanju učestalosti *C. difficile* infekcije je pojava hipervirulentnog soja bakterije, poznat kao ribotyp 027, NAP1 (ribotype 027, NAP1 - North American pulsed-field type 1) (7). Istraživanja su pokazala da je NAP1 soj zaslužan za otprilike 10-19% slučajeva *C. difficile* infekcije kod djece. Također, pomenuti novi soj je povezan sa težom kliničkom slikom i učestalijim rekurentnim infekcijama.

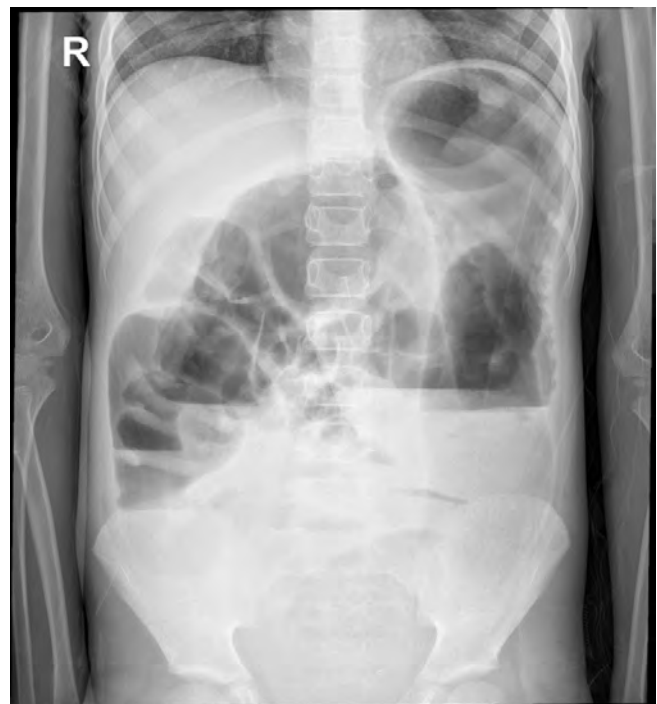
C. difficile može stvarati dva različita egzotoksina, toksin-A (TcdA, enterotoksin) i toksin-B (TcdB, citotoksin) koji djeluju sinergistički (8). Otprilike 10% sojeva *C. difficile*, stvara i treći, tzv. binarni toksin, za kojeg se smatra da pojačava učinak toksina A i B (8). Toksini se vežu na površinske receptore stanica debelog crijeva, ulaze u njih, uzrokuju njihovu apoptozu i smrt. Aktiviraju crijevne makrofage i mastocyte, potiču produkciju medijatora upale, povećavaju propusnost sluznice i izlučivanje tekućine, te potiču nastanak krvarenja (3).

Prve europske smjernice za dijagnostiku CDI, donio je ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) 2009. godine (9). Predložen je dvostupanjski dijagnostički postupak koji se može upotrijebiti i trećim korakom u slučaju dvojbenih rezultata. U prvom koraku se koristi probirni, relativno jeftini i osjetljivi imuno-enzimski test (EIA) za GDH antigen. Potom se GDH pozitivni uzorci stolice testiraju potvrdnim imuno-enzimskim (EIA) ili molekularnim testom (engl.

nucleic acid amplificationtest, NAAT) za dokaz slobodnih toksina A i/ili B ili toksigene hromosomske regije, s obzirom da postoje i sojevi *C. difficile* koji ne proizvode toksine (9,10). Kontrolni dijagnostički testovi nisu preporučeni kao test izlječenja kod djece sa potvrđenom *C. difficile* infekcijom i adekvatnim tretmanom (11).

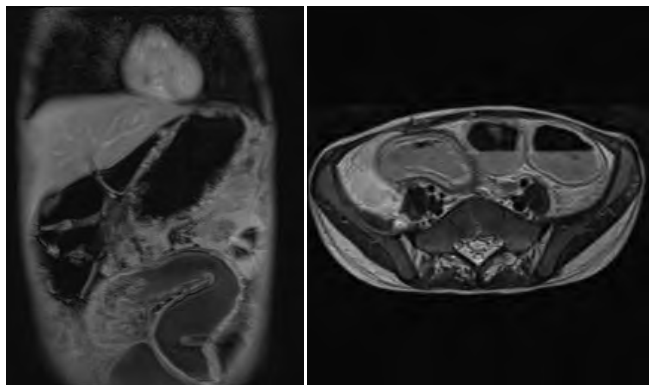
Prikaz slučaja

Žensko dijete u dobi od osam godina hospitalizirano je na Odjelu pedijatrije zbog lošeg općeg aspekta, bolova u stomaku i proljevastih stolica, distendiranog, bolnog abdomena, i sa kliničkim znacima hipovolemičnog šoka. Anamnestički podaci ukazuju na tegobe koje traju unazad dvadeset dana. Simptomi su počeli sa febrilnošću, kada se od strane nadležnog ljekara u terapiji ordinira antibiotik (Amoxicillin + klavulonska kiselina). Djevojčica po ordiniranju antibiotika tri dana afebrilna, a potom se javljaju proljev i povraćanje do pet puta u toku dana, uz distendirani bolan abdomen i ponovnu febrilnost, zbog čega se djevojčica šestog dana od početka simptoma, hospitalizira na Odjelu infektivnih bolesti. Ordinira se antibiotska (Ceftriaxon) uz simptomatsku terapiju. Tokom boravka na Odjelu infektivnih bolesti realizira se mikrobiološka analiza stolica, između ostalih pretraga i na *C. difficile* koji je bio negativan. RTG abdomena pokaže aerolikvidne nivoe (Slika 1.), a UZ abdomena distendirane crijevne vijuge debelog crijeva uz manju količinu slobodne tečnosti.



Slika 1. Nativni RTG abdomena u stojećem položaju

Djevojčica se treći dan boravka zbog kliničke slike akutnog abdomena izmjesti na Odjel dječije hirurgije gdje se realizira operativni zahvat apendektomije. Patohistološki nalaz ukaže na hronične upalne promjene apendiksa, a eksplorativno se u toku operativnog tretmana uoče dilatirane crijevne vijuge debelog crijeva. U toku hospitalizacije na Odjelu dječije hirurgije i dalje prisutan distendiran, bolan abdomen uz proljevaste stolice. U laboratorijskim nalazima dominira leukocitoza i hipoalbuminemija. Mikrobiološke analize stolice i dalje se pokazuju negativnim. U tretmanu se nastavlja parenteralno antibiotska terapija (Ceftriakson, Metronidazol) tokom sedam dana, uz korekciju hipoalbuminemije i simptomatski tretman. Nakon pet dana od otpusta javlja se na Odjel pedijatrije sa izrazito lošim općim aspektom. Bolovi u stomaku su svakodnevni, perzistiraju proljevaste stolice i distendiran bolan abdomen, uz gubitak u TM (5kg manje od početka bolesti). Laboratorijska dijagnostička obrada pokazuje povišene upalne parametre: CRP 2x povišen, prokalcitonin 0.105 ng/mL; Le 34.19 x 10⁹/L; Neu 0,88%. Stolica na okultno krvarenje je pozitivna. Mikrobiološki se u stolici izoluje *C. difficile* *signifikantnog titra toksina A i B*. Magnetnom enterografijom evidentiran megakolon sa stazom sadržaja (Slika 2. i 3.)



Slika 2 i 3. Magnetna enterografija kod pacijenta sa *C. Difficile* infekcijom

Liječenju pacijentice pristupi se uz konsultaciju infektologa i dječijeg hirurgja. Koriguje se hipoalbuminemija i dehidracija. Provede se liječenje dvojnomo antibiotskom terapijom: Metronidazol parenteralno (30mg/kg/TM) i Vankomycin peroralno (40mg/kg/TM) u trajanju 14 dana. U simptomatskom tretmanu ordiniran Saccharomyces boulardii u dnevnoj dozi 500mg, uz višednevno klistiranje fiziološkom otopinom radi evakuacije sadržaja stolice u stazi. Na ordiniranu terapiju prati se povoljan klinički tok. Do dana otpusta laboratorijski nalazi su u poboljšanju, djevojčica je boljeg apetita, počinje evakui-

sati formiranu stolicu. Kako su se MR enterografijom vizualizirale nespecifične promjene rektuma, sigmoidnog i descendnog kolona koje diferencijalno dijagnostički mogu odgovarati nespecifičnim upalnim promjenama (IBD), preporučeno je po oporavku realizirati endoskopske pretrage na tercijarnom nivou ZZ i razmotriti indikaciju za kontrolnu MR enterografiju.

Diskusija

Faktori rizika za razvoj *C. difficile* infekcije kod djece ne razlikuju se mnogo od faktora rizika za odraslu populaciju. Najznačajniji riziko faktor za nastanak simptomatske *C. difficile* infekcije je liječenje antibioticima, osobito ukoliko imaju široki spektar djelovanja, ako se daju u visokim dozama ili imaju produženo djelovanje. Cefalosporini treće i četvrte generacije i noviji fluorokinoloni se povezuju s nastankom teških i rekurentnih *C. difficile* infekcija (12). Simptomi infekcije *C. difficile* se mogu javiti za vrijeme uzimanja ili nekoliko dana, do šest sedmica nakon uzimanja antimikrobnih lijekova (12). Među ostalim faktorima rizika navode se dugotrajne ili ponavljane hospitalizacije, izloženost invazivnim medicinskim procedurama (endoskopske pretrage, ishrana putem nazogastrične sonde), hronične bolesti (IBD, cistična fibroza, transplantacija organa, HIV, neoplastična tumorska oboljenja) kao i sva ostala stanja (prirodna ili stečena) narušenog imuniteta (13,14). Iako je poznato da je prethodna upotreba inhibitora protonske pumpe povezana s *C. difficile* infekcijom kod odraslih (15), povezanost korištenja IPP sa infekcijom kod djece nije utvrđena.

Naša pacijentica je od početka simptoma do dolaska na naš Odjel imala multiple faktore za razvoj infekcije. Višednevno je tretirana antibiotski (peroralno i parenteralno), uključujući cefalosporine treće generacije; potom je realiziran operativni zahvat apendektomije; ne izostavljajući sumnju na moguću upalnu bolest crijeva, prema očitavanju magnetne enterografije. Kako je klinička slika manje-više neizmjenjena od početka tegoba, ostaje nam pitanje zašto su prvobitni nalazi stolice na *C. difficile* bili negativni. Moguće objašnjenje tražimo u osnovi uzorkovanja stolice na analizu, nedovoljno ispoljenim GDH antigenima u probirnom ispitivanju ili funkcionalnom statusa crijeva i vjerovatno neprepoznatoj upalnoj bolesti istih.

Najčešća klinička prezentacija *C. difficile* infekcije su profuzni proljevi (najmanje tri stolice dnevno) koji su

praćeni bolnim grčevima i osjećajem nelagode u donjem dijelu trbuha. Stolica je zelenkasta, vodenasta, smrdljiva te može imati primjese sluzi i svježe krvi (16). Komplikirane forme infekcije imaju težu kliničku prezentaciju (ascites, peritonitis, ileus, pseudomembranozni kolitis, megakolon) sa sistemskim znakovima (febrilnost, hemodinamska nestabilnost, leukocitoza, hipoalbuminemija, porast serumskog kreatinina, visoke serumske vrijednosti laktata) (17). Kako smo i opisali u prikazu slučaja, loš opći aspekt sa hipovolemijskim šokom, leukocitoza, hipoalbuminemija i toksični megakolon sa stazom sadržaja, svrstavaju našu pacijenticu u kompliciranu i tešku formu infekcije sa *C. difficile*.

Bitno je napomenuti da se komplikovane forme *C. difficile* infekcije susreću kod 3-5% bolesnika i imaju smrtnost i do 70% (18).

Tretman i liječenje *C. difficile* infekcije kod djece zasnovane su na *C. difficile* studijama odraslih (18,19,20). Za blagu do umjerenu formu *C. difficile* infekcije oralni Metronidazol se smatra lijekom izbora. Uobičajena doza je 30 mg/kg/TM podijeljeno u 4 doze dnevno, tokom 10-14 dana. Kod umjereno teških kliničkih slika u terapiji se ordinira oralno Vancomycin tokom 10 dana, u dozi 40mg/kg/TM podijeljeno u 3 ili 4 pojedinačne dnevne doze. Komplikovane forme bolesti zahtijevaju intravensku terapiju Metronidazola, uz oralnu primjenu Vankomycina tokom 14 dana (20). Liječenju naše pacijentice se pristu-

pilo prema algoritmu za kompliciranu formu *C. difficile* infekcije. Postepeno se pratio klinički oporavak, regresija distenzije abdomena, uspostava normalnog crijevnog motiliteta, sa evakuacijom formiranih stolica. Po stabilizaciji stanja planirana je dodatna gastroenterološka obrada radi isključenja upalnih bolesti crijeva, što do momenta publikacije ovog članka još nije završeno.

Potpunog oporavka od *C. difficile* infekcije nema bez obnove normalne crijevne mikroflore. S toga se u terapiji koriste i probiotske kulture, najčešće vrste *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Saccharomyces*. Dostupne studije pokazuju da upotreba *Saccharomyces boulardii* u toku liječenja *C. difficile* infekcije smanjuje rizik od recidiva infekcije (21).

Zaključak

C. difficile infekcija manifestira se kao klinički blaža ili teža, akutna ili protrahirana dijarejalna bolest. U dječjoj populaciji predstavlja medicinski izazov obzirom na kliničku sliku koja se preklapa sa uobičajenim i češćim uzročnicima febrilnih enterokolitisa. Na ovog uzročnika treba posumnjati u slučaju prethodne izloženosti antibiotskom liječenju, hospitalnom tretmanu kao i kod protrahiranih dijareja nejasne etiologije. Komplikirane infekcije su rijetke u dječjoj dobi, ali se pravovremenim postavljanjem dijagnoze i adekvatnim tretmanom može se ispratiti povoljan tok bolesti.

Reference

- Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 1935; 49:390-402.
- Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978; 1:1063-6.
- Rupnik M, Wilcox D, Gerding D. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7:526-36.
- Sammons JS, Toltzis P. Recent trends in the epidemiology and treatment of *C. difficile* infection in children. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25:116-21.
- Nylund CM, Goudie A, Garza JM, Fairbrother G, Cohen MB. *Clostridium difficile* infection in hospitalized children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165:451-7.
- Khalaf N, Crews JD, DuPont HL, et al. *Clostridium difficile*: an emerging pathogen in children. *Discov Med* 2012; 14:105-13.
- Toltzis P, Kim J, Dul M et al. Presence of the epidemic North American Pulsed Field type 1 *Clostridium difficile* strain in hospitalized children. *J Pediatr* 2009; 154:607-8.
- Rupnik M, Dupuy B, Fairweather NF, Gerding DN, Johnson S, Just I i sar. Revised nomenclature of *Clostridium difficile* toxins and associated genes. *J Med Microbiol* 2005; 54:113-7.
- Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI) *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:1053-66.
- Goldenberg SD, French GL. Diagnostic testing for *Clostridium difficile*: a comprehensive survey of laboratories in England. *J Hosp Infect* 2011; 79:4-7.
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:478-98.
- Kukla M, Adrych K, Dobrowolska A, Mach T, Reguła J, Rydzewska G. Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults. Vol. 15, *Przegląd Gastroenterologiczny*. Termedia Publishing House Ltd.; 2020.

13. Borali E.; De Giacomo C. Clostridium Difficile Infection in Children: A Review: Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2016; 63(6):130-40.
14. Loo VG, Bourgault A-M, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N i sur. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. N Engl J Med 2011; 365:1693-703.
15. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston DD, Jain A, Deshpande N et al. Association between proton pump inhibitor therapy and Clostridium difficile infection in a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10:225–33.
16. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC i sar. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31:431-55.
17. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15:1067-79.
18. Esposito S, Umbrello G, Castellazzi L, Principi N. Treatment of Clostridium difficile infection in pediatric patients. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 9:747–55.
19. Pickering L, Baker C, Bernstein H et al. Clostridium difficile. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012:285–7.
20. D'Ostroph AR; So TY: Treatment of pediatric Clostridium difficile infection: a review on treatment efficacy and economic value; Dove Press journal, Infection and Drug resistance, october, 2017.
21. Canani RB, Cucchiara S, Cuomo R, Pace F, Papale F. Saccharomyces boulardii: a summary of the evidence for gastroenterology clinical practice in adults and children; European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2011; 15:809-22.

Originalni članak

CELIJAKIJA: DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM I ANALIZA PACIJENATA PRAĆENIH KROZ GASTROENTEROHEPATOLOŠKO SAVJETOVALIŠTE KANTONALNE BOLNICE ZENICA

Celijakija

Emina Karčić-Muračević¹, Edina Drpljanin¹, Aida Avdić¹, Emira Gasal-Gvozdenović¹, Demir Muračević², Edina Pepić-Kapidžić¹, Majda Smajlagić¹, Melica Imamović-Bošnjak³

SAŽETAK

Celijakija je imunosno posredovana, hronična, sistemska bolest uzrokovana glutenom i srodnim prolaminima. Javlja se kod genetski predisponiranih pojedinaca. U dijagnostičkom postupku najbitniju ulogu igraju nalazi antitijela, rezultati biopsije i genetskih analiza. Bolesnici sa celijakijom nose DQ2 ili DQ8 haplotip humanog leukocitnog antitijela II razreda glavnog kompleksa tkivne podnošljivosti, a više od 90% ima DQ2 heterodimer. Celijakija se liječi bezglutenskom ishranom koja se započinje tek nakon postavljanja dijagnoze. Dijete oboljelo od celijakije treba multidisciplinarno praćenje.

Ključne riječi: antitijela, biopsija, HLA DQ heterodimer, bezglutenska ishrana

¹Odjel pedijatrije; ²Odjel za hirurške bolesti; ³Odjel urgentne medicine, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Celijakija je imunosno posredovana, hronična sistemska bolest uzrokovana glutenom i srodnima prolaminima (1). Javlja se kod genetski predisponiranih pojedinaca sa prevalencom od oko 1% (2). Prve preporuke za postavljenje dijagnoze celijakije donešene su 1969. godine od strane Evropskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu i od tada su u više navrata revidirane (1,3). Uprkos dobro definiranim dijagnostičkim smjernicama, studije su pokazale da se dijagnoza celijakije postavlja sa zakašnjenjem te je za dijagnozu kod više od 5% djece bilo potrebno preko 3 godine (4,5,6).

Klinička slika

Celijakija se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi i manifestovati različitim simptomima na različitim organskim sistemima (4,7). U prošlosti su se simptomi celijakije klasificirali na klasične (hronični proljev, gubitak tjelesne mase, slabije napredovanje) i atipične. Danas se simptomi celijakije dijele na gastrointestinalne i ekstra-intestinalne simptome. Potrebno je naglasiti da celijakija može postajati i bez ikakvih simptoma i tada je nazivamo tihom celijakijom (8). Definisana je prisustvom antitijela, HLA DQ2 ili HLA DQ8 haplotipa i pozitivnim nalazom biopsije kod pacijenata koji nemaju simptome bolesti (1). Pored navedenog postoji i tzv. potencijalna celijačna bolest koja je prisutna kod pacijenata sa pozitivnim antitijelima, HLA DQ heterodimerima, ali negativnim nalazom biopsije (9). Pod refraktarnom celijačnim oboljenjenom podrazumijevamo prisustvo simptoma i atrofije crijevnih resica uprkos stogom pridržavanju celijačne dijetе u trajanju najmanje od 12 mjeseci (9). Sero-negativna celijačna bolest karakterizirana je prisustvom simptoma ozbiljne malnutricije i atrofije crijevnih resica uz negativna antitijela specifična za celijakiju (10). Ne-responsibilna celijačna bolest je definisana prisustvom gastrointestinalnih simptoma više od 12 mjeseci uprkos celijačnoj ishrani, uzrokovana perzistentnom ingestijom glutena u tragovima ili pogrešno postavljenom dijagnozom (11, 12). Celijakija se često javlja udružena sa različitim autoimunim bolestima poput Diabetes mellitus tipa 1, autoimune bolesti štitne žlijezde, jetre, selektivnog nedostatka IgA, hromozomopatija (9).

Dijagnostički algoritam

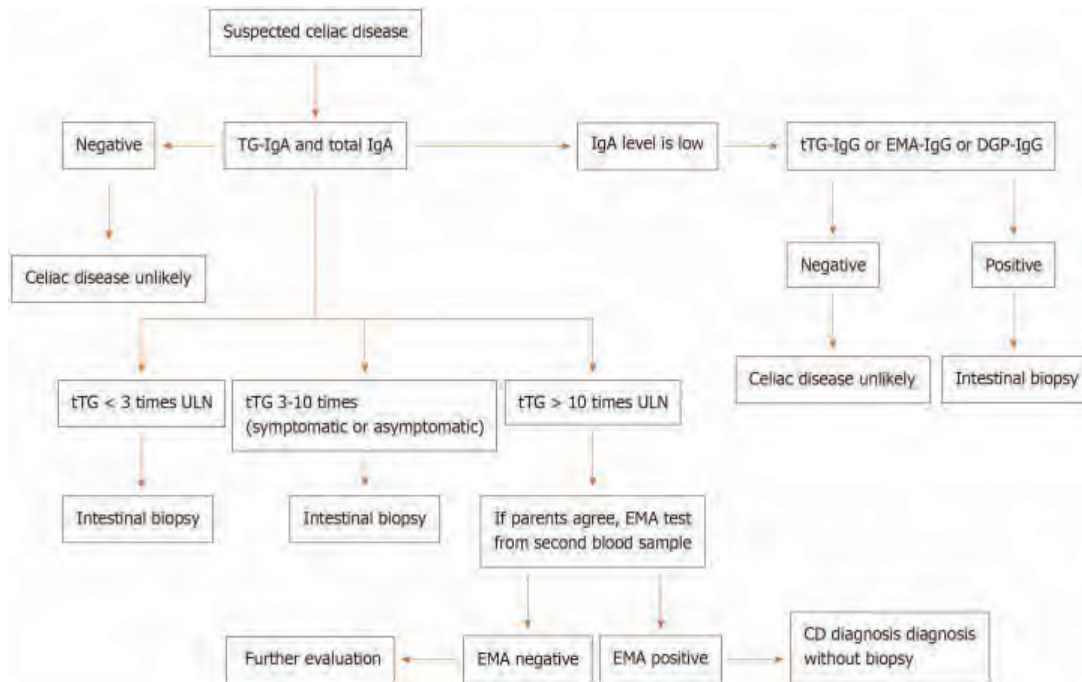
Dijagnoza celijakije se temelji na kliničkoj slici, serološkim i histopatološkim nalazima.

Serološke pretrage

Antitijela specifična za celijakiju koja koristimo u dijagnostičkom postupku su: antitijela na tivnu transglutaminazu (anti-Tg), endomizijska antitijela (EMA) i antitijela na deamidirani peptid glijadin (DGP). Navedena antitijela mogu biti imunoglobulini klase A i klase G, ali samo IgA klase smatraju se visoko osjetljivim i specifičnim za celijakiju (1). Kod sumnje na celijakiju preporučuje se odrediti ukupni IgA i anti-tTg-IgA (3). Kod bolesnika sa niskom koncentracijom ukupnog IgA, potrebno je kao naredni korak odrediti neko od antitijela klase IgG specifično za celijakiju (3). Višetruko povećanje vrijednosti anti-tTg-IgA (= ili > 10 puta) od gornje granice je prediktor celijakiji svojstvenoj enteropatiji pa se može uz pozitivna EMA antitijela određena iz drugog uzorka krvi, koja imaju visoku specifičnost, koristiti kao kriterij za postavljanje dijagnoze celijakije bez biopsije (13). Niže povišene vrijednosti anti-tTg-IgA (< 10 x od normalnih vrijednosti), kao i ostala prethodno navedena antitijela klase IgA i IgG nisu dovoljno pouzdana za postavljanje dijagnoze celijakije bez biopsije (3). Uvijek treba razmotriti i lažno negativne rezultate antitijela ako je osoba na bezglutenskoj ishrani ili pod imunosupresivnoj terapiji. Nakon 6-12 mjeseci provođenja bezglutenske prehrane 80 % osoba sa celijakijom će imati negativne serološke nalaze (3). To znači da se bezglutenska ishrana ne smije započeti prije završetka dijagnostičke obrade. Ukoliko postoji, uprkos negativnim antitijelima, visoka klinička sumnja na celijakiju potrebno je učiniti biopsiju (14).

HLA DQ heterodimer

Bolesnici sa celijakijom nose DQ2 ili DQ8 haplotip humanog leukocitnog antitijela II razreda glavnog kompleksa tkivne podnošljivosti. Više od 90% ima DQ2 heterodimer. Potrebno je istaći da 30-40 % opće populacije ima pozitivan HLA DQ2 ili DQ8, ali samo 1% od navedene populacije nekada tokom života razvije celijakiju. HLA DQ2 ili DQ8 je neophodan, ali ne i dovoljan za razvoj celijakije, stoga se može koristiti u dijagnostičkom postupku kao pomoć u isključivanju celijakije. Novije studije ukazuju da određivanje HLA DQ heterodimera nije neophodno za postavljanje dijagnoze ukoliko su ispunjeni ostali kriteriji (anti-tTG IgA > ili = 10 puta povišeno od gornje vrijednosti i pozitivan nalaz EMA u drugom uzorku krvi) (15).



Slika 1. Algoritam dijagnostičkih procedura neophodnih za postavljanje dijagnoze celijakije (16)

Biopsija

Biopsija sluznice tankog crijeva je ključni korak za postavljanje dijagnoze celijakije (2,14). Biopsati sluznice tankog crijeva uzimaju se tokom proksimalne endoskopije i to u više uzoraka: četiri iz dubokog duodenuma i jedan iz bulbosa duodenuma (3,17). Za dijagnosticiranje celijakije potrebno je imati nalaz Marsh 2 ili 3, dok se Marsh 1 ne smatra dovoljnim za dijagnozu (3).

Tretman i praćenje

Celijakija se liječi bezglutenskom ishranom koja mora biti stroga i provodi se doživotno jer i mali tragovi glutena mogu dovesti do oštećenja sluznice i štetnih posljedica za zdravlje. (7,18,19). Bezglutenska ishrana se započinje tek nakon postavljanja dijagnoze. Tokom prve godine nakon postavljanja dijagnoze potrebno je pratiti dijete svakih 3-6 mjeseci, a nakon prestanka simptomatologije i normalizacije serologije, jedanput godišnje. Uz kliničko praćenje rasta i razvoja, antitijela, obzirom da je bezglutenska ishrana siromašna vlaknima, vitaminima i bjelančevinama potrebno je kontrolisati kompletnu krvnu sliku, transaminaze, zalihe željeza, folnu kiselinu, vitamin D3, te pratiti antitijela karakteristična za udružene autoimune bolesti (7). U dječijoj dobi nije potrebno raditi kontrolnu biopsiju tankog crijeva, izuzev ako izostane pozitivan odgovor na strogu bezglutensku ishranu. Opterećenje glutenom nije neophodno

osima ako postoji sumnja u dijagnozu. Dijete oboljelo od celijakije treba praćenja od strane pedijatrijskog gastroenterologa i nutricioniste (20).

Cilj

Cilj ovog rada je bio da se prikaže trenutno važeći dijagnostički algoritam za postavljanje dijagnoze celijakije. Jedan od ciljeva ovog istraživanja je također bio i da se determiniše prevalenca oboljelih od celijakije koji se prate kroz Gastroenterohepatološko savjetovalište Kantonalne bolnice Zenica te da se analiziraju pretrage koje su bile neophodne pri postavljanju dijagnoze.

Materijal i metode

Pregledana je stručna literatura, smjernice relevantnih evropskih društava, naučni radovi. Aanaliza pacijenata je temeljena na restrospektivom istraživanju koje je obuhvatilo registrirane pacijente od 2011 do 2021. godine. Analizirani su historije bolesti.

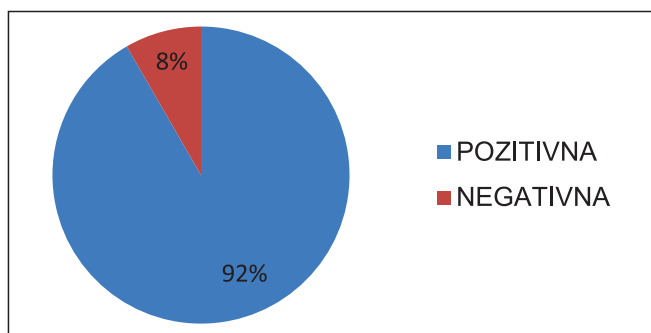
Rezultati

U sklopu istraživanja praćeno je ukupno 12 pacijenata pedijatrijske populacije od kojih je 6 pacijenata (50%) bilo muškog spola te 6 pacijenata (50%) ženskog spola.

Tabela 1. Spolna distribucija praćenih pacijenata

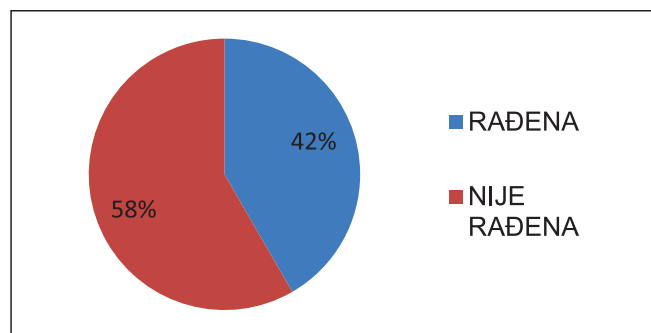
SPOL	n	%
MUŠKI SPOL	6	50,00%
ŽENSKI SPOL	6	50,00%
UKUPNO	12	100,00%

Kod svih pacijenata koji su praćeni realizirane su serološke pretrage i utvrđeno je da su antitijela bila pozitivna kod 11 pacijenata (91,67%), a negativna kod 1 pacijenta (8,33%).



Grafikon 1. Rezultati seroloških pretraga

Biopsiju kao dijagnostičku proceduru je bilo neophodno realizirati kod 5 praćenih pacijenata (41,67%), dok kod 7 praćenih pacijenata (58,33%) biopsija nije bila neophodna za postavljanje dijagnoze.

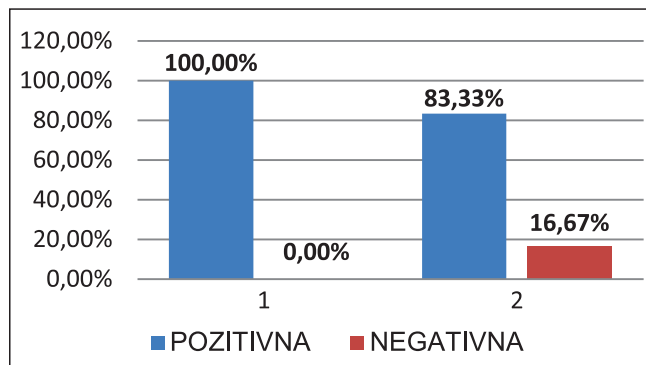


Grafikon 2. Biopsija kao dijagnostička procedura

Od ukupno 12 analiziranih pacijenata, njih 5 (41,67%) je imalo i pridružene bolesti. Od 5 pacijenata koji su imali pridruženu bolest, njih 3 (60,00%) je imalo hipotireozu, a 2 pacijenta (40,00%) su imala smanjeni rast kao pridruženo oboljenje. Od 5 pacijenata kod kojih je pronađeno neko pridruženo oboljenje, njih 2 (40,00%) su bili muškog spola, dok su 3 pacijenta (60,00%) bili ženskog spola.

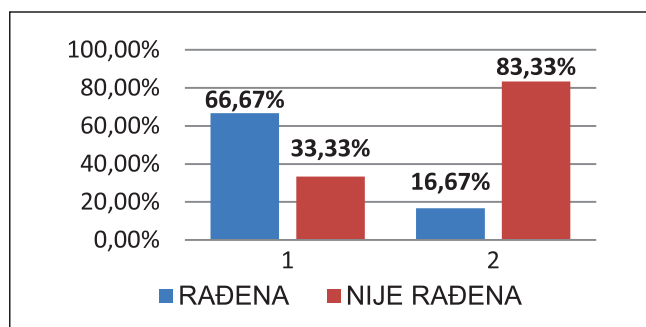
Kada govorimo o praćenim parametrima, svi su upoređeni u odnosu na pol praćenih pacijenata i dobiveni su sljedeći podaci

- Kada promatramo antitijela kod ispitivanih pacijenata, kod ukupno 6 dječaka koji su praćeni utvrđena su pozitivna antitijela, dok je od ukupnog broja djevojčica njih 5 imalo pozitivan nalaz serologije.



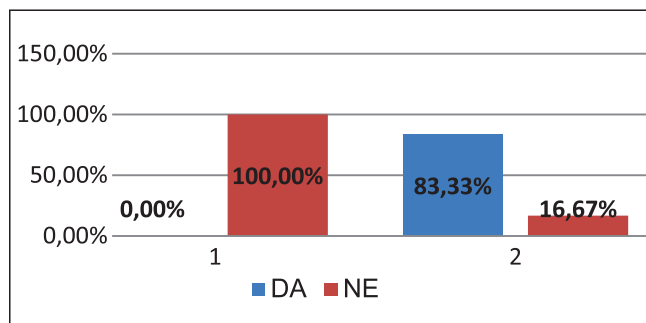
Grafikon3. Spolna distribucija u odnosu na praćena antitijela

- Kada je riječ o biopsiji, kod 4 dječaka od ukupno 6 praćenih je rađena biopsija, a kod samo jedne djevojčice je bila neophodna kao dijagnostička procedura.



Grafikon 4. Spolna distribucija u odnosu na biopsiju

Naredni parametar koji je praćen i upoređen u odnosu na spol jesu pridružena oboljenja te je utvrđeno da su od praćenih pacijenata samo djevojčice imale pridružena oboljenja.



Grafikon 5. Spolna distribucija u odnosu na pridružena oboljenja

Diskusija

Svi parametri koji su upoređeni u odnosu na spol su podvrgnuti i komparativnim statističkim testovima i korišten je chi kvadrat test. Na osnovu rezultata korištenog statističkog testa, zaključeno je da postoji statistički signifikantna razlika između podataka dobivenih o nalazima serologije kod muških i ženskih pacijenata, uz vjerovatnoću od 95% ($\chi^2 = 1,09$; $P = 0,004$). Na osnovu rezultata korištenog statističkog testa, zaključeno je da postoji statistički signifikantna razlika između podataka dobivenih o rađenoj biopsiji kod muških i ženskih pacijenata, uz vjerovatnoću od 95% ($\chi^2 = 3,08$; $P = 0,004$). Na osnovu rezultata korištenog statističkog testa, zaključeno je da postoji statistički signifikantna razlika između podataka dobivenih pridruženim oboljenjima muških i ženskih pacijenata, uz vjerovatnoću od 95% ($\chi^2 = 8,57$; $P = 0,004$).

Zaključak

Postavljanje dijagnoze celijakije kod velikog broja pacijenata predstavlja dijagnostički izazov za koji

je neophodno nekada i više od 3 godine, naročito sada, obzirom na postojeći neutemeljeni trend bezglutenske ishrane u općoj populaciji. Pedijatrijskog pacijenta sa pozitivnim nalazom serologije specifične za celijakiju je potrebno uputiti pedijatrijskom gastroenterologu. Kod naših analiziranih pacijenta zastupljena je ravnomjerna spolna distribucija. Svi pacijenti nisu imali, uprkos izraženoj kliničkoj slici, pozitivan nalaz serologije što je bio rezultat provođenja bezglutenske ishrane prije postavljenja konačne dijagnoze. Kod naših ispitanika jedino su djevojčice imale udružene autoimune bolesti. Biopsiju sluznice tankog crijeva bilo je neophodno realizirati kod 41,67% naših pacijenata. Dijagnoza celijakije se može postaviti i bez nalaza biopsije ako su zadovoljeni ranije navedeni kriteriji što je potvrđeno i našim istraživanjem. Celijakija se liječi strogo, doživotnom, bezglutenskom ishranom koja se započinje tek nakon postavljanja dijagnoze. Djeca oboljela od celijakije zahtijevaju multidisciplinarni pristup po pitanju daljeg praćenja.

Reference

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelegman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:136-60.
- Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, Murray JA, Verdu EF, Kaukinen K. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5:3.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C i sur. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70(1): 141–56.
- Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, i sur. Diagnostic delays in children with coeliac disease in the Central European Region. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 69(4):443–8.
- Franceschini E, Lionetti ME, D'Adamo G, D'Angelo E, Gatti S, Naspi Catassi G i sur. Misuse of serological screening tests for celiac disease in children: A prospective study in Italy. *Dig Liver Dis* 2019; 51(11):1547–50.
- Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B i sur. The knowledge about celiac disease among healthcare professionals and patients in Central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 72(4):552–7.
- Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C i sur. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 2019; 17(1):142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z.
- Van Kalleveen MW, de Meij T, Plötz FB. Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: a 10-year single-centre experience. *Eur J Pediatr* 2018; 177:593-602.
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62:43-52.
- Volta U, Caio G, Boschetti E, Giancola F, Rhoden KJ, Ruggeri E, Paterini P, De Giorgio R. Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis* 2016; 48:1018-22.
- Mooney PD, Evans KE, Singh S, Sanders DS. Treatment failure in coeliac disease: a practical guide to investigation and treatment of non-responsive and refractory coeliac disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21:197-203.
- Dewar DH, Donnelly SC, McLaughlin SD, Johnson MW, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Celiac disease: management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol* 2012; 18:1348-56.

13. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, Lillevang ST, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Thomas A, Troncone R, Filipiak B, Mäki M, Gyimesi J, Najafi M, Dolinšek J, Dydensborg Sander S, Auricchio R, Papadopoulou A, Vécsei A, Sztanyai P, Donat E, Nenna R, Alliet P, Penagini F, Garnier-Lengliné H, Castillejo G, Kurppa K, Shamir R, Hauer AC, Smets F, Corujeira S, van Winckel M, Buderus S, Chong S, Husby S, Koletzko S; ProCeDE study group. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology* 2017; 153:924-35.
14. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, i sur. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other glutenrelated disorders. *United European Gastroenterol J* 2019; 7(5): 583–613.
15. Koning F. Pathophysiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59 Suppl 1: S1–4.
16. Yasin Sahin, Celiac disease in children: A review of the literature, *World J Clin Pediatr* 2021; 10(4):53–71.
17. Villanacci V, Lorenzi L, Donato F, Auricchio R, Dziechciarz P, Gyimesi J, i sur. Histopathological evaluation of duodenal biopsy in the PreventCD project. An observational interobserver agreement study. *APMIS* 2018; 126(3):208–14.
18. Segura V, Ruiz-Carnicer Á, Sousa C, Moreno ML. New Insights into Non-Dietary Treatment in Celiac Disease: Emerging Therapeutic Options. *Nutrients* 2021; 13(7):2146. doi: 10.3390/nu13072146
19. Wolf J, Petroff D, Richter T, Auth MKH, Uhlig HH, Laass MW, i sur. Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy. *Gastroenterology* 2017; 153(2):410-19.
20. Moreno ML, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, León F, Rodríguez-Herrera A, Sousa C. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut* 2017; 66:250-257.

Originalni članak

KLINIČKI ZNAČAJ PERZISTENTNOG FORAMENA OVALE U DJEČIJOJ DOBI

Foramen ovale

Smajlović Elma, Mrkonja-Čaušević Amila, Smajlagić Majda

Sažetak

Uvod Prisustvo otvorenog foramena ovale (PFO) čest je incidentalni ehokardiografski nalaz u dječijoj dobi koji ne zahtjeva dalju evaluaciju. Međutim, pravilan fetalni razvoj i postnatalna tranzicija, te PFO asocirani sindromi dodjeljuju poseban značaj ovom interatrijalnom otvoru.

Cilj Evalaucija pacijenata kardiološke ambulate Pedijatrijskog odjela KB Zenica sa postavljenom dijagnozom PFO tokom 2020-2021. god. uz osvrt na značaj PFO u fetalnoj, neonatalnoj i starijoj dječijoj dobi.

Rezultati Tokom dvije godine praćenja, registrovano je 247 novih pacijenata sa PFO, od čega je najviše pacijenata (76%) bilo u neonatalnoj dobi. Izolirani defekt je imalo 91 pacijenata, dok je 71 pacijent pokazivao ostale znake tranzicijske cirkulacije (ASA, DAP). Udružene srčane anomalije su notirane kod 36 pacijenata, od čega je bilo 5 kompleksnih srčanih mana. Pratio se trend zatvaranja defekta, te se notiralo 9% zatvorenih defekata u dobi od 3 mjeseca, 14% u dobi od 6 mjeseci i 25% u dobi od 12 mjeseci. Oko 60% pacijenata nije učestvovalo u kontrolnim evaluacijama što je ostavilo veliki zjap u saznanju o tačnom broju otvorenih defekata.

Zaključak Izolirani PFO je čest nalaz u ranoj dječijoj dobi bez kliničkih implikacija. Interdisciplinarni i individualizirani pristup je neophodan u specijalnim situacijama u fetalnoj dobi kao i PFO asociranim sindromima.

Ključne riječi: PFO, postnatalna tranzicija, PFO asocirani sindrom

Autor za korespondenciju:

Elma Smajlović

Kantonalna bolnica Zenica, Odjel pedijatrije

Ul: Crkvice 67

Tel: 032 44 73 41

Email: elmakap@hotmail.com

Uvod

Perzistentni foramen ovale (patent foramen ovale-PFO; foramen ovale apertum) je čest incidentalni ehokardiografski nalaz kod zdrave djece. Foramen ovale predstavlja otvor između lijevog i desnog atrija u predjelu fossae ovalis a nastaje preklapanjem tkiva septum primum i septum secundum u ranoj embrionalnoj dobi. U fetalnoj dobi putem desno-lijevog šantiranja krvi omogućava transport oksigenirane krvi iz placente do lijevostranih srčanih struktura i sistemske cirkulacije. Po rođenju, porastom pritiska u lijevom atriju, dolazi do sklapanja septalnog tkiva i zatvaranja šanta, u prvom redu funkcionalno, dok je anatomska zatvaranje postepeno. Postoji mogućnost i ostatka rezidualnog šanta, koji će u ovom slučaju biti lijevo-desni, rijetko bidirekciono. Incidenca perzistentnog foramena ovale u općoj populaciji iznosi 34,3% u prve tri decenije života, sa srednjom veličinom dijametra 4,9mm koji ima tendencu povećanja u starijoj životnoj dobi (1).

Cilj

Cilj našeg rada je bila evaluacija pacijenata sa postavljenom dijagnozom PFO, uz osvrt na značaj PFO u fetalnoj, neonatalnoj i starijoj dječijoj dobi.

Metode

Retrospektivnom observacionom studijom analizirani su pacijenti kardiološke ambulate Pedijatrijskog odjela KB Zenica sa postavljenom dijagnozom perzistentnog foramena ovale tokom 2020. – 2021. god.

Rezultati

Tokom dvije godine praćenja (2020.-2021.) u kardiološkoj ambulanti našeg odjela evidentirano je 247 novih slučajeva perzistentnog foramena ovale, što je od ukupnog broja prvih kardioloških pregleda iznosilo 18%. Najčešća indikacija za pregled je bio šum na srcu (61%), dok su druge indikacije (skrining na udružene anomalije, respiratorni distres, pozitivna porodična anamneza na srčane anomalije i sl.) bili indikacija u 39% slučajeva. Dijagnoza je najčešće postavljena u neonatalnoj dobi (76% slučajeva), dok se kod dojenčadi notirala u 21% a kod starije djece u 3,3% slučajeva. Izoliranih defekata je bilo najviše (n=91), zatim su slijedili defekti udruženi sa ostalim znacima tranzicijske

cirkulacije kao što su perzistentni duktus arteriozus i atrijalna septalna aneurizma (n=71), dok su udruženi sa kongenitalnim srčanim anomalijama bili zastupljeni u manjem broju (VSD muskularni: n=13, VSD membranozni: n=9, kompleksne VCC: n=5). Šant preko defekta je dominantno bio lijevo-desni, a u dva slučaja bidirekciono u prisustvu PPHN. Dijametar defekta je u 98% slučajeva bio <2mm, a u 2% slučajeva u rasponu 2-5mm. Pacijenti su kontrolisani tokom prve godine života, te je notiran trend smanjivanja broja otvorenih defekata na kontrolama, sa zatvorenih 79 defekata u dobi od tri mjeseca, 14 defekata u dobi od šest mjeseci i 20 zatvorenih defekata u dobi od 12 mjeseci. Nažalost preko polovine pacijenata (oko 72) nije ispoštovalo planirane kontrole i nemamo uvid u ukupan broj perzistentno otvorenih foramena ovale.

Diskusija

Foramen ovale je normalni i esencijalni dio fetalnog srčanog razvoja. Restriktivan desno-lijevi protok krvi kod fetusa dovodi do nerazvijenosti lijevostranih srčanih struktura (2). Prisustvo lijevo-desnog šantiranja preko foramena ovale u fetalnoj dobi treba da pobudi sumnju na lijevostrane obstruktivne anomalije poput HLHS, i mitralne stenoze/atrezije. Detaljna analiza fetalnog protoka preko interatrijalnog otvora treba da bude esencijalni dio pregleda u toku fetalne dobi radi ispravnog planiranja mjesta i načina poroda u navedenim situacijama, čime će se postići vremenski adekvatno zbrinjavanje kritično bolesne djece.

Po rođenju, porastom pritiska u LA i pomjeranjem tkiva septum primum prema desno, doći se do funkcionalnog zatvaranja foramena ovale. Anatomska zatvaranje će slijediti kasnije, postepeno. Postoji mogućnost i ostatka rezidualnog šanta, koji će u ovom slučaju biti lijevo-desni. Uzimajući u obzir navedeno očekivano je da imamo značajan broj prisutnih otvorenih foramena ovale u neonatalnoj dobi, kao što smo imali priliku evidentirati u našoj studiji. U najvećem broju smo imali pacijente sa izoliranim defektom, dok su slijedili defekti udruženi sa ostalim znacima tranzicijske cirkulacije (DAP, ASA). PFO je često asociran i sa kompleksnim srčanim anomalijama, što je u našoj studiji evidentirano u pet slučajeva. U situacijama obstruktivnih lijevostranih ili desnostranih srčanih anomalija kao i paralelne cirkulacije (TGA), foramen ovale je esencijalan za interatrijalno miješanje krvi, čime dobivamo i promjenu toka šanta, zavisno od anomalije.

Prema stavu američkih udruženja za kardiologiju (3), redovno praćenje izoliranog perzistentnog foramena ovale, kod asimptomatskog pacijenta, nije opravdano. Međutim, mi naše pacijente sa navedenim defektom pratimo tokom prve godine života. Obzirom da većina naših pacijenata bude evidentirana u neonatalnoj dobi, smatramo da je neophodno da pacijenta ispratimo nakon tranzicijskog perioda, čime ćemo steći i bolji uvid u izgled interatrijalnog septuma kod defekata koji asociraju na ASD sec., obzirom da navedena srčana anomalija dijeli anatomsku lokaciju defekta.

Rani dojenački period je idealan i za ehokardiografsku vizualizaciju perzistentnog foramena ovale, obzirom na rezoluciju subkostalnog akustičnog prozora. PFO se prikazuje kao mali defekt, poput zareza ili tunela, čija je desna margina postavljena inferiornije u odnosu na lijevu. U adultoj populaciji zlatni standard za vizualizaciju PFO je transezofagealna kontrastna studija (ref 4). Kod djece transtorakalna kontrastna studija sa agitiranom fiziološkom otopinom može adekvatno prikazati defekte interatrijalnog septuma (5).

Naše ehokardiografsko praćenje izoliranih PFO nije ispratilo oko 60% pacijenata, što možemo jednim dijelom povezati i sa periodom COVID 19 pandemije. Znajući da kod zdrave djece, mali lijevo-desni šant preko foramena ovale nije hemodinamski signifikantan, ovi podaci nas ne bi trebali zabrinjavati. Međutim, u veoma maloj podgrupi djece, PFO može biti involviran u paradoksalno desno-lijevo šantiranje i asocirane kliničke sindrome.

Cerebrovaskularni incidenti povezani sa prisutnim PFO predmet su mnogih studija u adultoj populaciji. Opisana je tzv. PFO trijada koju čine povišen RA pritisak, venska tromboza i PFO kao uzrok paradoksalne embolizacije koja uzrokuje CVI/TIA-u (6). Sistematični pregled studija u dječijoj populaciji doveo je do zaključka da se ista patogeneza može potvrditi i u dječijoj dobi u slučaju da se isključe ostale patologije kao mogući uzročnici cerebralnog infarkta (7). Udruženje evropskih kardioloških društava sastavilo je vodič za

menadžment navedenog PFO asociranog sindroma (8), kojim se kriptogenoj cerebralnoj embolizaciji pripisuje naziv PFO-asocirana embolizacija. Pristup tretmanu pacijenta je individualiziran i interdisciplinarni zavisno od potvrde uzročne veze sa PFO kao i rizika ponavljanja embolizacije. Za sve dobne skupine sekundarna prevencija može biti medikamentozna (antikoagulant) ili operativno zatvaranje PFO.

Drugi sindrom asociran sa PFO je migrena. Studije u adultoj populaciji kao i kod djece ukazale su na veću prevalencu PFO kod pacijenata sa migrenom, ali signifikantnu samo u grupi migrene sa aure (8). Pokusi kojima se zatvaranjem PFO pokušala reducirati migrena, nisu imali konačan pozitivan rezultat, ali jesu imali redukciju aure (9,10).

Platypnea-orthodeoxia sindrom - kojeg karakteriše sistemski hipoksija i gubitak daha povezan sa pozicionim desno-lijevim šantom preko PFO, zajedno sa dekompresionim sindromom kod ronilaca mogu biti indikacija za zatvaranje PFO u odabranim slučajevima.

Menadžment PFO u navedenim situacijama uključuje operativno ili transkateterizacijsko zatvaranje defekta, s tim da se drugo preferira okluder uređajima. Nema dovoljno naučnih dokaza kojima bi se kod djece poredila terapija antikoagulantima prema hirurškom zatvaranju defekta kod PFO asociranih sindroma. Zbog toga pristup svakom pacijentu mora biti individualiziran.

Zaključak

Foramen ovale ima veliki značaj u fetalnoj ehokardiografiji i pravilnom razvoju srca. U postnatalnom periodu karakteristike PFO omogućavaju praćenje pravilne tranzicijske cirkulacije. Prema preporukama kardioloških udruženja evaluacija izoliranog PFO kod asimptomatskog pacijenta nije neophodna, i on se smatra hemodinamski nesignifikantan. U slučaju PFO asociranih sindroma potreban je interdisciplinarni i individualizirani pristup u menadžmentu svakog pacijenta.

Reference

1. Hagen PT et al. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clinic proceedings 1984; 59:17-20.
2. Gardiner HM. Response of the fetal heart to changes in load: from hyperplasia to heart failure. Heart. 2005; 91(7):871-3.
3. Sachdeva R et al. ACC/AHA/ASE/HRS/ISACHD/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2020 Appropriate Use Criteria for Multimodality Imaging During the Follow-Up Care of Patients With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee and Appropriate Use Criteria Task

- Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75: 657-703.
4. Marriott K et al. Detection of right-to-left atrial communication using agitated saline contrast imaging: experience with 1162 patients and recommendations for echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography* 2013; 26:96-102.
 5. Hubail Z et al. Diagnosing a patent foramen ovale in children: is transesophageal echocardiography necessary?. *Stroke* 2011; 42:98-101.
 6. Mojadidi MK et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 71:1035-43.
 7. Khan R et al. Patent foramen ovale and stroke in childhood: A systematic review of the literature. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2016; 20:500-11.
 8. Pristipino C et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *European heart journal* 2019; 40: 3182-95.
 9. Choi DY et al. Migraine with aura: a predictor of patent foramen ovale in children and adolescents. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2013; 33: 463-8.
 10. Tobis JM et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Migraine: The PREMIUM Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70:2766-74.
 11. Dowson A et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117:1397-404.

Originalni članak

PERIFERNA PAREZA FACIJALNOG NERVA KOD DJECE, ETIOLOGIJA, KLINIČKI ASPEKT, DIJAGNOZA I TERAPIJA

Pareza facijalnog nerva

Emina Bajramali-Zaimović, Emira Gasal-Gvozdinović, Neira Tursum, Esma Hodžić-Suljić

Sažetak

Cilj rada Analiza uzroka, kliničke prezentacije, dijagnostičkih i terapijskih protokola pacijenata sa perifernom parezom facijalnog nerva.

Materijal i metode Retrospektivno-prospektivnim istraživanjem analizirani su pacijenti starosne dobi od 1 mjesec do 18 godina (17) koji su u trogodišnjem periodu hospitalizirani na Odjelu pedijatrije Kantonalne bolnice Zenica radi periferne oduzetosti facijalnog nerva.

Rezultati Oduzetost facijalnog nerva se javljala u svim dobnim skupinama, nešto češće kod djevojčica tinejdžerskog uzrasta, i češće sa lijeve strane lica. Uzrok nije bio poznat kod polovine oboljelih a infektivni agensi su imali značajnu ulogu u mogućem oštećenju. Nismo našli pridružene komorbiditete kao moguće faktore rizika. Samo je jedna pacijentica imala ponavljaju periferu parezu facijalnog nerva. Kod sve djece je provedena široka dijagnostička evaluacija. Svi pacijenti su proveli fizikalni tretman lokalnog i stacionarnog tipa, 94% pacijenata se potpuno oporavilo, a najduži oporavak je trajao 4 mjeseca. Etiološka terapija nije pokazala statistički značajan uticaj na brzinu oporavka.

Zaključak Pareza facijalnog nerva je relativno često oboljenje kod djece školskog uzrasta (manje od 1%). Ima široku diferencijalnu dijagnozu i zahtjeva ozbiljan i detaljan pristup kako bi se našao uzrok i ordinirala ciljana terapija. Brza dijagnoza i rani početak liječenja ima povoljan uticaj na potpuniji oporavak. Prognoza bolesti je povoljna.

Ključne riječi: pareza facijalnog nerva, dijete, kortikosteroidi, aciklovir, otitis media.

Autor za korespondenciju:

Emina Bajramali- Zaimović

Služba za dječije bolesti

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina

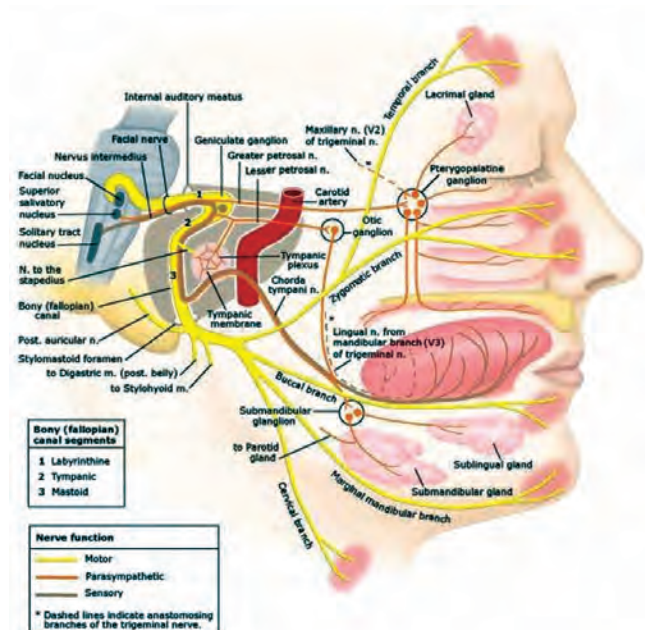
Telefon: +387 32 44 73 44

E-mail: eminabajrazaimovic@yahoo.com

Uvod

Periferna pareza facijalnog nerva (PFN) je bolest koja može biti urođena ili stečena. Osnovna etiologija često ostaje nejasna uprkos datalnoj dijagnostici.

Facijalni živac ima složenu anatomiju i funkciju koja ga čini podložnim višestrukim neurološkim poremećajima na temelju lokacije lezije (slika 1).



Slika 1. Anatomija facijalnog nerva, preuzeto sa UpToDate 2022.

VII kranijalni nerv potiče iz više jezgri moždanog stabla koje su funkcionalno specijalizirane.

Motorna komponenta facijalnog nerva odgovorna za pokrete muskulature lica. Gornja salivatorna jezgra je ishodište preganglijskih parasimpatičkih vlakana koja inerviraju suzne, sublingvalne i submandibularne žlijezde. Senzorna komponenta nerva nosi okus za prednje dvije trećine jezika i osjetna vlakna iz vanjskog akustičnog kanala putuju do jezgre solitarnog trakta (1, 2).

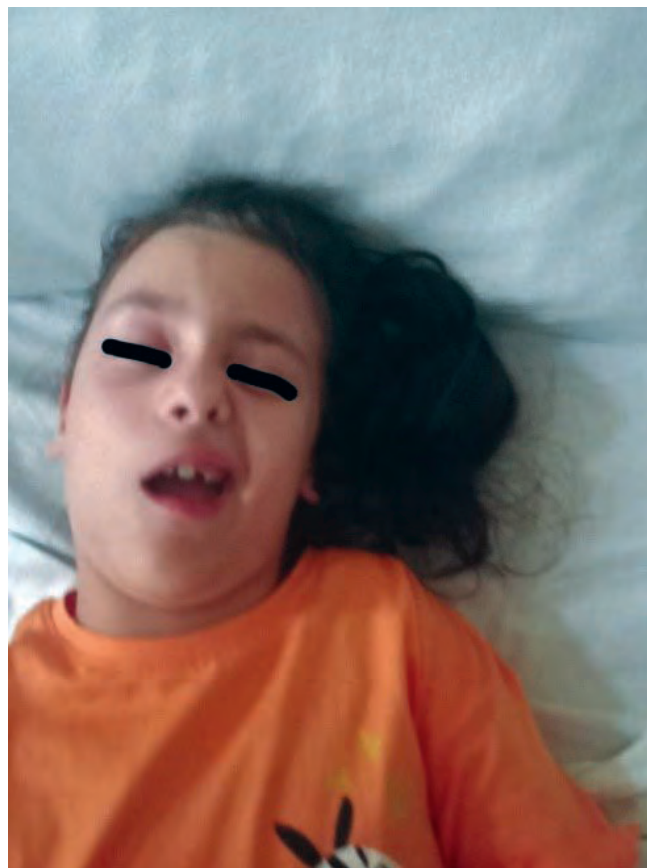
Etiologija

Uzroci paralize facijalnog živca su mnogi i mogu biti kongenitalni, infektivni, neoplastični, traumatski ili idiopatski (3,4). Prema većini autora svaka PFN ima svoj uzrok samo je isti teško dokazati (5). Najčešći uzrok akutne PFN u djece ranije je bila akutna upala srednjeg uha. Prema novijim istraživanjima u endemskim područjima Lajmska bolest može biti češći uzrok PFN (6), čak i do 50 %, a zatim je slijede akutna upala

srednjeg uha 12 %, varicella 6 %, herpes zoster 4 % i coxsackievirus 2%. Idiopatska bolest u 26 % slučajeva.

Klinička slika

Početak bolesti je iznenađan (tokom nekoliko sati). Obično se prezentuje sa smanjenom pokretljivošću čela, opuštenom obrvom, nemogućnost zatvaranja oka, nestanak nazolabijalne brazde i povlačenje usta na nezahvaćenu stranu (3). Smanjeno suženje, hiperakuzija i/ili gubitak osjeta okusa na prednje dvije trećine jezika mogu pomoći u lociranju lezije u facijalnom kanalu, ali su korisniji kao pokazatelj ozbiljnosti nego anatomske dijagnoze. Pokreti lica procjenjuju se inspekcijom odgovora na naredbe za zatvaranje očiju, podizanje obrva, mrštenje, pokazivanje zuba, pućenje usana i napinjanje mekih tkiva vrata. Za djecu koja ne mogu sarađivati, pokreti lica mogu se procijeniti promatranjem izgleda lica tokom smjeha ili plača. Pored navedenog potrebno je uraditi kompletan fizikalni i neurološki pregled djeteta naročito obratiti pažnju na funkciju ostalih kranijalnih nerava, vanjsko uho, parotidnu žlijezdu (slika 2).



Slika 2. Periferna pareza facijalnog nerva desno (Ljubaznošću porodice Čajlaković)

Dijagnoza

Dijagnoza se temelji na kliničkim dijagnostičkim kriterijima: difuzna zahvaćenost svih distalnih grana facijalnog živca, akutan početak sa progresijom, prisustvo prodroma, poput boli u uhu ili oštećenja sluha.

Dijagnozu započinjemo anamnezom, fizikalnim pregledom. Serološki testovi za lajmsku bolest preporučuju se za svu djecu s akutnim početkom paralize lica kada postoji mogućnost izlaganja. Druge dodatne pretrage, korisne su u identificiranju etiologije disfunkcije facijalnog nerva.

Slikovne pretrage slikovne pretrage su neophodne ako su fizički znakovi atipični, ako se sumnja na kroničnu upalu srednjeg uha, akutni mastoiditis, traumu temporalne kosti ili neoplazmu kao etiologiju, ako je progresija spora i dulja od tri tjedna, ili ako nije došlo do poboljšanja šest mjeseci. Inicijalna slikovna tehnika izbora za paralizirajućeg facijalnog živca je diskutabilna. Jedni autori preferiraju CT visoke rezolucije a drugi MRI studije (7).

Liječenje

PFN u djece je vođeno etiologijom i težinom kliničkog stanja (3). Provodi se kroz lokalnu njegu očiju, lokalni fizikalni tretman, medikamentozno i hirurško liječenje. Američka akademija za neurologiju, obzirom na utvrđenu dobrobit liječenja glukokortikoidima za odrasle sa PFN, preporučuje rano liječenje oralnim glukokortikoidima za svu djecu sa PFN (8). Poželjno je da liječenje počne unutar tri dana od pojave simptoma. Predloženi režim je prednizon 1-2 mg/kg dnevno (do 60 do 80 mg) tokom pet dana, nakon čega slijedi petodnevno smanjenje doze (9, 10). Kombinirana terapija oralnim glukokortikoidima uz valaciklovir (10 mg/kg po dozi tri puta dnevno, najviše 1000 mg po dozi) tokom jedne sedmice može neznatno smanjiti rizik od dugotrajnih posljedica. Ne postoji konsenzus u pogledu upotrebe antivirusnih lijekova u kombinaciji s glukokortikoidima za liječenje PFN kod djece.

Rano hirurško liječenje PFN u pedijatrijskoj populaciji nije sistemski proučavano.

Prognoza se temelji se na uzroku. Većina studija je otkrila da se u većini slučajeva pacijenti oporave s minimalnom, ako uopće postoji, disfunkcijom (9, 11, 12).

Pacijenti i metode

Retrospektivno prospektivnom studijom analizirali smo pacijente starosne dobi od 1 mjesec do 18 godina koji su u periodu od 1.10.2019. godine do 30.09.2022. godine hospitalizirani na Odjelu pedijatrije Kantonalne bolnice Zenica radi PFN. Svi pacijenti su uradili skrining na infekcije, pregled ORL, MFH, oftalmologa, fizijatra, neuropedijatra, slikovnu pretragu glave. Od 1.10.2021. godine uz navedeno ciljano je rađen i serološki skrining (TORHC, ELISA na Lyme, ELISA na EBV, ELISA na Varicele Zoster, ELISA na Sars Cov 2). Ovisno od navedenog uzroka planirano je uključivanje ciljane terapije. Za pacijente kod kojih nismo našli uzrok PFN planirali smo uključivanje oralnih glukokortikoida u dozi 1-2 mg/kg tjelesne težine najkasnije 72h nakon pojave prvih simptoma, a pacijenti koji su imali anamnestički i serološki potvrdu o skoro prebolovanoj HSV i Varicella Zoster infekciji uz glukokortikoide i aciklovir peroralno u dozi 5 mg/ metru kvadratnom tjelesne površine.

Podaci su skupljeni u program MS-Excel te statistički obrađivani upotrebom standardnih statističkih metoda deskriptivne statistike.

Rezultati

Radom je obuhvaćeno 17 pacijenata koji su u trogodišnjem periodu hospitalizirani na Odjelu pedijatrije Kantonalne bolnice Zenica radi PFN. Dob javljanja bolesti bila je od 21 mjesec do 17 godina i 10 mjeseci, prosječno 11 godina i 1 mjesec (median 12 godina i 5 mjeseci). Prva tri dana od pojave simptoma PFN na hospitalizaciju se javilo 63% pacijenata, u rasponu od 1 dan (41%) do 160 dana (6%). Ženski pol je bio zastupljeniji 70.59 % (muški 29.41%), sa prosječnom dobi javljanja 11 godina (dječaci 10 godina). Prosječna dužina hospitalizacije iznosila je 7 dana (47%), u rasponu 3 do 23 dana. U 70.59% slučajeva radilo se o lijevostranoj PFN (83% djevojčica i 40% dječaka). Desnostrana PFN je u ukupnom uzorku bila je rjeđa, ali se češće dijagnostifikovala kod dječaka (60%). Anamnestički podatak o prethodnoj ili tekućoj infekciji gornjih dišnih puteva imali smo kod 30% slučajeva, ista je potvrđena pregledom specijaliste ORL u 23 % pacijenata kao otitis media acuta. Slikovnom pretragom dodano je potvrđena infekcija gornjih dišnih puteva kod još 17% slučajeva koji su inicijalno imali uredan lokalni ORL nalaz. Podatak o traumi koja je predhodila PFN bio je u 12 % slučajeva, a o skoro prebolovanoj Covid infekciji smo kod jednog pacijenta (6%). Jedan pacijent je imao skoro prebolovanu enterovirozu (6%). Jedan pacijent je imao ranije dijagnostifikovanu bolest centralnog nervnog sistema-kongenitalni hidrocefalus i implantiran ventriku-

lo-peritonealni shunt. Svi ispitanici su imali mirne upalne parametre (CRP, KS, L), te uredne funkcije jetre i bubrega (mirne transaminaze, urea i kreatinin). Kod četvrtine pacijenata nađeno je kliconoštvo na *sterptococ*. Infekciju *Toxoplasmom*, *Rubellom*, nismo dokazali niti kod jednog pacijenta. Anamnestički podatak o ujedu krpelja smo našli kod 2 pacijenta, niti kod jednog nije dokazana aktivna infekcija *Lyme boreliose*. U 6% slučajeva (jedan pacijent) našli smo seropozitivan nalaz IgG antitijela *Lyme*, bez porasta u parnom serumu tokom kontrola. Aktivnu infekciju citomegalo virusom nismo dokazali niti kod jednog pacijenta a 29% ispitanika bilo je prokuženo na CMV. Akutnu infekciju ili reaktivaciju HSV našli smo u 6% slučajeva (1 pacijent), prokuženost na HSV nađena je u 50% slučajeva. Aktivna infekcija ili reaktivacija *Varicelle zoster* nađena je u 12% slučajeva. Skoro prebolovanu EBV dokazali smo kod jedne djevojčice (6%), aktivnu infekciju nismo dokazali niti u jednom slučaju. Svako dijete je imalo urađenu slikovnu pretragu glave (CT ili MRI). Njih 29% imalo je radiološku dijagnozu mastoiditisa, pansinusitisa ili otitis mediae, samo u 2 slučaja nalaz je korelirao sa lokalnim ORL nalazom. Simptomatsko liječenje je provedeno kod 35% ispitanika. Antibiotik široko spektra je ordiniran u 41% PFN kod kojih je nađena infekcija gornjih dišnih puteva, a nakon sprovedene terapije kod polovice slučajeva ordinirani su i peroralni glukokortikoidi. Kod 11% djece je provedena kombinirana terapija antivirusika i kortikosterida u trajanju od 10 dana. Vrsta medikamentoznog tretmana nije pokazala statističku značajnost niti uticaj na brzinu oporavka u poređenju sa djecom koja su bila na simptomatskom tretmanu, ali su na kraju svi imali potpuni oporavak. Svako dijete je praćeno od strane oftalmologa, fizijatra i neuropedijatra. Neki vid lokalne oftalmološke terapije provelo je 94% djece (vještačke suze, antibiotska mast, antibiotske kapi, vlažna komora). Niti jedno nije razvilo oftamološke komplikacije. Sva djeca su započela rani pasivni fizikalni tretman, te po završetku medikamentoznog liječenja provedeno je i stacionarno fizikalno liječenje. Prosječno vrijeme potrebno za potpuni oporavaka bilo je 36 dana, raspon od 7 dana do 4 mjeseca. Potpuni oporavak imao je 94% pacijenata. Nepotpuni oporavak je bio kod jedne pacijentice (6%), koja se kasno javila na hospitalizaciju (160 dana od pojave simptoma) i koja je imala znake *Mellkerson-Rosenthallov* sindroma (faciolabijalni edem). Samo kod jedne djevojčice smo imali ponavljaju PFN koja je oba puta imala potpuni oporavak. Hirurško liječenje nije provedeno niti kod jednog pacijenta.

Diskusija

Cilj rada je bio analizirati, uzroke, kliničke manifestacije, dijagnostičke procedure, tretman i oporavak kod

pedijatrijske populacije koja je imala PFN. Ova bolest pogađa sve dobne skupine ali se ipak češće viđa kod djece školskog uzrasta. Nismo našli značaj polne predominacije niti strane oduzetosti koja se spominje našem radu. U 42% slučajeva nismo našli uzrok PFN, slično je u radovima većine drugih autora (5, 13). Infekcije gornjih dišnih puteva, prvenstveno otitis media, te mastoiditis u našem radu su bili zastupljeni sa oko 30% slučajeva, dok su rezultati drugih autora oprečniji i kreću se od 0.16% (radi upotrebe antibiotika) (14), do 23% u radu Cooka i saradnika (6).

Prema istraživanjima Khina i saradnika (15), HSV infekcija dokazana ELISA metodom nađen je kod 79% djece oboljele od PFN, dok je u našem radu aktivna infekcija dokazana samo u 6% slučajeva, uz prokuženost od 50%. Aktivnu infekciju ili reinfekciju *Varicella Zoster* dokazali smo ELISA metodom u 12% slučajeva. Ista je u analizama u radu Furuta i saradnika (16) bila zastupljena u 37% slučajeva.

Lyme boreliosis u endemskim područjima zastupljena kao uzročni PFN i do 50% slučajeva, u našem radu nije potvrđen niti jedan slučaj aktivne bolesti. Drugi uzročnici (EBV, CMV, *Carc Cov 2*, *Toxoplasma*), nisu se pokazali kao značajni faktor nastanka PFN što je nađeno i u istraživanjima drugih autora (17, 18, 19, 20). Neoplazme, infekcije centralnog nervnog sistema nismo našli kao udružene fakore PFN. Samo jedan pacijent je imao komorbiditet kongenitalni hidrocefalus i implantaciju ventrikuloperitoneanog shanta, što je bila koincidencija i nije se mogla dovesti u međusobnu korelaciju. Iako se po većini autora slikovne pretrage preporučuju samo za atipične slučajeve (1, 21), u našoj ustanovi sva djeca su realizirala slikovnu pretragu. Nalaz iste nije bio u korelaciji sa lokalnim ORL nalazom u 17% slučajeva. I mišljenja smo da se dijagnoza mastoiditisa često previdi samo lokalnim pregledom. Liječenje PFN je etiološko. Lokalna oftalmološka terapija je sprovedena od svakog djeteta sa PFN, što je spriječilo ozbiljne komplikacije. Svako dijete je provelo pasivnu i aktivnu fizikalnu terapiju. Simptomatko liječenje je provedeno u 35% ispitanika, antibiotsko u 41% slučajeva. Kombinirano liječenje antibioticima i glukokortikoidima (17%) te antivirusicima i glukokortikoidima (11%) nije imalo stastističku značajnost na brzinu oporavka u odnosu na djecu koja su imala samo simptomatsko liječenje. Rezultat se razlikovalo od istraživanja Gagyor i saradnika (22), navedeno objašnjavamo našim malim uzorkom. Oporavak je bio potpun za većinu pacijenata (94%), uz slične rezultate i drugih studija (23). Prosječno vrijeme oporavka je 1 mjesec, (36 dana), uz raspon 7 dana do 4 mjeseca, dok su pacijenti u istraživanjima Boahene-a i saradnika oporav-

ljali u okviru 3 mjeseca. Samo jedna djevojčica je imala nepotpun oporavak. Bolest se manifestovala dubokom parezom facijalnog nerva kojoj je prethodila trauma lica u ranom djetinjstvu, i koja se na prvu hospitalizaciju javila 4 mjeseca od inicijalnih simptoma uz pridružene i druge znake, otok gornje usne i jezika, te dizartrijom i po opisu se uklapala u Melkerson-Rosenthalov sindrom.

Zaključak

Pareza facijalnog nerva je relativno česta kod djece školskog uzrasta, sa izvjesnom predominacijom kod

djevojčica. Češće zahvata lijevi facijalni nerv. Infekcije gornjih respiratornih puteva imaju značajnu ulogu u pojavi PFN, sistemke infekcije rijede su uzrok PFN. ORL pregled nije nužno u korelaciji sa MRI/CT nalazom, djeca ipak trebaju imati i slikovnu pretragu glave. Laboratorijska i serološka dijagnostika je od pomoći za adekvatan odabir etiološke terapije. Prva 72h sata od pojave PFN su bitna za traženje etiološke dijagnoze i započinjanje terapije. Prognoza bolesti je povoljna.

Reference

- Swartz JD, Harnsberger HR, Mukherji SK. The temporal bone. Contemporary diagnostic dilemmas. *Radiol Clin North Am* 1998; 36:819.
- Wilson-Pauwels L, Akesson E, Stewart P. Cranial nerves: Anatomy and clinical comments, BC Decker, Philadelphia 1988. p.81.
- Shargorodsky J, Lin HW, Gopen Q. Facial nerve palsy in the pediatric population. *Clin Pediatr (Phila)* 2010; 49:411.
- Karalok ZS, Taskin BD, Ozturk Z, et al. Childhood peripheral facial palsy. *Childs Nerv Syst* 2018; 34:911.
- Jackson CG, von Doersten PG. The facial nerve. Current trends in diagnosis, treatment, and rehabilitation. *Med Clin North Am* 1999; 83:179.
- Cook SP, Macartney KK, Rose CD et al. Lyme disease and seventh nerve paralysis in children. *Am J Otolaryngol* 1997; 18:320.
- Papan C, Kremp L, Weiß C et al. Infectious causes of peripheral facial nerve palsy in children-a retrospective cohort study with long-term follow-up. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38:2177.
- Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007; 69:91.
- Gronseth GS, Paduga R, American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: steroids and antivirals for Bell palsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012; 79:2209.
- Karatoprak E, Yilmaz S. Prognostic Factors Associated With Recovery in Children With Bell's Palsy. *J Child Neurol* 2019; 34:891.
- Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002; :4.
- Chen WX, Wong V. Prognosis of Bell's palsy in children-analysis of 29 cases. *Brain Dev* 2005; 27:504.
- James DG. All that palsies is not Bell's. *J R Soc Med* 1996; 89:184.
- Pollack R, Brown L. Facial paralysis in otitis media. In: Disorders of the facial nerve: Anatomy, diagnosis, and management, Graham M, House W (Eds), Raven Press, 1982. p.221.
- Khine H, Mayers M, Avner JR et al. Association between herpes simplex virus-1 infection and idiopathic unilateral facial paralysis in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:468.
- Furuta Y, Ohtani F, Aizawa H et al. Varicella-zoster virus reactivation is an important cause of acute peripheral facial paralysis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:97.
- Roob G, Fazekas F, Hartung HP. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. *Eur Neurol* 1999; 41:3.
- Morgan M, Nathwani D. Facial palsy and infection: the unfolding story. *Clin Infect Dis* 1992; 14:263.
- Papan C, Keeren K, Schrotten H, Tenenbaum T. Peripheral Facial Nerve Palsy in Children With Enterovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39:e326.
- Bitsori M, Galanakis E, Papadakis CE, Sbyrakakis S. Facial nerve palsy associated with Rickettsia conorii infection. *Arch Dis Child* 2001; 85:54.
- Kuo MJ, Drago PC, Proops DW, Chavda SV. Early diagnosis and treatment of Ramsay Hunt syndrome: the role of magnetic resonance imaging. *J Laryngol Otol* 1995; 109:777.
- Gagyor I, Madhok VB, Daly F, Sullivan F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9:CD001869.
- Boahene KD, Farrag TY, Ishii L, Byrne PJ. Minimally invasive temporalis tendon transposition. *Arch Facial Plast Surg* 2011; 13:8.

PRIMJENA ELEMENTARNOG ŽELJEZA U PEDIJATRIJI S CILJEM LJEČENJA ANEMIJE I ŠUMA NA SRCU

Acc. Prof.dr. sci.med.dr Senka Mesihović Dinarević

Teme:

- Šum na srcu, Studija
- Anemije
- Preparati Željeza

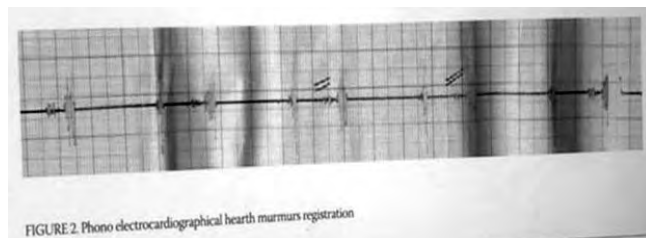
Dinarević et al: **Heart Murmur and Anaemia in the Pediatric Population** BOSNIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES 2005; 5 (3): 39-45

- **Innocent heart murmurs** are hearth murmurs that occur in patients with a normal heart structure.
- They do not represent a disease of the heart and vascular system, and should not be treated as such.
- **Iron-deficiency anaemia** often causes, along with other symptoms, **systolic heart murmurs and tachycardia**.
- It appears in children of all ages representing a **most common haematological paediatric disease**.
- **The aim of the study** is to establish the influence of iron-deficiency anaemia on genesis of innocent murmurs and to compare auscultatory and EFCG findings in patients with anaemia and heart murmurs **before and after iron therapy**.
- The study includes **120 patients with innocent heart murmurs** that have been auscultated at Cardio-rheumatic outpatient department of Pediatric Clinic of the Clinical Center of the University of Sarajevo, during the period from 1/1/2004 to 31/12/2004.
- Further diagnostic procedure, i.e. laboratory tests, **diagnosed iron-deficiency anaemia in 30/120 patients**.
- **22/30** patients had systolic murmur **I/II** intensity of Levin scale;
- **8/30** patients had **II/VI** systolic murmurs of intensity by Levin.
- The highest number of examinees had **0-1years of age**, and in this group the number of **boys** was higher than the number of girls (**M: F = 12:4**).

During the auscultatory and phono-ECG examinations of murmurs,

- **6 patients** had haemoglobin values less than 95 g/l, which corresponds to an **average and severe** type of anaemia.
- **24 patients** had haemoglobin values between 95 and 110 g/l, which corresponds to **benign** type of anaemia.

Dinarević et al: **Heart Murmur and Anaemia in the Pediatric Population** BOSNIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES 2005; 5 (3): 39-45



All patients were treated with iron medicaments

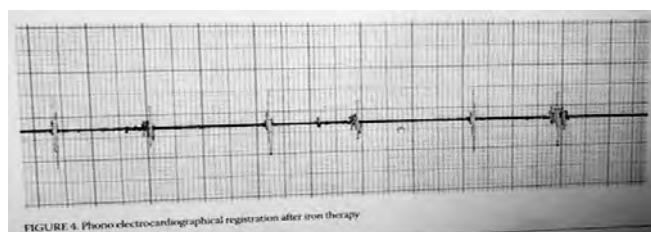
After three months, clinical and laboratory re-evaluation was performed and it has demonstrated that after iron therapy

- **24 patients** had level of a haemoglobin Hb >110 g/l
- **6 patients** had haemoglobin levels between 95 and 110 g/l.
- **By auscultatory and phono-ECG examinations**, murmurs of a level of intensity **I/II** were registered in only **one child**, while in the other **29 patients** there were **not any registered heart murmurs**.
- Diagnosis of anaemia in the paediatric population group **delays definitive diagnosis of heart mur-**

murs. Innocent murmurs in children with sideropenic anaemia occur as **its consequence**.

- **After adequately conducted iron therapy**, i.e. cured anaemia, heart murmurs were not auscultated.

Dinarević et al: **Heart Murmur and Anaemia in the Pediatric Population** BOSNIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES 2005; 5 (3): 39-45



The term “**innocent heart murmur**” is the most appropriate term that can be understood by both child and parent. All functional murmurs appear in the **conditions with high volume output**, such as

- high temperature,
- **anaemia**, and
- excitement or during
- exercise.
- They are recognised by **different acoustic and clinical features** and **can be distinguished** from organic heart murmurs, which are caused by different heart and blood vessels illnesses.
- **Patients with innocent murmurs** do not have other clinical, x-ray or electrocardiographic abnormalities. They are shorter, lasts less than 1/2 systole, they contain vibratory (musical) component and are not transmittable. Innocent heart murmurs vary in respiration, they disappear during inspiration and they change in quality depending of the body position.
- **The clinical importance of innocent heart murmurs** lies in the fact that **when unrecognised and wrongly interpreted**, heart murmurs can **unnecessarily trigger off a complicated and long diagnostic procedure** that can put both parents and children in a **state of fear from heart disease**.
- **Iron-deficiency anaemia** often causes with other symptoms, **systolic heart murmurs and tahicardia** that are consequent of accelerated circulation and/or reduced blood viscosity.
- Other cardiological repercussions of iron-deficiency anaemia are accentuated I HS on ictus, frequent and soft hearth rates. Iron-deficiency anaemia appears **at children of all ages** and represents a **most common haematological paediatric disease**.

Dinarević et al: **Heart Murmur and Anaemia in the Pediatric Population** BOSNIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES 2005; 5 (3): 39-45

According to the World Health Organisation (WHO), a child has anaemia if it is concentration of haemoglobin (Hb) is:

- Hb<110 g/L for children in the age between 0-1, except for children between 3rd and 6th month when anaemia is diagnosed if Hb<105 g/L
- Hb<110 g/L for children between the ages 2-5
- Hb<120 g/L for children between the ages 6-12
- Hb 130-135 g /L, ages above 12 years depending is child male or female.

The most frequent cause of iron deficiency in childhood is:

- a lack of iron depots in **preterm newborns**,
- lowbody mass in **newborn infants**, **low iron supplies in food**,
- feeding mostly with **cow milk and flowery food**,
- **lack of meat in food**, intensive **haematopoiesis** in the period between **6th and 9th** month of life, that continues on “physiological anaemia“ when iron supplies in the body is reduced,
- **difficultties in iron absorption**,
- **iron loss** due to intestinal haemorrhages, frequent infections,
- using **fresh cow milk** in the **first months of life** may cause **occult intestinal haemorrhages and iron deficiencies**.

Dinarević et al: **Heart Murmur and Anaemia in the Pediatric Population** BOSNIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES 2005; 5 (3): 39-45

Conclusions

- **Heart murmur in the paediatric population** require **detailed evaluation** of the history and physical/auscultatory findings having in mind the hemodynamic status of the patients at the moment of examination.
- It is necessary to obtain **an expert opinion from a paediatrician – cardiologist** on the cardiac status of the patient with functional (innocent) murmurs, which comforts **parents, the child and the physician** who sent the patient for re-evaluation as well as avoiding additional diagnostic tests
- Diagnosis of anaemia in the paediatric population group delays definitive diagnosis of heart murmurs.

- Innocent murmurs in children with sideropenic anaemia occur as its consequence.
- After adequately conducted iron therapy, i.e. cured anaemia, heart murmurs were not detected.

Dinarević et al: **Heart Murmur and Anaemia in the Pediatric Population** BOSNIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES 2005; 5 (3): 39-45

ANEMIJE

- Anemije su **najčešći poremećaj krvnih loza** i jedno od **najčešćih patoloških stanja** općenito. Anemije je najbolje definisati kao **smanjenje volumena eritrocita ili koncentracije hemoglobina ispod vrijednosti koje se nalaze kod zdrave djece ovisno o njihovoj dobi.**
- **Smanjena koncentracija hemoglobina** onemogućava prenošenje adekvatne količine kisemonika putem krvi, tkivima.
- Organizam se **nastoji adaptirati** na postojeće stanje bržim radom srca, porastom minutnog volumena srca, preraspodjelom krvi u vitalne organe, ubrzanim disanjem.
- **Dugotrajna anemija iscrpljuje kardiovaskularne rezerve** i dolazi do **dilatacije srca, perifernih edema, zastoja u plućima i drugih simptoma zatajivanja cirkulatornog sistema.**
- **Klinički znaci anemije** javljaju se kada **koncentracija Hb padne ispod 70 – 80 g/l**, a obično se manifestuje **bljedilom kože i vidljivih sluznica**, javlja se **brže zamaranje, malaksalost, šum na srcu, kardiomegalija i znaci srčane dekompenzacije kod teških formi anemija.**

Klasifikacija anemija

Anemije se mogu klasificirati prema **etiološkim i patofiziološkim mehanizmima** ili prema **morfologiji eritrocita.**

Na temelju **patofizioloških mehanizama** anemije se mogu podijeliti u **tri** velike skupine:

- Anemije zbog nedovoljnog stvaranja eritrocita ili hemoglobina.
- Anemije zbog pojačane razgradnje eritrocita (hemolitičke anemije).
- Anemije usljed gubitka krvi kod akutnog ili hroničnog krvarenja.

Prema **prosječnom volumenu eritrocita** (MCV-engl. mean cell volume) u femtolitrima, razlikujemo:

- mikrocitne anemije (MCV < 70 fL),
- makrocitne anemije (MCV > 100 fL),
- normocitne anemije (MCV između 70 – 100 fL).

Pri tome je značajna prosječna količina hemoglobina u eritrocitima (MCH engl. mean cell hemoglobin) i prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitima (MCHC engl. mean cell hemoglobin concentration).

- Anemija koja nastaje kao posljedica nedostatka željeza najčešći je oblik nedostatka mikronutrijenata.
- Anemija je ujedno najčešća bolest krvi u dojenačko doba i u djetinjstvu.
- Djeca u dobi od 1 do 3 godine rizična su skupina za ovaj oblik anemije s obzirom, da se u ovom životnom periodu naglo povećava razina hemoglobina i ukupna zaliha željeza.

Parametar	Spol	Dob	Referentni interval
Eritrociti	muški, ženski	1 - 14 d.	3,90 - 5,50
	muški, ženski	15 - 30 d.	3,00 - 5,00
	muški, ženski	1 - 2 mj.	2,90 - 4,10
	muški, ženski	3 - 5 mj.	3,50 - 4,80
	muški, ženski	6mj. - 7 g.	4,00 - 5,00
	muški	8 - 12 g.	4,34 - 5,47
	muški	13 - 19 g.	4,43 - 5,88
	muški	≥20 g.	4,34 - 5,72
	ženski	8 - 19 g.	4,07 - 5,42
	ženski	≥20 g.	3,86 - 5,08
Hemoglobin	muški, ženski	1 - 14 d.	136 - 199
	muški, ženski	15 - 30 d.	109 - 169
	muški, ženski	1 - 2 mj.	90 - 144
	muški, ženski	3 - 5 mj.	100 - 137
	muški, ženski	6mj. - 7 g.	109 - 138
	muški	8 - 12 g.	121 - 145
	muški	13 - 19 g.	129 - 166
	muški	≥20 g.	138 - 175
	ženski	8 - 19 g.	118 - 149
	ženski	≥20 g.	119 - 157
Hematokrit	muški, ženski	1 - 14 d.	0,391 - 0,585
	muški, ženski	15 - 30 d.	0,320 - 0,503
	muški, ženski	1 - 2 mj.	0,263 - 0,371
	muški, ženski	3 - 5 mj.	0,288 - 0,390
	muški, ženski	6mj. - 7 g.	0,320 - 0,404
	muški	8 - 12 g.	0,366 - 0,452
	muški	13 - 19 g.	0,390 - 0,487
	muški	≥20 g.	0,415 - 0,530
	ženski	8 - 19 g.	0,354 - 0,450
	ženski	≥20 g.	0,356 - 0,470

- Zbog posebnih potreba za željezom, žene u svom reproduktivnom razdoblju, trudnice, djeca, osobe iznad 55 godina, vegetarijanci smatraju se kritičnim skupinama, odnosno skupinama koje su posebno osjetljive na deficit željeza i anemiju koju taj deficit uzrokuje.

Željezo je hemijski element ključan za pravilan rad ljudskog organizma.

Osnovni je dio mnogih proteina koji ne mogu pravilno raditi bez njega, a to su najčešće oni koji vežu kisik:

- hemoglobin
- mioglobin

Željezo je element u tragovima.

- Kao esencijalni element sastavni je dio hemoglobina, te sudjeluje u transportu kisika
- Ulazi u sastav respiratornih i drugih enzima.
- Učestvuje u rastu i diobi stanica te u mnogim drugim biohemijskim procesima.
- Željezo se u organizmu taloži u vrlo malim količinama, no upravo su te male zalihe vrlo važne.
- Kada se pokaže potreba za željezom – primjer u razdoblju rasta i razvoja, tokom trudnoće, ili kod gubitka menstrualne krvi – željezo se troši iz zaliha. Tek kada dođe vrijeme da se zalihe ponovo napune, apsorpcija se pojača, organizam, ukoliko su prehrambeni izvori adekvatni, nadomješta izgubljene zalihe. Ukoliko izvori željeza nisu adekvatni dolazi do nedostatka željeza i anemije koja je rezultat tog nedostatka.

ANEMIJA

Posljedica nedostatnog unosa željeza može biti:

- smanjenje produkcije crvenih krvnih zrnaca te zastoje u kognitivnom razvoju. Poznato je da deficit željeza i anemija uzrokovana deficitom željeza narušavaju tjelesne aktivnosti, uzrokujući umor i letargiju, smanjuju radne sposobnosti, usporavaju metaboličke procese, smanjuju rezistenciju na različite infekcije.
- Najčešći uzrok deficita željeza u prvom redu je neadekvatna prehrana, zatim prekomjeran gubitak krvi, nemogućnost produkcije hemoglobina, prisutnost različitih inhibitora apsorpcije željeza (fosfati, fitati), nedostatak želučane kiseline potrebne za oslobađanje željeza za apsorpciju, itd.

Manjak željeza/Sideropenija

Do smanjene količine ukupnog željeza u organizmu može doći zbog sljedećih razloga:

- hroničnog krvarenja
- nedovoljnog unosa željeza putem hrane, osobito u dojenčadi i djece
- poremećaja u apsorpciji željeza iz probavnog sistema
- pojačanog razaranja eritrocita (hemolize) kao posljedica drugih bolesti
- U **žena generativne dobi** pojačano krvarenje tokom menstrualnog ciklusa je najčešći uzrok sideropenije, dok je u muškaraca, te žena u postmenopauzi uzrok sideropenije najčešće krvarenje iz probavnog trakta.
- Ugrožena skupina svakako su **trudnice i dojilje**: prosječno se u trudnoći 900 mg željeza prenese u fetus i posteljicu, dok se dojenjem gubi i do 30 mg mjesečno.

Optimalan izvor elementarnog željeza!

Ferrosal oralna suspenzija

Ferrosal Junior

- **Ferrosal junior je namijenjen za novorođenčad (uključujući i prijevremeno rođenu djecu), dojenčad i djecu do 12 godina**
- **Ferrosal oralna suspenzija 100 ml je namijenjen za djecu od 12 godine, odrasle, trudnice i dojilje**



- Ferrosal suspenzija sadrži **karbonilno željezo** (elementarna forma sa najvećom koncentracijom željeza)
- Ferrosal u suspenziji je **u anionskom obliku** koje se tek u kontaktu sa **HCl** iz želuca **konvertuje** iz karbonilnog u **fero jonski oblik Fe⁺⁺** koja se kao takva **lako apsorbira u krv kroz enterocite GIT-a (na tašte)**.
- **Zbog ovisnosti o HCl-u manje je toksično i bolje podnošljivo** u odnosu na ferične forme koje zahtijevaju prisustvo visokih koncentracija kiselina (C vitamin) i imaju slabu apsorpciju koja se dešava tek na nivou tankog crijeva.
- Dijabetičara jer u svom sastavu ne sadrži šećer i zaslađivače
- Ne sadrži konzervanse, boje
- Aroma limuna Ferrosal oralna suspenzija 100 ml je prirodnog karaktera
- Ne izaziva diskoloraciju zuba i GIT tegobe
- Za novorođenčad, djecu, trudnice i odrasle kod kojeg je primijećen deficit Fe ili anemija nastala usljed različitih etioloških faktora
- Koristiti do optimizacije serumskih vrijednosti Fe, nastaviti koristiti 3-6 mjeseci radi punjenja depoa
- Ne smije se kombinovati sa parentralnim preparatima niti koristiti parenteralno, kod pacijenata na ponavljanim transfuzijama krvi niti dijaliznim pacijentima.

Farmaceutski oblici dostupni na tržištu i udio željeza u njima

Drug	Elemental Iron
Ferric pyrophosphate	120 mg/g
Ferrous gluconate	120 mg/g
Ferrous sulfate	200 mg/g
Ferrous sulfate, dried	300 mg/g
Ferrous fumarate	330 mg/g
Ferrous carbonate, anhydrous	480 mg/g
Carbonyl iron	1000 mg/g

KARAKTERISTIKE PREPARATA:

- Visok udio željeza 98%
- Visoka bioraspoloživost 69%
- Niskomolarno željezo zahtijeva manje doze sa visokim terapijskim efektom
- Sigurnost i efikasnost 30-150 x veća
- Minimalni neželjeni efekti (opstipacija, abdominalna bol, crna stolica, diskoloracija zuba, metalni ukus u ustima)
- Mikročestice 7-10 mikrona omogućava apsorpciju unutar 45 min

Ferrosal oralna suspenzija i Ferrosal Junior se može primjenjivati kod:

- intolerancije na gluten i laktozu jer ne sadrži primjese ovih alergena u svom sastavu.

Reference:

1. Dinarević et al: Heart Murmur and Anaemia in the Pediatric Population
2. BOSNIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES 2005; 5 (3): 39-45
3. Kaan Kavaklı, Deniz Yılmaz, Bilin Çetinkaya, Can Balkan, Eser Yıldırım Sözmén & Ferhan Girgin Sağın Journal Pediatric Hematology and Oncology, p: 403-410 Vol 21, 2004 - Issue 5
4. Ricardo Ortiz, Jorge Eduardo Toblli, Juan Diego Romero, Beatriz Monterrosa, Cristina Frer Journal The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine p: 1347-1352 Volume 24, 2011 - Issue 11

Doziranje

- 0-6 mjeseci: 0,6 ml jednom dnevno
- 7 mjeseci-3 godine: 1,0 ml jednom dnevno
- 4-6 godina: 0,7 ml dva puta dnevno
- 7-11 godina: 1,0 ml dva puta dnevno



- Djeca ≥ 12 godina i odrasli 0,7 mL dva puta dnevno
- Trudnice 1,5 mL jednom dnevno



Stručni članak

DIABETES MELLITUS TIP 1 –TERAPIJA INZULINSKOM PUMPOM

Diabetes mellitus tip 1

Aida Avdić, Emina Karčić-Muračević, Sibila Tabaković, Edina Drpljanin

Sažetak

Diabetes mellitus tip 1 je hronična metabolička bolest uzrokovana uništenjem beta ćelija Langerhansovih otočića gušterače što uzrokuje apsolutni nedostatak inzulina i gubitak kontrole nad razinom glukoze u krvi. Javlja se kod genetski predisponirane djece u kombinaciji s djelovanjem faktora okoline. Postepenim, autoagresivnim, selektivnim oštećenjem beta ćelija gušterače smanjuje se vlastita produkcija inzulina. Rezultat toga je potreba za nadomjesnom terapijom inzulinom bilo primjenom inzulina u obliku injekcija ili imitirajući rad gušterače inzulinskom pumpom. Inzulinska pumpa je medicinski uređaj koji omogućava kontinuiranu isporuku inzulina u potkožno tkivo kroz 24 sata. Pumpa koristi samo ultrakratkodjelujuće inzulinske analoge, kako za bazalnu potrebu za inzulinom, tako i za boluse inzulina pred obroke. Tokom 24 sata pumpa isporučuje unaprijed programiranu bazalnu dozu inzulina ovisno o potrebama pacijenta, a pred obroke prema izračunu ugljikohidratnog kalkulatora isporučuje potrebnu bolus dozu. Prva inzulinska pumpa u svijetu je konstruisana tokom 1960-ih godina. U našoj zemlji prve inzulinske pumpe su plasirane 2005 godine, a na Odjelu pedijatrije Kantonalne bolnice Zenica 2019 godine. Do danas je plasirano 40 pumpi i to kod 25 djevojčica (63%) i 15 dječaka (37%) sa najvećim brojem pacijenata u dobnoj skupini 10-15 godina kod oba spola. Iako je kod pacijenata postignuta bolja regulacija bolesti, pandemija Covid 19 je dovela do slabije kontrole pacijenata i porasta vrijednosti HbA1c. Prednosti liječenja inzulinskom pumpom nad višekratnim dnevnim supkutanim injekcijama inzulina su višestruke. Ogledaju se u boljoj metaboličkoj regulaciji, manjoj učestalosti hipoglikemija, manjim dnevnim oscilacijama glukoze, manjoj potrebi za inzulinom te poboljšanju kvalitete života.

Ključne riječi: inzulin, pumpa, regulacija, gušterača

Autor za korespondenciju:

Aida Avdić

Odjel pedijatrije

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina

Broj 032/447 341

E-mail: avdicaidaaa@gmail.com

Uvod

Diabetes mellitus tip 1 je hronična metabolička bolest uzrokovana uništenjem beta ćelija Langerhansovih otočića gušterače što uzrokuje apsolutni nedostatak inzulina i gubitak kontrole nad razinom glukoze u krvi. Javlja se kod genetski predisponirane djece u kombinaciji sa djelovanjem faktora okoline. Postepenim, autoagresivnim, selektivnim oštećenjem beta ćelija gušterače smanjuje se vlastita produkcija inzulina. U patogenezu autoimunog razaranja β ćelija uključen je niz složenih i nejasnih interakcija između gena odgovornih za sklonost dijabetesu a to su HLA DR3 i DR 4 unutar MHC (major histocompatibility complex), autoantigeni IAA (insulin associated antibodies) koji su odgovorni za produkciju inzulina i okolišni faktori poput infekcije, stresa, lijekova koji djeluju kao okidači za pojavu bolesti (1,2). Razaranje napreduje mjesecima i godinama ispod praga kliničke pojavnosti, sve dok se masa β ćelija toliko ne smanji da razine inzulina postaju nedovoljne za nadzor glikemije. DM tipa 1 većinom nastaje u djetinjstvu ili u adolescenciji, prije 30. godine, ali se zna javiti i u odraslih (kasni autoimuni dijabetes zrele dobi). Tip 1 čini manje 10% svih slučajeva DM. Klasičnu kliničku sliku bolesti čini polifagija, polidipsija, poliurija i gubitak tjelesne mase što su izravne posljedice smanjene mogućnosti sinteze i izlučivanja inzulina nakon uzimanja hrane, a vrlo često je prva manifestacija bolesti ketoacidoza (3). Liječenje podrazumijeva aplikaciju inzulina kao nadomjesne terapije kako bi se preveniralo variranje glikemije, hipoglikemija i hiperglikemija kao aktune komplikacije, ali i dugoročnu prevenciju hroničnih komplikacija, odnosno oštećenje krvnih sudova i nerava. Inzulin se aplicira putem pena kao multiple dnevne doze ili putem inzulinske pumpe koja imitira rad pankreasa pa se često naziva „vještački pankreas“ (4).

Terapija inzulinskom pumpom

Inzulinska pumpa predstavlja vrh terapijskih mogućnosti u liječenju dijabetesa. To je uređaj koji kontinuirano isporučuje male doze ultra kratkodjelujućeg inzulina pod kožu, na dva načina, kao bazal koji pokriva osnovni bazalni metabolizam i bolus koji pokriva trenutne potrebe za dodatnim inzulinom (4-6). Prvu inzulinsku pumpu u svijetu konstruirao je dr Arnold Kadish tokom ranih 1960 ih godina (5). Pumpa je bila veličine i težine „vojničkog ruksaka“ te je upravo zbog nepraktičnosti primjene ostala nezapažena. Tek 1974 godine svijetu

predstavljena prva kompjuterski kontrolirana inzulinska pumpa te se u daljem toku radilo na usavršavanju dizajna i izgleda pumpe tako da danas izgledom podsjeća na sofisticirani pametni telefon.

Indikacije za aplikaciju pumpe su prije svega loša kontrola bolesti, česte ketoacidoze, česte noćne hipoglikemija, „fenomen zore“ (visoke vrijednosti glikemije u zoru), rana pojava hroničnih komplikacija, udružene bolesti (poput celijakije i tireoiditisa) te specijalne indikacije koje se odnose na dob pa su to dojenčad i adolescenti ili osobe sa invaliditetom (6,7). Vrlo značajna je motivacija i psihološka spremnost za ovaj vid terapije te svakako adekvatna edukacija. Brojne su prednosti ovog vida liječenja u odnosu na multiple dnevne doze inzulina. Obzirom da pumpa imitira rad pankreasa osigurava kontinuiranu isporuku inzulina i samim time bolju prilagodbu metaboličkim potrebama. Pomoću inzulinske pumpe postiže se uravnoteženija apsorpcija inzulina i bolja regulacija bolesti te bolja vrijednost HbA1c, kasniji nastup hroničnih komplikacija i manji broj uboda. Studija koja je provedena u Južnoj Karolini, SAD, kod pedijatrijskih pacijenata na terapiji inzulinskom pumpom dokazuje smanjenje vrijednosti HbA1c, bolju regulaciju glikemija te manji rizik od pojave noćnih hipoglikemija u odnosu na pacijente koji su u terapiji imali višestruke dnevne doze inzulina (8-10).

Inzulinski set se mijenja svaki treći dan što je 125 uboda godišnje u odnosu na višestruke dnevne doze inzulina što je oko 1800 uboda. Pumpa osigurava komfornije i jednostavnije liječenje koje pacijentu poboljšava kvalitet života. S druge strane postoji rizik od brzog razvoja ketoacidoze i hipoglikemije ukoliko se neadekvatno kalkuliraju obroci i aplicira se neadekvatna doza inzulina (6).

Inzulinsku pumpu pokreće baterija (alkalna, 1 AAA) koja može trajati oko dvije sedmice i sistem koji se programira za svakog pacijenta individualno. Pumpa posjeduje dva spremnika, jedan za bateriju, drugi za rezervoar sa inzulinom. Prilikom programiranja i apliciranja pumpe ukupna dnevna doza inzulina (UDDI) koja zavisi od potreba pacijenta se umanjuje za 10-20% ovisno od frekvence pojave hipoglikemija, te se potom dijeli na dva dijela (11). Idealno bi bilo da bazal čini manje od 50% UDDI, a ostatak bolus. Bazalne vrijednosti se unaprijed programiraju na način da se rasporedne kroz 24 sata kao jedinice inzulina na sat vremena u odnosu na potrebe pacijenta te se isporuka inzulina odvija kontinuirano. Vrijednosti se mogu mijenjati u odnosu na promjenu tjelesne težine, promjenu vremenske

zone, bolest, menstrualni ciklus ili fizičku aktivnost. S druge strane bolusne doze pokrivaju potrebe za dodatnim inzulinom, a to se odnosi na obroke i korekciju povišene vrijednosti glikemije. Centralnu ulogu za bolus u pumpi ima BolusWizard koji uz unaprijed zadate vrijednosti (odnos ugljikohidrata, senzitivnost inzulina, ciljane vrijednosti glikemije) i trenutnu vrijednost glikemije i broj grama ugljikohidrata kalkulara količinu inzulina koja je potreban da se glikemija održi unutar ciljanih vrijednosti (5,8). Bolus doza može da se isporuči odmah ili odgođeno kroz određeno vrijeme što zavisi od obroka. Ukoliko su u obroku više zastupljene masnoće potrebna je isporuka inzulina kroz duži period kako bismo izbjegli hiperglikemiju koju uzrokuju obzirom na metabolizam masti, odnosno dužu apsorciju.

Infuzijski set se mijenja svaki drugi do treći dan. Stabilnost, a samim time i aktivnost inzulina, na temperaturi tijela se mijenja te je izmjena seta neophodna bez obzira na potrošnju inzulina. Rezervoar, čija je zapremina 3 ml, se puni ultrakratkodjelujućim inzulinom, vrši se prošpricavanje seta radi odstranjivanja mjehurića zraka iz sistema te se potom pristupa aplikaciji kanile na tijelo (5). Mjesta aplikacije su trbuh, glutealna regija, natkoljenice ili nadlaktice. Aplikacija je minimalno bolan proces i radi se pomoću sertera na isti način na koji se apliciraju kontinuirani mjerači šećera. Veličina kanile zavisi od uzrasta djeteta i uhranjenosti, a postoje od 6 i 9 mm na našem tržištu. Preporučeno da u toku dana dijete bude odvojeno od pumpe najduže dva sata u slučaju tuširanja ili neke aktivnosti koja može dovesti do oštećenja pumpe. Suspendovanje podrazumijeva zaustavljanje rada pumpe i isporuke inzulina i ta opcija se koristi u incidentnim situacijama. Kontraindicirano je

da se sa pumpom rade radiološke pretrage (RTG, MRI, CT) zbog moguće neželjene isporuke inzulina.

ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) Guidelines za 2022 godinu preporučuje upotrebu inzulinske pumpe za liječenje DM tip 1 i ukazuje na prednosti iste u odnosu na upotrebu inzulina u multiplim dnevnim dozama (12).

Zaključak / Naša iskustva

U našoj ustanovi prve inzulinske pumpe su aplicirane 2019 godine. Do sada je postavljeno 40 pumpi to kod 25 djevojčica (63%) i 15 dječaka (37%) sa najvećim brojem pacijenata u dobnoj skupini 10-15 godina kod oba spola. Najmlađi pacijent je djevojčica u dobi od 6 godina, a najstariji su bili punoljetni. Pandemija Covid 19 je u određenoj mjeri dovela do slabije kontrole pacijenata i porasta vrijednosti HbA1c kod jednog broja pacijenata, ali je infekcija također bila okidač za otkrivanje novih pacijenata oboljelih od dijabetesa. S druge strane, veliki broj je postigao bolju kontrolu bolesti i ciljane vrijednosti glikemije tokom više od 90% vremena u toku dana. Generalno, pacijenti su zadovoljniji ovim vidom liječenja jer im olakšava svakodnevne aktivnosti.

Inzulinske pumpe postaju sve više zastupljene kao način liječenja dijabetesa, u svijetu pa i našem regionu. Sve je više studija koje dokazuju prednosti ove terapije. Naša dosadašnja iskustva su pozitivna i nadamo se da će u budućnosti rasti trend upotrebe pumpe kako bismo što bolje regulirali bolest i omogućili našim pacijentima kvalitetniji način života.

Reference

1. Khalil I, d'Auriol L, Gobet M, Morin L, Lepage V, Deschamps I, Park MS, Degos L, Galibert F, Hors J. A combination of HLA-DQ beta Asp57-negative and HLA DQ alpha Arg52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation* 1990; 85:1315 (10.1172/JCI114569).
2. Van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev* 2011; 91:79–118.
3. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014; 133:e938–45.
4. Keen H, Pickup J: Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. *Diabetes Care* 2002; 25:593–8.
5. Fernandez MP, Marcus AO: Insulin pump therapy: acceptable alternative to injection therapy. *Postgrad Med* 1996; 99:125–32, 141–144.
6. Bode BW, Davidson PC, Fredrickson LP, Gross TM, Sabbah HT: Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (Suppl. 1):S14–S20.
7. Scheiner G, Sobel RJ, Smith DE, Pick AJ, Kruger D, King J, Green K: Insulin pump therapy: guidelines for successful outcomes. *Diabetes Educ* 2009; 35 (Suppl. 1):29S–41S.

8. Rubin RR, Peyrot M: Patient-reported outcomes and diabetes technology: a systemic review of literature. *Pediatric Endocrinol Rev* 2010; 7 (Suppl. 5):405–12.
9. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157:336–47.
10. Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 143(6):796-801.
11. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F European Society for Paediatric Endocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1653–62.
12. Sundberg F, de Beaufort C, Krogvold L, Patton S, Piloya T, Smart C, Van Name M, Weissberg-Benchell J, Silva J, diMeglio LA. Managing Diabetes In Preschoolers, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022.

Originalni članak

EPIDEMIOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE KONGENITALNE CMV INFEKCIJE U ZE-DO KANTONU

CMV infekcija

Orhana Grahić Mujčinović, Vahdeta Prasko, Alma Bolić, Elma Smajlović

Sažetak

Uvod Citomegalovirusna (CMV) infekcija je jedna od najčešćih kongenitalno stečenih infekcija u savremenom svijetu. Prema studijama incidenca u razvijenim zemljama kreće se od 0,2-2%, u prosjeku oko 0,65%. Otprilike polovina novorođenčadi sa ovom infekcijom može imati ozbiljne poteškoće u neurološkom razvoju, a četvrtina signifikantno oštećenje sluha. Većina djece koja će imati dugoročne sekvele se klinički može uočiti već na rođenju, ali to ne mora biti pravilo. Djeca sa kongenitalnom CMV infekcijom kod nas još uvijek u najvećem broju slučajeva ostaju nedijagnosticirana ili se dijagnosticiraju kasno.

Cilj Prikazati epidemiološka i klinička obilježja djece sa kongenitalnom CMV infekcijom u Zeničko-Dobojskom kantonu.

Materijal i metode Retrospektivna analiza kliničkih i laboratorijskih karakteristika kongenitalne CMV infekcije kod pacijenata hospitaliziranih u regionalnom medicinskom centru u periodu od januara 2019 do oktobra 2022. godine.

Rezultati Tokom navedenog perioda zbog sumnje na kongenitalnu CMV infekciju ukupno testirano 27 novorođenčadi, infekcija potvrđena PCR metodom kod 22,22% pacijenata (6/27). Incidenca za 2021 godinu iznosi 1,89 na 1000 živorođenih. Kod svih pacijenata ELISA metodom nađen je pozitivan titar IgG na CMV, a samo 3 pacijenta su imala pozitivna IgM antitijela (senzitivnost IgM 50%). U prvom mjesecu života testirano 40,74% novorođenčadi (11/27). Najčešća klinička obilježja kod PCR dokazane kongenitalne infekcije su bila patološki UZ nalaz mozga (83,33%), odstupanja u neurološkom statusu (66,66%), oštećenje sluha (50%), hiperbilirubinemija (50%), hematološke abnormalnosti (50%). Antiviralna terapija nije ordinirana ni u jednom slučaju.

Zaključak Kod svakog novorođenčeta sa sumnjom na kongenitalnu CMV infekciju preporučuje se što ranije uraditi PCR test na CMV DNA iz urina. Adekvatan probir i ranije testiranje je značajno za blagovremeni tretman pacijenata i sprečavanje dugoročnih komplikacija. Najveći značaj ima edukacija žena fertilne dobi i prevencija bolesti majke u trudnoći.

Ključne riječi: CMV infekcija, novorođenče, neurološki razvoj

Autor za korespondenciju:

Orhana Grahić Mujčinović

Odjel pedijatrije, Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72 000 Zenica, Bosna i Hercegovina

Tel.: 032 447 351

E-mail: orhanagrahic@yahoo.com

Odjel pedijatrije, Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Citomegalovirus (CMV) je DNA herpesvirus koji često izaziva infekciju kod ljudi. Bolest se kod djece i odraslih manifestira obično kao blaga respiratorna infekcija. Problem nastaje kod infekcije žena u trudnoći, kada citomegalovirus može napraviti trajna oštećenja ploda. Kongenitalna citomegalovirusna infekcija je jedna od najčešćih kongenitalno stečenih infekcija u savremenom svijetu (1). Prema studijama incidenca u razvijenim zemljama kreće se od 0,2-2%, u prosjeku oko 0,65% (2-4). Otprilike polovina novorođenčadi rođene sa ovom infekcijom može imati ozbiljne poteškoće u neurološkom razvoju, a četvrtina signifikantno oštećenje sluha. Većina djece koja će imati dugoročne sekvele se klinički može uočiti već na rođenju, ali to ne mora biti pravilo. Na rođenju većina djece je asimptomatska, simptomatskih je 10%. Do 80% simptomatskih imaju trajna oštećenja i loš neurološki ishod. Asimptomatska djeca mogu kasnije razviti senzorneuralno oštećenje sluha, a neka od njih mogu pokazivati i diskretne neurorazvojne smetnje (5-8). Podaci o incidenci kongenitalne CMV infekcije u našoj zemlji su oskudni. Djeca sa ovom infekcijom još uvijek u najvećem broju slučajeva ostaju nedijagnosticirana ili se dijagnosticiraju kasno. Rana dijagnoza može omogućiti kliničku intervenciju, novorođenački skrining bi otkrio inficiranu djecu te omogućio rano uvođenje terapije antiviralnim lijekovima kod simptomatske djece, što prema studijama poboljšava neurološki ishod i smanjuje oštećenje sluha (9-13). Cilj ovog istraživanja je bio prikazati epidemiološka i klinička obilježja djece sa kongenitalnom CMV infekcijom u Zeničko-dobojskom kantonu.

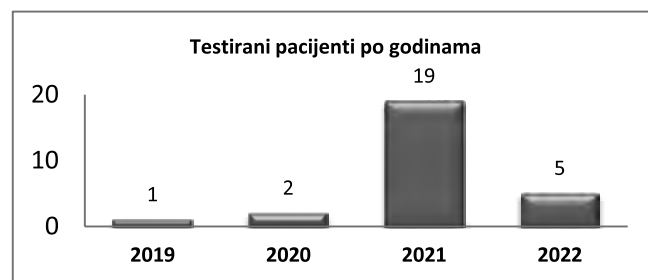
Materijal i metode

U ovoj retrospektivnoj, opservacionoj studiji analizirali smo podatke iz medicinske dokumentacije novorođenčadi i dojenčadi koja su pod sumnjom na kongenitalnu infekciju CMV hospitalizirana u regionalnom medicinskom centru u periodu od januara 2019. do oktobra 2022. Sva djeca su testirana na CMV sa ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) testom identifikacije IgM i IgG specifičnih antitijela u serumu, a infekcija je potvrđena sa PCR (Polymerase Chain Reaction) testom iz urina, koji je trenutno zbog svoje visoke senzitivnosti zlatni standard za dijagnozu kongenitalne CMV infekciju ako se uradi u prve tri nedjelje života. PCR na CMV iz krvi se ne preporučuje se kao prvi izbor, nemaju svi inficirani

i viremiju. Pozitivan PCR na CMV nakon treće nedjelje života može značiti kako kongenitalnu tako i postnatalnu infekciju. Također smo analizirali dob djece u trenutku PCR testiranja urina. Na osnovu rezultata testiranja prikazana je incidenca simptomatske kongenitalne CMV infekcije u našem Kantonu. Dalje su analizirani klinički simptomi kod inficirane djece, sva djeca su imala urađenu relevantnu laboratorijsku dijagnostiku, obavljen ultrazvučni pregled po sistemima, oftalmološki pregled i skrining sluha.

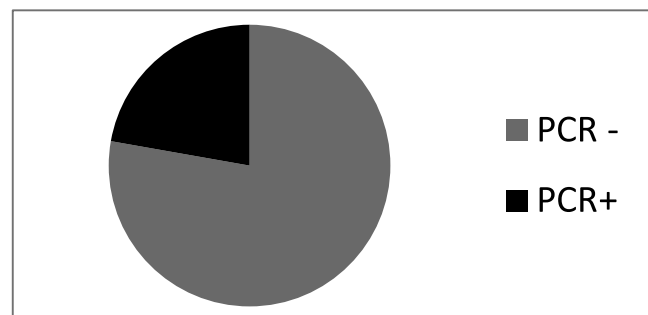
Rezultati

U periodu od januara 2019. do oktobra 2022. pod sumnjom na kongenitalnu CMV infekciju ukupno je testirano 27 djece. Od toga 4 prematurusa i 23 terminske novorođenčadi, 12 djece je bilo muškog i 15 ženskog spola.



Grafikon 1. Broj testiranih po godinama

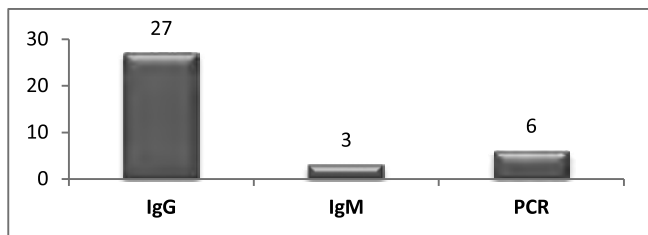
Infekcija je potvrđena PCR metodom kod 22,22% pacijenata (6/27). Sva pozitivna djeca su testirana u 2021. godini, prema podacima Federalnog zavoda za statistiku ukupan broj živorođenih u Ze-Do Kantonu za 2021. godinu je 3172 djece, te bi prema tome incidenca simptomatske kongenitalne CMV za 2021 godinu bila 1,89 na 1000 živorođenih (14).



Grafikon 2. Rezultati PCR testiranja

Kod svih pacijenata ELISA metodom nađen je pozitivan titar IgG antitijela na CMV, a samo 3 pacijenta su

imala pozitivna IgM. Senzitivnost IgM u poređenju sa PCR kao zlatnim standardom je svega 50%.



Grafikon 3. Rezultati testiranja ELISA i PCR metode.

U prvom mjesecu života testirano je 40,74% novorođenčadi (11/27).

Na osnovu analize kliničkih simptoma i rezultata dijagnostičke obrade kod djece sa PCR potvrđenom CMV infekcijom, promjene na ultrazvučnom pregledu mozga je imalo 83,33% djece (5/6). Promjene nisu bile uniformne, u većini slučajeva radilo se o kombinaciji 2 ili više patoloških promjena. Nađene su cistična regresija germinativnog matriksa, ventrikulomegalija, intraventrularna hemoragija, talamostrijatalna vaskulopatija, pojačan periventrularni ehodenzitet, agenezija septum pelluciduma i hipoplazija cerebeluma. Odstupanja u neurološkom statusu su identificirana na pregledu kod 66,66% pacijenata (4/6) i manifestirala su se u promjeni tonusa u smislu hiper ili hipotonije, jedno dijete je imalo kraniosinostozu. Skrining sluha nije prošlo 3 pozitivne djece (50%). U laboratorijskim nalazima 3 djece je imalo hiperbilirubinemiju ili neke abnormalnosti u krvnoj slici (leukocitoza, leukopenija, anemija). Dva djeteta su imala povišen CRP, a jedno elevirane transaminaze. Jedno dijete je imalo nespecifične promjene na očnom dnu u smislu bljeđe retine, jedno hemoragiju nadbubrežne žlijezde. Na ultrazvučnom nalazu srca dominira foramen ovale apertum (4/6), jedno dijete je imalo udružen perzistentni ductus arteriosus, jedno hipertrofiju interventrikularnog septuma.

Antiviralna terapija nije ordinirana ni u jednom slučaju.

Diskusija

Ovo je prva analiza o kongenitalnoj CMV infekciji u Ze-Do Kantonu. Na broj testirane djece uveliko je utjecala pandemija koronavirusa koja je sve ostale bolesti stavila u drugi plan, izolacija stanovništva tokom pandemije sigurno je uzrokovala i slabije cirkuliranje virusa u populaciji. Mogućnosti blagovremenog testiranja iz tehničkih razloga su otežane, ali ipak uz sve poteš-

koće, može se reći da kongenitalna citomegalovirusna infekcija polako postaje prepoznata kao značajna patologija novorođenačke dobi i u našoj sredini. Prevalenca kongenitalne virusne infekcije u svijetu prema studijama varira od 0,2-2% (prosječno 0,65%), u zemljama u razvoju čak i do 2-4,15% (14-6). Viša je u zemljama sa visokom seroprevalencom trudnica. Seropozitivnost raste s godinama, ima geografsku varijabilnost, ovisi o etničkoj pripadnosti i socioekonomskim uvjetima. Pozitivnu prediktivnu vrijednost imaju niži socioekonomski status, kontakt sa djecom ispod 3 godine, crna rasa, stariji od 25-30 godina, multipare, boravak u zemljama u razvoju (16). U našoj studiji incidenca od 1,89 na 1000 živorođene djece odnosi se samo na simptomatske slučajeve kojih je kako znamo svega 10% u novorođenačkoj dobi, što znači da je ukupni broj djece sa kongenitalnom CMV infekcijom puno veći. Obzirom da su sva djeca u testiranom uzorku imala pozitivne IgG antitijela na ELISA testiranju, možemo govoriti i o vjerovatnoj visokoj seropozitivnosti žena fertile dobi, te velikoj prisutnosti virusa u populaciji.

Na rođenju bolest se može prezentirati kao akutna životnougrožavajuća infekcija sa multiplom involviranošću organa i promjenama na centralnom nervnom sistemu ili kao blaga simptomatska bolest koja ima jednu ili dvije izolirane manifestacije CMV infekcije koje su blage i prolazne. Klinički znaci i simptomi su zajednički za većinu bolesti u neonatalnoj dobi, te je jedini put do dijagnoze testiranje. ELISA test je pokazao nisku senzitivnost i u našem uzorku, PCR metoda uzimanja uzoraka urina u prve tri nedelje života je zlatni standard za dijagnostiku kongenitalne CMV infekcije.

U svijetu i dalje postoji dilema oko toga da li je potrebno provoditi univerzalni skrining ili ciljano testiranje simptomatskih slučajeva. Obzirom na povećanu incidencu senzorneuralnog oštećenja sluha kod djece sa kongenitalnom CMV infekcijom bilo je pokušaja da se ciljani skrining vezuje za skrining sluha. Ali novije studije pokazuju da tako ne otkrivamo svu ugroženu djecu. U studiji Vancor i sur. univerzalni skrining sluha je rađen na uzorku od 10964 djece, od toga 171 je imalo patološki nalaz, a samo je 3 djece bilo pozitivno na PCR testu za CMV DNA iz uzorka salive, znatno manje od očekivane incidence za kongenitalnu CMV infekciju (17).

Rezultati ciljanog skrininga u studiji u Izraelu koji je uključio svu djecu sa kliničkim manifestacijama na rođenju koje bi bile suspektne na infekciju CMV bili su

u rangu očekivanog procenta novorođenčadi sa simptomatskom kongenitalnom CMV infekcijom. To su ujedno i novorođenčad koja bi prema trenutnim smjernicama bili kandidati za terapiju koja bi im mogla poboljšati neurološki ishod (13,18). I simptomatski i asimptomatski slučajevi mogu razviti senzorneuralno oštećenje sluha, ili neurološka odstupanja, što bi govorilo u prilog koristi od univerzalnog skrininga (19).

Oba pristupa imaju svoje dobre strane, univerzalni skrining bi otkrio svu ugroženu djecu, a ciljano testiranje je možda ekonomičnija varijanta i opcija za zemlje sa ograničenim resursima. Cilje je svakako što ranije dijagnosticirati simptomatske slučajeve, djecu kojoj možemo ordinirati terapiju i možda prevenirati teške neurološke sekvele. Bilo kakvo testiranje je svakako bolje od netestiranja. Troškovi zdravstvene njege jednog simptomatskog CMV + djeteta su značajno veći nego asimptomatskih ili djece koja nemaju bolest, sudeći po analizama (20).

Treba testirati novorođenčad sa simptomatskom CMV infekcijom (novorođenčad male porođajne težine za dob -SGA- Small for Gestational Age, novorođenčad sa mikrocefalijom, trombocitopenijom, hepatosplenomegalijom, žuticom ili direktnom hiperbilirubinemijom na rođenju ako nije jasne etiologije), novorođenčad koja nisu prošla screening sluha, novorođenčad sa abnormalnim slikovnim nalazom na mozgu, novorođenčad sa abnormalnim fetalnim ultrazvukom i djecu majki sa pozнатом ili suspektnom CMV infekcijom u trudnoći (ako je poznata serokonverzija kod majke ili je pretpostavljena CMV infekcija zbog pozitivnih IgM i IgG CMV antitijela majke, te ukoliko je majka u trudnoći bolovala mononukleozi sličnu bolest). Testiranje se mora sprovesti što

ranije po rođenju, najkasnije unutar prve tri nedelje života, jer se terapija prema trenutno važećim smjernicama treba započeti unutar prvog mjeseca života. U literaturi ima studija koje ispituju i kasnije započeti tretman, ali neki veći benefit nije zabilježen (21).

Na žalost više od polovine djece u našoj studiji nije testirano u vremenskom okviru koji bi bio relevantan za sigurnu dijagnozu. Sa većim brojem ranije detektovanih slučajeva svakako će se moći pružiti mogućnost tretmana i našim pacijentima.

Rano uvođenje terapije ima pokazuje benefit u neurološkom ishodu pacijenata, osobito dugoročno. Rezultati jedne studije u Japanu su obećavajući, procenat djece sa težim neurološkim sekvelama je značajno manji od očekivanog nakon tretmana valganciklovirom.¹³ Favorizuje se terapija u trajanju od 6 mjeseci jer je dugoročno pokazala veći benefit i za sluh i za neurološki razvoj (22,23).

Zaključak

Kod svakog novorođenčeta sa sumnjom na kongenitalnu CMV infekciju preporuka je **što ranije uraditi** PCR test na CMV DNA iz urina. Adekvatan probir novorođenčadi i ranije testiranje je značajno za blagovremeni tretman, ordiniranje antiviralne terapije i sprečavanje dugoročnih komplikacija. Zbog ubikvitarnosti virusa, te visoke seropozitivnosti populacije i dalje najveći značaj ima edukacija žena fertile dobi i prevencija bolesti majke u trudnoći, edukacija je važna i za zdravstvene radnike, posebno ginekologe i neonatologe koji će prvi prema kliničkom nalazu i postaviti sumnju na infekciju, a time omogućiti i sve druge potrebne korake da bi ugrožena djeca imala šansu za adekvatnim tretmanom.

Reference

1. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al; ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(12):1205-13.
2. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007; 17:253-76.
3. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007;17:355-63.
4. Chierighin A, Pavia C, Turello G, Borgatti EC, Baiesi Pillastrini F, Gabrielli L et al. Universal Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection - From Infant to Maternal Infection: A Prospective Multicenter Study. *Front Pediatr* 2022;10:909646.
5. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB, Ross SA. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2014; 164(4):855-9.
6. Goderis J, Keymeulen A, Smets K, Van Hoecke H, De Leenheer E, Boudewyns A, et al. Hearing in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection: Results of a Longitudinal Study. *J Pediatr* 2016; 172:110-15.

7. Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordts F. A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2008; 153(1):84-8.
8. De Kegel A, Maes L, Dhooge I, van Hoecke H, De Leenheer E, Van Waelvelde H. Early motor development of children with a congenital cytomegalovirus infection. *Res Dev Disabil* 2016; 48:253-61.
9. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015; 372(10):933-43.
10. Lackner A, Acham A, Alborno T, Moser M, Engele H, Raggam RB et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol* 2009;123(4):391-6.
11. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M et al. National Institute of Allergy, Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009; 46(4):S22-6.
12. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *The Lancet Infectious Diseases* 2017; 17(6):e177–e88.
13. Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, Kobayashi Y, Imanishi T, Kawano S et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. *Brain Dev* 2016; 38(2):209-16.
14. Federalni zavod za statistiku, Demografska statistika 2021. Statistički bilten, Sarajevo, 2022:64.
15. Bello C, Whittle H. Cytomegalovirus infection in Gambian mothers and their babies. *J Clin Pathol* 1991; 44:366–9.
16. Fowler K, Mucha J, Neumann M et al. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development. *BMC Public Health* 2022; 22:1659.
17. Vancor E, Shapiro ED, Loyal J. Results of a Targeted Screening Program for Congenital Cytomegalovirus Infection in Infants Who Fail Newborn Hearing Screening. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019; 8(1):55-9.
18. Masarweh K, Felszer-Fisch C, Shinwell E, Hasanein J, Peniakov M, Weiner SA et al. The Yield of Targeted Examination for the Detection of Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Isr Med Assoc J* 2021; 23(5):318-22.
19. Goderis J, Keymeulen A, Smets K, Van Hoecke H, De Leenheer E, Boudewyns A et al. Hearing in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection: Results of a Longitudinal Study. *J Pediatr* 2016; 172:110-115.
20. Korndewal MJ, Weltevrede M, van den Akker-van Marle ME, Oudesluys-Murphy AM, de Melker HE, Vossen ACTM. Healthcare costs attributable to congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 2018;103(5):452-7.
21. Morioka I, Kakei Y, Omori T, Nozu K, Fujioka K, Takahashi N et al. Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Oral Valganciclovir Therapy in Infants Aged ≤ 2 Months with Congenital Cytomegalovirus Disease: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial in Japan. *J Clin Med* 2022; 11(13):3582.
22. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143:16-25.
23. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015; 372:933-43.

Stručni članak

STATUS POSTVACCINALIS: ANAMNEZA ILI DIJAGNOZA

Postvakcinacijski status

Maja Karač

Sažetak

Psihofizičke alteracije koje se dese poslije vakcinacije zajedničkim imenom u svakodnevnom govoru nazivamo nuspojavama. Nisu sve u uzročno-posljedičnom odnosu sa vakcinacijom. Treba razlikovati neželjene događaje (adverse events) od neželjenih reakcija (adverse reactions). Neželjena reakcija na vakcinu ima uzročno-posljedičnu vezu nakon primanja vakcine, a neželjeni događaj je samo vremenski povezan s vakcinacijom. Cilj ovog rada je razlikovanje postvakcinalnih događaja i postvakcinalnih reakcija uz egzaktniju postavku dijagnoze stanja koje je uslijedilo po vakcinaciji. Nisu sve neželjene reakcije opasne. U užem smislu, štetne reakcije su one koje ugrožavaju zdravlje i život, ali jako su rijetke. Ljekari, pacijenti i roditelji trebaju biti ohrabreni da svaki neočekivani učinak nakon vakcinacije prijave nacionalnoj agenciji (ALMBIH). Utvrđene uzročno posljedične veze svrstane su u registar koji izdaje WHO pod nazivom AEFI (Adverse Events Following Immunization) u kojem su navedena stanja s jasno definisanim dijagnozama, vremenskim okvirom, kriterijima prijavljivanja te implikacijama spram ponovnih vakcinacija. Na taj način, egzaktnijim postavkama spram postvakcinalnih događaja liječnici daju značajan doprinos u redukciji bojazni spram vakcinacije.

Ključne riječi: vakcinacija, postvakcinalne reakcije, AEFI

Autor za korespondenciju:

Maja Karač

Služba za zaštitu zdravlja djece

JU Dom zdravlja Zenica

maja.dzenica@gmail.com

Uvod

Radi boljeg razumijevanja teme rada, potrebno je navesti osnovne pojmove koji će se koristiti. Događaji koji uslijede poslije vakcinacije, a odnose se na psihofzičke alteracije, u svakodnevnom govoru nazivamo nuspojavama. Upravo bi se to moglo sakriti iza radne dijagnoze iz naslova. Neželjeni događaji [eng. *adverse reactions following immunisation* (AEFI)] prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije je svaki neočekivani događaj koji uslijedi poslije vakcinacije (1), a nema nužno uzročno posljedičnu vezu sa samom vakcinom (kauzalnost!). Neželjena reakcija (eng. *adverse reaction*) na vakcinu je uzročno-posljedično vezana za sam akt vakcinacije i vakcinu.

Štetne reakcije u najužem smislu mogu ugroziti zdravlje i život. Izuzetno su rijetke, jer je prag tolerancije za nuspojave kod puštanja vakcina u promet stroži i viši nego za druga medicinska sredstva i lijekove.

Prijavljivanje AEFI

Svi sudionici procesa cijepljenja se ohrabruju da prijave neželjenu reakciju na vakcinu. Postoje nacionalne agencije koje prikupljaju ove prijave, te na osnovu učestalosti neke pojave koja je veća nego ista takva u populaciji proglašavaju se postvakcinalnim reakcijama. Kod nas je to Agencija za lijekove i medicinska sredstva, ALMBIH (2) uz SST u Ministarstvu zdravstva. Na stranici Agencije je moguće preuzeti formular prijave neočekivane reakcije poslije vakcinacije koje zdravstveni profesionalac dostavlja svojoj epidemiološkoj službi ili Institutu za javno zdravstvo. Zdravstveni radnici moraju prijaviti neke nuspojave, a proizvođači vakcina moraju prijaviti sve štetne događaje za koje znaju da su mogući, da su se javljali u ispitivanjima.

Prijavljivanje i praćenje nuspojava i neželjenih reakcija nakon uzimanja lijekova ili primanja vakcina sastavni je dio farmakovigilance (farmaceutska oblast koja se bavi nadzorom sigurnosti lijekova i vakcina). Druge aktivnosti farmakovigilance podrazumijevaju i procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava ili novih saznanja o škodljivosti nekog farmaceutskog sredstva. Kako bi se omogućilo prijavljivanje i praćenje reakcija, nuspojava i neželjenih događaja na lijek ili vakcinu, razvijeni su sistemi prijave, od kojih su možda najveći sistemi VAERS (CDC-SAD), EudraVigilance (EMA-EU) i Yellow Card/Yellow Card

Scotland (MHRA-Ujedinjeno Kraljevstvo). VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) je baza podataka namijenjena je prikupljanju svih mogućih izvještaja o nuspojavama vakcina. Osnovan je 1990. kao nacionalni program u SAD koji je projekata Centara za kontrolu bolesti (CDC) i Federalne administracije za lijekove (FDA) za nadzor sigurnosti vakcina koji pomaže otkriti neobične ili neočekivane nuspojave, utvrditi učestalost nuspojava i pratiti njihovu ozbiljnost (3).

Sistem je dizajniran tako da olakša prijavljivanje potencijalnih nuspojava i zapravo svako može u sistem unijeti da mu se dogodilo nešto nakon vakcinacije. Izvještaji sadržani u VAERS-u su otvorenog koda, anegdotalni i uglavnom neprovjereni, i iako mogu ukazivati na simptome koji su se pojavili nakon vakcine, ne povezuju te simptome s vakcinacijom na bilo koji smislen način.

VAERS, kao ni drugi navedeni sistemi prijavljivanja neželjenih reakcija, nije sistemski baza podataka nuspojava i štetnih reakcija, nego prosto „zbirni centar“ svih prijava iz kojih onda stručnjaci zaključuju koji događaji su zaista nuspojava i koliko su ozbiljne i česte, a šta su tek slučajnosti koje su se dogodile nakon vakcinacije.

Ako se zdravstveni profesionalci prema postvakcinalnim neočekivanim događajima ne postave brzo i efikasno, povjerenje u imunizaciju može biti poljuljano što može imati dramatične posljedice na vakcinalni obuhvat ili pojavu bolesti. Nasuprot tome, vakcinama uzrokovani štetni događaji pogađaju zdrave pojedince i moraju se promptno identficirati kako bi se omogućila dodatna istraživanja i poduzele odgovarajuće mjere. Nadzor nad postvakcinalnim reakcijama je značajan iz više razloga: može utvrditi programske greške, defekte vakcine, preduzeti korektivne mjere, pojačati povjerenje u vakcine i poboljšati kvalitet usluge.

Kategorije AEFI

Neočekivani događaji koji uslijede poslije vakcinacije mogu biti nenamjerni i neprovocirani nalazi, laboratorijski rezultati ili simptomi. Iako su sve vakcine koje se koriste u nacionalnim vakcinalnim programima sigurne ako se sa njima ispravno postupa i ako se pravilno koriste, nisu bez ikakvog rizika, te se u konačnici neke reakcije i mogu desiti.

AEFI se svrstavaju u nekoliko kategorija:

1. Reakcije na sastojke vakcine, uzrokovane jednim ili više svojstvenih karakteristika sastojaka vakcine,

npr. bolno mjesto uboda, izrazita otečenost, anafilaksija. Postvaccinalna reakcija je individualni odgovor na karakteristike vaccine, čak i kad su proizvodnja, rukovanje i administracija sprovedeni korektno. Uglavnom su blage, samoograničene i ne ostavljaju posljedice. Javljaju se unutar nekoliko sati od aplikacije, završe za kratko vrijeme ne ostavljajući posljedice, lokalno uključuju bol, crvenilo i otok na mjestu uboda, a sistemski su praćene povišenom temperaturom, mijalgijom, mučninom, sniženim apetitom i raspoloženjem. Teže reakcije koje se mogu desiti uglavnom nisu životno ugrožavajuće, te ne uzrokuju dugotrajne posljedice, ali mogu onesposobiti izvjesno vrijeme. Uključuju trombocitopeniju, neurološke i alergijske reakcije.

2. Reakcije zbog greške kvaliteta samih sastojaka ili sredstava za aplikaciju (npr. neuspješna inaktivacija polio sojeva u pripremi inaktivirane vaccine koja može dovesti do oboljenja kod nekih cijepljenih) ili reakcije zbog grešaka u samom procesu vakcinacije (npr. transmisija infekcije zbog kontaminacije multidoznog pakiranja). One su preventabilne i mogu biti isključene iz sveopće korisnosti programa imunizacije. Identifikacija i korekcija nepravilne prakse imunizacije je od velike važnosti. Ovaj tip greški može dovesti do grupisanja događaja, definisanih kao dva ili više istih neočekivanih reakcija iste serije vaccine. Moguće je da bude zahvaćeno i više serija, npr. kod zamrzavanja pri transportu može doći do povećanja broja lokalnih reakcija.

3. Anksiozne reakcije spram vakcinacije (vazovagalne sinkope kod adolescenata, hiperventilacija, povraćanje i rijetko - konvulzije). Ovo su individualne reakcije zbog straha od uboda, a nemaju veze sa sastojcima vaccine. Ne zahtijevaju istragu i tretman, nego samo nadzor.

4. Slučajni događaji poslije vakcinacije (povišena temperatura uslijed virusne infekcije). Ova kategorija predstavlja svojevrsnu "zamku", kad se neka patologija vremenski podudara sa vakcinacijom. Vakcinacija je raspoređena u ranom djetinjstvu kada su uobičajene i razne infekcije, ali i kada neke urođene i neurološke bolesti pokažu kliničku sliku. Slučajni postvaccinalni događaji su neizbježni u ovoj dobi života, a posebno kad se radi masovna kampanjska vakcinacija. Ako se zna podatak o normalnom morbiditetu i mortalitetu u ovoj životnoj dobi, paralelno sa pokrivenošću u vremenskom okviru moguće je procijeniti očekivani broj slučajnih događaja poslije vakcinacije. Kohortna studija, koja se bavila postvaccinalnim događajima nakon vakcinacije protiv HPV, objašnjava kako je incidenca određene bolesti

(dijabetesa) ostala ista bez obzira što se u isto vrijeme dešavala i vakcinacija (4). 50 do 60 adolescenata (9 do 18 godina) na 100 000 svake godine bude primljeno u centar za dijabetes kao novootkriveni slučajevi. Misinterpretacija može ići u smjeru povezivanja vaccine sa obolijevanjem, ali incidenca dijabetesa kod ove populacije je ista, neovosno o cijepljenju.

Praktični vodič AEFI

Svjetska zdravstvena organizacija je osnovala Komitet za globalni nadzor sigurnosti vakcina sa ciljem brzog, efikasnog i jasnog naučnog odgovora. Kao praktični rezultat je u nekoliko verzija dosad izdat i dokument u formi vodiča (5). On se sastoji iz niza dijagnoza koje su pobrojane u kategorije. Svaka kategorija ima svoju definiciju, kriterije za prijavljivanje i implikacije spram budućih vakcinacija. Kriteriji prijavljivanja uključuju određen vremenski period od aplikacije i intenzitet reakcije. Nekad vrijeme između vakcinacije i reakcije nije precizno utvrđeno, te se koristi za samo određene postvaccinalne reakcije. Zdravstveni radnici imaju obavezu da prepoznaju i prijave AEFI kad je moguće. Dijagnoza neočekivanih događaja prepuštena je svim zdravstvenim radnicima koji su uključeni u proces vakcinacije, a zahtijeva efektivnu obuku i edukaciju da bi se osigurala tačna dijagnoza. AEFI je bazirana na tačnoj definiciji iz nacionalnih smjernica. Svaka država bi trebala odlučiti koji događaji su adekvatni da se uključe u sistem prijavljivanja. Čak su ohrabrene da prošire spektar slučajeva s ciljem da se ujednače AEFI kriteriji širom svijeta. Općenito, događaji koji bi trebali biti prijavljeni su:

- oni koji izazivaju određenu brigu roditeljima i zdravstvenim radnicima,
- ozbiljne AEFI, uključujući hospitalizaciju ili smrt povezanu sa vakcinacijom,
- događaji nakon aplikacije nove vaccine,
- AEFI koje bi mogle biti posljedice greške u programu,
- značajni događaji nepoznatog uzroka unutar 30 dana od vakcinacije
- lokalna reakcija koja traje duže od 3 dana (apscesi na mjestima aplikacije, BCG limfadenitisi)

Svaka prijavljena reakcija ali i svaki član lanca prijavljivanja ima jednu jedinu ulogu: da jača povjerenje u sistem vakcinacije upravo radeći na kontroli svakog njegovog segmenta. Koliko je prijavljenih postvaccinalnih reakcija kauzalno povezano s vakcinacijom pokazuje pregled Američkog pedijatrijskog društva koji

daje sažetak naučnih dokaza za i/ili protiv kauzalnih veza za 47 štetnih događaja nakon imunizacije. Nalazi iz studije su predstavljeni na sastanku Pediatric Academic Society (PAS) 2019, održanog krajem aprila 2019. u Baltimoreu (6). Pregled je utvrdio da je za 12 od 47 proučavanih štetnih događaja i nuspojava uspostavljena uzročno-posljedična veza s barem jednom vakcinom koje se trenutno rutinski preporučuje u SAD-u. Štetni događaji nakon vakcinacije koji prema ovom pregledu mogu biti povezani sa samom vakcinacijom su:

1. anafilaktična reakcija,
2. akutna i prolazna (ali ne i hronična) upala zglobova,
3. deltoidni bursitis (nastaje samo kad se cijepivo daje na pogrešan način),
4. diseminirana infekcija vodenim kozicama-varičelama (kod imunološki oslabljenih osoba),
5. encefalitis,
6. febrilne konvulzije,
7. Guillain-Barréov sindrom, povezana samo sa nekim vakcinama protiv gripe,
8. hepatitis (u imunokompromitiranih osoba),
9. herpes zoster,
10. trombocitopenična purpura,
11. meningitis,
12. sinkopa.

Reference

1. F. Martinon-Torres. Safety of vaccines, Training workshop on vaccines, vaccine safety and false contraindications to vaccinations, Vienna, 2016.
2. Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH, www.almbih.gov.ba (pregledano 12.11.2022.)
3. VAKCINE.ba, vaccine.ba, (pregledano 01.11.2022.)
4. Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJW, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:979 – 84.

Zaključak studije je da, iako trenutno preporučene vakcine mogu uzrokovati neke nuspojave, imaju izvrstan sigurnosni profil općenito i omogućuju zaštitu protiv zaraznih bolesti kako pojedincima tako i populaciji.

Zaključak

Štetne reakcije na vakcine su jako rijetke. Njihova pojavnost je statistički beznačajna u odnosu na korist koju donosi vakcinacija. Dovoljna je samo jedna neistinita veza sa vakcinacijom da kreira sumnju i posljedično smanji pokrivenost cijepljenih. Nasuprot tome, potrebne su milioni doza da dokažu sigurnost, čak i nakon postlicencne faze. Anamnestički podatak o vakcinaciji, bez jasne kauzalne veze sa eventualnim patološkim stanjem ne bi trebalo imputirati u dijagnozu. S druge strane, svaki zdravstveni profesionalac bi trebao imati osnovno znanje o vakcinama, postvakcinalnim reakcijama, sistemu nadzora nad njima i načinu prijavljivanja. Egzaktnijim postavkama spram postvakcinalnih događaja liječnici daju značajan doprinos u redukciji bojazni spram vakcinacije.

5. BC Center for Disease Control, Communicable Disease Control Manual, Chapter 2: Immunization, Part 5 - Adverse Events Following Immunization, 2019.
6. Dudley M, Halsey N, Omer S, Orenstein WA, O'Leary ST, Limaye R, Salmon D. New research reviews the state of vaccine safety science. *Pediatric Academic Societies 2019 Meeting*, 2019.

Prikaz slučaja

TUBERKULOZA U DJEČIJOJ DOBI

Dječija tuberkuloza

Prasko Vahdeta, Kapidžić - Pepić Edina, Grahić - Mujčinović Orhana, Bolić - Alić Alma

Sažetak

Uvod: Tuberkuloza je hronična infektivna bolest, odnosno skup sindroma i bolesti koju uzrokuju bakterije iz *Mycobacterium tuberculosis* kompleksa. Treba razlikovati aktivnu tuberkuloznu bolest (TB) i latentnu tuberkuloznu infekciju (LTBI). Oko 30% svjetske populacije inficirano je s *Mycobacterium tuberculosis*. Najvažniji put prijenosa je kapljični, a najčešće mjesto primarne plućne infekcije su pluća. Pristup dijagnostici TB uključuje temeljitu anamnezu i klinički pregled, kožne testove poput tuberkulinskog testa, IGRA testove, RTG pluća, izolacija *Mycobacterium tuberculosis* iz bolesničkog materijala (zlatni standard). Neizostavne su i molekularne metode dijagnostike. Uloga profilakse (BCG vakcinacija i hemoprofilaksa) je velika. Standardizirani način liječenja tuberkuloze je od 6 do 8 mjeseci.

Prikaz slučaja: Pacijentica u dobi od 17 godina hospitalizirana je na Odjelu pedijatrije zbog kliničkih simptoma i radiografskih karakteristika pluća koji bi mogli odgovarati specifičnoj upali pluća. Redovno vakcinisana, BCG ožiljak prisutan. Konzumira duhanske proizvode, lošijeg socioekonomskog statusa. Suspektan TB kontakt u uskom krugu porodice. U laboratorijskim nalazima povišeni upalni parametri, pozitivna IgG antitijela na *Mycoplasma pneumoniae*. RTG pulmo znaci umjerene hilarne limfadenopatije, bronhiektazija, te izraženih ožiljnih fibroznih promjena što se verificira i na CT pluća (uz područja atelektaze), te potvrdi raniju sumnju na specifičnu TB upalu pluća. Quantiferon test pozitivan. U mikroskopskom preparatu sputuma i lavaža nađeni su acidoalkoholorezistentni bacili. U kulturi sputuma izolovan *Mycobacterium tuberculosis*. Liječena prema protokolu.

Zaključak: U dječijoj populaciji incidencija LTBI i TB je niža, a pogotovo incidencija diseminiranih i kompliciranih oblika bolesti. Zbog nedovoljne osjetljivosti neizravnih testova u imunokompromitiranih bolesnika te nedovoljne osjetljivosti laboratorijskih i mikrobioloških pretraga u opštoj pedijatrijskoj populaciji i dalje se veliki fokus mora staviti na anamnestičke podatke te kliničku sliku bolesnika.

Autor za korespondenciju:

Prasko Vahdeta

Odjel pedijatrije, Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, Zenica

Tel: +387 32 447 351

E-mail: vahdeta.dr90gmailcom

Uvod

Tuberkuloza (TB) obuhvata širok raspon različitih kliničkih sindroma ili bolesti uzrokovanih bakterijama kompleksa *Mycobacterium tuberculosis*. Može zahvatiti bilo koji organski sistem u čovjekovom tijelu, najčešće pogađa pluća. Uzročnik tuberkuloze kod čovjeka je *M.tuberculosis*, ali mogu biti i druge mikobakterije iz njezina kompleksa: *M.bovis*, *M.africanum*, *M.canetti* i *M.microti*. Bacil tuberkuloze otkrio je Robert Koch 1882. godine za čije je otkriće dobio Nobelovu nagradu. 24. mart obilježava se kao svjetski dan borbe protiv tuberkuloze (1-4).

Oko 30% svjetske populacije inficirano je s *M. tuberculosis*, a incidencija je najveća u zemljama u razvoju. Prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2019., od 10 milijuna oboljelih u svijetu, oko 11% su bila djeca u dobi ispod 15 godina. Djeca su činila oko 13% umrlih od tuberkuloze u svijetu te godine. Bosna i Hercegovina, kao i druge zemlje regiona, nisu označene kao zemlje od visokog rizika za TB, ali prema izvještaju iz 2016. godine, BiH ima incidenciju slučajeva TB od 100-199 slučajeva na 100000 stanovnika. Srbija i Hrvatska 25-99 slučajeva na 100000 stanovnika, u razvijenim zemljama ta je incidenca manja (Ujedinjeno Kraljevstvo, Francuska, Njemačka od 1 do 24 slučajeva na 100000 stanovnika). Zemlje koje je SZO identificirala kao zemlje visokog rizika za TB, TB/HIV i MDR-TB (multi-drug resistant TB) su Angola, Čile, Kongo, JAR, Mijanmar, Mozambik, Kenija, Indonezija, Indija, Etiopija, te niz drugih zemalja (5).

Tuberkulozu karakterizira granulomski tip upale i stanični tip preosjetljivosti, a može zahvatiti svaki organ u tijelu. Najčešće zahvaća pluća, a prenosi se zrakom, odnosno kapljicnim putem. Prenosi se sa bolesnika sa aktivnom plućnom tuberkulozom, kašljanjem ili kihanjem (1-4).

Dva glavna faktora manje infekcioznosti djece su niža koncentracija uzročnika u respiratornim sekretima i kašalj nedovoljno snažan da bi stvorio kapljice sekreta optimalne veličine za prijenos infekcije.^{3,4} U odbrani od infekcija ključna je stanična imunost. Intenzitet stanične imunosti i koncentracija mikobakterijskih antigena glavni su faktori

koji određuju tip tkivne upalne reakcije, a time i klinički tok infekcije. CD4+ T limfociti prepoznaju mikobakterijske antigene prerađene u makrofagima, aktiviraju se, proliferiraju, stvarajući klon, i luče IFN γ . Potom izlučuju limfokine koji privlače i aktiviraju makrofage. Makrofagi luče litičke enzime, TNF, faktor rasta fibroblasta, te određuju tip i intenzitet upalne reakcije (4).

Nakon inhalacije uzročnika može doći do jednog od četiri ishoda: razvoj primarne tuberkuloze (najčešće plućne), latentna TB infekcija (mikobakterij u makrofazima je u stanju mirovanja, karakterizirana pozitivnim QT testom, pozitivnom tuberkulinskom kožnom reakcijom uz odsutnost kliničkih i radioloških znakova bolesti, u 40% djece ovaj oblik prelazi u aktivnu TB nakon 2-12 mjeseci ili nakon 2-3 godine, češća je kod djece dobi manje od 5 godina zbog slabije razvijenosti stanične imunosti i liječenje je obavezno), reaktivacija latentne infekcije odnosno postprimarna tuberkuloza ili nereaktivna TB (diseminirana TB tj. milijarna TB čija je prognoza nepovoljna, najčešće se javlja u dojenačkoj dobi i kod pacijenata sa imunodeficijencijom) (1-4, 6-7).

Primarna TB–prikaz slučaja

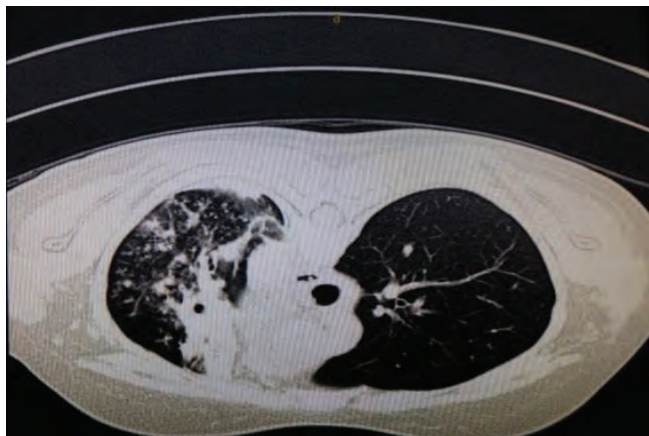
Pacijentica u dobi od 17 godina hospitalizirana je na Odjelu pedijatrije zbog kliničkih simptoma i radiografskih karakteristika pluća koji bi mogli odgovarati specifičnoj upali pluća. U anamnezi suhi kašalj unazad tri mjeseca, povišena tjelesna temperatura unazad dvije sedmice, malaksalost i slabiji apetit unazad šest mjeseci, gubitak u tjelesnoj masi, česte infekcije uha. Redovno je vakcinisana, BCG ožiljak prisutan. Konzumira duhanske proizvode, lošijeg socioekonomskog statusa. Suspektan TB kontakt u uskom krugu porodice. U laboratorijskim nalazima povišeni upalni parametri, pozitivna IgG antitijela na *Mycoplasma pneumoniae*.

RTG pulmo znaci umjerene hilarne limfadenopatije, bronhiektazija, te izraženih ožiljnih fibroznih promjena što se verificira i na CT pluća (uz područja atelektaze), te potvrdi raniju sumnju na specifičnu TB upalu pluća.



Slika 1. Serija RTG snimaka sa znacima specifične upale, krupan lijevi hilus sa naznačenom pulmonalnom komponentom.

CT torakalnih organa pokaže područja atelektaze, nodularna peribronhijalna zadebljanja sa bronhiektazijama i razbacanim područjima mliječnog stakla mrljaste distribucije, trakaste ožiljne promjene.



Slika 2. CT torakalnih organa, Odjel pedijatrije KB Zenica.

Quantiferon test je pozitivan. U mikroskopskom preparatu sputuma i lavaža nađeni su acidoalkoholorezistentni bacili. U kulturi sputuma izolovan *Mycobacterium tuberculosis*. Liječena prema protokolu.

Diskusija

Tuberkuloza je i dalje značajno zastupljena u našoj sredini, kako kod odraslih, tako i u dječijoj populaciji. Bolest kod djece je po svojim epidemiološkim karakteristikama posebna, najčešće se radi o latentnim oblicima TB, prava primarna TB kod djece je rijedak klinički entitet. Dijagnoza se teže postavlja, zlatni standard za dijagnozu TB je izolacija *Mycobacterium tuberculosis* iz uzoraka i kultura. U iskašljaju kod djece je u pravilu niska koncentracija bacila (mikroskopski pozitivne iskašljaje ima manje od 10-15% djece). Kod manje djece alternativa iskašljaju su želučani lavati, prosječno su pozitivni tek u 30-40% oboljele djece (8). Kod naše pacijentice u mikroskopskom preparatu sputuma i lavaža bojenim po Ziehl Neelsenu, nađeni su acidoalkoholorezistentni bacili, a u kulturi sputuma zasijanoj na Löwenstein-Jensen podlozi izolovan je *Mycobacterium tuberculosis*. Quantiferon test (IGRA-Interferon Gamma Release Assay) se u novije vrijeme dosta koristi u dijagnostici, ali kao i tuberkulinski test, ovaj test je dokaz samo kontakta sa *Mycobacterium tuberculosis*, a ne dokaz bolesti, pozitivan je i u bolesnika sa latentnom infekcijom, kao i kod onih sa manifestnom bolešću. Za razliku od tuberkulinskog testa (PPD test), na rezultat

ne utiče prethodno vakcinisanje BCG-om, prethodno tuberkulinsko testiranje, kao ni infekcija netuberkuloznim mikobakterijama. Ali veoma često rezultati testiranja znaju biti neodređeni, te je neophodan oprez kod interpretacije, osobito u dječijoj dobi.

Rizična dob kod djece za obolijevanje od TB infekcije je ispod dvije godine starosti, zbog slabije zrelog staničnog imuniteta, i doba adolescencije. Oboljela djeca su najčešće kontakti bolesnih odraslih osoba, kao što se može vidjeti i u našem slučaju. Zbog toga se često uvodi hemoprofilaksa u slučaju bliskih kontakata, čak i kod urednih radioloških nalaza. Plućna parenhimna TB i hilarna adenopatija javle se u 60-80% slučajeva TB kod djece.

Protokoli za liječenje tuberkulozne infekcije ovise o kliničkoj manifestaciji bolesti, da li je to plućna i izvanplućna tuberkuloza, da li je zahvaćen CNS ili se radi o latentnoj TB. Liječenje se provodi mjesecima istovremeno sa više antituberkulotika, monoterapija dolazi u obzir samo kod latentnih formi.

Profilaksa tuberkuloze u vidu BCG vakcinacije je napuštena u nekim razvijenim zemljama. Prema programu obaveznih imunizacija protiv zaraznih bolesti u našoj zemlji je i dalje obavezna (Službene novine FBiH br.29/5). Revakcinacija djece i odraslih koji nemaju ožiljak u BiH više se ne provodi, zemlje koje u programu vakcinacije uključuju BCG revakcinaciju su Rusija, Ukrajina, Bugarska. Različiti su pristupi revakcinacije kod djece mlađe od 12 mjeseci koja nemaju ožiljak. Nema naučno utemeljenih dokaza da BCG revakcinacija pruža dodatnu zaštitu (8-12).

Hemoprofilaksa izoniazidom provodi se kod djece mlađe od 3 godine koja nisu vakcinisane, a imaju pozitivan tuberkulinski test, osoba mlađih od 14 godina koje imaju izrazito pozitivan rezultat PPD testa (indurat promjera većeg od 20 mm), a koje žive u kontaktu sa bolesnikom koji boluje od aktivne tuberkuloze, osoba koje su pod imunosupresivnom terapijom i HIV pozitivnih osoba koje su u kontaktu sa bolesnikom koji boluje od aktivne tuberkuloze (13).

Zaključak

Tuberkuloza je i dalje značajan uzrok obolijevanja i u pedijatrijskoj populaciji gdje predstavlja pravi dijagnostički izazov. Incidencija LTBI i TB je niža kod djece nego kod odraslih, a pogotovo incidencija diseminiranih i kompliciranih oblika bolesti.

Zbog nedovoljne osjetljivosti neizravnih testova u imunokompromitiranih bolesnika, te nedovoljne osjetljivosti laboratorijskih i mikrobakterioloških pretraga u opštoj pedijatrijskoj populaciji, i dalje se veliki fokus

mora staviti na anamnestičke podatke te kliničku sliku bolesnika. Savremene metode liječenja i dijagnostike utiču na smanjenje incidence i smrtnosti.

Reference

1. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med* 2012; 367:348-61.
2. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg* 2017; 58(1):E9-E12.
3. Jurčev Savičević A, Mulić R, Klismanic Z, Katalinić-Jankovic V. Epidemiološki aspekti tuberkuloze- stare bolesti u djece 21. stoljeća. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 3-10.
4. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. *Clin Infect Dis* 2010; 50(3):184-94.
5. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017; 17-31.
6. Britton P, Perez-Velez CM, Marais BJ. Diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis in children. *N S W Public Health Bull* 2013; 24:15-21.
7. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. *Eur Respir J* 2011; 37:690-711.
8. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1078-90.
9. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271:698-702.
10. World Health Organization Position Paper. BCG vaccine. *Wkly Epidemiol Rec* 2004; 79:27-38.
11. Rodrigues LC, Mangtani P, Abubakar I. How does the level of BCG vaccine protection against tuberculosis fall over time? *BMJ* 2011; 343:d5974.
12. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271:698-702.
13. Hawn TR, Day TA, Scriba TJ et al. Tuberculosis vaccines and prevention of infection. *Microbiol Mol Biol Rev* 2014; 78(4):650-71.

Stručni članak

PRIMARNA IMUNODEFICIJENCIJA – KADA POSUMNJATI?

Primarna imunodeficijencija

Edina Drpljanin, Aida Avdić, Emina Karčić - Muračević

Sažetak

Primarna imunodeficijencija (PID) su nasljedne bolesti imunog sistema uzrokovane genskim mutacijama. Predstavljaju grupu od preko 320 različitih genskih poremećaja za koje se smatra da su rijetki. Najčešće su PID povezane s poremećajima humoralnog imuniteta. U pedijatrijskoj populaciji na poremećaj u imunom odgovoru posumnjati se može u slučaju čestih, rekurentnih, blažih ili težih infekcija gornjih i donjih respiratornih puteva, kod infekcija oportunističkim mikroorganizmima. Pravovremena dijagnostika i adekvatno liječenje može spriječiti nastanak hroničnih komplikacija i smrt. Poremećaj produkcije antitijela čine oko 70% svih primarnih imunodeficijencija. Liječenje je važno započeti što prije. Tretman se sastoji od adekvatne terapije protiv uzročnika infekcije, nadomjesne terapije humanim imunoglobulinima, sistemski apliciranih kortikosteroida kada je to potrebno, genske terapija i transplantacija koštane srži kao definitivni oblik liječenja imunodeficijencija. U radu su predstavljeni neki od najčešćih poremećaja PID-a, SCID -Teška složena imunodeficijencija, imunodeficijencija kombinovana sa sindromima, Brutnova bolest, te primjer uspješno dijagnosticiranog i adekvatno liječenog pedijatrijskog pacijenta.

Ključne riječi: primarna imunodeficijencija, ponavljane infekcije, serumska antitijela (IgG, IgA, IgM, IgE), imunoglobulini.

Autor za korespondenciju:

Drpljanin dr Edina

Odjel pedijatrije, Kantonalna bolnica Zenica

Adresa; Crkvice 67, Zenica

E-mail: edinadrpljanin14@gmail.com

Tel.: +387 32 44 73 41

Uvod

Primarna imunodefijencija (PID) obuhvata preko 400 genetskih nasljednih defekata imuniteta, u užem smislu označava povećanu osjetljivost na infekcije zbog neadekvatno imunog odgovora (1).

Ova stanja su klasifikovana u 10 glavnih grupa, uključujući imunodefijencije koje utiču na ćelijski i humoralni imunitet; kombinovane imunodefijencije sa udruženim ili sindromskim karakteristikama; pretežno nedostaci antitijela; bolesti imunološke disregulacije; kongenitalni defekti broja fagocita, funkcije ili oboje; defekti unutrašnjeg i urođenog imuniteta; autoinflamatorni poremećaji; nedostaci komplementa; bolesti zatajenja koštane srži; i fenokopije bolesti primarne imunodefijencije (2-5).

Klinička prezentacija PID

Upala uha – četiri ili više puta tokom jedne godine, sinuzitis- dva ili više puta tokom jedne godine, nedjelotvorna ponavljana antibiotska terapija ili potreba za primjenom parenteralne antibiotske terapije zbog rekurentnih i neizliječenih infekcija, rekurentna upala pluća, apscesi (koža i unutrašnji organi), oralna kandidijaza (oportunističke infekcije), duboke i teške infekcije, česte hospitalizacije, nenapredovanje u tjelesnoj težini (malapsorpcija, diareja), porodična historija PID-a.

Diferencijalna dijagnoza

Humoralni defekti se mogu pojaviti kod drugih primarnih imunodefijencija koje nisu ograničene na B ćelije, kao što su kombinovane imunodefijencije. Pacijenti sa humoralnom imunodefijencijom stoga moraju biti procijenjeni na defekte u drugim imunološkim funkcijama, kao što su ćelijski i urođeni imunitet. Sekundarni uzroci humoralne imunodefijencije također se moraju isključiti, kao što su primjena antiepileptične terapije (valproat, karbamazepin), DM tip I, nefrotski sindrom, celijakija, i druga autoimuna oboljenja (4-8).

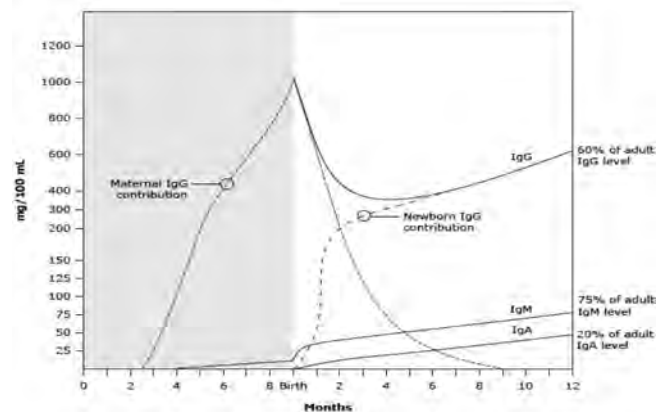
Dijagnostička evaluacija

Incijalna laboratorijska obrada

Podrazumijeva realizaciju nalaza kompletne krvne slike, sa diferencijalnom krvnom slikom (detektuje se postojanje neutropenije, limfopenije, eozinofilije)

i nivo serumskih imunoglobulina (antitijela IgG, IgA, IgM i IgE) (2-5).

Terminsko novorođenče ima adultnu vrijednost IgG-a i nizak nivo IgA i IgM, koji postepeno rastu u narednim godinama (8-10). Fiziološki porast vlastitog IgG-a očekuje se između trećeg i šestog mjeseca života.



Slika 1. Kretanje nivoa serumskih imunoglobulina

Dobijeni nivoi se moraju uporediti sa normalnim referentnim rasponima prilagođenim uzrastu. Tumačenje nivoa IgG u serumu tokom prvih nekoliko mjeseci života treba da uzme u obzir prisustvo ili odsustvo majčinog IgG (10-13).

Procjena funkcionalne proizvodnje antitijela

Ovaj proces podrazumijeva procjenu specifičnih titara antitijela nastalih kao odgovor na proteinske i (kod djece starije od dvije godine) polisaharidne vakcine (2).

Fenotipizacija limfocita periferne krvi protočnom citometrijom

Analiza komplementa

Genetsko testiranje

Slikovne pretrage

Rentgen pluća - odsustvo sjene timusa na RTG snimku može sugerirati na postojanje defekta T ćelijskog razvoja (DiGeorge sy)

Terapijski tretman

Terapija nadomjesnim imunoglobulinima indicirana je za primarne humoralne imunodefijencije koje podrazumijevaju odsustvo ili manjak proizvodnje antitijela.

Liječenje infekcija antibioticima

Adekvatnom dozom i dovoljno dugo, ponekad stanja zahtijevaju i antibiotsku profilaksu. Sistemske gljivične infekcije liječe se antimikoticima (flukonazol, amfotericin B). Mikobakterijske infekcije uključuju primjenu antituberkulotika. PID pacijenti ne bi trebalo da prime „žive“ ili „žive-atenuirane“ jer zbog neadekvatnog imunog odgovora, iste mogu da izazovu bolest (1-5).

Transplantacija matičnih ćelija

Genska terapija

Teška kombinovana imunodeficijencija (SCID)

PID sa kombinovanim odsustvom T i B limfocita prezentuje se teškim infekcijama. U ovisnosti koje ćelije nedostaju SCID se označava T-/B+ (X-vezani SCID i autosomno recesivni SCID) ili T-/B- (ADA deficit). U nalazu periferne krvi može biti prisutna apsolutna limfopenija. Nivo klase svih imunoglobulina nizak. Limfno tkivo je hipoplastično, tonzile se ne mogu uočiti, RTG grudnog koša – ne vizualizira se sjena timusa. Liječenje podrazumijeva primjenu imunoglobulina, liječenje infekcija adekvatno terapijom prema vrsti uzročnika do transplantacije koštane srži. Može da se prezentira teškim infekcijama pluća, mozga, oportunističkim infekcijama, gastrointestinalnim infekcijama koje rezultiraju zaostajanjem u rastu i malapsorpcijom, promjenama po koži sličnim ekcemu (2-6). Nekada se radi o bolesti odbacivanja transplantata (T limfociti koji transplacentalno ulaze u krv djeteta prije rođenja)- GVHD (graft versus host disease) (4-8).

Kombinovana PID udružena sa sindromima

DiGeorge sindrom – blagi oblik do teško bolesnog djeteta. Klinički se prezentuju sa srčanom manom, facijalnom dizmorfijom, hipokalcemijom i imunodeficijencijom zbog hipoplazije timusa i smanjenog broja T limfocita, rascjepom usne i/ili nepca. U slučaju potpunog nedostatka T limfocita definitivni tretman je presađivanje koštane srži. Infekcije se javljaju nakon prvih par mjeseci života, potrebno ih je adekvatno liječiti prema uzročniku uz supstituciju imunoglobulinima (4-7).

Wiskott-Aldrichov sindrom

X vezana recesivna mutacija gena za bjelančevinu WASP. Karakteriše ga trombocitopenija, ekcem i imu-

nodeficijencija. Dominiraju hronične upale srednjeg uha izazvane pneumokokom i stafilokokom, te herpes simplex virus infekcije i EBV infekcije teškog toka. Serumski IgM je snižen, IgA i IgE povišeni. Terapija je liječenje infekcije prema uzročniku, supstitucija imunoglobulinima i presađivanje koštane srži (9-13).

Brutonova bolest – X vezana agamaglobulinemija

Prezentira se u dobi od šestog mjeseca života. U kliničkom nalazu limfno tkivo hipoplastično, hipogamaglobulinemija, snižen nivo serumskih imunoglobulina, B limfocita nema, broj i funkcija T limfocita uredna. Terapija se sastoji u redovnoj supstituciji imunoglobulinima 0,2-0,4g/kg u razmacima od četiri sedmice (3,5).

CVID – česta varijabilna imunodeficijencija

Karakteriše je razvoj imunodeficijencije nakon početnog perioda uredne imune funkcije. Etiologija nije poznata i ne može se dijagnosticirati djeci mlađoj od dvije godine. U laboratorijskim nalazima notira se nizak nivo IgG <5g/l , i značajno smanjen jedan od izotipova imunoglobulina IgM ili IgA. Infekcije se energično liječe terapijom u ovisnosti od uzročnika i supstitucijom imunoglobulinima (2-7).

Selektivni deficit IgA

Najčešća imunodeficijencija nepoznate etiologije. U laboratorijskim nalazima snižen IgA (<0,05g/l). Ostali serumski Ig obično su uredni. Deficit je često udružen sa celijakijom i može evoluirati u CVID. Dijagnoza se ne može postaviti prije četvrte godine života, i nije indicirana supstitucionarna terapija imunoglobulinima (3).

Tranzitorna hipogamaglobulinemija dojenčeta

Predstavlja razvojno kašnjenje u produkciji imunoglobulina, nepoznatog uzroka. U laboratorijskim nalazima niži nivo IgG (<3,5g/l). Klinički se prezentuje sa čestim infekcijama donjeg respiratornog trakta, infekcije uha i nosa, rijetko sa težim i oportunističkim infekcijama. Imuni odgovor na vakcine je očuvan. Važno je pratiti nivo IgG-a svakih šest mjeseci. Liječi se adekvatnom terapijom prema vrsti uzročnika, supstitucionarna terapija uglavnom nije neophodna (2,6). Tranzitorna hipogamaglobulinemija se uglavnom spontano riješi do kraja druge godine života.

Primjer; Trinaestogodišnji pacijent inicijala A.K. nakon višestrukih infekcija gornjih respiratornih puteva biva hospitaliziran, realizirana obsežna dijagnostička obrada, u nalazima snižen nivo serumskih imunoglobulina prema dobi (IgG 5,4; IgA >0,27, IgM 0,2) na RTG verificirane hronične promjene, postavi se sumnja na PID, dijagnosticirana na Pedijatrijskoj klinici, dijagnoza „Česta varijabilna imunodeficijencija“, na trajnoj supstitucionoj terapiji imunoglobulina uz pulmološku terapiju (2-7).



Slika 2. Granulomatозна limfocitarna intersticiјalna plućna bolest – GLILD, CVID

Reference

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020; 40:24.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol* 2021; 41:666.
3. Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:116.
4. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2014; 13:163.
5. Conley ME, Sweinberg SK. Females with a disorder phenotypically identical to X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 1992; 12:139.
6. DuškoMardešić i sudarnici, *Pedijatrija, Školska knjiga* Zagreb 2016., str.411:420
7. Brohl AS, Stinson JR, Su HC, et al. Germline CARD11 Mutation in a Patient with Severe Congenital B Cell Lymphocytosis. *J Clin Immunol* 2015; 35:32.
8. Snow AL, Xiao W, Stinson JR, et al. Congenital B cell lymphocytosis explained by novel germline CARD11 mutations. *J Exp Med* 2012; 209:2247.
9. Bonilla FA, Khan DA, Ballas Z et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1186.
10. Dhalla F, Misbah SA. Secondary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15:505.
11. Rytter MJ, Kolte L, Briend A et al. The immune system in children with malnutrition--a systematic review. *PLoS One* 2014; 9:e105017.
12. Bourke CD, Berkley JA, Prendergast AJ. Immune Dysfunction as a Cause and Consequence of Malnutrition. *Trends Immunol* 2016.
13. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:S1.
14. Topic 3914 Version 28.0

Originalni članak

COVID-19 U PRIMARNOJ PEDIJATRIJI. ŠTA SMO RADILI U 2021 GODINI?

Covid-19

Lejla Čolak-Bašić¹, Šefika Muslić-Ibranović¹, Maja Karač¹, Aida Hodo Brdarević²

Sažetak

Infekcija virusom SARS-CoV-2 kao i posljedice pandemije su dobro razrađene teme iz perspektive odraslih. Međutim, bolest COVID-19 nije poštjednica djecu. Postoji i post-COVID sindrom kod djece koji se može ispoljiti kao životno ugrožavajući MIS-C, ali i drugim dugotrajnim i nespecifičnim komplikacijama o kojima ćemo učiti godinama.

Naš cilj bio je prikazati učestalost obolijevanja od COVID-19 infekcije te kliničku sliku inficirane djece uzrasta od 0-6 godina starosti praćene kroz pedijatrijsku ambulantu primarne zdravstvene zaštite kao i dijagnostički i terapijski pristup oboljeloj djeci sa odmakom pandemije.

Iz vlastitih iskustava ali i uvidom u veliki broj stručnih članaka možemo reći da su kliničke slike kod djece oboljele od COVID-19 infekcije u većem postotku blaže a simptomi bolesti šarolikiji u odnosu na odraslu populaciju. Najveći broj djece se uz simptomatsku terapiju oporavi u potpunosti. Određeni broj djece se zbog nedostatka jasnih preporuka za liječenje i straha od komplikacija neopravdano liječi antibiotskom terapijom.

Pregledom literature i iskustava u regiji, protokol indikacija za pregled, terapije i nadzora nije bitno odstupao. S obzirom da smo išli u korak sa novostima i preokretima, retrospektivno možemo biti zadovoljni na način kako smo odgovorili na pandemiju u primarnoj pedijatriji.

Naš sljedeći korak je promocija i provođenje vakcinacije djece starije od 5 godina protiv COVID-a 19, kao mjere koja će smanjiti prijenos virusa SARS-CoV-2 i pojavu teških oblika bolesti.

Ključne riječi: COVID-19 infekcija, dijete, primarna pedijatrija, vakcinacija

Autor za korespondenciju:

Lejla Čolak-Bašić

¹Služba za zaštitu zdravlja djece

Dom zdravlja Zenica

Fra Ivana Franje Jukića 2, 72000 Zenica, Bosna i Hercegovina

Mail: lejlaacolak26@gmail.com

¹Služba za zaštitu zdravlja djece; ²Higijensko epidemiološka služba, Dom zdravlja Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

U ranim fazama pandemije COVID-19 udio potvrđenih slučajeva među djecom bio je relativno mali i smatralo se da djeca rijetko obolijevaju od infekcije virusom SARS-CoV-2. Sa odmakom iste pokazalo se da su djeca i adolescenti itekako podložni infekciji virusom SARS-CoV-2, ali je veliki postotak djece asimptomatski ili sa blažim simptomima bolesti, pa je i stopa testiranja kod djece niska, tako ja prava incidenca ove bolesti među djecom još uvijek nepoznata.

Uloga djece u dinamici prijenosa bolesti još uvijek nije u potpunosti razjašnjena i još uvijek je predmetom istraživanja. Ranije se smatralo da bi djeca, kao asimptomatski nosioci infekcije mogla biti glavni prenosioci virusa, ali kasnija istraživanja su pokazala da djeca ipak nisu glavni vektor prenosa SARS-CoV-2 u porodičnim grupama u zajednici. Preovlađujući smijer prenosa virusa je sa odrasle osobe na dijete, a ne sa djeteta na odraslu osobu i u samo malom broju ispitivanih domaćinstava (svega 8%) dijete je razvilo simptome infekcije prije odrasle osobe (1).

Kada su u pitanju tok bolesti i klinička slika infekcije kod djece zaražene sa SARS-Cov-2 virusom, istraživanja pokazuju da je veliki broj djece bez simptoma (15-42 %). Tačan razlog zašto je to tako i danas nije u potpunosti jasan. Jedna od pretpostavki je i činjenica da djeca najčešće budu zaražena drugom ili trećom generacijom virusa koji onda može imati smanjenu patogenost. Dalje, djeca imaju jači urođeni imuni sistem i mogu reagirati na patogene drugačije od odraslih. U zdrave djece, limfociti, posebno NK ćelije, konstitutivno su u većoj količini nego u zdrave odrasle osobe. Broj limfocita je visok u prvim mjesecima života i smanjuje se u kasnijem djetinjstvu. I češće virusne infekcije i žive vakcine kod djece mogle bi da izazovu stanje aktivacije urođenog imunog sistema, što bi rezultiralo efikasnijom odbranom od različitih patogena. Konačno, istovremeno prisustvo drugih virusa u respiratornoj sluznici djece može se takmičiti sa SARS-CoV-2 virusom (2).

Djeca sa simptomatskom infekcijom COVID-19 obično imaju jedan ili više respiratornih simptoma koji se ne razlikuju od sezonskih respiratornih virusnih infekcija. Obično su to kašalj, povišena tjelesna temperatura i grlobolja. Ostali simptomi, kao što su prehlada, dispneja, proljev, povraćanje, osip, glavobolja i umor su nešto rjeđi. Izraženo u procentima učestalost simptoma infekcije kod djece izgledala bi ovako: povišena

tjelesna temperatura 46-64%, kašalj 32-56%, rinoreja <10-20%, grlobolja <10-20%, dyspnea <10-20%, galvobolja i malaksalost (najčešće kod adolescenata) 60%, gastrointestinalni simptomi (proljevi, mučnina, povraćanje i/ili bol u stomaku) 10-20%, ostalo (umor, mialgija, artralgijske, osip, konjuktivitis, poremećaji mirisa i okusa) do 20% (3).

Trajanje bolesti se povećava sa starošću djeteta, a prosječno je to 6 dana.

Ozbiljan tok COVID-19 infekcije kod djece zastupljen je u manjoj mjeri nego u odrasloj dobi, i broj hospitalizacija djece sa COVID-19 infekcijom je mali. Veći rizik za težu kliničku sliku imaju djeca sa komorbiditetima kao što je gojaznost, astma, diabetes mellitus, malignitet, zatim imunokompromitovana djeca, mlađa životna dob, a poseban faktor rizika je infekcija u neonatalnom periodu. Pored respiratorne simptomatologije kod hospitalizirane djece, rijetko (manje od 4% hospitaliziranih) ali ipak moguće je da se pojave i ekstrapulmonalne manifestacije kao što su neurološke manifestacije (epileptični status, encefalitis i encefalopatija, Guillian Barreov sindrom, akutni demijelinizacijski sindromi) i srčane manifestacije (miokarditis, aritmije i kardiomiopatija) (1-5).

Ozbiljna, potencijalno životno ugrožavajuća, ali rijetka komplikacija u vezi sa infekcijom SARS-CoV-2 je multisistemski inflamatorni sindrom kod djece (MIS-C), koji se obično javlja 2-6 sedmica nakon često asimptomatske ili blage infekcije SARS-CoV-2. Učestalost MIS-C a nakon infekcije se procjenjuje na jedan od 3000-4000 zaražene djece, a najčešća dob djece kod kojih se razvija jeste 9-10 godina. Pacijenti obično razvijaju groznicu, osip, konjuktivitis, gastrointestinalne simptome (posebno bol), te zbog disfunkcije miokarda može nastupiti šok (1).

MIS-C dijeli neke karakteristike sa Kawasakijskom bolešću ali je poseban sindromu epidemiološkom, kliničkom i laboratorijskom smislu. Laboratorijske karakteristike su limfopenija, neutrofilija, povećan CRP, prokalcitonin I feritin, povećan D-dimer i troponin. Ehokardiografija srca pokazuje oštećenje miokarda koje dovodi do kardiogenog šoka (6).

Perzistiranje tegoba duže od 3 mjeseca karakteriše "Dugi COVID". Najčešće se javlja kod djece od 12 godina i starije, a najčešći perzistirajući simptomi su umor, nedostatak daha, moždana magla, depresija i sl. Ovo stanje ometa pacijenta da se ponovo uključi u

normalne aktivnosti. O "long COVID-u" se još uvijek jako malo zna i sasvim sigurno će u budućnosti biti predmetom istraživanja.

Postoji jako puno kliničkih ispitivanja koja se bave terapijom COVID-19 kod djece ali skoro sva ta ispitivanja isključuju djecu i mlađe od 18 godina. Za sada terapija je simptomatska i suportivna, a svega nekoliko smjernica predlaže razmatranje antivirusne terapije ramdesvirom, imunomodulatore terapije kortikosteroidima (dexametazon) ili biološkim agensima (tocilizumab). Neki lijekovi su se pokazali neefikasnim za liječenje COVID-19, npr azitromicin, aspirin, rekonvalescentna plazma. Pored potporne njege, u liječenju MIS-C a, intravenski globulin, sam ili u kombinaciji sa kortikosteroidom efikasan je u smanjivanju disfunkcije miokarda. Smrtnost od COVID-19 kod djece izuzetno je niska i navodno iznosi 0,005-0,01%, uglavnom je vazana za komorbiditete i varira između zemalja, čemu vjerovatno doprinose faktori kao što su pothranjenost, dostupnost zdravstvene zaštite, odgođena dijagnoza i dr (7, 8).

Obzirom da većina zaražene djece i mladih ima blažu kliničku sliku bolesti i ne zahtijeva hospitalizaciju, infekcija SARS-CoV-2 o ovim dobnim skupinama predstavlja značajno opterećenje na sistem primarne zdravstvene zaštite.

Najbolji način za kontrolu pandemije COVID-19, predstavlja sigurna i efikasna vakcinacija. Pošto se vaccine daje zdravim ljudima one moraju zadovoljiti visoke sigurnosne standard, a to je naročito važno među pedijatrijskom populacijom jer je rizik od razvoja teških oblika bolesti manji nego kod odraslih. Međutim, vakcinacija pedijatrijske populacije značajno bi smanjila širenje virusa u populaciji.

U našoj zemlji odobrena je Pfizer-BioNTech vakcina (Comirnaty) za djecu stariju od 5 godina i adolescente. Daje se u dvije doze u razmaku od 21 dan.

Metoda

Retrospektivno istraživanje djece u dobi od 0-6 godina koja su pregledana u pedijatrijskoj Covid ambulanti pri Službi za zdravstvenu zaštitu djece u Domu zdravlja Zenica tokom 2021. godine.

Cilj nam je bio prikazati učestalost obolijevanja, kliničku sliku inficirane djece, te dijagnostičke i terapijske pristupe oboljeloj djeci, odnosno načine zbrinjavanja u primarnoj pedijatrijskoj ambulanti.

Podaci za istraživanje dobiveni su uvidom u zdravstvene kartone i telefonske liste provjere oboljele djece.

Rezultati i diskusija

Tokom 2021 godine, ukupan broj djece pod nadzorom Higijensko epidemiološke službe pri Domu zdravlja Zenica bio je 589. Od navedenog broja djece svega 66-oro je zahtijevalo ljekarski pregled. Ostalih 523-oje bilo je pod stalnim telefonskim nadzorom zdravstvenog osoblja Higijensko-epidemiološke službe i Službe za zdravstvenu zaštitu djece. Najveći broj djece pod nadzorom putem telefonskih chek lista je bio asimptomatski ili sa veoma blagim simptomima bolesti tako da nije zahtijevao liječnički pregled.

Među pregledanim, 35-oro djece je bilo muškog spola, što čini 53%. Ostalih 31 su djeca ženskog spola (tabela 1)

Tabela 1. Spolna distribucija djece oboljele od Covid 9 infekcije koja su zahtijevala ljekarski pregled u Covid ambulanti tokom 2021. godine

Spol	
M	35
Ž	31
ukupno	66

Analizirajući zastupljenost oboljele djece prema dobnim skupinama, dobili smo rezultat da je najveći broj pregledane djece bio u dobi od 1-3 godine, i to 31 djeteta, što izraženo u procentima iznosi 47%. U dobi do godinu dana pregledano je 19-oro djece, odnosno 29%, a u dobi od 3-6 godina 14-oro djece ili 21%. U starosnoj skupini preko 6 godina pregledano je svega dvoje djece, odnosno 3% od ukupnog broja pregledanih.



Grafikon 1. Dobna zastupljenost pacijenata pregledanih u Covid ambulanti u 2021. godini

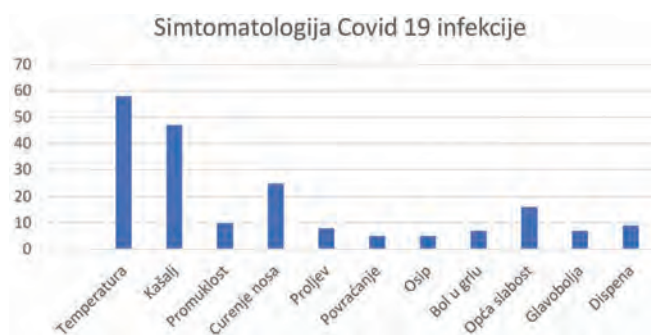
Da li su svi naši pacijenti koji su bili pregledani u Covid ambulanti tokom 2021 godine zaista imali Covid 19 infekciju ne možemo sa sigurnošću tvrditi jer veliki broj

djece sa simptomima, naričito oni koji su zahtijevali pregled u prvoj polovini 2021 godine, zbog nedostatka testova nisu bili ni testirani, a indikacije za pregled u Covid ambulanti postavljale su se isključivo na osnovu epidemiološke anamneze (Covid 19 pozitivan član uže obitelji ili značajan kontakt sa pozitivnom osobom). Od ukupno 66-oro pregledane djece, 42 % djece su bili netestirani. Testirali smo 38-oro djece, odnosno 58%, od čega je 7 pacijenata tj 11% bilo negativno na SARS Cov 2 virus. Ostalih 31 dijete, tj 47% bilo je pozitivno na SARS Cov 2 virus (25 pacijenata testirano je BAT-om, a 6 pacijenata imalo je pozitivan PCR). Procentualna zastupljenost testiranih pacijenata prikazana je u grafikonu 2.



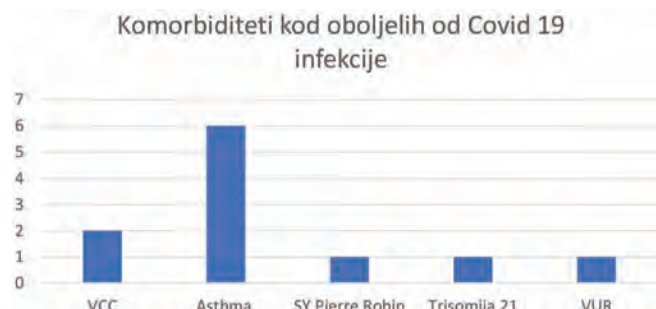
Grafikon 2. Procentualna zastupljenost testiranih pacijenata

Analizirajući kliničke slike oboljele djece došli smo do sljedećih rezultata. Vodeći simptom kod naših pacijenata oboljelih od Covid 19 infekcije bila je povišena tjelesna temperatura, zatim kašalj i curenje iz nosa. Značajan broj djece imao je i opštu slabost koja se manifestirala odbijanjem jela i pića, polijeganjem, razdražljivošću i sl.). Ostali simptomi kao što su grlobolja, otežano disanje, gastrointestinalni simptomi, osipi bili su zastupljeni kod manjeg broja pacijenata.



Grafikon 3. Simptomi bolesti kod pacijenata pregledanih u Covid ambulanti u 2021 godini

Od pregledanih 66 pacijenata, 10-oro djece je imalo komorbiditete, pa su bili i u izvjesnom riziku za moguće razvijanje težih kliničkih slika. 6 naših pacijenata je imalo ranije dijagnosticiranu bronhijalnu astmu, 2 pacijenta bila su sa srčanom manom, a po 1 pacijent imao je VUR, Sy Pierre Robin, Sy Down. Zastupljenost djece sa komorbiditetima prikazana je u grafikonu 4.



Grafikon 4. Komorbiditeti kod oboljelih od Covid 19 infekcije

Vodeći se vlastitim iskustvima i ranije usvojenim doktrinama, a slijedeći tekuće preporuke kriznih štabova, kako našeg tako i iz regiona, veoma smo racionalno koristili dijagnostiku, pa je RTG snimak pluća rađen kod svega 14-oro djece koja su imala respiratornu simptomatologiju a kod koje se posumnjalo da bi mogli imati težu kliničku sliku bolesti. Laboratorijske pretrage (CRP, KKS, DKS) rađene su kod 8 pacijenata.

Dakle kod najvećeg broja pacijenata procjena zdravstvenog stanja se vršila svakodnevnim fizikalnim pregledima i mjerenjem saturacije O₂.

Tabela 2. Dijagnostičke pretrage

RTG pluća	14
Laboratorija	8

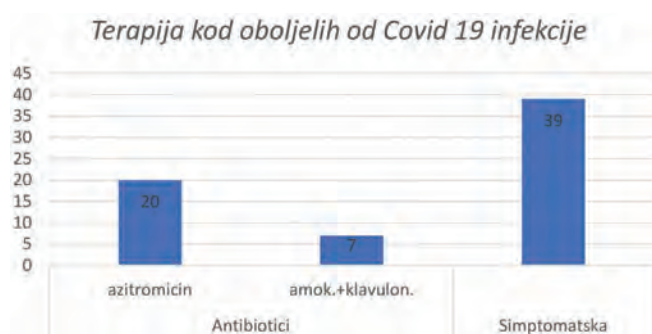
Liječenje bolesnika sa postavljenom sumnjom da imaju Covid 19 infekciju predstavljao je pravi izazov. U nedostatku dovoljno jasnih preporuka, odluke o načinu liječenja smo morali donositi izvlačeći zaključke iz preporuka o liječenju odraslih osoba. Sa napredovanjem pandemije a kako smo dolazili do novijih saznanja mijenjali smo i terapijske pristupe oboljeloj djeci.

Od ukupno 66-oro pregledane djece, 39-oro je bilo tretirano suportivnom i simptomatskom terapijom, koja je podrazumijevala uzimanje antipiretika kod povišene tjelesne temperature, antitusika ili mukolitika odnosno sekretolitika kod kašlja, upotrebu nazalnih dekonjesti-

va, uzimanje dosta tečnosti, C i D vitamin, uz obavezan nastavak redovne terapije kod djece sa komorbiditetima. Mali broj djece zahtijevao je inhalatornu terapiju sa bronhodilatatorima i peroralno kortikosteroidima. Među pregledanim nismo imali pacijenata koji bi zahtijevali bilo koji vid kiseoničke potpore.

27 naših pacijenata u terapiji je imalo ordiniran i antibiotik. Kod malog broja pacijenata antibiotik je bio ordiniran zbog klinički i laboratorijski potvrđene bakterijske infekcije (upala pluća, upala srednjeg uha, sinusitis) a najveći broj pacijenata, nažalost, antibiotik je dobilo zbog straha od mogućih komplikacija, a u nedostatku dovoljno jasnih preporuka za liječenje djece oboljele od Covid 19 infekcije.

Najčešće propisivani antibiotik bio je azitomicin, kod 20-oro djece, a 7 pacijenata u terapiji je imalo amoksicilin+klavulonsku kiselinu. Terapija kod djece pregledane u Covid ambulanti u 2021 godini prikazana je u grafikonu 5.



Grafikon 5. Terapija kod djece pregledane u Covid ambulanti u 2021 godini

Analizirajući navedene podatke zaključujemo da je najveći broj djece pregledane u Covid ambulanti pri Službi za zdravstvenu zaštitu djece, sa potvrđenom ili sa sumnjom na Covid 19 infekciju, imao blažu kliničku sliku, uz simptomatsku i potpurnu terapiju se oporavio u potpunosti. Potrebu za hospitalizacijom imala su dva pacijenta sa komorbiditetima jedan pacijent sa bronhijalnom astmom i jedan pacijent sa Down sindromom), ali uvidom u medicinsku dokumentaciju došli smo do saznanja da su se i ova dva pacijenta oporavila u potpunosti, bez značajnijih pogoršanja njihove osnovne bolesti.

U našoj ciljnoj skupini nije bilo djece sa MIS-C om, a što bi mogli objasniti povećanom incijencijom za MIS-C kod djece školske dobi, koja nisu bila predmet našeg istraživanja (11).

Obzirom da se Covid 19 infekcija manifestira sa velikim dijapazonom simptoma od strane svih organskih sistema, dugotrajne posljedice Covid-19 infekcije tek će biti predmetom istraživanja (9).

Široko rasprostranjena vakcinacija među svim dobnim skupinama stanovnika predstavlja ključ u suzbijanju infekcije izazvane SARS Cov 2 virusom. Direktna prednost vakcinacije jeste smanjenje razvoja težih oblika bolesti a time i smanjenje broja hospitalizacije, te smanjenje razvoja multisistemskog inflamatornog sindroma. Indirektna korist od vakcinacije jeste smanjenje prenosa virusa u zajednici kao i smanjenje potencijalnog rezervoara infekcije (10-12).

Unatoč dostupnosti vakcine, broj vakcinisanih, do septembra 2022 godine nije dostigao potrebni nivo.

Preporuke za vakcinaciju djece od Covid 19, u našoj zemlji i regionu podrazumijevaju vakcinisanje djece od navršanih pet godina starosti sa Pfizer BioNTech vakcinom koja se daje u dvije doze sa razmakom od 21 dan.

U Službi za zdravstvenu zaštitu djece pri našoj ustanovi, vakcina protiv Covid 19 dostupna je unazad dva mjeseca, ali nažalost do sada nismo imali roditelja koji bi bili zainteresovani da vakcinišu svoje dijete protiv Covid 19.

Zaključak

Naše iskustvo sa djecom oboljelom od Covid 19 infekcije ili su opservirani pod sumnjom na istu, se bitnije ne razlikuje od podataka koje smo našli u literaturi, i od iskustava kolega u regionu. Simptomi bolesti kod djece su šarolikiji a kliničke slike znatno blaže nego kod odraslih pacijenata. U osnovi liječenje podrazumijeva simptomatsku i suportivnu terapiju, koja je kod najvećeg broja oboljelih dovoljna. Antibiotička terapija potrebna je samo kod malog broja djece koja razvijaju znakove bakterijske superinfekcije. Liječenje antibiotikom u osnovi nema značajniji utisaj na tok i konačan ishod bolesti.

S obzirom da smo išli u korak sa novostima i preokretima, retrospektivno možemo biti zadovoljni na način kako smo odgovorili na pandemiju u primarnoj pedijatriji.

Naši sljedeći koraci su promocija i provođenje vakcinacije djece starije od 5 godina protiv COVID-a 19, kao mjere koja će smanjiti prijenos virusa SARS-CoV-2 i pojavu teških oblika bolesti.

Reference

1. Nikolopoulou BG, Maltezoub CH. COVID-19 in Children: Where do we Stand? <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8257427/pdf/main.pdf>. [Online] maj 19, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8257427/pdf/main.pdf>.
2. Blekić M, Miškić B, Kljaić - Bukvić B. *COVID-19 i djeca*. Liječ Vjesnik 2020.
3. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(6):469–77.
4. Roglić S, Stemberger - Marić L. Infekcija SARS-CoV-2 (COVID-19) u djece. *Paediatr Croat* 2020.
5. Meštrović T. COVID-19 i multisistemski upalni sindrom kod djece. <https://www.plivazdravlje.hr/>. <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/35906/COVID-19-i-multisistemski-upalni-sindrom-kod-djece.html>. [Online] januar 2022.
6. Alsohimeab F, Hani M, Temsahab A. COVID-19 infection prevalence in pediatric population: Etiology, clinical presentation, and outcome. *Journal of Infection and Public Health* 2020; 13:1791–6.
7. Ladhani NS, Amin-Chowdhury Z. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic. *Arch Dis Child* 2020; 105:1180–5.
8. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2020.
9. Karin Ž, Nonković D, Gotovac M. Djeca i mladi u pandemiji COVID-19. Zagreb : Liječ Vjesn 2022.
10. Sršen S, Vuković-Novogradec A. Iskustva u liječenju djece oboljele od bolesti COVID-19. *Liječ Vjesn* 2022.
11. Blekić M, Miškić B, Kljaić-Bukvić B. COVID-19 i djeca. *Liječ Vjesn* 2020.
12. Stemberger-Marić L, Kniewald H. Multisistemski inflamatorni sindrom (MIS-C) u djece. *Liječ Vjesn* 2022.

Stručni članak

DIJAGNOSTIČKI IZAZOVI U NEONATOLOGIJI – NEKI RIJETKI ODGOVORI NA ČESTO POSTAVLJENA PITANJA

Izazovi u neonatologiji

Lamija Džidić - Hukeljić, Muamera Husika, Jasmina Kadribašić, Amila Alić

Sažetak

Cilj rada je prikazati prvi kontakt zdravstvenog osoblja sa novorođenčadima u porodilištu, objasniti specifičnosti i neke otežavajuće okolnosti u adekvatnoj inicijalnoj procjeni stanja te pravovremenom prepoznavanju bolesne novorođenčadi među očekivano zdravim.

Novorođenčad su posebna grupa čak i unutar pedijatrijske populacije, zbog nekih sebi svojstvenih funkcionalnih karakteristika i specifičnosti obolijevanja.

Naime, organi i organski sistemi prolaze tranziciju u svom funkcionisanju nakon momenta rođenja i započinju adaptaciju na ekstrauterine uslove. U tom procesu se mogu pojaviti određena kašnjenja, kao i brojne, manje ili veće poteškoće. Većina tih problema su samolimitirajući i ne zahtijevaju nikakve ili samo minimalne intervencije i odgovarajuću potporu da bi došlo do potpunog oporavka.

Simptomatologija u novorođenačkoj dobi je izrazito oskudna, nespecifična, te može biti znak veoma širokog dijapazona patoloških stanja i bolesti, ali i dio gotovo pa fiziološke prilagodbe na ekstrauterine uslove u prvim satima i danima života.

Trend ranog otpusta iz porodilišta, najčešće u prvih 24 sata po porodu, dodatno otežava sigurnu procjenu, te zahtijeva izuzetno pažljiv i medicinski utemeljen pristup pri monitoringu novorođenčadi.

U ovom pregledu napravljen je osvrt na samo neke od najčešće uočenih simptoma kod novorođenčadi u prvih 24 sata života (tahipnea, regurgitacija želučanog sadržaja sa ili bez patoloških primjesa), koji mogu biti odraz zakašnjele ili blago otežane adaptacije, a koji su se u primjerima iz naše prakse u daljem toku razvili u ozbiljne i relativno rijetke kliničke entitete u patologiji ranog neonatalnog perioda (lezija funkcije desnog n. phrenicusa sa posljedičnom paralizom desne hemidijafragme; erozivni gastritis/ stress ulkus; urođena greška metabolizma)

Ključne riječi: novorođenče, zakašnjenja adaptacija, tahipnea, regurgitacija, ozljeda n. phrenicusa, stress gastritis/ ulkus, metaboloopatija

Autor za korespondenciju:

Lamija Džidić-Hukeljić

Odjel ginekologije i porodiljstva, Odsjek neonatologija

Kantonalna bolnica Zenica

Crkvice 67, 72000 Zenica, Bosna i Hercegovina

Tel: +387 32 447 306

Mail: lamijahukeljic@yahoo.com

Odjel ginekologije i porodiljstva (Odsjek neonatologija), Kantonalna bolnica Zenica, Zenica, Bosna i Hercegovina

Uvod

Tranzicija od fetusa do novorođenčeta kritični je trenutak fiziološke adaptacije. Karakterišu je kompleksne promjene koje se odigravaju u relativno kratkom vremenskom periodu da bi se postigla adekvatna homeostaza i svi organi i organski sistemi prilagodili ekstraterinim uslovima.

Većina terminske novorođenčadi prolazi ovaj proces bez klinički manifestnih poteškoća dok će neki pokazati određena kašnjenja ili manje probleme. Jedan broj novorođenčadi tokom ovog perioda pokazati će simptome bolesti (1).

Simptomatologija u novorođenačkoj dobi je izrazito oskudna, nespecifična, te može biti znak veoma širokog dijapazona patoloških stanja i bolesti.

Upravo zbog činjenice da je klinička prezentacija spektra fiziološke adaptacije i patološke simptomatologije u samom početku u nekim slučajevima zapravo jednaka jasno je da je adekvatna procjena nekad otežana i zahtijeva veoma pažljiv pristup novorođenčetu.

U ovom pregledu napravljen je osvrt na samo neke od najčešće uočenih simptoma kod novorođenčadi isključivo u prvih 24 sata života koji mogu biti odraz zakašnjenja ili blago otežane adaptacije, a koji su se u primjerima iz naše prakse u daljem toku razvili u ozbiljne i relativno rijetke kliničke entitete u patologiji ranog neonatalnog perioda.

Tahipnea, uz stenjanje, lepršanje nosnicama i angažovanje pomoćne respiratorne muskulature vodeći je simptom respiratornog distresa.

Klemovanjem pupčanika na rođenju prekida se dotok oksigenirane krvi iz placente. Pluća novorođenčeta se moraju očistiti od tečnosti koju alveole stvaraju in utero i uspostaviti adekvatna plućna perfuzija da bi se ostvarila odgovarajuća ventilacija i oksigenacija tkiva. Mehanizam resorpcije tečnosti iz pluća još uvijek nije u potpunosti istražen, povezan je aktivnom apsorpcijom natrija i razinom endogenih kateholamina (2,3).

Upravo zbog kašnjenja u ovom procesu (češće kod djece rođene elektivnim carskim rezom) tahipnea se javlja u sklopu dijelom fiziološke adaptacije na ekstrauterine uslove života, novorođenčad obično uspijevaju održavati urednu oksigenaciju bez ili uz minimalnu kiseoničku potporu, simptomi nestaju u okviru od 2, najviše do 6 sati starosti (4).

Ukoliko se simptomi održavaju duže ili progrediraju novorođenče će zahtijevati dalju dijagnostičku obradu.

Diferencijalna dijagnoza respiratornih oboljenja u neonatalnoj dobi je izuzetno široka, zavisi od gestacione dobi novorođenčeta, načina dovršenja poroda, kao i drugih riziko faktora. Obuhvata tranzitornu tahipneu novorođenčeta, infekcije, respiratorni distres sindrom, aspiracione sindrome (mekonij, krv), kongenitalne anomalije, sindrome curenja zraka kao i brojne druge manje učestale uzroke (4).

Hematemeza je vodeći simptom krvarenja iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta. U prvim danima života regurgitacija želučanog sadržaja sa primjesom krvi (svježe krvi ili sadržaja boje taloga kafe) obično je znak lažnog krvarenja, jer novorođenče zapravo regurgitira progutanu majčinu krv. Gutanje krvi može se desiti tokom poroda ili nakon rođenja prilikom uspostavljanja dojenja ukoliko se na bradavicama majke formiraju ragade koje krvare.

Apt-Downey test kojim se diferencira fetalni od adultnog hemoglobina će razriješiti dileme o porijeklu krvi i sukladno rezultatu dati smjernicu o tome zahtijeva li novorođenče dalju dijagnostičku obradu ili ne.

Diferencijalna dijagnoza krvarenja iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta obuhvata minorne traume sluznice (nastale tokom aspiracije disajnih puteva ili plasiranjem nazogastrične sonde), krvarenja povezana sa deficijencijom vit K, kongenitalne anomalije, asfiksiju, sepsu, stress inducirani gastritis i ulkus te brojne druge rijetke uzroke (5).

Regurgitacija želučanog sadržaja bez patoloških primjesa (bljuckanje) je u najvećem broju slučajeva u neonatalnoj dobi u potpunosti fiziološki fenomen. Javlja se zbog neadekvatne tehnike dojenja i/ili fiziološke nezrelosti kardije. Ukoliko se ne jave drugi simptomi, ili se intenzitet regurgitacije želučanog sadržaja ne povećava, te ukoliko se evidentira prirast u tjelesnoj masi uprkos bljuckanju novorođenče neće zahtijevati kompleksniju dijagnostičku obradu osim detaljnijeg praćenja.

Diferencijalna dijagnoza patoloških bolesti i stanja koje kao početni simptom pak mogu imati bljuckanje je izuzetno široka: obuhvata infekcije, krvarenja u CNS-u, kongenitalne anomalije, alergije na proteine kravljeg mlijeka, metabolopatije itd.

Prikaz slučaja 1

Terminsko novorođenče, žensko, eutrofično. Trudnoća protekla uredno, porod dovršen per vias naturalis, prezentacija glavicom, mliječna amnionska tekućina, Apgar score u prvoj minuti 8. Porodajna masa 3030 g, porodajna dužina 47 cm, obim glave 33 cm, obim grudnog koša 31 cm. U prvom satu po rođenju manifestna tahipnea uz stenjanje, auskultatorno obostrano čujan disajni zvuk bez pratećih zvučnih fenomena, desno pri bazi diskretno oslabljeniji. Izražen naduv mekih tkiva poglavine. Desna ruka u položaju unutrašnje rotacije i addukcije, palmarni grasp uredan (Erb-Duchenne paraliza). Bez kliničkih znakova prekida kontinuiteta desne ključne kosti. Ostali fizikalni nalaz po sistemima bez osobitosti. Novorođenče smješteno na opservaciju u termoneutralnu sredinu. U ABS-u blaga hiperkarbija i hipoksemija koje se brzo koriguju uz kiseoničku potporu. Tahipnea perzistira u narednim satima istim intenzitetom te se nastavi sa dijagnostičkom obradom. Prvi screening na infekciju negativan. Radiografija torakalnih organa pokaže elevaciju desne hemidijafragme za više od 2 interkostalna prostora u odnosu na lijevu. Ultrazvučnom evaluacijom paradoksalni pokreti desne hemidijafragme u inspiriju. Ehokardiografski nalaz: FoA cum ASA. Ultrazvukom mozga se ne prikažu patomorfološke promjene. Postavi se dijagnoza lezije funkcije desnog n. phrenicus sa posljedičnom paralizom desne hemidijafragme u sklopu porodajne traume. U tretmanu se nastavi sa oksigenoterapijom uz koju se kod novorođenčeta vrijednosti gasnih analiza održavaju u referentnim granicama, antibiotika prve linije do ponovljenih negativnih rezultata screeninga na infekciju. Ishrana se provodi putem nazogastrične sonde. Provodi se posturalna masaža i adekvatno pozicioniranje novorođenčeta na desnom boku u cilju drenaže sekreta i postizanja bolje oksigenacije. U daljem toku se prati izvanredan oporavak motiliteta desne ruke do gotovo potpuno urednog nalaza. Novorođenče i dalje tahipnoično, ne toleriše pokušaj prelaska na oralno hranjenje, nema znakova oporavka funkcije n. phrenicus. Krajem treće sedmice života dolazi do kliničkog pogoršanja, evidentan pojačan respiratorni napor uz manifestnu cijanozu. U ABS-u dekompenzirana respiratorna acidoza. S obzirom na potrebu za dodatnom respiratornom podrškom (CPAP) novorođenče se premješta u ustanovu tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite na neonatalnu intenzivnu njegu. Na kraju prvog mjeseca života učinjen je hirurški zahvat - plikacija dijafragme, nakon čega se novorođenče u potpunosti oporavilo i otpušteno kući respiratorno suficijentno.

Prikaz slučaja 2

Terminsko novorođenče, muško, hipertrofično. Mama anemična, nije trošila nikakve lijekove tokom trudnoće osim nadomjesnih preparata željeza. Negativna porodična anamneza na koagulopatije, hemofiliju. Porod dovršen operativnim putem zbog C/P disproporcije. FUCCx1. Mliječna amnionska tekućina. Apgar score u prvoj i petoj minuti 8/9. Porodajna masa 4080 g, porodajna dužina 51 cm, obim glave 38.5 cm, obim grudnog koša 34.5 cm. Fizikalni nalaz po sistemima na rođenju uredan. Primilo K vitamin u profilaktičkoj dozi po standardnoj proceduri na rođenju. U prvom danu života pri uspostavljanju dojenja novorođenče regurgitira želučani sadržaj sa oskudnim primjesama boje taloga kafe, evakuiralo mekonij, uspostavljena diureza, vitalni parametri stabilni, ima aspekt zdravog novorođenčeta. Učinjena gastrična lavaža nakon koje prihvati podoje. U drugom danu života javlja se ponovo regurgitacija želučanog sadržaja sa obilnim patološkim primjesama boje taloga kafe, melena sa primjesama svježe krvi. Novorođenče i dalje stabilnih vitalnih parametara, bez znakova hipotenzije ili šoka, bez drugih manifestnih znakova krvarenja. Realiziraju se hitne laboratorijske i slikovne pretrage. Hb 16.0 Hct 0.44 Tr 245. ABS, GUK, jonogram, urea, kreatinin, transaminaze, koagulogram, leukociti, DKS, CRP, urin, UZ abdomena, RTG nativni abdomena, UZ mozga: svi rezultati pretraga se pokažu urednim. Postavi se sumnja na dijagnozu erozivnog gastritisa/stress ulkusa koju nismo u mogućnosti definitivno potvrditi s obzirom da se ne može realizirati proksimalna endoskopija. Imajući u vidu stabilno stanje novorođenčeta koje trenutno ne zahtijeva premještanje na odjel neonatalne intenzivne njege pristupi se tretmanu na našem odjelu. Obustavljen per os unos uz odgovarajuću parenteralnu nadoknadu, ponovljena gastrična lavaža, plasirana otvorena NG sonda, ordinirani inhibitori protonske pumpe, antibiotika profilaktički do kontrolnog negativnog screeninga na infekciju. Na poduzete mjere dobije se dobar klinički odgovor, nakon 48 sati nema znakova krvarenja na NG sondu. Nije bilo potrebe za transfuzijama krvnih derivata. Nakon 48 sati obustave ponovo započet enteralni unos koji novorođenče toleriše, bez regurgitacije. Nastavlja evakuirati stolice bez krvi. Otpušteno kući oporavljeno, pod simptomatskim dijagnozama. Na otpustu Hb 14.5 Hct 0.42 Tr 295.

Prikaz slučaja 3

Terminsko novorođenče, žensko, eutrofično. Trudnoća protekla uredno. Porod dovršen operativnim putem zbog prijevremene rupture vodenjaka i ličnog stava. Bistra amnionska tekućina. Apgar score u prvoj i petoj minuti 8/9. Porođajna masa 3050 g, porođajna dužina 48 cm, obim glave 35 cm, obim grudnog koša 30.5 cm. Fizikalni nalaz po sistemima na rođenju uredan, klinička procjena somatske zrelosti 37 gestacionih nedjelja. Pri započinjanju dojenja javlja se regurgitacija želučanog sadržaja bez patoloških primjesa, opšte stanje novorođenčeta dobro, evakuiralo mekonij, trbuh mekan, te se opservira uz podršku majci za savladavanje adekvatne tehnike dojenja. U daljem toku nestabilne termoregulacije, rashlađuje se. Smjesti se u termoneutralnu sredinu, ne zahtijeva kiseoničku potporu, ordinirana antibiotika prve linije s obzirom na perinatalnu anamnezu (RVP), infuziona potpora. ABS uredan, normoglikemija. Prvi rezultati screeninga na infekciju negativni. Slabo toleriše podizanje enteralnog unosa uz i dalje prisutnu regurgitaciju, bez druge patološke kliničke simptomatologije. Ulaskom u treći dan života nastupa fudroajantna deterioracija opšteg stanja novorođenčeta koje je letargično, obilno povraća, subikterično, javljaju se apnoične pauze. U gasnim analizama miješana respiratorno- metabolička acidoza. Hipoglikemija. Na osnovu kliničke slike postavi se sumnja na sepsu/ meningitis, pristupi se hitnom tretmanu dok se čekaju nalazi ponovljenog screeninga na infekciju. Ordinirani bolusi kristaloida, doza svježe smrznute plazme, antibiotska shema izmijenjena ex iuvantibus, te aminophyllin u pokušaju prevencije apnoičnih pauza koje su sve učestalije. Zbog nestabilnih vitalnih parametara i potrebe za mehaničkom ventilacijom nije realizirana lumbalna punkcija već se novorođenče hitno premješta u ustanovu tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite na odjel neonatalne intenzivne njege. Pristigli rezultati ponovljenog screeninga na infekciju se pokazuju negativnim. U daljoj dijagnostičkoj obradi evidentira se hiperamonijemija i postavi sumnja na urođenu grešku metabolizma. Do konačnog odgovora se nije uspjelo doći zbog limitiranih dijagnostičkih mogućnosti, ali i činjenice da je letalan ishod nastupio za manje od 24 sata.

Diskusija

Oštećenje funkcije freničnog živca koje dovodi do paralize ipsilateralne dijafragme može biti posljedica ozljede istezanjem zbog lateralne hiperekstenzije vrata pri rođenju. Većina slučajeva paralize dijafragme je jedno-

strana i uglavnom na desnoj strani. Uobičajena prezentacija je respiratorni distress, koji je uglavnom uzrokovan prekomjernom aktivnošću normalne hemidijafragme. Dijagnoza se postavlja na osnovu rendgenskog snimka grudnog koša ako je desna hemidijafragma dva interkostalna prostora viša od lijeve ili ako je lijeva hemidijafragma jedan interkostalni prostor viša od desne. Terapija je simptomatska i potporna (free flow oksigenoterapija ili neki vid potpomognute ventilacije). Ako ne dođe do spontanog oporavka paralize dijafragme uzrokovane ozljedom freničnog živca, indikovana je plikacija dijafragme (6). Oštećenje funkcije freničnog živca koje dovodi do paralize ipsilateralne dijafragme rijedak je uzrok respiratornog distressa u neonatalnoj dobi, ali treba biti uzeto u razmatranje u diferencijalnoj dijagnozi, pogotovo ukoliko postoje znaci Erb-Duchenne paralize (kao u iznesenom prikazu slučaja)

Erozivni gastritis/ stress ulkus koji dovode do manifestnog krvarenja iz gornjih partija GI trakta u neonatalnoj dobi mnogo se češće javljaju kod kritično bolesne novorođenčadi koja su hospitalizirana na odjelima neonatalne intenzivne njege zbog drugih uzroka (asfiksija, sepsa, intrakranijalno krvarenje itd.). Iznimno se mogu javiti i kod terminske, zdrave novorođenčadi koja su rođena carskim rezom od anemičnih majki (5), što smo anamnestički utvrdili kao jedine riziko faktore u konkretnom slučaju iz naše kliničke prakse.

Urođene greške metabolizma grupa su poremećaja iznimno važnih svim ljekarima koji se bave liječenjem novorođenčadi. Što brže uspostavljanje dijagnoze i odgovarajući tretman su ključni za ishod. Ovi poremećaji su izuzetno brojni i zahtijevaju kompleksnu laboratorijsku obradu te adekvatnu interpretaciju dobijenih nalaza, idealno u saradnji sa kliničkim genetičarima posebno educiranima u polju biohemijske genetike. Urođene greške metabolizma klinički se mogu prezentirati encefalopatijom sa ili bez udružene metaboličke acidoze, oštećenjem jetrene ili kardijalne funkcije, dizmorfičnim sindromima, neimunim fetalnim hidropsom. Na urođene greške metabolizma treba misliti uvijek kada postoji podatak u porodičnoj anamnezi o nejasnoj smrti u neonatalnom periodu, ukoliko postoji sumnja na konsangvinitet, ako se simptomi javljaju i pogoršavaju sa započinjanjem i povećavanjem enteralnog hranjenja, ako je novorođenče neobjašnjivo lošeg aspekta bez jasnog etiološkog uzroka koji bi se mogao povezati sa takvim stanjem, ili ukoliko nema očekivanog odgovora na terapiju koja se primjenjuje za pretpostavljenu dijagnozu (7, 8). Na osnovu kli-

ničke slike, posebno kod onih koje se akutno manifestuju već u prvim danima života, veoma ih je teško razlikovati od sepsa, što se pokazalo i u slučaju koji smo prikazali.

Zaključak

Činjenica da su neke od kliničkih prezentacija spektra fiziološke adaptacije i patološke simptomatologije u neonatalnoj dobi u početku jednake predstavlja otežavajuću okolnost u inicijalnoj procjeni zdravstvenog stanja novorođenčeta. Veoma je važno zadržati

racionalan pristup pri prvim kontaktima i prvim pregledima novorođenčadi. Svaki simptom ne mora nužno biti i patološki znak. Ukoliko novorođenče manifestuje bilo kakav znak problema u toku tranzicije potrebno ga je veoma pažljivo opservirati i vršiti česte ponovne preglede i procjene kako bi se na vrijeme uočio oporavak (adaptacija) ili pak progresija kliničkog nalaza prema patološkom spektru što je ključni momenat za postupanje u skladu sa odgovarajućim dijagnostičkim algoritmima, pravovremeno uspostavljanje dijagnoze i adekvatan tretman.

Reference

1. <https://acute-care-testing.org/en/articles/fetaltoneonatal-transition-what-is-normal-and-what-is-not-part-1>
2. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Seminars in Perinatology* 2006; 30:34-43.
3. Lagercrantz H, Bistoletti P. Catecholamine release in the newborn infant at birth. *Pediatr Res* 1977; 11(8):889-93.
4. Gomella T. *Neonatology*, Lange Mc Graw Hill 2020; (3):1107-14.
5. Gomella T. *Neonatology*, Lange Mc Graw Hill 2020; (2):524-32.
6. Murty VS, Ram KD. Phrenic nerve palsy: A rare cause of respiratory distress in newborn. *J Pediatr Neurosci* 2012; 7(3):225-7.
7. Gomella T. *Neonatology*, Lange Mc Graw Hill 2020; (3):915-37.
8. Heljić S. *Neonatologija*, Medicinski fakultet Sarajevo 2008; 277-82.

Stručni članak

MORBILI - MOŽEMO LI SPRIJEČITI NASTANAK EPIDEMIJE?

Morbili

Šefika Muslić-Ibranović

Sažetak

Morbili (male boginje, ospice) su virusno, veoma zarazno oboljenje od kojeg oboljevaju samo ljudi i uglavnom pogađa djecu. Predstavljaju veliki rizik po zdravlje i život djece širom svijeta.

Pojava ove bolesti i njenih komplikacija (upale pluća i mozga, SSPE) mogu se spriječiti pravovremenom vakcinacijom djece. Vakcinacija je jedini način zaštite od ove bolesti.

Obzirom da je vakcinalni obuhvat u Bosni i Hercegovini u opadanju i značajno je niži od preporučenog (95%), vrlo je moguće da će doći do proboja kolektivnog imuniteta i pojave morbila sa potencijalnim epidemijama ove bolesti.

Najvažniji korak u sprečavanju navedenog koji treba da preduzme svaki zdravstveni radnik jeste pregled statusa vakcinacije. Snažna preporuka zdravstvenog radnika važan je faktor koji utiče na odaziv na vakcinaciju.

Ključne riječi: morbili, vakcinacija, zdravstveni radnik

Autor za korespondenciju

Šefika Muslić-Ibranović

Dom zdravlja Zenica

Fra Ivana Franje Jukića 2, 72000 Zenica, Bosna i Hercegovina

Mail: sefika.muslic@yahoo.com

Uvod

Morbili (male boginje, ospice), lat. morbilli-„mala bolest“, je virusno, veoma zarazno oboljenje iz grupe osipnih groznica, od kojeg uglavnom oboljevaju djeca. Uzročnik bolesti je Morbilli virus iz grupe paramikovirusa. Rezervoar infekcije je čovjek, a izvor infekcije je nazofaringealni sekret oboljele osobe. Mjesto ulaska virusa je sluzokoža nazofarinksa (1).

Put širenja:

- Putem kapljica (kašljanje i kihanje)
- Putem vazduha (virus ostaje na površinama i u vazduhu još 2 sata pošto inficirana osoba napusti prostoriju)
- Direktnim kontaktom sa nazofaringealnim sekretima (saliva, sputu, nazalni sekret)
- Indirektnim kontaktom, rjeđe sa predmetima svježe kontaminiranim nazofaringealnim sekretima (1).

Morbili su izuzetno zarazni. Reproductivni broj (RO) kod morbila iznosi 12-18. Pacijenti su zarazni 4 dana prije izbijanja osipa do 4 dana nakon izbijanja osipa. Bolest će se razviti kod svih prijemčivih kontakata (ako nisu prethodno imunizirani ili ranije preboljeli morbile). Oboljeva čak 95% neimuniziranih osoba nakon izloženosti virusu morbila. Svaka sumnja na morbile se mora odmah prijaviti zdravstvenim vlastima jer su morbili bolest koja se prijavljuje (2-4).

Sve prijemčive kontakte treba vakcinisati što je prije moguće, osim ako ne postoji kontraindikacija za vakcinu. Čak i ako je kontakt već zaražen, vakcinacija u roku od dva dana od izlaganja može zaustaviti klinički tok ili čak spriječiti simptome (4).

Klinička slika

- Inkubacioni stadijum (8-15 dana od momenta izlaganja virusu do pojave osipa)
- Kataralni (prodromalni) stadijum
- Ospini stadijum
- Stadijum rekonvalescencije.

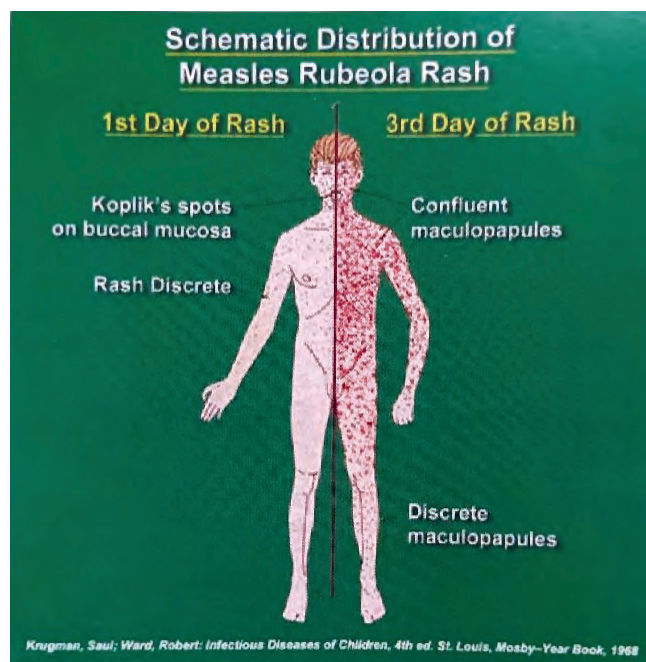
Nakon perioda inkubacije koji prolazi potpuno asimptomatski, javljaju se početni simptomi bolesti u vidu povišene tjelesne temperature, groznice, opšte slabosti i malaksalosti, kašlja, kihanja, sekrecije iz nosa i konjuktivitisa. U ovoj fazi bolest je teško razlikovati od obične prehade. Pri kraju ovog kataralnog stadijuma razvijaju se i Koplikove pjege (slika 1) kao specifični znak morbila. Javljaju se 36 sati prije pojave ospe, lokalizovane su na bukalnoj sluzokoži i imaju izgled prosutog griza

ili zrnaca pijeska po hiperemičnoj sluznici, a traju 11-24 sata. Na mekom nepcu se može vidjeti enantem.



Slika 1. Koplikove pjege

2-4 dana nakon pojave početnih simptoma, odnosno 14 dana nakon izloženosti virusu pojavljuje se ospa, kao vodeći klinički simptom ove bolesti. Javlja se najprije na koži glave iza ušiju, a zatim zahvata kožu lica i vrata, te se širi prema donjim dijelovima tijela. Osip izbija 2-3 dana (slika 2).



Slika 2. Distribucija ospe kod morbila

Ospa je monoformna, maculopapulозна a između ospe se vidi nepromijenjena koža (slika 4). Tokom izbijanja ospe bolesnikovo opšte stanje se pogoršava, ima visoku temperaturu (39 do 40 °C), oči su suzne sa izraženim konjuktivitisom, lice je zažareno. Takav izgled se opisuje kao „plačna maska“ (slika 3).



Slika 3. "Plačna maska"

Osip traje 5-6 dana a zatim se postepeno povlači i blijedi istim redoslijedom kojim je i izbijao, uz sitno ljuštenje kože. Osobe sa imunodeficijencijom obično nemaju osipa. Opšte stanje pacijenta se tokom 4-5 dana popravlja ali se ovaj stadij rekonvalescencije može produžiti i na dvije nedjelje.

Morbili ukupno, najčešće traju oko dvije nedjelje (1).



Slika 4. Makulopapulozni osip kod morbila

Dijagnoza

- Anamneza, epidemiološka anketa, klinička slika i tok bolesti (hronologija nastajanja simptoma)
- Leukopenija sa limfocitozom
- Potvrda serološkim analizama (IgM/IgG) (1).

Komplikacije

Prosječno 30% oboljelih od morbila ima jednu ili više komplikacija koje se najčešće javljaju kod djece mlađe od 5 godina i odraslih starijih od 20 godina, trudnica, pojedinaca sa malnutricijom, hipovitaminozom A i imunodeficijencijom. U najvećem riziku od obolijevanja i komplikacija su nevakcinisana djeca ali sve osobe koje nisu stekle imunitet.

Moguće komplikacije morbila

- 5-15% djece dobije upalu srednjeg uha
- 5-10% dobije upalu pluća

- U 8% slučajeva se može pojaviti akutni proljev sa posljedičnim gubitkom proteina
- Kod 0,6-0,7% oboljelih se mogu javiti konvulzije
- 0,1% oboljelih dobije upalu mozga
- Morbili mogu izazvati akutni manjak vitamina A i kseroftalmiju, a isti je zaslužan za veliki postotak preventabilnog sljepila u djetinjstvu.
- 4-27 oboljelih /1 000 000, nakon mnogo godina od prebolijavanja morbila razvije subakutni sklerozirajući panencefalitis (SSP), kao jednu od najtežih i fatalnih komplikacija morbila.
- Kod 0,2% oboljelih od morbila ima smrtni ishod. U zemljama u razvoju 5-10% smrtnih slučajeva djece uzrokovan je morbilima.

Kod nevakcinisanih trudnica morbili mogu završiti spontanom pobačajem, prijevremenim rođenjem djeteta, rođenjem djeteta male porođajne mase, ali i smrću trudnice (1, 4).

Liječenje

Ne postoji specifični antivirusni lijek za liječenje morbila. Liječenje je simptomatsko. Primjenjuju se antipiretici kod febrilnosti, inhalacije za nadražajni kašalj, adekvatan unos tečnosti i sprečavanje dehidracije unosom otopine za oralnu rehidraciju ili kod proljeva i povraćanja, sa parenteralnim otopinama za rehidraciju. U slučaju komplikacija, kao što je upala srednjeg uha ili upala pluća ordiniraju se antibiotici.

Isharana bolesnika treba biti kvalitetna i kvantitativno zadovoljavajuća sa lako svarljivim namirnicama i dovoljnim količinama vitamina, mliječnih napitaka i tečnosti.

SZO preporučujeda sa vitamin A daje svoj djeci sa morbilima i to jednu dozu dati na dan dijagnosticiranja morbila i još jednu dozu sljedeći dan. Dokazano je da vitamin A sprječava sljepoću, smanjuje težinu stanja i broj smrtnih slučajeva (1).

Prevenција

Jedna od najpouzdanijih mjera prevencije protiv morbila je **vakcinacija**. Prema podacima SZO morbili su jedan od vodećih uzroka smrtnosti djece mlađe od pet godina u svijetu, a svaki sat morbili u svijetu uzrokuju 17 smrtnih slučajeva, i sve ovo se može spriječiti vakcinom koja je dostupna već više od 40 godina. Još uvijek svako peto djeteta u svijetu nije podvrgnuto vakcinaciji (4).

Preporučuju se dvije doze vakcine protiv morbila kako bi se osigurao imunitet, jer skoro 15% nevakcinisane

djece ne stekne imunitet nakon prve doze, u zavisnosti od uzrasta prilikom vakcinacije (2).

Djeca koja ne reaguju na prvu dozu, će skoro sva steći imunitet nakon druge doze (median 97%). Antitijela koja neutraliziraju morbile traju dugo (26-33 godine) i pružaju dugotrajnu zaštitu od morbila (SZO, 2009) (4).

U našoj zemlji vakcinacija protiv morbila se provodi prema Programu obavezne imunizacije stanovništva protiv zaraznih bolesti trovalentnom živom atenuiranom MRP (MMR) vakcinom koja sadrži atenuirane sojeve virusa morbila, parotitisa i rubeole. Daje se u dvije doze i to prva doza sa navšenih godinu dana starosti (tj u trinaestom mjesecu), a druga pred polazak u školu. Ukoliko se iz bilo kojih razloga vakcinacija ne obavi sa navršenih dvanaest mjeseci ista se može obaviti do navršene četrnaeste godine.

U slučaju pojave većih epidemija morbila, uz saglasnost Stručnog savjetodavnog tijela iz člana 64. stav (1) Zakona o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti („Službene novine Federacije BiH, broj 29/05), mogu se vakcinisati protiv morbila djeca mlađa od dvanaest, a starija od šest mjeseci života, s tim da se moraju ponovo vakcinisati u periodu od petnaest do dvadesetčetiri mjeseca života.

Vakcinacija protiv morbila, rubeole i parotitisa može se, prema epidemiološkim indikacijama provoditi i kod osoba starijih od četrnaest godina.

Preboljeli morbili nisu kontraindikacija za vakcinaciju MRP vakcinom.

MRP vakcina se može dati istodobno sa drugim živim atenuiranim ili mrtvim vakcinama, ili se može dati u razmaku od 4-6 sedmican nakon date mrtve ili žive vakcine (2, 3).

Postekspozicijska profilaksa

Sve prijemčive kontakte koji su nevakcinisani, nepotpuno vakcinisani ili su nepoznatog vakcinalnog statusa, u roku od dva dana od izlaganja treba vakcinisati sa jednom ili dvije doze MRP vakcine ovisno o njihovom vakcinalnom statusu.

Prema relevantnim smjernicama, za kontakte kojima je vakcinacije bila kontraindikovana ili koji su bili izloženi morbilima duže od dva prethodna dana, preporučuje se davanje imunoglobulina (IG) u roku od 3-5 dana od izlaganja. U prioritetne grupe spadaju imunodeficientne

osobe, dojenčad mlađa od šest mjeseci i trudnice koje nemaju uredan vakcinalni status.

Dojenčad u dobi od šestog do dvanaestog mjeseca ako su bila u kontaktu sa oboljelim od morbila treba da prime MRP vakcinu unutar 72 sata od kontakta, koja se ponovo daje uobičajeno prema nacionalnom kalendaru vakcinacije (2, 4).

Kontraindikacije za vakcinaciju MRP vakcinom

U našoj zemlji prepoznat je problem odlaganja ili potpun izostanak MRP vakcinacije kod djece upravo zbog pogrešnih kontraindikacija.

Prave kontraindikacije MRP vakcinacije

- Anafilaktička reakcija na komponente vakcine (želatina, neomicin i dr)
- Ozbiljan imunodeficit uključujući:
 1. napredni stadijum leukemije ili limfoma
 2. ozbiljnu malignu bolest
 3. kongenitalnu imunodeficijenciju
 4. liječenje velikim dozama steroida, imunosupresivnim zračenjem, alkilirajućim agensima ili antimetabolitima
 5. tešku HIV infekciju (2, 5).

Vakcinu protiv morbila treba izbjegavati:

- ako pacijent ima povišenu temperaturu ili druge znakove ozbiljne bolesti
- ako pacijent mora primiti imunoglobuline ili druge krvne derivate sa antitijelima u roku od dvije sedmice nakon vakcinacije (oni bi mogli neutralizirati efekat vakcine)
- ako je pacijentica trudnica (teoretski moguć teratogeni učinak virusa rubeole)
- ako je pacijent primio imunoglobulin intravenozno u prethodnih 3-6 mjeseci

Neželjene reakcije na MRP vakcinu

Neželjene reakcije na MRP vakcinu obično su blage i prolazne. Moguće posljedice nakon MRP vakcinacije su:

- minimalan bol i osjetljivost na mjestu uboda unutar 24 sata, ponekad praćen groznicom i lokalnom limfadenopatijom
- povišena tjelesna temperatura u trajanju od dan-dva nakon 7-12 dana nakon primanja vakcine (do 5%). Povišena temperatura može izazvati febrilne konvulzije kod 1/3000 djece

- prolazni osip (2%)
- trombocitopenična purpura (1/30 000)
- taška alergijska reakcija (1/100.000)
- simptomi karakteristični za rubeolu ili parotitis (rijetko) (SZO, 2009) (2, 5).

Istraživanjima vakcine protiv morbila, koja su rađena na veoma velikom broju stanovnika nije se našlo dokaza koji bi podržali bilo kakvu povezanost ove vakcine sa: upalnom bolesti crijeva, autizmom, Guillian-Barre sindromom ili trajnim neurološkim posljedicama. (U.S. CDC, 2008) (5-11)-

Imuni status i vakcinacija zdravstvenog osoblja

Svaki slučaj pojave morbila u zdravstvenim ustanovama može dovesti do nazokomijalne transmisije bolesti. Stoga je jako važno da osoblje koje njeguje bolesnika sa sumnjom na morbile ili dijagnozom morbila bude imuno na morbile, odnosno da ima pisani dokaz da je primilo dvije doze vakcine (u drugoj i sedmoj godini života) ili da ima laboratorijsku potvrdu imuniteta (nalaz specifičnih IgG antitijela).

U cilju prevencije širenja morbila, u toku zapošljavanja zdravstvenih radnika, potrebno ih je testirati na postojanje imuniteta ELISA testom na specifične IgG. Oni radnici koji su već zaposleni u zdravstvenim ustanovama, koji nemaju dokumentaciju da su primili dvije doze vakcine protiv morbila ili nemaju laboratorijsku potvrdu specifičnog imuniteta, bez obzira na godinu rođenja

treba da budu vakcinisani sa dvije doze vakcine protiv morbila. Zdravstveni radnici koji imaju potvrdu da su primili jednu dozu vakcine, a testiranjem nisu detektovana specifična antitijela, treba da prime jednu dozu MRP vakcine (4, 5).

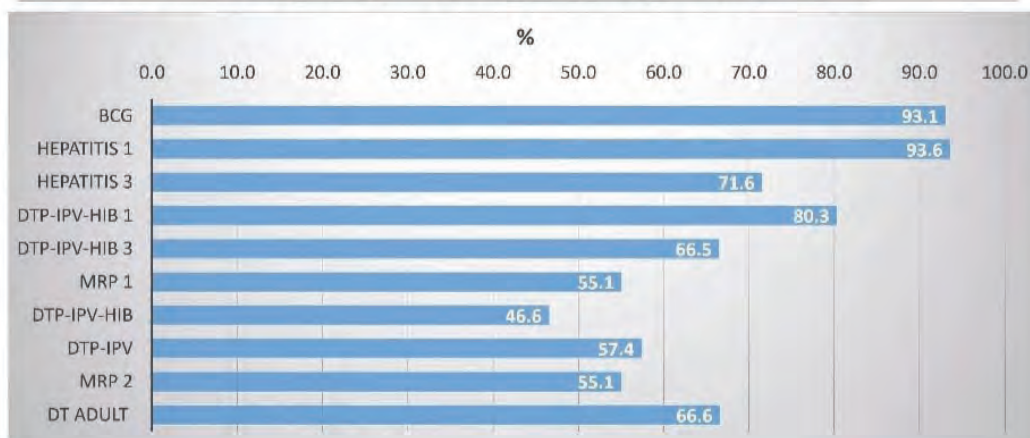
Kolektivni imunitet i vakcinalni obuhvat

Niti jedna vakcina nije 100% efikasna tako da čak i osobe koje su potpuno vakcinisane mogu dobiti bolest protiv koje su vakcinisane. Međutim, kada je vakcinisan veliki dio populacije, onda se uzročnicima bolesti „presijeca put“ širenja. Ovaj efekat se zove kolektivni ili grupni imunitet (eng. „herd immunity“). To je indirektni oblik zaštite od neke bolesti a ima za cilj štiti i one koji iz nekog razloga ne mogu biti vakcinisani. Procenat populacije koji mora biti vakcinisan da bi se postigao ovaj efekat predstavlja vakcinalni obuhvat i različit je za različite bolesti. Za morbile on mora biti naročito visok jer se radi o izuzetno zaraznoj bolesti, i treba da iznosi 95% ili veći. Jedna doza MRP vakcine 93% je efikasna protiv morbila, a dvije doze vakcine omogućavaju 97% efikasnost protiv ove zarazne bolesti (6, 10).

VAKCINALNI OBUHVAT U BIH U OPADANJU!

U posljednjim godinama obuhvat dječijim vakcinama u BiH je u značajnom opadanju. Nesumnjivo je da je pandemija COVID-19 dijelom doprinijela tom trendu (10).

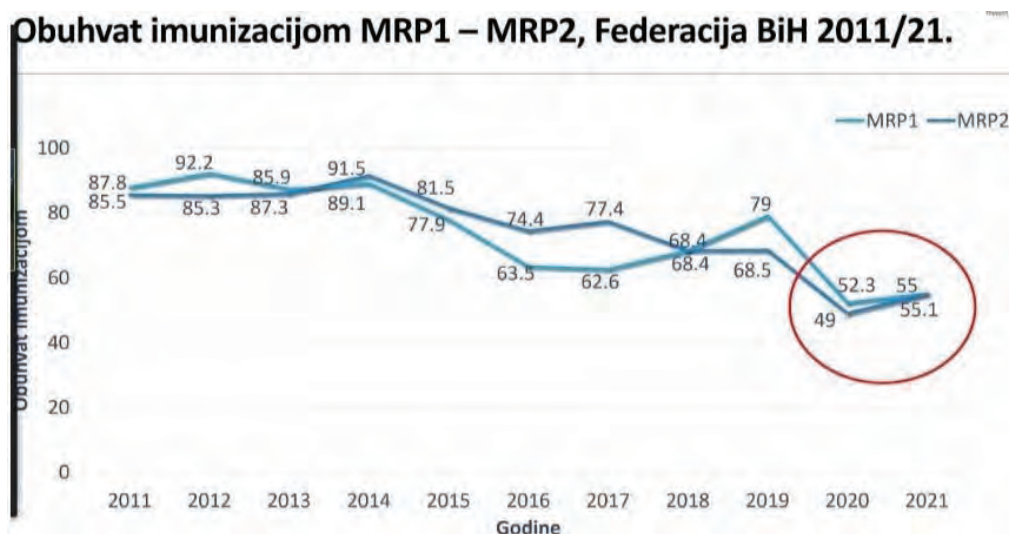
Obuhvat imunizacijom, Federacija BiH 2021



Grafikon 1. Prikazuje vakcinalni obuhvat u opadanju u našoj zemlji (<https://vakcine.ba/novosti/vakcinalni-obuhvati-djecijih-vakcina-u-bih-opadaju-moguca-izbijanja-bolesti-koje-se-preveniraju-vakcinama/>)

Smanjenje vakcinalnog obuhvata ispod preporučenog može dovesti do ubrzanog nakupljanja osjetljive djece i probijanja kolektivnog imuniteta, te pojave slučajeva

bolesti kao što su morbili, sa potencijalnim epidemijama ove bolesti (4, 10).



Grafikon 2. Mogućnos izbijanja novih slučajeva eradikiranih oboljenja zbog nevakcinisanja (<https://vakcine.ba/novosti/vakcinalni-obuhvati-djecijih-vakcina-u-bih-opadaju-moguca-izbijanja-bolesti-koje-se-preveniraju-vakcinama>)

Podsjećanja radi, epidemije morbila u Federaciji BiH desile su se 2014/15 godine sa 5103 oboljele osobe i 2019 godine sa 1332 oboljele osobe (10).

Najčešći razlozi zbog kojih roditelji odlažu ili odbijaju MRP vakcinu

Osnovni razlog zbog kojeg roditelji odbijaju ili odlažu davanje MRP vakcinu jeste strah od navodne povezanosti ove vakcine sa autizmom i upalnim bolestima crijeva. Naime 1998 godine, u časopisu The Lancet, britanski gastroenterolog Andrew Wakefield objavio je lažiranu i metodološki neispravnu studiju u kojoj povezuje MRP vakcinu sa kolitisom i poremećajima autističnog spektra. Nedugo nakon objavljivanja te studije na vidjelo su izašle i mane iste (mali uzorak od 12 djece, neka djeca su imala simptome autizma i prije dobivanja MRP vakcine, u dijagnostici nisu učestvovali pedijatri, sukob interesa i dr). Nakon toga rađena su mnogobrojna istraživanja na velikom broju djece koja nisu utvrdila povezanost MRP vakcine i autizma.

Najveća, nova Danska studija rađena je u periodu između 1999 i 2010 godine sa kohortom od 650 000 djece utvrdila je da MRP vakcina nije povezana, niti je okidač za autizam. Ista je objavljena u Annals of Internal Medicine u martu 2019 godine.

Globalno savjetodavno tijelo Svjetske zdravstvene organizacije za sigurnost cjepiva (GACS) zaključuje da nema uzročne povezanosti između MRP vakcine i autizma (6).

02.02.2010 godine, The Lancet povlači Wakefieldovu studiju, ali tvrdnje i špekulacije ove studije i danas se iznose u javnosti kako bi izazvale i širile strah među roditeljima. Ona se smatra „najštetnijom medicinskom prevarom u posljednjih 100 godina“ (7-11).

Nadalje često se MRP vakcina bespotrebno odlaže ili odbija zbog „navodnih kontraindikacija“ kao što su alergije na jaja, neke alergije na hranu i lijekove, atopijski dermatitis i sl.

U posljednje vrijeme primijećen je porast broja roditelja koji odbijaju vakcinaciju radi vjerskih ili nekih drugih filozofskih uvjerenja.

Možemo li spriječiti nastanak potencijalne epidemije?

Razlozi za eventualnu pojavu epidemije morbila ali i drugih vakcinopreventabilnih bolesti su:

- područje smo sa niskom stopom vakcinacije (zbog ranije navedenog razloga za odlaganje ili odbijanje vakcinacije, ali i niske stope vakcinacije među zdravstvenim radnicima koji mogu imati važnu ulogu u premošenju bolesti i biti eventualni katalizator za epidemiju)

- povećanje broja prijemčive djece i adolescenata koji su propustili redovnu vakcinaciju ili nisu bili uključeni u kalendar vakcinacije. (kod nas je to slučaj sa HBV vakcinom za sve rođene 1999/2000 godine)
- slabije je javno prihvatanje vakcinacije zbog:
- neosnovane percepcije rizika i koristi od vakcinacije
- nedostatka čvrste preporuke zdravstvenog radnika
- nezabrinutosti zbog ozbiljnosti bolesti
- nedostatka povjerenja u vakcinu i u službu koja je obezbjeđuje
- nedostatak dobro organizovanih usluga vakcinacije.
- vakcinisane osobe koje nisu stekle imunitet zbog lošeg kvaliteta hladnog lancia ili načina davanja vakcine
- reforme zdravstvenog sistema koje mogu utjecati na kvalitet pružanja usluga vakcinacije.

Osnova za prevenciju epidemije i eliminaciju morbila jeste postizanje visoke stope vakcinacije i zaokružena vakcinacija stanovništva. Centralni dio ovog procesa predstavljaju zdravstveni radnici. Postoje dokazi da je snažna preporuka od zdravstvenog radnika veoma važan faktor koji utiče na odaziv na vakcinaciju, pa je i kontinuirana edukacija zdravstvenih radnika veoma važna (4).

Šta zdravstveni radnik može uraditi da poveća stopu vakcinacije?

Odgovor:

- tokom svake posjete pregledati evidenciju svih preporučenih vakcina
- informisati i dati čvrstu preporuku za vakcinaciju
- koristiti podsjetnike i kontrolne preglede
- napraviti raspored rada vakcinalnih punktova koji bi odgovarao pacijentima
- objasniti društvenu korist od vakcinacije i značaj masovnog imuniteta
- upoznati roditelje o posljedicama njihove odluke da ne vakcinišu svoje dijete
- dati pacijentu jasne smjernice o tome šta se od njega očekuje, ne dajući im opcije da li da vakcinišu dijete ili ne
- zdravstveni radnik mora biti upućen u nevakcinisane ili nedovoljno vakcinisane grupacije u svojoj zajednici i tražiti načine da je riješe konkretni problemi vezani za vakcinaciju. (4, 9).

Zaključak

Uprkos dostupnosti efikasne vakcine, morbili svaki sat u svijetu uzrokuju otprilike 17 smrtnih slučajeva. Nemogućnost da se postigne i održi potrebna stopa vakcinacije mogla bi dovesti do izbijanja bolesti sa potencijalnim epidemijama. Samo čvrsta preporuka svakog zdravstvenog radnika može utjecati na postizanje boljeg odaziva na vakcinaciju.

Reference

1. Wilbert h. Mason, Measles U: Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton, ur Nelson textbook of pediatrics 18 th edition, Saunders Elsevier 2007; 1331-37.
2. Richter D. Cijepljenje (aktivna imunizacija). U: Mardešić D, sur. Pedijatrija, Osmo prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga 2016; 566-7.
3. Bralić I, Pivalica K. Cijepljenje, Korektiv racionalne dijagnostike i liječenja. U: Bralić I, ur. Racionalna dijagnostika i liječenje u pedijatriji, Zagreb: Medicinska naklada 2019; 150-63.
4. Evropsko društvo za pedijatrijske infektivne bolesti (ESPID). Pametnija imunizacija: kurs iz vakcinacije za zdravstvene radnike, Modul 1. Suzbijanje morbila, rubeole i ostalih egzantema: Morbili. Vakcinacija protiv morbila, parotitisa, rubeole i varicela. U: Priručnik o imunizaciji 2019; 5-17, 31-49.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Masles. For Healthcare Professionals Clinical Features. 2018. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>
6. World Health Organization. Masles. Fact sheet. 2019. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>
7. Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study. Ann Intern Med 2019; 513-20.
8. Halsey NA, Hyman SL; Conference Writing Panel. Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000. Pediatrics 2001; 107(5):E84.
9. Kuter BJ, Marshall GS, Fergie J, Schmidt E, Pawaskar M. Prevention of measles, mumps and rubella: 40 years of global experience with M-M-R-II. Hum Vaccin Immunother 2021; 17(12):5372-83.
10. Vakcine.ba (<https://vakcine.ba/novosti/vakcinalni-obuhvati-djecijih-vakcina-u-bih-opadaju-moguca-izbijanja-bolesti-koje-se-preveniraju-vakcinama/>) (13.10.2022.)
11. Vakcine.ba (<https://vakcine.ba/reagovanja/mpr-vakcina-i-wakefieldova-studija-o-povezanosti-ove-vakcine-i-autizma/>) (13.10.2022.)

Prikaz slučaja

STURGE - WEBER SINDROM - RANA DIJAGNOSTIKA I NJEN ZNAČAJ U PRAĆENJU DALJEG KLINIČKOG TOKA

Sturge – Weber sindrom

Lamija Džidić - Hukeljić, Muamera Husika, Jasmina Kadribašić, Amila Alić

Uvod

Sturge-Weber sindrom je rijedak neurokutani poremećaj kod kojeg dolazi do abnormalnog razvoja određenih krvnih žila, a prezentira se abnormalnostima na mozgu, očima i koži od rođenja. Sturge-Weberov sindrom je uzrokovan somatskom mozaičnom mutacijom GNAQ gena na hromosomu 9q21a koji je odgovoran za stvaranje proteina gvanin nukleotid-vezujući protein G(q) podjedinca alfa (Gαq). Kao rezultat ove mutacije dolazi do abnormalnog i prekomjernog stvaranja krvnih žila prije rođenja (1). Procjenjuje se da je incidencija u Evropi između 1:20.000 i 1:50.000. Tri glavne kliničke karakteristike su crveni ili ružičasti madež na koži (port-wine nevus, nevus flammeus), leptomeningelani angiomi i vaskuskularne anomalije oka sa glaukomom. Udruženi mogu biti i lipomi, gubitak sluha i endokrinološki problemi (centralna hipotireoza i/ili nedostatak hormona rasta). Navedene karakteristike mogu varirati po zastupljenosti i težini. Važno je razlikovati novorođenčad sa izoliranim port-wine nevusom od novorođenčadi sa Sturge-Weber sindromom koji imaju zahvaćen mozak i/ili oko. S obzirom na zahvaćene organe Sturge-Weber sindrom se može podijeliti na tri tipa:

Tip I- zahvata kožu i mozak.

Tip II- zahvata kožu i oči.

Tip III- prvenstveno je zahvaćen mozak sa ili bez kožnih promjena (2).

Autor za korespondenciju:

Lamija Džidić-Hukeljić

Odjel ginekologije i porodiljstva, Odsjek neonatologija

Kantonalna bolnica Zenica

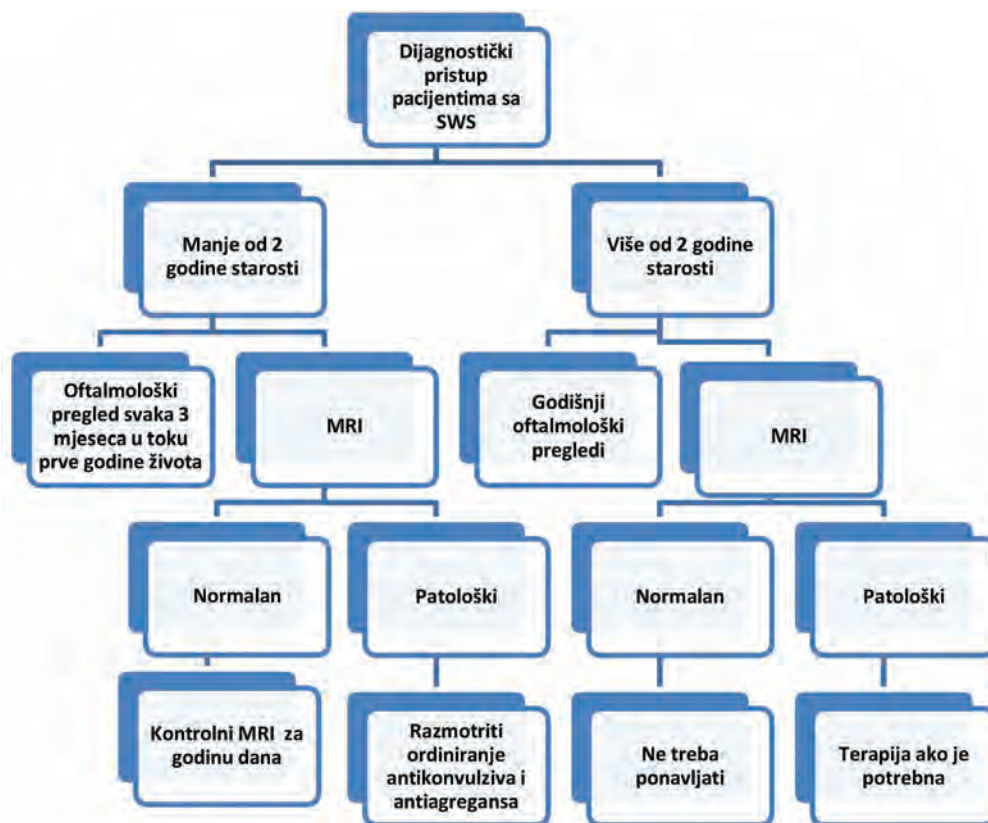
Crkvice 67, 72000 Zenica, Bosna i Hercegovina

Tel: +387 32 447 306

Mail: lamijahukeljic@yahoo.com

Leptomeningelani angiomi mogu zahvatiti jednu ili obje strane mozga i poremetiti protok krvi u mozgu i dovesti do gubitka moždanog tkiva (atrofije) i kalcifikacije u mozgu ispod angioma. Smanjenje protoka krvi može uzrokovati epizode slične moždanom udaru. Ove epizode često uključuju hemiparezu jedne strane tijela, abnormalnosti vida, epileptične napade i migrenske glavobolje. Djeca sa Sturge-Webwr sindromom često razviju progresivni neurološki deficit kao hemiplegiju i epilepsiju koja je često rezistentna na antiepileptičnu terapiju. Osobe sa ovim sindromom imaju različite nivoe kognitivnih fukcija od normalne inteligencije do mentalne zaostalosti. Pojava neuroloških simptoma prije druge godine života se vezuje za lošiju prognozu. Port-wine nevuse uzrokuje dilatacija kapilara blizu površine kože. Najčešće se javljaju na licu, obično samo na jednoj strani ali mogu biti i obostrani. Vaskularne anomalije oka sa glaukomom se obično javljaju na istoj strani kao i

port-wine nevus. Abnormalnosti krvih žila oka (heman-giomi) se mogu javiti u različitim dijelovima oka. Shodno tome može uzrokovati različite kliničke slike od poja-ve ispučene i uvećane očne jabučice do gubitka vida. Akcenat dijagnostike treba biti na ranoj detekciji i sma-njenju neuroloških i oftalmoloških komplikacija (slika 1). Preporuka je da se oftalmološki pregledi rade svaka tri mjeseca u toku prve godine života a zatim godišnji pregledi. Inicijalni MRI mozga se preporučuje u dobi od tri do šest mjeseci života ili po postavljanju sumnje na Sturge-Weber sindrom i/ili pojavu simptoma. U dodatne dijagnostičke pretrage spadaju: RTG (iznad dvije godine života kada mogu biti vidljive eventuale kalcifikacije), CT mozga (hitna stanja kao što su epileptični napadi, na-gla pojava hemipareze), EEG za kojeg je karakteristično da se vremenom mijenja, angiografija i endokrinološka obrada. Dalja evaluacija zavisi od evidentiranih patološ-kih promjena i simptoma (2-3).



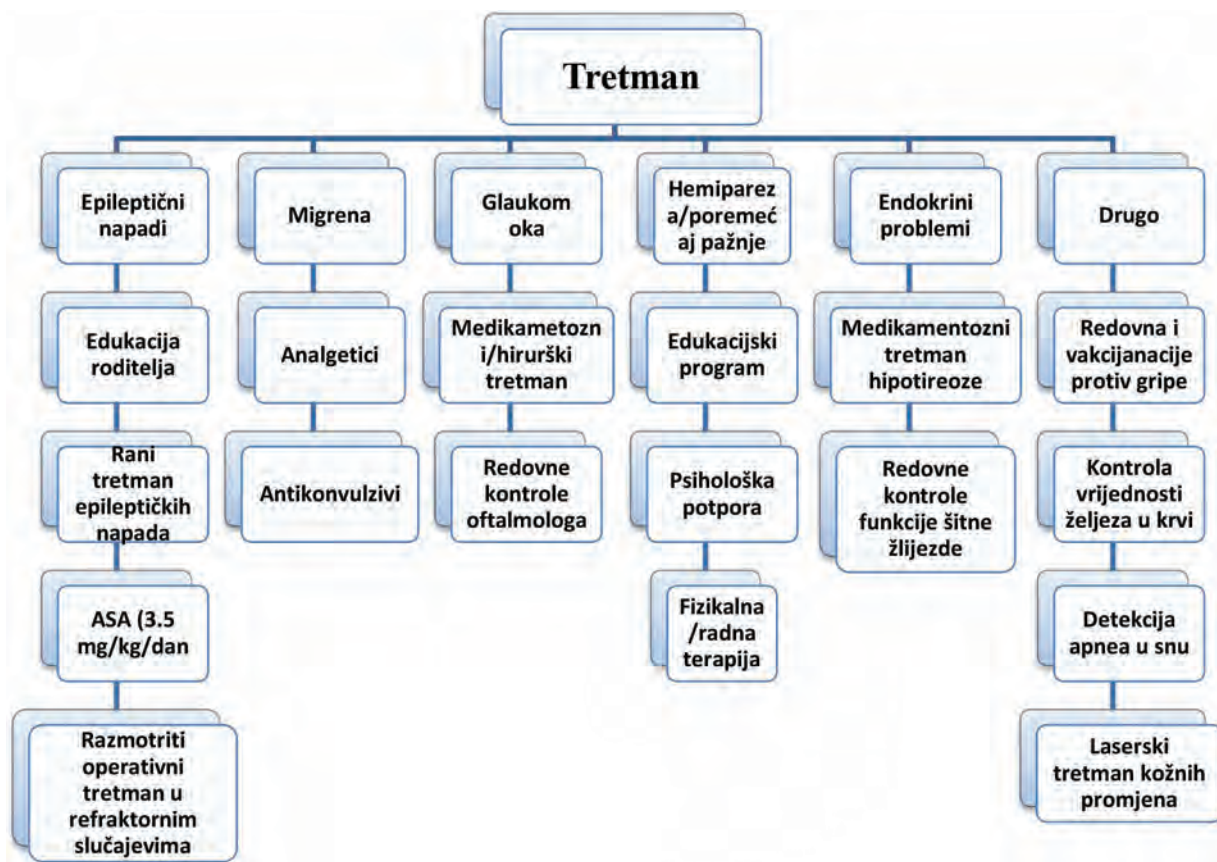
Slika 1. Dijagnostički pristup pacijentima sa SWS (4).

Terapijski pristup je individualan (slika 2). Ovisi od simptoma i patoloških promjena na zahvaćenim organima. U medikamentoznoj terapiji se koriste antikonvulzivi, analgetici, acetil salicilna kiselina, tretman glaukoma i endokrinološka terapija. U indiciranim slučajevima je potreban i hirurški tretman. Za kožne

promjene se koristi laserski tretman. Postoje preporuke za profilaktičko ordiniranje phenobarbitona i acetylsalicylic acid u antiagregacijskim dozama kod pacijenata sa ekstenzivnim leptomeningoangiomima, naročito ako su obostrani, i prije pojave simptoma. Jako je važna edukacija roditelja i pacijenata. Tjele-

sna temperatura i infektivna stanja mogu biti okidači za napade. Educirati roditelje kako da prepoznaju napad i kako se ponašati u tim situacijama. Također,

važno je sprovesti mjere za prevenciju i liječenje anemije, detektovati eventualne apnee u snu zbog prevencije hipoksije.



Silka 2. Terapijski pristup pacijentima sa SWS (4).

Prikaz slučaja

Prikaz muškog novorođenčeta kojem se se po rođenju evidentiraju kožne promjene (port-wine nevus, nevus flammeus). Novorođenče iz prve trudnoće majke stare 29 godina. Trudnoća redovno kontrolisana, protekla uredno. Majka u prvom trimestru trudnoće imala blažu kliničku sliku COVID-19. Porod dovršen vaginalno sa 36+3 nedjelje gestacije. RVP (prijevremena ruptura plodovih ovoja) 48 sati prije poroda. Po ekspulziji spontano proplače, po koži lica, vrata, trupa i ekstremiteta nevus flammeus, izraženiji s desne strane. Prisutni somatski znaci granične zrelosti. Ostali fizikalni i neurološki nalaz primjereni dobi (slika 3).

U daljem toku primjerene ekstrauterine adaptacije, stabilnih vitalnih parametara. Zbog prisutnih opsežnih kožnih promjena i postavljanja sumnje na Sturge-Weber sindrom uradi se dijagnostičko-konsultativna obrada:

- Skrining na infekciju negativan. Osnovi lab.nalazi u fiziološkim granicama. U petom danu evidenti-



Slika 3. Port-wine nevus, nevus flammeus (Odjel za ginekologiju i porodiljstvo-Odsjek za neonatologiju, Kantonalna bolnica Zenica)

rana hiperbilirubinemija (bilirubin 278 mcmol/l), stavi se na diskontinuiranu fototerapiju, do otpusta vrijednosti bilirubina u fiziološkim granicama.

- UZ mozga bez vidljivih patomorfoloških promjena.
- UZ abdomena uredan.
- Date preporuke za dalje praćenje kožnih promjena uz konsultaciju sa dermatologom.
- Konsultacija kardiologa: Dg. Foramen ovale aper-tum. Data preporuka za kontrolni pregled.

- Konsultacija oftalmologa: Dg. Oedema corneae l.dex. Data preporuka za lokalnu terapiju vještačkim suzama u oba oka i dalje kontrolne preglede.
- Skrining sluha: Bez odgovora na oba uha. Date upute za dalju dijagnostičku evaluaciju sluha (kontrolni skrining sluha i BERA test).
- MRI mozga: bez vidljivih patomorfoloških promjena.

Na otpustu novorođenčice dobrog opšteg stanja. Uz standardne preporuke na otpustu iz porodilišta date i ciljane preporuke za dalje kliničko praćenje, dalju oftalmološku i neurološku dijagnostičku obradu po algoritmu dijagnostike za Sturge-Weber sindrom.

Reference

1. Comi AM, Sahin M, Hammill A, Kaplan EH, Juhász C, North P, Ball KL, Levin AV, Cohen B, Morris J, Lo W, Roach ES; 2015 Sturge-Weber Syndrome Research Workshop. Leveraging a Sturge-Weber Gene Discovery: An Agenda for Future Research. *Pediatr Neurol* 2016; 58:12-24.
2. Comi AM. Sturge-Weber syndrome. *Handb Clin Neurol* 2015; 132:157-68.

Diskusija

Kod postavljanja sumnje na Sturge-Weber sindrom važna je rana detekcija patomorfoloških promjena u cilju smanjenja oftalmoloških i neuroloških komplikacija. Potreban je multidisciplinarni pristup. Edukacija roditelja i psihološka potpora su jako bitni.

Zaključak

Sturge-Weberov sindrom je neurokutani sindrom uzrokovao somatskim mozaicizmom, a koji ima varijabilan klinički tok i neurološki ishod.

3. Koenraads Y, van Egmond-Ebbeling MB, de Boer JH, Imhof SM, Braun KP, Porro GL; SWS study group. Visual outcome in Sturge-Weber syndrome: a systematic review and Dutch multicentre cohort. *Acta Ophthalmol* 2016; 94(7):638-45.
4. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B, North PE, Marchuk DA, Comi AM, Pevsner J. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med* 2013; 368(21):1971-9.

Stručni članak

INFEKCIJE URINARNOG TRAKTA U DJEČJOJ DOBI

Urinarne infekcije

Alma Bolić Alić, Orhana Grahić Mujčinović, Vahdeta Prasko

Sažetak

Infekcije urinarnog trakta (ITU) su relativno česta bakterijska bolest kod djece, druge po učestalosti nakon respiratornih infekcija. Kod dojenčadi i male djece prisutne su teškoće u dijagnosticiranju zbog odsustva klasičnih simptoma i znakova. Konačna dijagnoza infekcije urinarnog trakta temelji se na pozitivnom nalazu urinokulture u nekontaminiranom uzorku urina, određivanju lokalizacije infekcije i slikovnim pretragama. Kod simptomatske djece, nakon postavljanja dijagnoze ITU potrebno je započeti liječenje antibioticima u trajanju 7 do 14 dana. Nakon prve preboljene ITU kod dijela djece indiciraju se slikovne pretrage, ultrazvuk bubrega, mikciona cistureterografija, scintigrafija bubrega. Cilj navedenih pretraga jeste da se utvrde eventualno prisutne anomalije urinarnog sistema te riziko faktori koji pogoduju recidivirajućim infekcijama urinarnog sistema. Pravovremena dijagnostika i pravilno liječenje urinarnih infekcija smanjuju akutni morbiditet kao i mogućnost trajnog oštećenja bubrega i kasnih komplikacija.

Ključne riječi: urinarna infekcija, dijete, dijagnostika, terapija

Autor za korespondenciju:

dr Alma Bolić - Alić

Email: alic_alma@hotmail.com

Odjel pedijatrije, Kantonalna bolnica Zenica

Adresa: Crkvice 67, Zenica

Broj 032 447 341

Uvod

Infekcije mokraćnog sistema (ITU) su najčešće bakterijske bolesti u dječijoj dobi, a druge po učestalosti javljanja, odmah nakon respiratornih oboljenja. Infekcija mokraćnog sistema podrazumijeva invaziju mikroorganizama u tkivo mokraćnog sistema. Može se definisati kao prisustvo bakterija u propisno prikupljenom uzorku urina uz postojanje simptoma i znakova bolesti (1-4). Podaci o tačnoj prevalenci infekcija mokraćnog sistema kod djece u literaturi su oskudni. Pretpostavlja se da 8% djevojčica i 2% dječaka ima najmanje jednu infekciju mokraćnog sistema do osme godine života. Kod dojenčadi i male djece postoje teškoće u dijagnosticiranju urinarnih infekcija, zbog odsustva specifičnih simptoma i znakova. Najznačajni simptom jeste povišena tjelesna temperatura, 5% dojenčadi sa povišenom tjelesnom temperaturom ima infekciju mokraćnog sistema. Osnovni riziko faktor za sekvele nakon uroinfekcije jeste postojanje kongenitalnih anomalija mokraćnog sistema (3).

Etiopatogeneza

Infekcije mokraćnog sistema su ascedentne infekcije uzrokovane ulaskom bakterija sa perineuma kontaminiranog crijevnom florom. Bakterije dopijevaju putem uretre do mokraćne bešike i mogu ushodno da nastave širenje uzrokujući pijelonefritis (5). Gram negativne bakterije izazivaju 90% ovih infekcija, gram pozitivne svega 10%. Najčešći uzročnik infekcija mokraćnog sistema kod djece jeste *Escherichia coli*, u 60-80% slučajeva. Ostali uzročnici koji mogu da izazovu infekciju u dječijoj dobi jesu: *Proteus* (oko 30% infekcija kod dječaka), *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* (uzročnik kod manje od 2 % slučajeva) (6,7). Bakterije kao što su *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella* i *Providencia* dovode se u vezu saopstrukcijom, veziko-uretralnim refluksom, bolničkim infekcijama ili nastaju kod imuno-kompromitovanih pacijenata. Nebakterijski uzročnici infekcija mokraćnog trakta su rijetki, mogu se izlovati *Candida species*, gljivica, od virusa *Adenovirus* kao rijedak uzročnik hemoragijskog cistitisa (8).

Klasifikacija infekcija mokraćnog sistema

Urinarne infekcije mogu se klasifikovati prema simptomatologiji, redoslijedu javljanja, lokalizaciji i patogenezi. Prema simptomatologiji dijele se na simptomatske i asimptomatske, prema redoslijedu javljanja na prve

infekcije i recidivne infekcije, prema patogenezi na komplikovane i nekomplikovane. Najvažnija klasifikacija prema kojoj odlučujemo o terapijskom pristupu jeste klasifikacija prema lokalizaciji, na cistitis i pijelonefritis (3-5).

Simptomi i znaci infekcije urinarnog trakta

Simptomatologija prije svega ovisi od uzrasta djeteta i lokalizacije infekcije. Općenito vrijedi pravilo da su simptomi nespecifičniji što je dijete mlađe. U neonatalnom i dojenačkom periodu febrilnost djeteta može biti jedini simptom. Kod starije djece, predškolskog i školskog uzrasta simptomi su nešto specifičniji i mogu nalikovati simptomima kod odraslih osoba (4).

Tabela 1. Simptomi i znaci urinarne infekcije prema dobnim skupinama

Dob djeteta	0-2 mjeseca	2 mjeseca – 2 god	2-6 godina	≤ 6 godina
Simptomi	Žutilo kože Nenapredovanje u TM Povišena tj.temperatura Odbijanje hrane Povraćanje	Temperatura Povraćanje Neugodan pojačan miris urina Abdominalni bol Razdražljivost Odbijanje hrane	Temperatura Abdominalni bol Urin jakog mirisa Enureza Urinarni simptomi	Temperatura Abdominalna bol Bol u leđima Jak miris urina Urinarni simptomi Inkontinencija

Dijagnostika

Za dijagnozu infekcija urinarnog sistema važna je pojava simptoma i znakova, te prisustvo signifikantne bakteriurije u urinokulturama. Kao i u svakoj dijagnostici započinje se sa detaljnim anamnestičkim podacima, potom slijedi opći klinički pregled djeteta (opšte stanje, dehidriranost, poremećaj u rastu, postojanje abdominalne mase, suprapubična osjetljivost, pregled genitalija) (6,7).

Propisno prikupljen uzorak urina podrazumijeva čist srednji mlaz urina kod djece koja su stekla higijenske navike. Kod djece koja nisu usvojila higijenske navike, uzorak urina treba bi se dobiti kateterizacijom ili suprapubičnom aspiracijom. Uzimanje uzorka urina sterilnim vrećicama kod djece mlađe dobi ne preporučuje se zbog visoke stope zagađenosti. Smatra se da bi se uzorak nalaza urinokulture prikupljen pomoću plastičnog skupljača mogao smatrati validnim samo ako je uzorak sterilan. Svaki pozitivan rezultat trebalo bi potvrditi kateterizacijom ili suprapubičnom aspiracijom (9,10).

Od laboratorijskih testova upalni parametri (povišena sedimentacija, CRP, prokacitonin, leukocitoza) korisni su, ali nespecifični pokazatelji akutne bakterijske bolesti i nisu indikativni za akutni pijelonefritis.

Terapija infekcija urinarnog trakta

Izbor empirijske terapije bazira se na lokalnoj osjetljivosti i rezistenciji uropatogena. Glavni ciljevi liječenja jesu: otkloniti simptome bolesti, spriječiti komplikacije i smanjiti moguće trajne posljedice. Kod djece sa simptomima, posebno kod dojenčadi, antibiotsko liječenje treba započeti odmah po propisno uzeta 2 uzorka urina za mikroskopski pregled i kulturu urina (6-10). Inicijalno liječenje započinjemo cefalosporinima treće generacije, a nakon uvida u test osjetljivosti liječenje možemo izmijeniti ciljano prema antibiogramu. Većina djece sa infekcijom mogu se liječiti oralnim antibioticima. Djece sa kliničkim znakovima dehidriranosti i djecu koja ne podnose oralne lijekove potrebno je hospitalizirati te ordinirati parenteralne antibiotike. Obzirom da većina djece pokazuje znakove kliničkog oporavka uz pad temperature 48 do 72h nakon početka antibiotske terapije, postoji mogućnost da se dalje liječenje nastavi peroralno. Istraživanja nisu pokazala signifikantnu razliku u ishodu liječenja u odnosu na način administracije antibiotika. Iako su podaci o bioraspoloživosti oralno uzetih antibiotika kod dojenčadi mlađe od 3 mjeseca oskudni, novije studije podržavaju switch terapiju i u ovoj dobi ukoliko to kliničko stanje pacijenta dozvoljava (11). Dužina liječenja od djece sa potvrđenom infekcijom urinarnog sistema jeste 7-14 dana. Ne postoji razlika u efikasnosti između peroralne terapije (10-14 dana) i parenteralne terapije 3-4 dana, te peroralne terapije 7-10 dana.

Tabela 2. Empirijska upotreba antibiotika kod djece starije od 2 mjeseca

Parenteralnaterapija		
Lijek	Doza	Primjena
Amoksisicilin-klavulanska kiselina	90 mg/kg/24h	i.v. u 3 doze
Ceftriakson	50-75mg/kg/24h	i.v. u 1 dozi
Gentamicin	5-7.5 mg/kg/24h	i.v u 1 dozi
Oralna terapija		
Lijek	Doza	Primjena
Amoksisicilin-klavulanska kiselina	50mg/kg/24h	Per os u 2 doze
Trimetoprim-sulfmetaksazol	8mg/kg/24h	Per os u 2 doze
Cefpodoxim	10/mg/kg/24h	Per os u 2 doze
Cefazolin	50mg/kg/24h	Per os u 3 doze

Tabela 3. Empirijska upotreba antibiotika kod djece mlađe od 2 mjeseca

Lijek	Doza	Primjena
Ceftriakson	75mg/kg/24h	i.v. u 1 dozi
Ampicilin + Gentamicin	100mg/kg/24h 3.5-5 mg/kg/24h	i.v. u 2 doze i.v. u 1 dozi

Liječenje akutnog cistitisa traje 2-4 dana, uvijek se provodi peroralno (amokicilin-klavulanska kiselina, trimetoprim-sulfmetaksazol, cefaleksin).

Posebnu skupinu predstavljaju djeca sa asimptomatskom bakteriurijom. Česta je kod djevojčica školske dobi, a nije rijetka ni kod djece mlađeg uzrasta. Karakteriše je odsutvo piurije, prisustva leukocita u urinu. Definira se nalazom tri pozitivne urinokulture i odsustvom piurije kod inače asimptomatske djece. Ne zahtijeva antimikrobno liječenje.

Medikamentozna uroprofilaksa

Ne preporučuje se medikamentozna uroprofilaksa nakon prve infekcije urinarnog sistema. Posljednjih godina medikamentozna uroprofilaksa predmet je mnogobrojnih rasprava. Cilj liječenja profilaktičkim studije posljednjih 5 godina pokazuju da upotreba uroprofilakse ne smanjuje incidencu recidivnih infekcija i ne prevenira nastanak oštećenja bubrega. Djelotvornost profilakse uveliko ovisi i o neredovnom davanju, te o neadekvatnoj dozi antibiotika. Racionalnim kliničkim pristupom profilaksa je ostala indicirana kod djece sa dilatirajućim vezikouretralnim reflukosom (>III stepena), te kod komplikovanih recidivirajućih urinarnih infekata (10).

Nemedikamentozna profilaksa podrazumijeva povećan unos tečnosti, redovno mokrenje (2-3h), liječenje opstipacije, održavanje higijene perineuma, liječenje opstipacije, liječenje crijevne parazitoze.

Vodič za dijagnostiku nakon prve infekcije urinarnog sistema

Prema preporukama Američke akademije za pedijatriju iz 1999. kod sve djece nakon prve infekcije mokraćnog sistema, a koja su mlađa od 2 godine indicirana je realizacija ultrazvuka i mikcione cistouretrografije (MCUG), dok realizacija scintigrafije nije bila tačno definisana (9-11). Prema novijim preporukama nakon

prve urinarne infekcije potrebno je uraditi ultrazvuk, druge slikovne metode kao što su MCUG, scintigrafija i eventualno magnetna urografija mogu se dogoditi do prve recidivne febrilne infekcije mokraćnog sistema. Ultrazvučna cistouretrografija je metoda kojom se može izbjeći zračenje i može biti alternativa primarnoj MCUG ali uglavnom za djevojčice jer ne može isključiti valvulu stražnje uretre kod dječaka, ali je odlična metoda za kasnije kontrolne preglede nakon učinjene MCUG (12).

Prema švedskim smjernicama iz 2021. godine, kako bi se prepoznala djeca sa oštećenjem bubrega i one sa recidivirajućim funkcijama bubrega potrebno je svoj djeci mlađoj od dvije godine uraditi ultrazvuk bubrega i mjehura. Kod djece sa recidivirajućim nefebrilnim ili kod djece sa febrilnim urinarnim infekcijama starijim od dvije godine preporučuje se isti pristup. Dinamička scintigrafija (DSMA) preporučuje se jedan mjesec nakon preboljene urinarne infekcije kod djece mlađe od dvije godine, ali samo ako ima faktor rizika ili nakon febrilne urinarne infekcije. MCUG, za otkrivanje VURa i prepoznavanje opstrukcije ograničeno je na djecu koja

su mlađa od dvije godine, imaju dilataciju izvodnog kanala na ultrazvuku ili umjerene do izražene defekta na DSMA. MCUG radi se kod dječaka sa poremećenim protokom urina. Kasna odnosno odgođena DSMA radi se nakon 6 do 12 mjeseci poslije preboljene urinarne infekcije kod pacijenata koji su imali abnormalnosti na akutnom DSMA, da bi se identificiralo trajno oštećenje bubrega (13).

Zaključak

Infekcije mokraćnog sistema česte su infekcije dječije dobi, te ih je potrebno na vrijeme dijagnostikovati i pravilno liječiti da se spriječe komplikacije i smanji mogućnost trajnog oštećenja bubrega. Obzirom da je prognoza kod većine djece sa infekcijom urinarnog trakta dobra, a imajući na vidu invazivnost radioloških pretraga potrebno je racionalno koristiti dostupne metode. Liječenje treba provesti odgovarajućom grupom antibiotika u punom trajanju. Obzirom na rastuću rezistenciju bakterija potrebno je imati selektivniji pristup kod antibiotske profilakse.

Reference

1. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for diagnosis and management of the initial UTI in febrile children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011; 128(3-5):595-610.
2. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Urinary tract infection in children. Diagnosis, treatment and long-term management. August 2007. London.
3. White B. Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. *Am Fam Physician* 2011; 83(4):409-15.
4. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME et al; Canadian Pediatric Society Community Pediatrics Committee, Infectious Diseases and Immunization Committee. Urinary tract infection in infants and children: Diagnosis and management. *Pediatr Child Health* 2014; 19(6):315-19.
5. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME et al, Canadian Pediatric Society. Prophylactic antibiotics for children with recurrent urinary tract infection. *Pediatr. Child Health* 2015; 20(1):45-47.
6. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD003772
7. McTaggart S, Danchin M, Ditchfield M et al; KHA-CARI guideline: Diagnosis and treatment of urinary tract infection in children. *Nephrology* 2015; 20(2):55-60.
8. Shaikh N, Morone NE, Bost JE et al; Prevalence of urinary tract infections in childhood: a meta analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(4):302.
9. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM et al; Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr* 2014; 168(10): 893.
10. Peco-Antic A, Paripovic D, Biljugic S et al. Antibiotic resistance of uropathogens in newborn and young children with acute pyelonephritis. *Srp Arh Celok Lek* 2012; 140(3-4):179-83.
11. Buettcher M, Trueck J, Niederer-Loher A, Heininger U, Agyeman P, Asner S, et al. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr* 2021; 180(3):663-74.
12. Boon HA, Struyf T, Crèvecoeur J, Delvaux N, Van Pottelbergh G, Vaes B, Van den Bruel A, Verbakel JY. Incidence rates and trends of childhood urinary tract infections and antibiotic prescribing: registry-based study in general practices (2000 to 2020). *BMC Prim Care* 2022; 23(1):177.
13. Brandström P, Lindén M. How Swedish guidelines on urinary tract infections in children compare to Canadian, American and European guidelines. *Acta Paediatr* 2021; 110(6):1759-71.

POSEBNA PONUDA ZA POSEBNE KLIJENTE

Za ispunjenje vaših finansijskih ciljeva i potreba Intesa Sanpaolo Banka BiH je za članove i uposlenike Ljekarske/Liječničke komore kreirala posebnu ponudu koja vrijedi do 30.04.2023. godine.

NENAMJENSKI KREDIT SA POLISOM OSIGURANJA

- ✓ Iznos kredita do 50.000 KM
- ✓ Rok otplate do 10 godina
- ✓ **FIKSNA** kamatna stopa 3,09% (**EKS 4,33%***) za period otplate 5 godina

Bez naknade za obradu kreditnog zahtjeva

Informativni pregled anuiteta sa fiksnom kamatnom stopom

IZNOS KM	3 GODINE	5 GODINA	10 GODINA
10.000	291	180	100
20.000	582	360	201
30.000	874	540	301
40.000	1.165	720	401
50.000	1.456	900	501

* **Efektivna kamatna stopa (EKS)** za nenamjenski kredit izračunata je po fiksnoj kamatnoj stopi na maksimalan iznos 50.000 KM i rok otplate 60 mjeseci za klijente Banke. U izračun EKS ulaze svi troškovi koji mogu pasti na teret korisnika kredita (naknada za vođenje tekućeg računa, naknada za obradu i održavanje kredita, naknada za CRK, troškovi polise osiguranja, troškovi mjenice i ovjere potrebne dokumentacije). Za izračun EKS uzeti su sljedeći iznosi troškova instrumenta osiguranja, koje ne definiše Banka, a ovise o aktima ovlaštenih institucija: trošak mjenica 10 KM, trošak ovjere neophodne dokumentacije 10 KM, premija za osiguranje otplate kredita 1150 KM.

Ukupan iznos troškova koji pada na teret korisnika kredita, a koji ulaze u izračun EKS, po fiksnoj kamatnoj stopi za iznos 50.000 KM na rok 60 mjeseci iznosi 5.477,02 KM.

NENAMJENSKI KREDIT BEZ POLISE OSIGURANJA

- ✓ Iznos kredita do 50.000 KM
- ✓ Rok otplate do 10 godina
- ✓ **FIKSNA** kamatna stopa 3,59% (**EKS 3,89%***) za period otplate 5 godina
- ✓ Bez dodatnog troška ugovaranja polise osiguranja

Bez naknade za obradu kreditnog zahtjeva

Informativni pregled anuiteta sa fiksnom kamatnom stopom

IZNOS KM	3 GODINE	5 GODINA	10 GODINA
10.000	293	182	104
20.000	587	365	207
30.000	880	547	311
40.000	1.174	729	414
50.000	1.467	912	518

* **Efektivna kamatna stopa (EKS)** za nenamjenski kredit izračunata je po fiksnoj kamatnoj stopi na maksimalan iznos 50.000 KM i rok otplate 60 mjeseci za klijente Banke. U izračun EKS ulaze svi troškovi koji mogu pasti na teret korisnika kredita (naknada za vođenje tekućeg računa, naknada za obradu i održavanje kredita, naknada za CRK, troškovi mjenice i ovjere potrebne dokumentacije). Za izračun EKS uzeti su sljedeći iznosi troškova instrumenta osiguranja, koje ne definiše Banka, a ovise o aktima ovlaštenih institucija: trošak mjenica 10 KM, trošak ovjere neophodne dokumentacije 10 KM.

Ukupan iznos troškova koji pada na teret korisnika kredita, a koji ulaze u izračun EKS, po fiksnoj kamatnoj stopi za iznos 50.000 KM na rok 60 mjeseci iznosi 4.997,11 KM.

STAMBENI KREDIT

- ✓ **FIKSNA** kamatna stopa 2,99% (**EKS 3,26%***)
- ✓ Iznos kredita do 300.000 KM
- ✓ Rok otplate do 30 godina

Bez naknade za obradu kreditnog zahtjeva

Informativni pregled anuiteta

IZNOS KM	FIKSNA KAMATNA STOPA		PROMJENJIVA KAMATNA STOPA		
	5 GODINA	10 GODINA	15 GODINA	20 GODINA	30 GODINA
80.000	1.437	732	552	474	370
100.000	1.796	915	690	593	463
150.000	2.695	1.448	1.035	889	695
200.000	3.593	1.930	1.380	1.186	926

* **Efektivna kamatna stopa (EKS)** za stambeni kredit izračunata je po fiksnoj kamatnoj stopi na iznos 200.000 KM i rok otplate kredita 120 mjeseci, za klijente Banke. U izračun EKS ulaze svi troškovi koji mogu pasti na teret korisnika kredita (naknada za vođenje tekućeg računa, naknada za održavanje kredita, naknada za CRK izveštaj, troškovi mjenica, ovjere potrebne dokumentacije, troškovi police osiguranja, ZK izvatka i troškovi notara). Za izračun EKS uzeti su sljedeći iznosi troškova instrumenta osiguranja, koje ne definiše Banka, a ovise o aktima ovlaštenih institucija: trošak mjenica 10 KM, trošak ovjere neophodne dokumentacije 10 KM, trošak notarskih usluga 450 KM, trošak zasnivanja hipoteke 550 KM, trošak procjene vrijednosti nekretnosti 220 KM, polisa osiguranja nekretnosti od osnovnih opasnosti 70 KM na godišnjem nivou, trošak ostale dokumentacije 50 KM. Ukupan iznos troškova koji pada na teret korisnika kredita, a koji ulaze u izračun EKS, po fiksnoj kamatnoj stopi za iznos 200.000 KM i rok otplate 120 mjeseci iznosi 33.512,40 KM. Stambeni krediti se odobravaju u iznosu do 300.000 KM na rok do 360 mjeseci u KM valuti.

Kredit se odobrava sa fiksnom i promjenjivom kamatnom stopom u KM valuti do 10 godina. Kredit se odobrava sa promjenjivom kamatnom stopom i valutnom klauzulom u EUR prema važećem kursu Centralne Banke, preko 10 godina.

TEKUĆI RAČUN VAM OMOGUĆAVA:

- ✓ Korištenje Visa Inspire/Platinum kartice
- ✓ Korištenje dva limita na jednoj kartici - redovni i dodatni limit
- ✓ Korištenje redovnog limita po tekućem računu maksimalno do 10.000 KM
- ✓ Korištenje dodatnog limita za plaćanje na 12 rata
- ✓ Podizanje gotovine uz otplatu do 12 rata na POS uređajima u poslovnica
- ✓ Isplata gotovine bez naknade na bankomatima Intesa Sanpaolo Banke i Intesa Sanpaolo Grupe širom svijeta
- ✓ Beskontaktno plaćanje
- ✓ Dodatnu sigurnost za online plaćanje uz 3D Secure code



IN PAKET PRESTIGE

Novi IN paket proizvoda i usluga Banke obogatili smo dobrovoljnim zdravstvenim osiguranjem jer brinemo o svemu što vam je važno. Voljet ćete ga zbog jednostavnosti i benefita koje uključuje:

- ✓ **RAČUNI:** Tekući račun – Dozvoljeno prekoračenje (redovno + dodatno). Avista štedni račun bez naknade.
- ✓ **KARTICE:** Visa Platinum debitna kartica, Mastercard kreditna kartica i American Express Card ili American Express Gold Card.
- ✓ **DIGITALNO BANKARSTVO:** mIntesa (mobilno bankarstvo), ELBA (elektronsko bankarstvo) i SMS.
- ✓ **OSIGURANJE I ASISTENCIJE:** Dobrovoljno zdravstveno osiguranje, putno zdravstveno osiguranje + osiguranje članova porodice, osiguranje za slučaj smrti, Asistencija/Pomoć na cesti u BiH i Evropi, te osiguranje od zloupotrebe kartica i krađe dokumenata do 2.000,00 KM.
- ✓ **OSTALO:** Naknada za korištenje sefa umanjena za 20%.

Više informacija o novom IN paketu Prestige, potražite na Web stranici Bank e u sekciji "IN PAKETI".



POPIS POSLOVNICA

FILIJALA ZENICA			
Poslovnica Zenica Silvana Perićević Tel: 032 722 513 Mob: 061 763 283 e-mail: silvana.pericevic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Park Indira Dajić Tel: 032 722 512 Mob: 061 138 848 e-mail: indira.dajic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Bugojno Almin Skrobo Tel: 030 830 507 Mob: 061 822 103 e-mail: almin.skrobo@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Žepče Jozo Tomas Tel: 032 722 564 Mob: 061 894 361 e-mail: jozo.tomas@intesaspaolobanka.ba
Poslovnica Jelah Sanja Halilović Tel: 032 722 534 Mob: 061 894 168 e-mail: sanja.halilovic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Travnik Adnan Bešić Tel: 030 830 542 Mob: 061 894 157 e-mail: adnan.besic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Novi Travnik Snježana Lovrinović Tel: 030 830 532 Mob: 061 893 218 e-mail: snjezana.lovrinovic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Jajce Ivana Ladan Dželić Tel: 030 830 536 e-mail: ivana.ladandzelic@intesaspaolobanka.ba
Poslovnica Vitez Silvana Perićević Tel: 032 722 513 Mob: 061 763 283 e-mail: silvana.pericevic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Breza Nermana Čabaravdić Tel: 032 722 522 Mob: 061 199 941 e-mail: nermana.cabaravdic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Kiseljak Ankica Kvesić Tel: 030 830 522 Mob: 061 893 159 e-mail: ankica.kvesic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Kakanj Almedina Mašić Tel: 032 722 587 e-mail: almedina.masic@intesaspaolobanka.ba
Poslovnica Visoko Hašim Handžić Tel: 032 722 552 Mob: 061 723 947 e-mail: hasim.handzic@intesaspaolobanka.ba	Poslovnica Nova Zenica Silvana Perićević Tel: 032 722 513 Mob: 061 763 283 e-mail: silvana.pericevic@intesaspaolobanka.ba		