



ISSN: 2466-3247

COBISS.SR-ID 219373324

# PREVENTIVNA PEDIJARIJA

Časopis Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije



## PREVENTIVE PAEDIATRICS

Journal of the Association of Preventive Paediatrics of Serbia

Godište 3, April 2017, Sveska 1-2  
Volume 3, April 2017, Number 1-2



ISSN: 2466-3247  
COBISS.SR-ID 219373324

# PREVENTIVNA PEDIJARIJA

Časopis Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije



## PREVENTIVE PAEDIATRICS

Journal of the Association of Preventive Paediatrics of Serbia

Godište3, April 2017, Sveska 1-2  
Volume3, April 2017, Number 1-2

## **PREVENTIVNA PEDIJARIJA**

**Časopis Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije**

**Godište 3, April 2017, Sveska 1-2**

**ISSN 2466-3247**

### **OSNIVAČ I IZDAVAČ:**

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

### **GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK**

Zorica Živković (Beograd, Srbija)

### **ZAMENICI GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA**

Vladimir Vukomanović (Beograd, Srbija)

Bojko Bjelaković (Niš, Srbija)

### **ČLANOVI UREĐIVAČKOG ODBORA**

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

### **ČLANOVI NAUČNOG ODBORA**

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

### **ČLANOVI MEĐUNARODNOG NAUČNOG ODBORA**

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

**Prelom teksta i priprema za štampu:** Zoran Mošković

**Priprema online izdanja:** Milan Marinković

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

**Tiraž:** 200 primeraka

Časopis izlazi dva puta godišnje

Copyright © 2015. Uruženje preventivne pedijatrije Srbije

Sva prava zaštićena.

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

## **PREVENTIVE PAEDIATRICS**

**Journal of the Association of Preventive Paediatrics of Serbia**

**Volume 3, April 2017 Number 1-2**

**ISSN 2466-3247**

### **FOUNDED AND PUBLISHED BY**

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

### **EDITOR IN CHIEF**

Zorica Živković (Belgrade, Serbia)

### **ASSOCIATE EDITORS**

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

### **MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD**

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

### **MEMBERS OF THE SCIENTIFIC BOARD**

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

### **MEMBERS OF THE INTERNATIONAL SCIENTIFIC BOARD**

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

**Layout and Prepress:** Zoran Mošković

**Online edition preparation:** Milan Marinković

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

**Circulation:** 200 copies

Published twice a year

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

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





### Pozdravna reč urednika

Ovu svesku časopisa Preventivna pedijatrija posvećujemo 4. Kongresu Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije. U ovom broju časopisa objavljeni su radovi čiji su autori moderatori, članovi naučnog odbora i najaktivniji učesnici na Kongresu, a moram reći i u radu Udruženja. Teme radova koje objavljujemo su u kontekstu uvodnih izlaganja naših moderatora, predavača po pozivu i autora usmenih izlaganja. Reprezentativan broj radova, savršen odabir tema i eminentan skup autora iz naše zemlje i inostranstva, rezultati su nesvakidašnje snage i energije dr Branislave Stanimirov, koja je i Predsednik organizacionog odbora. Entuzijazam i posvećenost svom pozivu mogla sam da otkrijem i pratim dugi niz godina kod dr Stanimirov, od nekog davnog internacionalnog pedijatrijskog kongresa u Atini, do današnjih dana, kada je ovaj 4. po redu Kongres UPPS-a, kojim bravurozno rukovodi, sasvim logičan i očekivan rezultat. Uredništvu časopisa Preventivna pedijatrija, preostalo je da prati ovakvog vodju, prihvati se uredjivačkog posla i priredi broj koji će nam biti za pamćenje, kao savršen spoj srpskih, američkih, crnogorskih, hrvatskih autora, sa temama, koje će vam koristiti kao proširena literatura izlaganja koja odlušate. Doprinos svih članova Udruženja, članova Uredjivačkog odbora i njihovih najbližih saradnika, nimalo nije umanjen liderskom sposobnošću Prof. Bjelakovića, Predsednika UPPS-a, Prof. Vukomanovića, Potpredsednika UPPS-a, čak štaviše, na naše zadovoljstvo, samo je naglašen kao neraskidiva spona Udruženja, Kongresa i izdavaštva. Uživate u ovom broju časopisa Preventivna pedijatrija, u nekim kasnijim možda dugim zimskim danima, a ne zaboravite čar pravog druženja i usavršavanja koje će vam Kongres i Novi Sad uživo pružiti.

### Zorica Živković

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

### Editor-in-chief welcome address

We would like to present the 3rd volume of journal Preventive Paediatrics, devoted to 4th Congress of the Association of Preventive Paediatrics of Serbia. This issue 1-2 . 2017. consists of the articles which autorship generates session chairs, members of the Scientific Board, the most active Congress participants. Topics of the edited articles have been core themes of the invited lectures, oral presentations. Appropriate number of articles, perfect topic selection and experts from Serbia and abroad involved in this issue, have resulted from outstanding efforts and energy of dr Branislava Stanimirov, Congress President . Her enthusiastic and devoted manner of working I was able to recognize since long time ago, starting at the International Pediatric Congress in Athens up to nowadays when dr Stanimirov leads 4th Congress of the Association. Editorial board of the journal has been lucky to follow such a brilliant leader and took a part in preparing and editing the issue featured of national and international experts from USA, Montenegro, Croatia. The articles in this issue in front of you should be used as additional printed material from the sessions and lectures presented at the Congress. Valuable position of the members of the Association, of the Scientific Board, my close collaborators have not been less appreciated by the leadership of Prof Bjelakovic, Association President and Prof Vukomanović Deputy President of the Association. However, our work was strengthened as persistent connection between the Association, Congress and Journal. Please, enjoy this issue of Preventive Paediatrics, not only during the Congress but even more during the winter season when it will be memorable witness of our educational acknowledgment as well as friendship and partnership from congress and Novi Sad.

### Zorica Živković

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

## SADRŽAJ - CONTENTS

### PREGLEDI LITERATURE – REVIEW ARTICLES

<b>Influenza Vaccination in the United States</b> .....	7
Vakcinacija protiv gripa u SAD <i>Ivana Kalanovic Dylag</i>	
<b>Efektivnost treninga snage kod dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću</b> .....	9
The Effectiveness of Strength Training for Overweight and Obese Children and Adolescents <i>Dragan Radovanović</i>	
<b>Pervencija krvarenja zbog deficita vitamina K</b> .....	13
Prevention of Bleeding Due to Vitamin K Deficiency <i>Zlatko Đurić</i>	
<b>Oksidativni stres kod gojazne dece-kako ga sprečiti ili smanjiti?</b> .....	16
Oxidative stress in childhood obesity-how to prevent or reduce it? <i>Aleksandra Klisic, Nebojsa Kavaric</i>	
<b>Poliartikularni artritis - prevencija hroničnih oštećenja zglobova</b> .....	21
Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - prevention of chronic joint damage <i>Dragana Lazarević</i>	
<b>RhD imunoprofilaksa</b> .....	25
RhD immunoprophylaxis <i>Branislava Belić</i>	
<b>Disfunkcionalno disanje kod dece sa astmom</b> .....	30
Abnormal breathing in children with asthma <i>Jasmina Jocić Sojanović, Zorica Živković, Vesna Veković, Andreja Prijjić</i>	
<b>Human Papilloma Virus Vaccination in the United States</b> .....	34
Infekcija humanim papiloma virusom u Sjedinjenim Američkim državama <i>Ivana Kalanovic Dylag</i>	
<b>Spinalni disrafizam – neurohirurški problem dečijeg uzrasta</b> .....	36
Spinal bifida – childhood neurosurgical problem <i>Mirjana Raičević, Milan Mrdak, Maša Radovanović, Srđan Nikolovski</i>	
<b>Povrede glave u dečijem uzrastu</b> .....	40
Head injuries in childhood <i>Mirjana Raičević, Milan Mrdak, Maša Radovanović, Dragana Pan</i>	

### ORIGINALNI RADOVI – ORIGINAL ARTICLES

<b>Human Papiloma Viruses Detection in Adolescent Women with Abnormal Cytology in Croatia</b> .....	44
Utvrđivanje humanih papiloma virusa sa abnormalnim citološkim nalazom kod adolescentkinja u Hrvatskoj <i>Dubravko Lepušić, Sandra Radović- Radovčić, Ante Vuković</i>	
<b>Koncept sačuvanja funkcije slezine u prevenciji postsplenektomične sepsise</b> .....	49
The concept of spleen function preservation in prevention of postsplenectomy sepsis <i>Jokić Radoica, Antić Jelena, Bukarica Svetlana, Fratrić Ivana</i>	
<b>Razlozi neimunizovanja dece u AP Vojvodini, Srbija</b> .....	57
Reasons for non-immunization of children in AP Vojvodina, Serbia <i>Miočub Ristić, Ankica Vukas, Snežana Medić, Vladimir Petrović</i>	
<b>Upredna studija PropoMucil® preparata u tretmanu akutnih respiratornih infekcija gornjih disajnih puteva kod dece</b> ...	63
Comparative Study of PropoMucil® for Acute Upper Respiratory Infections in Children <i>Aleksandra Bajec-Opančina, Vladan Šubarević, Katarina Stanković, Mladen Novković, Vladan Đorđević</i>	
<b>Pedijatrijski aspekti primene saccharomyces boulardi u Srbiji</b> .....	70
Pediatric Aspects of Saccharomyces Boulardi in Serbia <i>Mirjana Stojišić</i>	

### SAOPŠTENJA – ANNOUNCEMENTS

<b>Milan Jovanović Batut - utemeljivač preventivne medicine u Srbiji</b> .....	75
Milan Jovanović Batut - Founder of Preventive Medicine in Serbia <i>Branislava Stanimirov</i>	
<b>Uputstvo autorima</b> .....	78
<b>Instructions for Authors</b> .....	79



PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

## Influenza Vaccination in the United States

Vakcinacija protiv gripa u SAD

*Ivana Kalanovic Dylag*

Department of Pediatrics, Rochester General Hospital, Rochester Regional Health, Rochester, New York, USA

**Summary** Influenza (flu) is a prominent seasonal virus found all over the world that has caused epidemics and deaths for centuries. Prompt immunization of children with chronic medical conditions such as lung disease due to prematurity, asthma, diabetes, heart disease, and those that are immunocompromised is crucial due to their higher risk of influenza complications including superimposed bacterial pneumonia. Childcare providers, pregnant women, and health care personnel are also encouraged, if not mandated, to be vaccinated promptly in order to minimize disease communicability. A current review of vaccine efficacy, as well as patient and physician compliance is presented.

**Key words:** influenza, vaccine, children

**Sažetak** Influenza (grip) je dominantna sezonska virusna infekcija u celom svetu, koja se javlja epidemijski. Vakcinacija dece sa hroničnim oboljenjima (dijabet, srčana oboljenja, imunodeficientni), a posebno dece sa plućnim bolestima zbog prenaturnosti, astme, ima veliki značaj u prevenciji rizika kod obolelih od influence od razvoja teških formi i sekundarnih bakterijskih komplikacija. Prenosnje infekcije se suzbija i vakcinacijom zdravstvenih radnika, vaspitača, nastavnika, i posebno se štite trudnice i mladja deca u porodici. U ovom preglednom radu predstavljene su stvari u vezi vakcinacije u Sjedinjenim Američkim državama.

**Ključne reči:** influence, vakcina, deca

### What is it?

Influenza (flu) is a prominent seasonal virus found all over the world that has caused epidemics and deaths for centuries. Flu is most prevalent between October (strain A) and April (strain B) in the United States. Due to its unpredictable and potentially severe course, the American Academy of Pediatrics (AAP) recommends an annual influenza vaccination for everyone 6 months and older (1). The inactive intramuscular vaccine is comprised of flu strains expected to be the most prominent during the upcoming season. It is available in two different compositions: the trivalent and quadrivalent (IIV) form, with the latter being the preferred injection. Infants and toddlers from 6-35 months receive a 0.25 mL injection whereas children 3 years and older receive 0.5mL. Children aged 6 months through 8 years require two doses, 4 weeks apart, in the first season they are receiving vaccination followed by one dose in each subsequent year. These two doses do not need to be acquired during the same influenza season (2). Those aged 9 years and older require only one annual dose, even if they were not previously immunized for influenza. Prompt immunization of children with chronic medical conditions such as lung disease due to prematurity, asthma, diabetes, heart disease, and those that are immunocompromised is crucial due to their higher risk of influenza complications including superimposed bacterial pneumonia.

Childcare providers, pregnant women, and health care personnel are also encouraged, if not mandated, to be vaccinated promptly in order to minimize disease communicability (2).

### How effective is it?

This vaccine significantly decreases influenza infections, complications, and deaths in numerous countries throughout the world. In the United States, immunization decreases pediatric infection rates up to 71% (1) and outpatient visits due to the flu by 75% (2). This data varies annually depending on the specific components of the vaccine and the most prominent circulating strain that season. Although vaccination rates have improved, mortality remains high in unvaccinated patients with 80-85% of pediatric deaths from influenza occurring in unvaccinated children (2).

Up until the 2016 season, a live attenuated intranasal vaccine was also a preventative option, but it is not as effective as the intramuscular vaccine and is currently not offered (2).

### **How do we increase physician and patient compliance?**

Provider validation of the influenza vaccine is a crucial part of vaccine acceptance (2). Patients should be explained how the inactivated virus found in the vaccine cannot cause influenza infection, but instead may be associated with a noticeable immune response. About 10-35% of children under the age of 2 experience a fever within 24 hours of administration (2). Compliance is also improved by vaccinating the community earlier in the influenza season while continuing immunization efforts throughout the winter months (2). American outpatient offices have reinforced the need for early immunization by sending alerts to families through phone text messages, phone calls, and emails to let their patients know when the vaccine is available. Offices will often have "flu vaccine clinics" where their only purpose is to vaccinate children (2). In addition, inpatient hospital teams are encouraged to vaccinate patients before discharge. In the United States, pharmacies, schools, and even some retail stores are able to provide the influenza vaccine in order to optimize vaccination rates.

### **References:**

1. Chung et al. Seasonal Effectiveness of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccine. *Pediatrics*. 2016; 137: 1-10. DOI: 10.1542/peds.2015-3279.
2. Committee on Infectious Disease. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2016-2017. *Pediatrics*. 2016; 138: 1-18. DOI: 10.1542/peds.2016-2527.

---

Primljeno/Received: 5.3.2017.

Prihvaćeno/Accepted: 16.3.2017.

---

### **Correspondence to:**

Ivana Kalanovic Dylag, M.D., Attending Pediatrician  
Department of Pediatrics, Rochester General Hospital, Rochester  
Regional Health  
Rochester, New York  
E-mail: [ivana.dylag@rochesterregional.org](mailto:ivana.dylag@rochesterregional.org)

---

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

**Efektivnost treninga snage kod dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću**

The Effectiveness of Strength Training for Overweight and Obese Children and Adolescents

**Dragan Radovanović**

Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja Univerziteta u Nišu, Niš, Srbija

**Sažetak** **Uvod:** Deca i adolescenti sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću suočavaju se sa mnogobrojnim zdravstvenim i psihosocijalnim rizicima. Trening snage je vrsta vežbanja koji omogućava ovoj zdravstveno-rizičnoj grupi da se istakne i time pokazuje potencijalno pozitivno delovanje na njihovo fizičko i psihičko zdravlje. **Cilj:** Sistematski pregled prethodno objavljenih istraživanja koja su se bavila efektima treninga snage na telesni sastav, mišićnu snagu i psihosocijalni status dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću. **Materijal i metode:** Originalni i pregledni radovi, kao i meta-analize, iz najznačajnijih elektronskih baza podataka (MEDLINE, Web of Science, Embase, Scopus, SPORTDiscus, ProQuest, Cochrane library) su istraženi i uključeni u pregled. **Rezultati:** Trening snage ima malu do umerenu efikasnost na smanjenje procenta telesnih masti kod dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću, ali nema uticaj na druge mere gojaznosti. Trening snage ima umerenu do veliku efikasnost na povećanje snage velikih mišićnih grupa kod dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću. Trening snage ima pozitivne uticaje na psihosocijalni status dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću, ali je broj istraživanja ograničen. **Zaključak:** Trening snage je efikasan način vežbanja za postizanja zdravijeg telesnog sastava kod dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću, kroz povećanje bezmasne telesne mase i smanjenje procenta masnog tkiva, uz potencijalno pozitivne efekte na njihov psihosocijalni status.

**Ključne reči:** trening snage, gojaznost, deca, adolescenti.

**Summary** **Introduction:** Overweight and obese children and adolescents may face many health and psychosocial risks. Strength training is a type of exercise that allows this health-risk group to highlight and thus indicates a potentially positive effect on their physical and mental health. **Objective:** A systematic review of previously published studies which have investigated the effects of strength training on body composition, muscle strength and psychosocial status of overweight and obese children and adolescents. **Materials and Methods:** The original and review articles, and meta-analysis from the relevant databases (MEDLINE, Web of Science, Embase, Scopus, SPORTDiscus, ProQuest, Cochrane library) were investigated and included in the review. **Results:** Strength training has a low to moderate efficiency to reduce the percentage of body fat in overweight and obese children and adolescents, and no impact on other measures of obesity. Strength training has a moderate to high efficiency to increase the strength of large muscle groups in overweight and obese children and adolescents. Strength training has a positive impact on the psychosocial status of overweight and obese children and adolescents, but the number of studies is limited. **Conclusion:** Strength training is an effective way of exercise for achieving a healthier body composition in overweight and obese children and adolescents, the increase in non-fat body mass and reduce fat mass percentage, with potentially positive effects on their psychosocial status.

**Key words:** strength training, obesity, children, adolescents

**Uvod**

Deca i adolescenti sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću suočavaju se sa mnogobrojnim zdravstvenim i psihosocijalnim rizicima. Višak telesne mase deluje kao otežavajući faktor tokom aerobnih fizičkih aktivnosti umerenog do visokog intenziteta (npr. trčanje i sportovi sa loptom), a pored toga povećavaju rizik od nastanka oštećenja mišićnoskeletnog sistema koji se klasifikuju kao sindromi preopterećenja (1).

Uz navedeno, deca i adolescenti sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću često imaju doživljavaj aerobnih fizičkih aktivnosti kao neugodnost ili neprijatnost(2).

Trening snage je vrsta vežbanja koji omogućava ovoj zdravstveno-rizičnoj grupi da se istakne i time pokazuje potencijalno pozitivno delovanje na njihovo fizičko i psihičko zdravlje. Rezultate brojnih skorašnjih istraživanja propratila

su zvanična saopštenja vodećih svetskih strukovnih i zdravstvenih organizacija, koja ukazuju da ukoliko se izvodi pravilno, trening snage kod dece i adolescenata može imati pozitivne rezultate(3-6). Zabeleženi efekti se statistički značajno razlikuju od promena koje bi se mogla očekivati samo kao rezultat pravilnog rasta i razvoja. Tokom treninga snage deca i adolescenti sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću nemaju veliko aerobno opterećenje, a zbog veličine tela često mogu da koriste veće mase spoljašnjeg opterećenja (slobodni tegovi ili opterećenje na spravama) u odnosu na vršnjake, što im omogućava da dožive uspeh i osećaju se dobro tokom izvođenja različitih vežbi, te da iskuse lični napredak (2,7). Najčešće se kao opterećenje prilikom treninga za razvoj mišićne sile i snage koriste slobodni tegovi i sprave za vežbanje koje mogu biti standardnih dimenzija, ali i specijalno dizajnirane za mlade uzraste (8,9). Pored toga, često se programi treninga snage za decu i adolescente se sastoje od vežbi sa loptama medicinkama i ekspanderima ili elastičnim trakama(10).

### **Cilj**

Sistematski pregled prethodno objavljenih istraživanja koja su se bavila efektima treninga snage na telesni sastav, mišićnu snagu i psihosocijalni status dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću.

### **Materijal i metode**

Originalni i pregledni radovi, kao i meta-analize, iz najznačajnijih elektronskih baza podataka (MEDLINE, Web of Science, Embase, Scopus, SPORTDiscus, ProQuest, Cochrane library) su istraženi i uključeni u pregled.

### **Rezultati i Diskusija**

Prilikom sastavljanja programa treninga snage za decu i adolescente treba početi od zdravstvenog stanja i nivoa prethodnog iskustva. Opšte preporuke su da trening snage počne vežbama koje obuhvataju sve velike mišićne grupe i sa relativnom malim masama spoljašnjeg opterećenja (slobodni tegovi ili sprave za vežbanje), od jedne do tri serije sa 6 do 15 ponavljanja, tokom dva do tri neuzastopna dana u nedelji (11). Instrukcije i saveti koji se odnose na tehniku izvođenja svake pojedinačne vežbe moraju biti jasni i precizni. Obim i intenzitet treninga se može postepeno povećavati u skladu sa povećanjima u mišićnoj sili i snazi. Program treninga ne sme biti jednoličan i monoton (12). Konstantnim promenama, uvođenjem novih i zahtevnijih vežbi motivišuće se deluje na decu i adolescente, kako bi rado iščekivala svaki sledeći trening. Podrška i ohrabivanje od strane roditelja i trenera pomaže stvaranju pozitivnog odnosa prema treningu (13).

Trening snage ima malu do umerenu efikasnost na smanjenje procenta telesnih masti kod dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću, ali nema uticaj na druge mere gojaznosti (14,15). Trening pozitivno

utiče na telesni sastav tako što povećava potrošnju energije za vreme vežbanja, a delom i tokom perioda oporavka, pri čemu treninzi koji su veći po obimu i učestalosti rezultuju većim efektima na telesni sastav (15,16). Kombinovani programi treninga, koji uz treninge snageuključuju i aerobne treninge, rezultuju većim pozitivnim uticajem na telesni sastav u odnosu na programe koji uključuju samo vežbe snage (17-19).Međutim, velike razlike u dužini trajanja programa treninga (od 6 do 52 nedelje) i sastavu vežbi u programima, uz različitu metodologiju određivanja telesnog sastava (merenje debljine kožnih nabora, analiza bioelektrične impedance, DXA) u značajnoj meri otežavaju analizu efekata treninga snage na smanjenje procenta telesnih masti kod dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću (15). Zbog toga još uvek se ne mogu datijasne preporuke i konkretne smernice za sastavljanje programa treninga snage koji ima za cilj smanjenje procenta telesnih masti kod dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću

Trening snage ima umerenu do veliku efikasnost na povećanje snage velikih mišićnih grupa kod dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću. Uzrast dece i adolescenata je značajni prediktor za promenu mišićne snage, jer se najveće promene dešavaju kod adolescenata, pri čemu nema značajnijih razlika između dečaka i devojica u dečjem uzrastu (15,16). Povećanja snage ne prate adekvatna povećanja u mišićnoj masi (2,3). Eventualna veoma mala povećanja mišićne mase je veoma teško precizno izmeriti, naročito kod dece. Zbog nedostatka jasnih dokaza koji bi ukazivali na mišićnu hipertrofiju kod dece, povećanja mišićne sile i snage se uglavnom pripisuju neurološkim adaptacijama. Neurološke adaptacije uključuju poboljšanu koordinaciju, brzinu i broj aktiviranih motornih jedinica (8). Za praćenje promena u vrednostima brojnih mišićnih parametara, a u prvom redu mišićne sile i snage kod dece i adolescenata, neophodno je sprovođenje kvalitetnog testiranja. Testovi se najčešće izvode u statičkim ili dinamičkim uslovima. Testiranje u statičkim uslovima pruža informacije o vrednostima maksimalne mišićne sile u testiranom položaju, i ima svojih prednosti, od kojih su najznačajnije: bezbednost, validnost i pouzdanost. Zbog svojih karakteristika izometrijska testiranja se posebno preporučuju prilikom testiranja mišićnih sposobnosti dece i adolescenata koja nemaju prethodna iskustva sa treningom snage (8). Jedan od najčešće primenjivanih mišićnih testova u dinamičkim uslovima je test za procenu jednog maksimalnog ponavljanja (1RM), koji se može bezbedno primenjivati kod dece i adolescenata uz poštovanje adekvatne procedure testiranja i uz stručni nadzor(20). Ipak zbog specifičnosti testiranja 1RM kod dece, test maksimalne snage predstavlja korisnu alternativu kod koje nije potrebno podizanje maksimalnog opterećenja da bi se dobile maksimalne vrednosti. Opterećenje se postepeno povećava i izvodi se samo jedan pokušaj, ali maksimalnom snagom, uz merenje brzine izvođenja pokreta. Test se prekida, odnosno opterećenje se više ne povećava u trenutku kada

maksimalna sila u svakom sledećem pokušaju počinje da se smanjuje (8). Međutim, u većini do sada sprovedenih istraživanja korišćena surazličite metodologije za praćenje mišićnih parametara, što onemogućava definisanje preporuka i smernica za sastavljanje efektivnog programa treninga snage kod dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću.

Trening snage ima pozitivne uticaje na psihosocijalni status dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću, ali je broj istraživanja ograničen. Istraživači u ovoj oblasti predlažu da deci i adolescentima ne treba stalno isticati da imaju prekomernu telesnu masu koju moraju da smanje, već da ih treba fokusirati ka treningu snage. Pozitivna socijalna iskustva gojaznih mladih osoba tokom treninga snage mogu da povećaju njihove individualne sposobnosti samokontrole, samopoštovanje i unutrašnju motivaciju za vežbanje (7). Tek sa tako promenjenim ponašanjem mogu se očekivati dugoročni pozitivni rezultati na zdravlje i kvalitet života. Prvi takav, u praksi sproveden, sistematski pristup može predstavljati potencijalno korisni način planiranja treninga snage za decu i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću (21).

### Zaključak

Trening snage je efikasan način vežbanja za postizanja zdravijeg telesnog sastava kod dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću, kroz povećanje bezmasne telesne mase i smanjenje procenta masnog tkiva, uz potencijalno pozitivne efekte na njihov psihosocijalni status. Trening snage može služiti kao početni korak u podsticanju dece i adolescenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznošću da povećaju poverenje u svoje fizičke sposobnosti i budu fizički aktivni, što može rezultovati stvaranjem navika za redovnom fizičkom aktivnošću, povećanjem mišićne snage i poboljšanjem kvaliteta života.

### Literatura

1. Smith JJ, Eather N, Morgan PJ, Plotnikoff RC, Faigenbaum AD, Lubans DR. The health benefits of muscular fitness for children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2014;44(9):1209–23. PMID:24788950 DOI:10.1007/s40279-014-0196-4
2. Faigenbaum AD, Westcott WL. *Youth strength training.* Champaign: Human Kinetics; 2009.
3. American Academy of Pediatrics Council on Sports Medicine and Fitness. Strength training by children and adolescents. *Pediatrics* 2008;121:835–40. PMID:18381549 DOI:10.1542/peds.2007-3790
4. Behm DG, Faigenbaum AD, Falk B, Klentrou P. Canadian Society for Exercise Physiology position paper. Resistance training in children and adolescents. *J Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:547–61. PMID:18461111 DOI:10.1139/H08-020
5. Faigenbaum AD, Kraemer WJ, Blimkie CJ, Jeffreys I, Micheli LJ, Nitka M, Rowland TW. Youth resistance training: updated position statement paper from the national strength and conditioning association. *J Strength Cond Res* 2009;23(5 Suppl):S60–79. PMID:19620931 DOI:10.1519/JSC.0b013e31819df407
6. Lloyd RS, Faigenbaum AD, Stone MH, et al. Position statement on youth resistance training: the 2014 International Consensus. *Br J Sports Med.* 2014;48(7):498–505. PMID:24055781 DOI: 10.1136/bjsports-2013-092952
7. Ten Hoor GA, Plasqui G, Rutter RA, Kremers SP, Rutten GM, Schols AM, Kok G. A new direction in psychology and health: Resistance exercise training for obese children and adolescents. *Psychol Health.* 2016;31(1):1–8. PMID:26155905 DOI:10.1080/08870446.2015.1070158
8. Radovanović D, Ignjatović A. *Fiziološke osnove treninga sile i snage.* 2. izdanje. Jagodina: Fakultet pedagoških nauka Univerziteta u Kragujevcu; 2013.
9. Faigenbaum AD, Lloyd RS, Myer GD. Youth resistance training: past practices, new perspectives and future directions. *Pediatr Exerc Sci.* 2013;25(4):591–604. PMID:24214441
10. Ignjatovic A, Markovic Z, Radovanovic D. Effects of 12-week medicine ball training on muscle strength and power in young female handball players. *J Strength Cond Res.* 2012;26(8):2166–73. PMID:22027860 DOI:10.1519/JSC.0b013e31823c477e
11. Miller MG, Cheatham CC, Patel ND. Resistance training for adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57(3):671–82. PMID:20538150 DOI:10.1016/j.pcl.2010.02.009
12. Radovanović D, Ignjatović A. Resistance training for youth: myths and facts. *Annales Kinesiologiae.* 2015;6(2):85–92.
13. Ignjatović A, Stanković R, Radovanović D, Marković Ž, Cvečka, J. Resistance training for youth. *Facta Universitatis Series Physical Education and Sport.* 2009;7(2):57–66.
14. Kelley GA, Kelley KS. Effects of exercise in the treatment of overweight and obese children and adolescents: a systematic review of meta-analyses. *J Obes.* 2013;2013:783103. PMID:24455215 DOI:10.1155/2013/783103
15. Schranz N, Tomkinson G, Olds T. What is the effect of resistance training on the strength, body composition and psychosocial status of overweight and obese children and adolescents? A systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2013;43(9):893–907. PMID:23729196 DOI:10.1007/s40279-013-0062-9
16. Behringer M, Vom Heede A, Yue Z, Mestrer J. Effects of resistance training in children and adolescents: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2010;126(5):e1199–210. PMID:20974785 DOI:10.1542/peds.2010-0445
17. LeMura LM, Maziakas MT. Factors that alter body fat, body mass, and fat-free mass in pediatric obesity. *Med Sci Sports Exer.* 2002;34(3):487–96. PMID:11880814
18. Maziakas MT, LeMura LM, Stoddard NM, et al. Follow up exercise studies in paediatric obesity: implications for long term effectiveness. *Br J Sports Med.* 2003;37(5):425–9. PMID:14514534 DOI:10.1136/bjism.37.5.425
19. Ignjatovic A, Radovanovic D, Stankovic R, Markovic Z, Kocic J. Influence of resistance training on cardiorespiratory endurance and muscle power and strength in young athletes. *Acta Physiol Hung.* 2011;98(3):305–12. PMID:21893469 DOI: 10.1556/APhysiol.98.2011.3.7
20. Faigenbaum A, Milliken L, Westcott W. Maximal strength testing in healthy children. *J Strength Cond Res* 2003;17(1):162–6. PMID:12580672

21. Ten Hoor GA, Kok G, Rutten GM, Ruiten RA, Kremers SP, Schols AM, Plasqui G. The Dutch 'Focus on Strength' intervention study protocol: programme design and production, implementation and evaluation plan. BMC Public Health. 2016;16:496. PMID: 27287848  
DOI:[10.1186/s12889-016-3150-6](https://doi.org/10.1186/s12889-016-3150-6)

---

Primljeno/Received: 17.2.2017.

Prihvaćeno/Accepted: 3.3.2017.

---

---

**Correspondance to:**

Dr sc.med. Dragan Radovanović  
redovni profesor  
specijalista medicine sporta  
Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja  
Čarnojevića 10A  
18000 Niš, Srbija  
Phone: +381603045935  
Fax: + 38118242482  
E-mail: [fiziologija@fsfv.ni.ac.rs](mailto:fiziologija@fsfv.ni.ac.rs)

---

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

**Pervencija krvarenja zbog deficita vitamina K**  
Prevention of Bleeding Due to Vitamin K Deficiency

**Zlatko Đurić**

Klinika za dečje interne bolesti, Klinički centar Niš, Niš, Srbija

**Sažetak** Krvarenje usled deficita vitamina K je veoma ozbiljno stanje koje se javlja kod novorođenčadi i odojčadi. U radu su prikazani savremeni trendovi profilakse preporuke za prevenciju krvarenja usled deficit vitamina K. Bolesnici sa holestaznim bolestima jetre i cističnom fibrozom su predisponirani deficit vitamina K zbog loše resorpcije u intestinumu. Savremeni stavovi u vezi sa prevencijom deficit vitamina K u ovim bolestima su takođe navedeni.

**Cljučne reči:** vitamin K, krvarenje, prevencija

**Summary** Vitamin K deficiency bleeding is very serious disease that can affect newborns and infants. In this article current practice in prophylaxis and recommendations for the prevention of vitamin K deficiency bleeding have been cited. Patients with cholestatic liver diseases and cystic fibrosis are prone to vitamin K deficiency due to poor intestinal resorption. Current knowledge of vitamin K prophylaxis in these diseases has been also mentioned.

**Key words:** vitamin K, bleeding, prevention

Danski biohemičar Henrik Dam je 1929. godine prvi otkrio liposolubilnu anti-hemoragijsku komponentu u ishrani, nazvavši je vitamin K prema početnom slovu reči "Koagulation" na nemačkom jeziku (1). On je za ovo otkriće dobio Nobelovu nagradu za medicinu 1943. godine.

Vitamin K je liposolubilni vitamin, kofaktor enzima  $\gamma$ -glutamil karboksilaze. Ovaj enzim učestvuje u posttranslacionoj modifikaciji rezidua glutamata čime se stvara  $\gamma$ -karboksiglutam (Gla). Veživanjem kalcijuma za Gla residue dolazi do aktivacije faktora koagulacije II, VII, IX i X, proteina C, proteina S, proteina Z, koji učestvuju u koagulaciji krvi. Aktivacija Gla rezidua u kostima (osteokalcin i protein S) i krvnim sudovima (Glamatriks) je važna za očuvanje homeostaze ovih organskih sistema.

U prirodi se nalaze dve forme vitamina K: filokinon (vitamin K<sub>1</sub>) i menakinon (vitamin K<sub>2</sub>). U terapijske svrhe se daju preparati čiji se sastav bazira na vitaminu K<sub>1</sub>. Sintetska forma ovog vitamina: menadion (vitamin K<sub>3</sub>) nije više u primeni zbog peroralnu profilaksu zbog potencijalne toksičnosti.

Vitamina K<sub>1</sub> u najvećoj količini ima u zelenom povrću (spanać, prokelj, zelena salata, kupus i brokoli). Menakinon se sintetiše posredstvom bakterija u intestinumu. Može se naći i u namirnicama kao što su: žumance, pileće i goveđe meso, fermentirani sir, fermentirano povrće (kupus, soja). Koncentracija vitamina K u majčinom mleku je niskai

iznosi 1-4 $\mu$ g/l, za razliku od mlečnih formula koje su obogaćene ovim vitaminom i sadrže  $\geq$ 50 $\mu$ g/l.

Preporučuje se dnevni unos vitamina K za odojčad u količini od 5-10 $\mu$ g/24h, za decu većeg uzrasta 15-30 $\mu$ g/24h, za adolescente 55-65 $\mu$ g/24h(2). Za odrasle ova količina iznosi: za žene 90 $\mu$ g/24h, za muškarce 120 $\mu$ g/24h.

### **Krvarenje usled deficita vitamina K**

Prvi opis hemoragijske bolesti novorođenčeta datira iz 1984. godine (3). Tada je prikazana grupa od 50 novorođenčadi sa pojavom krvarenja koje se javilo od 2-3 dana života. U to vreme bolest nije dovođena u vezu sa nedostatkom vitamina K. Posle nešto više od pola veka dokazan je profilaktički efekat vitamina K za pojavu ove bolesti (4). Prve preporuke za rutinsku profilaktičku primenu vitamina K donela je Američka Akademija za Pedijatriju (AAP) 1961. godine (5). One su podrazumevale: davanje 1 mg vitamina K svakom novorođenčetu putem intramuskularne injekcije ili peroralnog unosa. Kasnije učinjena ispitivanja su dokazala da, za razliku od intramuskularnog, peroralno dat vitamin K u jednoj dozi nije pouzdana profilaksa za kasni oblik ove bolesti, tako da se u sledećim preporukama AAP ovaj vid davanja ne savetuje (6,7).

Golding i sar. (1992) su objavili rezultate svoje studije u kojima se navodi da deca koja po rođenju prime intramuskularnu injekciju vitamina K, kasnije imaju povećani rizik za pojavu karcinoma (8). Rezultati ove studije nisu potvrđeni u brojnim ispitivanjima koja su usledila, ali su doveli do afirmacije protokola za peroralno davanje vitamina K u nekim zemljama.

U međuvremenu je termin "hemoragijska bolest novorođenčeta" zamenjen terminom "krvarenje usled deficit vitamina K" (KDVK). Etiološki faktori su pored relativne nezrelosti sintetske funkcije jetre kod novorođenčadi, niska koncentracija vitamina K u majčinom mleku i mali broj bakterija koje stvaraju vitamin K u crevima.

U zavisnosti od vremena ispoljavanja, razlikujemo tri klinička oblika ove bolesti:

Rano KDVK: nastaje od 2-3 dana života i manifestuje se pojavom kefalhematoma, krvarenjem u CNS-u, krvarenjem u grudnu i trbušnu duplju i krvarenjem iz pupčanog patrljka. Često se uzrok nalazi u terapiji majke lekovima koji imaju antagonistički (warfarin) ili inhibitorni (carbamazepin, fenitoin, isoniazid, rifampicin, barbiturati) efekat na metabolizam vitamina K.

Klasično KDVK: javlja se od 2-7 dana života u vidu digestivnog krvarenja, krvarenja u nadbubrežnim žlezdama, koži, CNS-u i pupčanom patrljku.

Kasno KDVK: nastaje u intervalu od 2-12 nedelje života. Ispoljava se intrakranijalnim, digestivnim ili krvarenjem u koži. Kod ovih bolesnika obično postoji bolest koja dovodi do poremećaja resorpcije vitamina K (cistična fibroza, holestazna bolest jetre).

Prema skoro publikovanim preporukama ESPGHAN-a (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) profilaksa KDVK se može sprovesti nekim od sledećih pristupa (9):

- Intramuskularnom injekcijom vitamina K<sub>1</sub> u dozi od 1 mg po rođenju deteta.
- Peroralnim davanjem vitamina K<sub>1</sub> u dozi od 3X2 mg po rođenju deteta, zatim još u dva intervala u istoj dnevnoj dozi i to: u prvom, od od 4-6 dana po rođenju i u drugom od 4-6 nedelje života.
- peroralnim davanjem 2 mg vitamina K<sub>1</sub> po rođenju deteta, zatim 1 x nedeljno 1 mg sledeća 3 meseca.

Peroralno davanje vitamina K<sub>1</sub> se ne preporučuje kod: prematurusa, dece lošeg opšteg stanja, kao i kod dece sa holestazom, malapsorpcijom ili ukoliko majka deteta uzima neki od napred navedenih lekova koji utiču na metabolizam vitamina K (prekid terapije pre porođaja deluje preventivno). Uspešnost ovakvog pristupa zavisi od pridržavanja profilaktičkog protokolu i eventualne pojave regurgitacije i povraćanja.

U većini evropskih zemalja i SAD praktikuje se intramuskulato davanje vitamina K<sub>1</sub>, što predstavlja dosta pouzdanu profilaksu KDVK. Ovaj vid profilakse se decenijama sprovodi i u našoj zemlji. On je u skladu sa gore

navedenim preporukama ESPGHAN-a, kao i sa aktuelnim preporukama AAP, prema kojima se profilaksa KDVK sprovodi kod sve novorođenčadi davanjem jedne doze Vitamina K<sub>1</sub> od 0,5-1 mg/m. (7).

Dijagnoza KDVK je izvesna ako je protrombinsko vreme (PT) produženo. Parcijalno tromboplastinsko vreme (PTT) je takođe produženo, ali može biti i normalno u ranoj fazi. Od svih faktora koagulacije, faktor VII ima najkraći poluživot. Pad koncentracije faktora VII je prvi znak deficita vitamina K. U prilog dijagnoze ide i normalizacija PT za 24h i porast vrednosti PIVKA (protein induced by vitamin K absence) faktora II posle intravenskog davanja vitamina K<sub>1</sub>. U diferencijalnoj dijagnozi potrebno je isključiti diseminovanu intravaskularnu koagulaciju određivanjem: broja trombocita, koncentracije fibrinogena i FDP (fibrin degradation products). Kod insuficijencije jetre nema potpune normalizacije PT posle davanja vitamina K<sub>1</sub>.

U terapijske svrhe daje se vitamin K<sub>1</sub> u dozi od 1-5 mg intravenski sporo. U slučaju teških krvarenja indikovano je davanje sveže krvne plazme.

#### **Prevenција deficita vitamina K u holestaznim bolestima jetre**

Nedostatak žučnih soli u tankom crevu dovodi do poremećaja resorpcije lipida i liposolubilnih vitamina. Bolesnici sa holestazom bi trebalo da uzimaju svakodnevno vitamin K<sub>1</sub>, peroralnim putem u dozi od 2 mg/dan ili u jednoj nedeljnoj dozi od 5 mg (za decu sa TM od 5-10 kg) ili 10 mg (za decu sa TM preko 10 kg) (10). Profilaksa se može sprovesti i intramuskularnim davanjem vitamina K<sub>1</sub> u dozi od 5-10 mg svake 2. nedelje.

#### **Prevenција deficita vitamina K u cističnoj fibrozi**

U oko 90% bolesnika sa cističnom fibrozom (CF) postoji insuficijencija pankreasa. Osim navedenog, bolest jetre i dugotrajna antibioterapija predisponiraju deficit vitamina K u CF. Još uvek ne postoji konsenzus u vezi doziranja vitamina K<sub>1</sub> kod bolesnika sa CF. U jednoj od skoro publikovanih terapijskih šema preporučuje se peroralna doza od 0,3-0,5 mg/24h (11).

#### **Prevenција deficita vitamina K u celijačnoj bolesti**

Krvarenje izazvano nedostatkom vitamina K je opisano kao vodeći simptom celijačne bolesti (12). Kod celijačnih bolesnika korisno je odrediti PT pre dijagnostičke biopsije tankog creva. Ukoliko se notira abnormalnost ovog testa, vitamin K<sub>1</sub> se suplementira parenteralnim putem.

#### **Zaključak**

Niska koncentracija vitamina K u krvnoj plazmi novorođenčadi uvodi ovu decu u rizik od veoma ozbiljnih posledica po njihovo zdravlje ukoliko se ne sprovede profilaksa davanjem vitamina K. Najpouzdaniji vid profilakse



KDVK predstavlja intramuskularno davanje vitamina K po rođenju deteta. Zbog poremećaja resorpcije vitamina K, deca sa holestaznim bolestima jetre i cističnom fibrozom takođe spadaju u grupu bolesnika kod kojih je potreban ovaj vid profilakse.

**Literatura:**

1. Dam H. Cholesterin stoffwechsel in Hühnereiern und Hühnchen. *Biochem Zeitschr* 1929; 215: 457-481.
2. Van Winkel M, De Bruyne R, Van de Velde S, Van Biervliet S. Vitamin K, an update for pediatrician. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 127-134. PMID 18982351. DOI 10.1007/s00431-008-0856-1.
3. Townsend CW. The hemorrhagic disease of the newborn. *Arch Paediatr* 1984; 11: 559-565.
4. Waddel WW, Guerry D, Bray WE, et al. Possible effects of vitamin K on prothrombin and clotting time in newly-born infants. *J Path Bact* 1937; 44: 633-635.
5. American Academy of Pediatrics. Report of Committee of Nutrition: vitamin K compounds and water soluble analogues. *Pediatrics* 1961; 28: 501-506.
6. American Academy of Pediatrics. Vitamin K Ad Hoc Task Force. Controversis concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 1993; 91: 1001-1002. PMID 8474790
7. Controversis concerning vitamin K and the newborn. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 2003; 112: 191-192. PMID 14502529
8. Golding J, Greenwood R, Birmingham K, et al. Childhood cancer, intramuscular vitamin K and pethidine given during labour. *BMJ* 1992; 305: 341-346. PMID 1392886.
9. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborn infants: A position paper by the ESPGHAN committee of nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63 123-129. PMID 27050049 DOI: 10.1097MPG.000000000000123
10. Dhawan A. Familial and inherited cholestatic syndromes. In: Battie M, Dhawan A, Punits JWL. *Pediatric Gastroenterology, hepatology and nutrition*. First ed. New York: Oxford University Press Inc; 2009. p.361-371.
11. Atlas AB, Rosh JR. Cystic fibrosis and congenital anomalies of the exocrine pancreas. In: Willie R, Hyams JS, Kay M. *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. Fifth ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.999-1015.
12. Djuric Z, Zivic S, Katic V. Celiac disease with diffuse cutaneous vitamin-K deficiency bleeding. *Adv Ther* 2007; 24: 1286-1289. PMID 17552018 .

---

Primljeno/received: 9.3.2017.

Prihvaćeno/Accepted: 18.3.2017.

---

---

**Correspondance to:**

Prof Zlatko Djurić

Klinika za dečje interne bolesti,

Klinički centar Niš,

Bulevar Dr Zorana Đinđića 48, 18000 Niš, Srbija

E mail: [zldjuric@yahoo.com](mailto:zldjuric@yahoo.com)

Mobtel: 064/ 11 37 270

Fax: 018 231 922

---

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Oksidativni stres kod gojazne dece-kako ga sprečiti ili smanjiti?

Oxidative stress in childhood obesity-how to prevent or reduce it?

**Aleksandra Klisić, Nebojša Kavarić**

Dom zdravlja Podgorica, Crna Gora

**Sažetak** Hipertrofično masno tkivo je značajan izvor reaktivnih vrsta kiseonika (RVK) koji dovode do povećanja ekspresije adipokina i infiltracije inflamatornih ćelija. Ovi poslednji dalje sekretuju nove RVK čineći tako povratnu spregu između oksidativnog stresa i inflamacije u masnom tkivu, sa posledičnim promenama u signalnim putevima i brojnim poremećajima kao što su metabolički sindrom, diabetes mellitus tip 2, kardiovaskularne bolesti. Istraživanja pokazuju da promena životnih navika zasnovana na promeni načina ishrane, kao i povećana i redovna fizička aktivnost mogu dovesti do smanjenja oksidativnog stresa i inflamacije. Takođe, skorije studije pokazuju da suplementacija antioksidansima može popraviti antioksidantni status. U daljim redovima će biti reči o patofiziološkim mehanizmima gojaznošću indukovano oksidativnog stresa kod dece i adolescenata, kao i strategiji u cilju smanjenja istog.

**Ključne reči:** antioksidansi, fizička aktivnost, gojaznost, inflamacija, oksidativni stres

**Summary** Hypertrophied adipose tissue is a significant source of reactive oxygen species (ROS) production, which increase expression of adipokines and macrophage infiltration. The latest further secrete another ROS, thus making feedback loop between oxidative stress and low-grade inflammation in the adipose tissue, with impairment of signalling pathways and consequent many disorders like metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease. Studies show that lifestyle intervention based on a diet modification and increased and regular physical activity may decrease oxidative stress and inflammation. Furthermore, recent evidence support that antioxidant supplementation may improve antioxidant status. This paper focuses on the pathophysiological mechanisms of obesity-induced oxidative stress in children and adolescents, and the intervention strategies towards its reducing.

**Keywords:** antioxidants, physical activity, obesity, inflammation, oxidative stress

## Uvod

Oksidativni stres predstavlja neravnotežu između proksidantasa i antioksidantasa (1), pomerenu u pravcu proksidantasa (slobodnih radikala). Slobodni radikali su atomi, molekuli ili joni koji sadrže jedan ili više nesparenih elektrona u spoljašnjem elektronskom omotaču (2), što ih čini vrlo nestabilnim i veoma reaktivnim. Usled težnje da postignu elektronsku stabilnost, slobodni radikali reaguju sa susednim molekulima, dovode do njihove oksidacije i otpočinju lanac radikalskih reakcija, uzrokujući oksidaciju lipida, proteina, dezoksiribonukleinske kiseline, što dovodi do direktnog oštećenja ćelija ili, indirektno, preko stvaranja sekundarnih metaboličkih reaktivnih vrsta.

Nadalje, ogromna produkcija reaktivnih vrsta kiseonika (RVK) i reaktivnih vrsta azota inicira inflamatorni odgovor aktivacijom transkripcionog faktora, nuklearnog faktora kappa b (NF-κB), što uzrokuje povećanu gensku ekspresiju proinflamatornih medijatora, regrutovanje i aktivaciju novih inflamatornih ćelija koje stvaraju nove RVK, intenziviranje

inflamacije, veće oštećenja tkiva i druge patološke efekte, sa posledičnim povećanim rizikom za nastanak metaboličkog sindroma, diabetes mellitus-a tip 2, kardiovaskularnih bolesti(2).

S druge strane, u toku evolucije aerobni organizmi su razvili antioksidativni zaštitni sistem za sprečavanje stvaranja i hvatanje slobodnih radikala, kao i za popravku oštećenja izazvanih slobodnim radikalima. Efikasnost antioksidativnog sistema zavisi od unosa vitamina i mikronutrijenata putem hrane i sinteze antioksidativnih enzima, koja se može menjati pod uticajem fizičke aktivnosti i/ili ishrane (2,3).

## Masno tkivo kao značajan izvor slobodnih radikala

Masno tkivo je značajan izvor slobodnih radikala koji nastaju u mitohondrijama adipocita kao posledica povećanog priliva slobodnih masnih kiselina (4,5), doprinoseći nastanku proksidantne sredine. Naime, tokom ćelijskog disanja jedan procenat kiseonika ne podleže potpunij redukciji do vode,

već učestvuje u stvaranju RVK, koji u hipertrofiranim adipocitima stimulišu povećanu ekspresiju adipokina i infiltraciju inflamatornih ćelija, doprinoseći daljoj disfunkciji masnog tkiva i razvoju hronične inflamacije niskog stepena. Brojne studije (6,7) su zabeležile porast markera inflamacije kod osoba sa viškom telesne mase. Naime, ključni trenutak je infiltracija inflamatornih ćelija kao što su neutrofil, monociti, makrofagi i limfociti koji oslobađaju nove RVK (superoksid anjon, vodonik-peroksid, hidroksil-radikal, itd.), brojne enzime (proteaze, elastaze, kolagenaze, hidrolaze, fosfataze itd.), kao i hemijske medijatore [eikosanoide, citokine, hemokine, azot-monoksid (NO), itd.], indukujući oštećenje tkiva i dalju progresiju pro-oksidantnog stanja, stvarajući na taj način začarani krug između oksidativnog stresa i inflamacije (2).

Oksidativni stres može biti posledica, ali i okidač gojaznosti. Brojni faktori mogu doprineti vezi gojaznosti i oksidativnog stresa, i u literaturi se navode oprečna mišljenja da li pomenuta povezanost nastaje zbog viška masnog tkiva ili kao posledica stanja koja su uzrokovana gojaznošću kao što su hipertenzija, hiperlipidemija, hiperleptinemija, hiperglikemija (8). S druge strane, sam oksidativni stres može da igra uzročnu ulogu u razvoju gojaznosti tako što stimuliše nastanak belog masnog tkiva i može uticati na unos hrane. Naime, eksperimenti na kulturama ćelija, kao i studije na životinjama su pokazale da oksidativni stres povećava proliferaciju pre-adipocita, diferencijaciju adipocita i veličinu zrelih adipocita (9-11). Pored toga, izgleda da su kiseonični slobodni radikali uključeni u kontrolu telesne mase, jer mogu imati različite efekte na hipotalamske neurone kojim kontrolišu glad i sitost (12).

Biomarkeri oksidativnog stresa kod gojaznih osoba predmet su sve intenzivnijeg proučavanja brojnih studija. Tako je veza između oksidativnog stresa i gojaznosti potvrđena kako u dečijoj populaciji (13, 14), tako i kod odraslih (15-17). Oksidativni stres, meren nivoom oxLDL lipoproteinamale gustine (engl. low-density lipoprotein cholesterol, LDL), izoprostana (metaboliti lipidne peroksidacije) i aktivnošću mijeloperoksidaze (oksidativni enzim kogaprodukuju leukociti) pozitivno korelira sa centralnom gojaznošću kod odraslih (15, 16). Takođe, gojazni ispitanici su imali veće vrednosti oxLDL i produkata uznapredovale oksidacije proteina (engl. advanced oxidation protein products-AOPPs) nego kontrolna grupa (17).

Studija preseka, u koju je bilo uključeno ukupno 313-oro dece uzrasta 8-9 godina, zabeležila je povećan nivo oksidativnog stresa i NO kod gojazne dece u poređenju sa grupom normalno uhranjenih (14).

Albuali i sar. (13) pokazuju značajan porast malondialdehida (MDA-produkta lipidne peroksidacije), AOPP, ox-LDL u grupi gojazne dece, a snižen nivo antioksidantne zaštite: glutationa (GSH), glutation-peroksidaze (GPx), superoksid-dizmutaze (SOD), katalaze (CAT) i glutation-reduktaze u poređenju sa normalno uhranjenom decom.

U grupi 112-oro predgojazne i gojazne dece starosne dobi 7-11 godina, nivo izoprostana (produkt lipidne peroksidacije) je pozitivno korelirao sa nekoliko kardiometaboličkih faktora rizika: antropometrijskim parametrima [indeksom telesne

mase (ITM), obimom struka], stepenom insulinske rezistencije, kao i lipidnim parametrima (18).

Čak je i u najmlađem uzrastu zabeležen izmenjen nivo oksidativnog stresa i inflamacije. Tako je skorija studija Camargosa i sar. (19) pokazala da i predgojazna/gojazna deca uzrasta 6-24 meseca imaju više vrednosti leptina i kortizola, a niže aktivnosti CAT i SOD u poređenju sa kontrolnom grupom.

Mnoge studije opisuju izmenjenu antioksidativnu zaštitu kod gojaznih osoba (20, 21, 22, 23).

Niža koncentracija bilirubina, koji ispoljava antioksidativno i antiinflamatorno dejstvo, je zabeležena kod gojaznih adolescentkinja. Takođe je utvrđena i povezanost nižih koncentracija istog sa povećanim kardiovaskularnim rizikom u toj populaciji (20). Smanjena aktivnost antioksidantne zaštite uočena je i u grupi gojazne dece uzrasta 2-11 godina (21).

Klisic i sar. (22) su utvrdili nižu aktivnost GPx kod predgojaznih žena u postmenopauzi u poređenju sa normalno uhranjenim ispitanicama. Poslednjih godina potvrđeno je da aktivnost GPx u plazmi najvećim delom potiče od GPx3 izoenzima (24). Naime, prooksidativno stanje [visok nivo faktora nekroze tumora-alfa (TNF- $\alpha$ ) i hipoksija] koje je prisutno kod gojaznih osobadovodi do snižene ekspresije GPx3 u masnom tkivu, što rezultuje sniženom aktivnošću ovog enzima u plazmi (24).

Takođe, studija Olusija i sar. (25) je zabeležila niže aktivnosti eritrocitne SOD i GPx kod gojaznih osoba, a slične rezultate dobila je grupa Ozate i sar. (26) kod gojaznih muškaraca. S druge strane, Sfar i saradnici nalaze porast aktivnosti SOD kod gojazne dece u poređenju sa kontrolnom grupom, dok se aktivnosti GPx i CAT nisu razlikovale u ispitivanim grupama (27). Istraživanja na animalnim modelima, takođe, pokazuju porast aktivnosti SOD (28, 29). Pojedini istraživači ne nalaze razliku u aktivnosti SOD kod normalno uhranjenih, predgojaznih i gojaznih ispitanika (30).

Mogući odgovor za neslaganje u ovako dobijenim rezultatima može se naći ako se posmatra različita dužina trajanja gojaznosti, kao i stepen gojaznosti. Naime, u početku gojaznosti antioksidantni enzimi mogu biti stimulisani, imajući u vidu adaptaciju ćelija na povećanu produkciju slobodnih radikala sa posledičnim blagim porastom antioksidantnih enzima, dok su u hroničnoj i dugotrajnoj gojaznosti njihove aktivnosti snižene. Pored toga, smatra se da kod gojaznih osoba dolazi do redistribucije oksidativnih/antioksidantnih enzima u masne naslage (31).

Pojedine studije pokazuju povezanost oksidativnog stresa sa oboljenjima uzrokovanim gojaznošću (hiperglikemija, dislipidemija i hipertenzija), a ne gojaznošću per se (32). Oksidativni stres potencira nastanak insulinske rezistencije i predstavlja rani pokretač gojaznošću indukovano nastanka metaboličkog sindroma (4). Tako je studija Ozgena i sar. (33) pokazala korelaciju biomarkera oksidativnog stresa i insulinske rezistencije nezavisno od ITM, kao i povećan nivo nitrata/nitrita, a smanjenu aktivnost GPx u grupi gojazne dece sa insulinskom rezistencijom u poređenju sa grupom

gojaznih bez insulinske rezistencije, kao i grupom normalno uhranjene dece.

I druge, skorije studije pokazuju postojanje veze između gojaznošću indukovano oksidativnog stresa, produkcije adipokina, inflamacije i insulinske rezistencije, kako kod dece (4, 21), tako i kod odraslih (34).

### **Fizička aktivnost**

Interventne studije pokazuju da fizička aktivnost značajno može da umanj negativne posledice oksidativnog stresa (3, 35). Iako akutni efekti fizičke aktivnosti mogu povećati produkciju slobodnih radikala (3, 36), istraživanja ukazuju na to da redovna fizička aktivnost dovodi do fiziološke adaptacije i smanjenja produkcije RVK (36), kao i povećane aktivnosti antioksidantnih enzima (37).

Matusik i sar. (3) su pokazali da je stepen lipidne peroksidacije (reflektovan visokim vrednostima ox-LDL) jači, kao i da je antioksidativna zaštita (merena nižom aktivnošću GPx) slabija, kod gojazne dece u poređenju sa decom koja su bila fizički aktivna i redovno vežbala. I nekoliko drugih studija je pokazalo značajno smanjenje različitih biomarkera oksidativnog stresa kao posledica redovne fizičke aktivnosti. Kelishadi i sar. (38) su pokazali značajno sniženje nivoa ox-LDL nakon 6 nedelja promene stila života koja je uključila i fizičku aktivnost. Povećanu ekspresiju enzima antioksidantne zaštite, ali i smanjenje iste nakon prestanka fizičke aktivnosti pokazali su Holt i sar. (39).

Povećana aktivnost enzima antioksidantne zaštite, paraoksonaze (PON) zabeležena je u grupi adolescenata atletičara koji su redovno vežbali u poređenju sa sedenternom grupom mladih (37). Kabasalakis i sar. (40) su ispitivali uticaj plivanja u trajanju od 23 nedelje na decu starosti 10-11 godina i pokazali povećan stepen antioksidantne zaštite [meren odnosom redukovano i oksidativnog glutaciona (GSH/GSSG)].

Nakon 6 meseci redovnog vežbanja porast aktivnosti enzima SOD i CAT zabeležen je i kod devojaka (41) koje su trenirale američki fudbal.

### **Suplementacija antioksidansima**

Kao dodatak fizičkoj aktivnosti, suplementacija antioksidansima može imati dodatni benefit u cilju smanjenja oksidativnog stresa (1), imajući u vidu smanjen stepen antioksidantne zaštite kod gojaznih.

Istraživanja kod gojazne dece pokazuju, pored povišenog nivoa oksidativnog stresa (42) snižen unos antioksidanasa hranom (43), kao i nisku koncentraciju antioksidanasa u plazmi (44). Kao dodatak navedenom, nedovoljan unos antioksidanasa, kao i ishrana siromašna voćem i povrćem predstavlja prediktor povećanog stepena inflamacije i oksidativnog stresa (45).

U skorijoj studiji koja je obuhvatila oko 700 adolescenata iz 10 evropskih gradova, utvrđeno je da je unos voća i povrća iznad 400 g/dn povezan sa većom koncentracijom antioksidanasa u krvi, odnosno većom koncentracijom vitamina C i E, beta-karotena i folne kiseline u poređenju sa

adolescentima sa veoma niskim unosom ovih namirnica (46).

Studije u populaciji adultnih gojaznih osoba pokazuju smanjenje nivoa oksidativnog stresa i inflamacije (47), kao i porast insulinske senzitivnosti (48) nakon suplementacije antioksidansima, čineći ih na taj način, obećavajućom adjuvantnom terapijom kod gojaznih osoba. S druge strane, kliničke studije kod gojazne dece su retke i pokazuju oprečne rezultate (1, 49-52).

Murer i sar. (1) su pokazali da je kombinovana suplementacija antioksidansima (alfa-tokoferolom (vitamin E, 400 IU), askorbinskom kiselinom [vitamin C, 500 mg] i selenom(50 mg)) u trajanju od 4 meseca rezultirala smanjenjem nivoa oksidativnog stresa (F2-izoprostana) za više od 30% u grupi gojazne dece i adolescenata.

Kelishadi i sar. (49) su pokazali značajno smanjenje MDA, ox-LDL, inflamacije, insulinske rezistencije, kao i lipidnih parametara nakon suplementacije cinkom (20 mg) u trajanju od 8 nedelja u grupi gojazne dece.

Interventna studija koja je obuhvatila gojaznu decu sa steatozom jetre pokazala je da je šestomesečni dijetetski režim kombinovan sa suplementacijom vitaminom E (600 mg) rezultirao smanjenjem nivoa oksidativnog stresa i alanin aminotransferaze (ALT) (50). S druge strane, pojedine studije nakon 1- i 2-godišnje suplementacije antioksidansima (vitamin C, 500 mg; vitamin E, 600 IU) nisu dovele do izmene u histologiji jetre, niti su pokazale promene u aktivnosti ALT kod dece sa nealkoholnom steatozom jetre (51, 52).

### **Zaključak**

Imajući sve prethodno navedeno u vidu, neophodne su efikasne mere smanjenja negativnih posledica gojaznošću indukovano oksidativnog stresa i inflamacije, koje se prvenstveno odnose na higijensko-dijetetski režim, uz redovnu fizičku aktivnost. Buduće studije su potrebne kako bi se utvrdio tip i intenzitet fizičke aktivnosti kod gojazne dece i adolescenata. Takođe, potrebna su dalja istraživanja u cilju pronalazjenja što efikasnije terapijske strategije radi povećanja stepena antioksidativne zaštite, sa posebnim akcentom na selekciju antioksidanasa, kao i način doziranja istih.

### **Literatura**

1. Murer SB, Aeberli I, Braegger CP, Gittermann M, Hersberger M, Leonard SW, et al. Antioxidant supplements reduced oxidative stress and stabilized liver function tests but did not reduce inflammation in a randomized controlled trial in obese children and adolescents. *J Nutr.* 2014;144(2):193-201.doi: 10.3945/jn.113.185561.
2. Biswas SK. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:5698931. doi:10.1155/2016/5698931.
3. Matusik P, Prokopowicz Z, Norek B, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J, Malecka-Tendera E.

- Oxidative/Antioxidative Status in Obese and Sport Trained Children: A Comparative Study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:315747. doi: 10.1155/2015/315747.
4. Razzaghy-Azar M, Nourbakhsh M, Pourmoteabed A, Nourbakhsh M, Ilbeigi D, Khosravi M. An Evaluation of Acylated Ghrelin and Obestatin Levels in Childhood Obesity and Their Association with Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Oxidative Stress. *J Clin Med.* 2016;5(7):E61. doi: 10.3390/jcm5070061.
  5. Salmon AB. Beyond Diabetes: Does Obesity-Induced Oxidative Stress Drive the Aging Process? *Antioxidants (Basel).* 2016;5(3):E24. doi:10.3390/antiox5030024.
  6. Klisic AN, Vasiljevic ND, Simic TP, Djukic TI, Maksimovic MZ, Matic MG. Association between C-reactive protein, anthropometric and lipid parameters among healthy normal weight and overweight postmenopausal women in Montenegro. *Lab Med.* 2014;45(1):12-16. PMID: 24719979.
  7. Klisić A, Kotur-Stevuljević J, Kavarić N, Jovanović M, Škerović V. Correlation between fibrinogen level and cardiometabolic risk factors in overweight/obese postmenopausal women. *Timočki medicinski glasnik.* 2016;41(2):83-90.UDK 547.962.4-055.2.
  8. Facchini FS, Hua NW, Reaven GM, Stoohs RA. Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? *Free Radic Biol Med.* 2000;29(12):1302-1306.PMID: 11118820.
  9. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(12):1752-1761.doi: 10.1172/JCI21625.
  10. Lee H, Lee YJ, Choi H, Ko EH, Kim JW. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *J Biol Chem.* 2009;284(16):10601-10609. doi: 10.1074/jbc.M808742200.
  11. Higuchi M, Dusting GJ, Peshavariya H, Jiang F, Hsiao ST, Chan, EC, et al. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and forkhead box O1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. *Stem Cells Dev.* 2013;22(6):878-888.doi: 10.1089/scd.2012.0306.
  12. Horvath TL, Andrews ZB, Diano S. Fuel utilization by hypothalamic neurons: Roles for ROS. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(2):78-87.doi: 10.1016/j.tem.2008.10.003.
  13. Albuli WH. Evaluation of oxidant-antioxidant status in overweight and morbidly obese Saudi children. *World J Clin Pediatr.* 2014;3(1):6-13.doi: 10.5409/wjcp.v3.i1.6.
  14. Correia-Costa L, Sousa T, Morato M, Cosme D, Afonso J, Areias JC, et al. Oxidative stress and nitric oxide are increased in obese children and correlate with cardiometabolic risk and renal function. *Br J Nutr.* 2016;116(5):805-815.doi: 10.1017/S0007114516002804.
  15. Pou KM, Massaro JM, Hoffman U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, et al. Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Volumes are cross-sectionally related to Markers of Inflammation and Oxidative Stress: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116(11):1234-1241.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.710509.
  16. Crist BL, Alekel DL, Ritland LM, Hanson LN, Genschel U, Reddy MB. Association of Oxidative Stress, Iron, and Centralized Fat Mass in Healthy Postmenopausal Women. *J Womens Health(Larchmt).* 2009;18(6):795-801. doi: 10.1089/jwh.2008.0988.
  17. D'Archivio M, Annuzzi G, Vari R, Filesi C, Giacco R, Scaccocchio B, et al. Predominant role of obesity/insulin resistance in oxidative stress development. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(1):70-78. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02558.x.
  18. Dennis BA, Ergul A, Gower BA, Allison JD, Davis CL. Oxidative Stress and Cardiovascular Risk in Overweight Children in an Exercise Intervention Program. *Child Obes.* 2013;9(1):15-21. doi: 10.1089/chi.2011.0092.
  19. Camargos ACR, Mendonça VA, Andrade CA, Oliveira KS, Tossige-Gomes R, Rocha-Vieira E, et al. Neuroendocrine Inflammatory Responses in Overweight/Obese Infants. *PLoS ONE.* 2016;11(12):e0167593.doi: 10.1371/journal.pone.0167593.
  20. Klisic A, Kavarić N, Soldatovic I, Bjelakovic B, Kotur-Stevuljevic J. Relationship between cardiovascular risk score and traditional and nontraditional cardiometabolic parameters in obese adolescent girls. *J Med Biochem.* 2016;35(3):282-292. doi: 10.1515/jomb-2016-0005.
  21. Vehapoglu A, Turkmen S, Goknar N, Özer ÖF. Reduced antioxidant capacity and increased subclinical inflammation markers in prepubescent obese children and their relationship with nutritional markers and metabolic parameters. *Redox Rep.* 2016;21(6):271-280. doi: 10.1080/13510002.2015.1133035.
  22. Klisic A, Kotur-Stevuljevic J, Kavarić N, Martinovic M, Matic M. The association between follicle stimulating hormone and glutathione peroxidase activity is dependent on abdominal obesity in postmenopausal women. *EAT WEIGHT DISORD - ST* 2016; doi: 10.1007/s40519-016-0325-1.
  23. Klisić A, Kotur-Stevuljević J, Kavarić N, Jovanović M. The influence of obesity on serum uric acid level in postmenopausal women. *Timočki medicinski glasnik.* 2016;41(1):20-26.UDK 613.25-055.2:616-074.
  24. Rupérez AI, Gil A, Aguilera CM. Genetics of Oxidative Stress in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2014;15(2):3118-3144. doi:10.3390/ijms15023118.
  25. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(9):1159-1164.doi: 10.1038/sj.ijo.0802066.
  26. Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem.* 2002;35(8):627-631.PMID: 12498997.
  27. Sfar S, Boussoffara R, Sfar MT, Kerkeni A. Antioxidant enzymes activities in obese Tunisian children. *Nutr J.* 2013;12:18. doi: 10.1186/1475-2891-12-18.
  28. Kobayasi R, Akamine EH, Davel AP, Rodrigues MA, Cavalho CR, Rossoni LV. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice. *J Hypertens.* 2010;28(10):2111-2119. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833ca68c.
  29. Nakao C, Ookawara T, Sato Y, Kizaki T, Imazeki N, Matsubara O, et al. Extracellular superoxide dismutase in tissues from obese (ob/ob) mice. *Free Radical Res.* 2000;33(3):229-241. PMID: 10993477.
  30. Brown LA, Kerr CJ, Whiting P, Finer N, McEneny J, Ashton T. Oxidant stress in healthy normal-weight, overweight, and obese individuals. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(3):460-466. doi: 10.1038/oby.2008.590.
  31. Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci.* 2013;14(5):10497-10538. doi: 10.3390/ijms140510497.
  32. Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Spasić S, Bogavac-Stanojević N, Bujišić N. The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type

- 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;79(1):156-163. doi: 10.1016/j.diabres.2007.07.019.
33. Ozgen IT, Tascilar ME, Bilir P, Boyraz M, Guncikan MN, Akay C, et al. Oxidative stress in obese children and its relation with insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(3-4):261-266. PMID: 22768654.
34. Klisic A, Gouri A, Skerovic V, Jovanovic M, Kavarić N. Retinol-binding protein 4 in obese and obese-diabetic postmenopausal women in Montenegro. *J Health Sci.* 2015;5(3):78-84. doi: 10.17532/jhsci.2016.290.
35. Reinehr T. Lifestyle intervention in childhood obesity: changes and challenges. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(10):607-614. doi: 10.1038/nrendo.2013.149.
36. Huang C-J, McAllister MJ, Slusher AL, Webb HE, Mock JT, Acevedo EO. Obesity-Related Oxidative Stress: the Impact of Physical Activity and Diet Manipulation. *Sports Med Open.* 2015;1:32. doi: 10.1186/s40798-015-0031-y.
37. Cakmak A, Zeyrek D, Atas A, Erel O. Paraoxonase activity in athletic adolescents. *Pediatr Exerc Sci.* 2010;22(1):93-104. PMID: 20332543.
38. Kelishadi R, Hashemi M, Mohammadifard N, Asgary S, Khavarian N. Association of changes in oxidative and proinflammatory states with changes in vascular function after a lifestyle modification trial among obese children. *Clin Chem.* 2008;54(1):147-153. doi: 10.1373/clinchem.2007.089953.
39. Holt EM, Steffen LM, Moran A, Basu S, Steinberger J, Ross JA, et al. Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. *J Am Diet Assoc.* 2009;109(3):414-421. doi: 10.1016/j.jada.2008.11.036.
40. Kabasakalis A, Kalitsis K, Nikolaidis MG, Tsalis G, Kouretas D, Loupos D, et al. Redox, iron, and nutritional status of children during swimming training. *J Sci Med Sport.* 2009;12(6):691-696. doi: 10.1016/j.jsams.2008.05.005.
41. Zivkovic V, Lazarevic P, Djuric D, Cubrilo D, Macura M, Vuletic M, et al. Alteration in basal redox state of young male soccer players after a six-month training programme. *Acta Physiol Hung.* 2013;100(1):64-76. doi: 10.1556/APhysiol.100.2013.1.6.
42. Codoñer-Franch P, Valls-Bellés V, Arilla-Codoñer A, Alonso-Iglesias E. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Transl Res.* 2011;158(6):369-384. doi: 10.1016/j.trsl.2011.08.004.
43. Puchau B, Ochoa MC, Zulet MA, Marti A, Martinez JA, Members G. Dietary total antioxidant capacity and obesity in children and adolescents. *Int J Food Sci Nutr.* 2010;61(7):713-721. doi: 10.3109/09637481003757860.
44. Ortega RM, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Jiménez-Ortega AI, Palmeros C, Perea JM, et al. Young children with excess of weight show an impaired selenium status. *Int J Vitam Nutr Res.* 2012;82(2):121-129. doi: 10.1024/0300-9831/a000101.
45. Woo J, Shin KO, Yoo J-H, Park S, Kang S. The effects of detraining on blood adipokines and antioxidant enzyme in Korean overweight children. *Eur J Pediatr.* 2012;171(2):235-243. doi: 10.1007/s00431-011-1518-2.
46. Mielgo-Ayuso J, Valtueña J, Huybrechts I, Breidenassel C, Cuenca-García M, De Henauw S, et al. Fruit and vegetables consumption is associated with higher vitamin intake and blood vitamin status among European adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Jan 25. doi:10.1038/ejcn.2016.232.
47. Devaraj S, Leonard S, Traber MG, Jialal I. Gamma-tocopherol supplementation alone and in combination with alpha-tocopherol alters biomarkers of oxidative stress and inflammation in subjects with metabolic syndrome. *Free Radic Biol Med.* 2008;44(6):1203-1208. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.12.018.
48. Vincent HK, Bourguignon CM, Weltman AL, Vincent KR, Barrett E, Innes KE, et al. Effects of antioxidant supplementation on insulin sensitivity, endothelial adhesion molecules, and oxidative stress in normal-weight and overweight young adults. *Metabolism.* 2009;58(2):254-262. doi: 10.1016/j.metabol.2008.09.022.
49. Kelishadi R, Hashemipour M, Adeli K, Tavakoli N, Movahedian-Attar A, Shapouri J, et al. Effect of zinc supplementation on markers of insulin resistance, oxidative stress, and inflammation among prepubescent children with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010;8(6):505-510. doi: 10.1089/met.2010.0020.
50. D'Adamo E, Marcovecchio ML, Giannini C, de Giorgis T, Chiavaroli V, Chiarelli F, et al. Improved oxidative stress and cardio-metabolic status in obese prepubertal children with liver steatosis treated with lifestyle combined with Vitamin E. *Free Radic Res.* 2013;47(3):146-153. doi: 10.3109/10715762.2012.755262.
51. Nobili V, Manco M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Marcellini M. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(11-12):1553-1561. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03161.x.
52. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008;48(1):119-128. doi: 10.1002/hep.22336.

---

Primljeno/Received: 5.2.2017.

Prihvaćeno/Accepted: 1.3.2017.

---

---

**Correspondance to:**

Aleksandra Klisic, dr sci med.

Dom zdravlja

Trg Nikole Kovacevica 6, 81000 Podgorica, Crna Gora

Tel. i Fax: +382 20 481 999

e-mail: [aleksandrklisic@gmail.com](mailto:aleksandrklisic@gmail.com)

---

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

**Poliartikularni artritis - prevencija hroničnih oštećenja zglobova**  
Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - prevention of chronic joint damage

**Dragana Lazarević**

Klinika za dečje interne bolesti, Klinički Centar Niš, Niš, Srbija

**Sažetak** Poliartikularni oblik juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) klinički definiše prisustvo artritisa u pet i više zglobova tokom prvih šest meseci bolesti. U zavisnosti od prisustva reumatoidnog faktora u serumu (RF), razlikujemo dve podgrupe: RF pozitivni i RF negativni poliartikularni JIA. Iako je klinička slika slična, međusobno se razlikuju po toku bolesti i u prognostičkom smislu. RF negativni poliartikularni JIA ima nešto sporije progresivan tok, za razliku od RF pozitivnog poliartikularnog JIA koji već na početku bolesti može dovesti do oštećenja i destrukcije zglobova, zbog čega je kod ovog podtipa neophodan agresivniji terapijski pristup. Poslednjih godina nova saznanja o etiopatogenezi JIA i napredak genetskog inženjeringa su omogućili razvoj i primenu najnovijih terapijskih sredstava što je svakako promenilo tok i ishod bolesti kod ovih pacijenata. Savremeni koncept lečenja ima za cilj da obezbedi dobar kvalitet života ovim pacijentima, da se aktivnost bolesti dovede pod kontrolu, da umanj subjektivne tegobe, omogući normalan rast i razvoj dece, očuva funkcionalnost zglobova i prevenira pojavu deformiteta, nastanak invalidnosti i radne nesposobnosti. Terapijski pristup u poliartikularnom JIA jeste strogo individualno prilagođen svakom bolesniku i zavisi od podtipa poliartikularnog JIA i prisustva loših prognostičkih faktora, te predstavlja kombinaciju primene antiinflamatornih i imunomodulatornih lekova uz neophodnost sprovođenja fizikalne terapije. Kako pacijenti sa poliartikularnim JIA imaju lošu prognozu bolesti treba ih lečiti što ranije i što agresivnije uključujući ranu primenu metotreksata i bioloških lekova, posebno ukoliko ne postignu adekvatan terapijski odgovor ili imaju gastričnu nepodnošljivost na metotreksat. Uvođenje biološke terapije i naša dosadašnja decenijska pozitivna iskustva ukazali su na visok stepen terapijske efikasnosti i bezbednosti kod najmlađih bolesnika, što je u skladu sa rezultatima drugih evropskih zemalja.

**Ključne reči:** juvenilni idiopatski artritis, poliartikularni artritis, terapija

**Summary** Polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA) is defined as arthritis affecting more than 5 joints in the first six months of the disease. According to the rheumatoid factor (RF) positivity we recognize RF positive JIA and RF negative JIA. Clinical presentation of these subtypes is similar, but they differ in clinical course and outcome. RF positive pJIA patients tend to have worse outcome than RF negative pJIA patients with early appearance of joint damage, why more aggressive treatment approach is needed. JIA etiopathogenesis novelties and genetic engineering improvement provided new treatment strategies which have resulted in better disease course and clinical outcome. The main goal of this new therapeutical approach is to ensure good quality of life, to reduce disease activity, to optimize children growth, preserve joint functional activity, prevent joint damage, as well as physical and working disability. Individualized treatment approach depends on pJIA subtype and presence of poor prognostic factors. It represents combination of anti-inflammatory and immunomodulatory drugs followed with continuous occupational treatment. pJIA patients require earlier and more aggressive treatment with metotrexate and biological treatment commencement, especially if there is not adequate response on metotrexate treatment. One decade positive experience with biological treatment at our department had shown therapy efficacy and safety in the youngest population, which is in concordance with finding among other European countries.

**Keywords:** juvenile idiopathic arthritis, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, treatment.

**Uvod**

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) po definiciji predstavlja pojavu hroničnog upalnog procesa jednog ili više zglobova koji traje najmanje 6 nedelja i javlja se kod deteta pre njegovog navršene 16. rođendana (1, 2).

Predstavlja najčešće reumatološko oboljenje dečjeg uzrasta, od koga oboli svako hiljadito dete (3), ali prava incidenca bolesti još uvek nije poznata. U Evropi i Americi oboli 7 do 21 dece na 100 000 dece godišnje (4). JIA ne predstavlja jednu bolest već heterogenu grupu inflamatornih oboljenja, koje imaju specifičnu polnu, uzrastnu i genetsku predispoziciju, različite kliničke karakteristike, tok i prognozu bolesti. Internacionalna liga za borbu protiv reumatizma

(ILAR) jasno definiše 7 različitih podtipova bolesti u zavisnosti od broja zahvaćenih zglobova u prvih šest meseci bolesti i prisutnih ekstraartikularnih manifestacija: sistemski artritis, oligoartritis (perzistentni i prošireni), poliartritis sa negativnim reumatoidnim faktorom (RF), poliartritis sa pozitivnim RF faktorom, psorijazni artritis, artritis sa entezitisima i nediferentovani artritis (5). Poznavanje pojedinačnih fenotipskih karakteristika, genetskih i seroloških specifičnosti svakog od JIA podtipa je omogućila razvoj specifičnih dijagnostičkih i terapijskih algoritama čime je izmenjen koncept lečenja, unapređen kvalitet života obolelih i prognoza ishoda bolesti.

### **Poliartikularni JIA definicija i klinička prezentacija bolesti**

Poliartikularni JIA klinički karakteriše prisustvo artritisa u pet i više zglobova tokom prvih šest meseci bolesti, koji u zavisnosti od prisustva RF u serumu delimo na RF pozitivni i RF negativni poliarartikularni JIA. Češće se javlja u devojčica sa različitim uzrastnom distribucijom, s tim što se bolest sa RF negativnim poliartritisom javlja u mlađim godinama života u 15-20% svih obolelih od JIA, za razliku od RF pozitivnog oblika koji se obično javlja u periodu adolescencije i to u svega 5 % dece obolele od JIA. Iako je klinička slika poliarartikularnog JIA slična, međusobno se razlikuju po toku bolesti i u prognostičkom smislu. Početak bolesti je postepen i obično počinje sa simetričnom pojavom artritisa koji najpre zahvata sitne zglobove šaka i stopala, ručja i skočnih zglobova uz prisustvo jutarnje ukočenosti i osećaja umora. Ne tako retko bude zahvaćen i cervikalni deo kičme, kao i temporomandibularni zglobovi koji vremenom daju karakterističan izgled vilice i nastanak mikrognatije. Vanzgobne manifestacije bolesti su retke. Tokom vremena u okviru RF negativnog poliarartikularnog JIA izdvojile su se dve grupe pacijenata sa različitim kliničkom prezentacijom bolesti u zavisnosti od prisustva antinuklearnih antitela (ANA), koja ukazuju na moguć rizik nastanka ekstraartikularnih manifestacija bolesti. RF negativni poliartritis sa prisutnim ANA pozitivnim antitelima ima sličnu kliničku prezentaciju bolesti kao prošireni oligoartikularni JIA, koji se češće javlja u predškolskom uzrastu, karakteriše ga asimetrični zahvat zglobova i povećani rizik za nastanak uveitisa. Za razliku od ovog podtipa, RF negativni poliartritis sa negativnim ANA antitelima karakteriše pojava bolesti u školskom uzrastu sa simetričnim zahvatom zglobova i češćom pojavom artritisa zgloba kuka i ramena (6).

### **Tok i prognoza bolesti**

Tok poliartritisa je intermitentan, sa periodima egzacerbacije i remisije. RF pozitivni poliartritis najviše nalikuje adultnom tipu reumatoidnog artritisa sa pojavom reumatoidnih čvorčića, ranim nastankom erozivnih promena (7) i manjom verovatnoćom postizanja remisije (8). RF negativni poliarartikularni JIA ima nešto sporije progresivan tok, za razliku od RF pozitivnog poliartritisa, kod koga je zbog toga neophodan agresivniji terapijski pristup. Deca sa

poliarartikularnim podtipom JIA predstavljaju terapijski izazov za pedijatrijskog reumatologa obzirom da prisutna kontinuirana aktivnosti bolesti usled refraktarnosti na primenjene terapijske mere dovodi do povećanog rizika nastanka oštećenja zglobova, lošeg funkcionalnog ishoda i lošeg kvaliteta života ovih pacijenata (9).

Poslednjih godina nova saznanja o etiopatogenezi JIA i napredak genetskog inženjeringa su omogućili razvoj i primenu najnovijih terapijskih sredstava što je svakako promenilo tok i ishod bolesti kod ovih pacijenata. Savremeni koncept lečenja ima za cilj da obezbedi dobar kvalitet života ovim pacijentima, da se aktivnost bolesti dovede pod kontrolu, omogući normalan rast i razvoj dece, očuva funkcionalnost zglobova i prevenira pojava deformiteta, nastanak invalidnosti i radne nesposobnosti. Zbog toga je veoma bitno na vreme postaviti dijagnozu i što agresivnije započeti sa adekvatnom terapijom. To je potvrdilo istraživanje Fantinija i sar. (10) koji su pokazali da su erozije zglobova u dece sa JIA značajno manje ukoliko se ranije započne agresivnija terapija, kao i da odlaganje terapije smanjuje mogućnost postizanja remisije. Ranije se verovalo da JIA prestaje nakon puberteta, ali danas je opšte poznata činjenica da bolest ima hroničan karakter i da je aktivna bolest prisutna tokom celog života kod više od 50% dece i da samo 20% njih nema tegobe dve godine nakon prestanka terapije, dok samo 5% bude bez simptoma i tegoba nakon 5 godina od završetka lečenja (11, 12). Ovi podaci jasno ukazuju zbog čega deca sa ovom bolešću moraju biti kontinuirano na terapiji, kao i neophodnost primene savremenog terapijskog pristupa kako bi se bolest kontrolisala i sprečilo trajno oštećenje zglobova. Obzirom da se radi o hroničnoj bolesti neophodna je kontinuirana edukacija pacijenata i roditelja, kao i stalna psihosocijalna podrška.

### **Savremeni algoritmi lečenja poliarartikularnog JIA**

Terapijski pristup u poliarartikularnom podtipu JIA jeste strogo individualno prilagođen svakom bolesniku i zavisi od podtipa poliarartikularnog JIA, prisustva loših prognostičkih faktora i stepena aktivnosti bolesti, te predstavlja kombinaciju primene antiinflamatornih i imunomodulatornih lekova uz neophodnost sprovođenja fizikalne terapije (3). Kako pacijenti sa poliarartikularnim JIA već na početku bolesti mogu imati ranu pojavu erozivnih promena na zglobovima što ukazuje na loš prognostički tok bolesti, najnovije preporuke američkog koledža za reumatologiju (ACR) savetuju što agresivniji terapijski pristup, posebno ukoliko su udruženi sa prisustvom nekih od drugih loših prognostičkih faktora, poput RF i antitela na ciklični citrulizovni peptid (anti-CCP), prisustva artritisa cervikalne kičme i artritisa zgloba kuka. Savremeni koncept lečenja ovih pacijenata u tom slučaju podrazumeva što ranije uvođenje metotreksata, pa čak i bioloških lekova, posebno ukoliko ne postignu adekvatan terapijski odgovor ili imaju gastričnu nepodnošljivost na metotreksat (3, 13). Ukoliko nakon odgovarajućeg vremenskog perioda i dalje postoji aktivnost bolesti i nema adekvatnog terapijskog odgovora na primenu metotreksata u terapiju se uvodi jedan od anti TNF bioloških



lekova. Blokada TNF- $\alpha$  se postiže upotrebom monoklonskih anti TNF antitela - adalimumaba (Humira) ili upotrebom solubilnog TNF receptora - etanercepta (Enbrel). Ukoliko nakon 4 meseca primene TNF- $\alpha$  inhibitora i dalje nema željenog kliničkog odgovora u terapiju se uvodi drugi anti TNF lek ili biološki lek sa drugačijim mehanizmom delovanja: tocilizumab (Actemra) koji svoje efekte ostvaruje blokiranjem interleukina 6 (IL 6) i koji je pokazao visoku terapijsku efikasnost u lečenju poliartikularnog JIA (14). Zahvaljujući velikom CARRA registru učinjen je pokušaj standardizacije i optimalizacije terapije poliartikularnog JIA, koji za razliku od ACR preporuka razlikuje tri različita terapijska pristupa u prvih godinu dana nakon postavljanja dijagnoze sa redukcijom i potpunom obustavom primene kortikosteroidne terapije tokom prva 3 meseca lečenja (15). Prvi terapijski pristup najviše nalikuje ACR preporukama i indikuje uvodjenje biološke terapije usled neefikasnosti primene lekova koji modifikuju tok bolesti (LMB). Drugi terapijski algoritam indikuje primenu kombinovane primene LMB i bioloških terapije već u toku prvih mesec dana lečenja, dok poslednji algoritam podrazumeva uvodjenje biološke terapije odmah nakon postavljanje dijagnoze bolesti. Ukoliko primena anti TNF lekova i blokatora IL 6 ne dovede do željenog terapijskog odgovora CARRA registar indikuje i uvodjenje CD 20 monoklonskog antitela - rituximaba (MabThera). U toku je veliki evropski projekat (SHARE) koji će biti značajan u procesu standardizacije terapije kod dece obolele od JIA, a čiji će rezultati istraživanja tek biti objavljeni (16).

### **Terapijska efikasnost i bezbednost primene biološke terapije**

Naše decenijsko iskustvo upotrebe biološke terapije je ukazalo na visok stepen terapijske efikasnosti i bezbednosti kod najmlađih bolesnika, što je u skladu sa rezultatima drugih evropskih zemalja. Naime, Nemci i Danci su dokazali da se pozitivan efekat biološke terapije održavao dve godine nakon primene terapije, posebno ukoliko su se biološki lekovi primenjivali u kombinaciji sa metotreksatom (17, 18). Na slične rezultate su ukazali podaci ReACCh-Out kanadskog registra (8) gde su bolesnici nakon 2 godine zbog postizanja inaktivne bolesti mogli da prekinu lečenje biološkom terapijom. Na efikasnost lečenja biološkim lekovima su ukazali i podaci iz BIKER registra (19).

### **Zaključak**

Nova saznanja u oblasti genetskog inženjeringa, poznavanje toka bolesti i prisustva loših prognostičkih faktora omogućili su individualizaciju terapije i ukazali na potrebu agresivnijeg terapijskog pristupa lečenja poliartikularnog JIA radi postizanja kontrole aktivnosti bolesti. Poštovanje najnovijih terapijskih algoritama dovodi do sprečavanja zglobnih oštećenja i nastanka funkcionalnog deficita, radne nesposobnosti i invaliditeta što svakako omogućava bolji kvalitet života naših pacijenata i njihovih porodica.

### **Literatura**

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; 31(2):390-2.
2. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol.* 1995;22(8):1566-9.
3. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res.* 2011;63(4):465-82.
4. La Torre F, Cattalini M, Teruzzi B, Meini A, Moramarco F, Iannone F. Efficacy of adalimumab in young children with juvenile idiopathic arthritis and chronic uveitis: a case series. *BMC Res Notes.* 2014;7:316.
5. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol.* 1998;25(10):1991-4..
6. Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol.* 2014;6:379-93.
7. van Rossum M, van Soesbergen R, de Kort S, ten Cate R, Zwinderman AH, de Jong B, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30(4):825-8.
8. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1854-60.
9. Hyrich KL, Lal SD, Foster HE, Thornton J, Adib N, Baildam E, et al. Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to paediatric rheumatology. Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford, England).* 2010;49(1):116-22.
10. Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. *J Rheumatol.* 2003;30(3):579-84.
11. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(11):2290-4.
12. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford, England).* 2002;41(12):1428-35.
13. Webb K, Wedderburn LR. Advances in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(5):505-10.
14. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1110-7.
15. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, DeWitt EM, Lee T, Onel K, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66(7):1063-72.

16. Wulffraat NM, Vastert B. Time to share. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013 ;15;11(1):5.
17. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):519-25.
18. Prince FH, Twilt M, ten Cate R, van Rossum MA, Armbrust W, Hoppenreijns EP, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):635-41.
19. Horneff G, Minden K, Foeldvari I, Onken N, Windschall D, Hospach A, et al. [Current news from the BIKER register]. *Zeitschrift fur Rheumatologie.* 2014;73(10):897-906.

---

Primljeno/Received: 4.2.2017.

Prihvaćeno/Accepted:25.2.2017.

---

---

**Correspondance to:**

Dr.sci.med Dragana Lazarević

Bulevar dr Zorana Djindjića 48, 18 000 Niš

tel:062553501

fax:0184534654

email:lazarevic.gaga@gmail.com

---

## RhD imunoprofilaksa

RhD immunoprophylaxis

**Branislava Belić**

Departman za veterinarsku medicinu, Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

**Sažetak** Danas se mnogo ređe, nego pre 45 godina, ispoljavaju problemi uslovljeni imunizacijom RhD antigenom, što je rezultat preventivnog davanja anti-D imunoglobulina. Početkom sistematske Rh zaštite u SAD i Velikoj Britaniji 1969.god. i u našoj zemlji je ona počela da se primenjuje od 1970.god. U radu su prikazani problemi vezani za stvaranje anti D antitela i sprovođenje imunoprofilakse, a dat je i prikaz dosadašnjih rezultata i smanjenje imunizacije RhD negativnih trudnica sa RhD antigenom. Posebna pažnja je ukazana na preporuke za RhD imunoprofilaksu u slučaju pobačaja, invazivne dijagnostičke i terapijske procedure, u postnatalnoj kao i antenatalnoj imunoprofilaksi. Prikazana su i dva pristupa za primenu antenatalne RhD imunoprofilakse. Antenatalna Rh zaštita i primena anti-D Ig posle imunizacijskih događaja u trudnoći predstavljaju dva potpuno odvojena pojma. Predstavljena su i imunohematološka testiranja u trudnoći i posle porođaja i opisan je značaj i dejstvo anti D imunoglobulina. Posledice primene antenatalne RhD zaštite po majku i plod do sada nisu dokazane i nema dokaza da primena ove zaštite može dovesti do neželjenih reakcija kod majke i ploda. RhD imunoprofilaksa se u Republici Srbiji od sedamdesetih godina prošlog veka rutinski primenjuje, posle imunizacijskih događaja u trudnoći i nakon porođaja, dok se antenatalna RhD imunoprofilaksa primenjuje, ali ne sistematski. Donošenje zakona o prenatalnoj zaštiti sigurno bi regulisalo sve navedene probleme.

**Ključne reči:** RhD imunoprofilaksa, anti-D antitela, trudnoća, pobačaj, porođaj

**Summary** Currently problems related to RhD antigen immunisation have been minimized in comparison to 45 years ago, mainly due to preventive administration of anti-D immunoglobulin. The beginning of systematic Rh protection in the US and the UK was 1969 while in our country started to be implemented from 1970. The paper presents problems related to the creation Anti D antibodies for the implementation of immunoprophylaxis and reducing immunization RhD negative women with RhD antigen. Special attention was given to the recommendations for RhD immunoprophylaxis in the case of abortion, invasive diagnostic and therapy procedures, in postnatal and antenatal immunoprophylaxis. We described two approaches for the implementation of antenatal RhD immunoprophylaxis. The antenatal Rh protection and enforcement of anti-D Ig after immunization events in pregnancy are two completely separate issues. Immunohaematological testing during pregnancy and after childbirth have been described together with significance and the effect of anti-D immunoglobulin. Consequences of RhD antenatal care for bearing mother and fetus until now have not been proven and there is no evidence that the application of PR protection can lead to adverse reactions in the mother and fetus. RhD immunoprophylaxis in the Republic of Serbia since the seventies have been routinely administered during pregnancy and after childbirth, while antenatal RhD immunoprophylaxis has been applied, but not systematically. It is of utmost importance to establish regulations on prenatal prevention.

**Keywords:** RhD immunoprophylaxis, anti-D antibodies, pregnancy, abortion, childbirth

### Uvod

Anti-D antitela nastaju kao posledica fetomaternalne hemoragije (FMH) u cirkulaciji RhD-negativne žene, koja nosi RhD-pozitivan plod. Postpartalna zaštita, primenom anti-D imunoglobulina (anti-D Ig) počela je u Velikoj Britaniji 1969. godine, a u našoj zemlji ubrzo nakon toga. U Velikoj Britaniji je stopa smrtnosti uzrokovana RhD aloimunizacijom smanjena sa 46/100 000 porođaja u 1969. godini na 16/100 000 smrtnih ishoda 1990. godine, a učestalost senzibilizacije smanjena je na 1,2%.

Uvođenjem antenatalne RhD imunoprofilakse u trećem tromesečju trudnoće procenat je smanjen na 0.17- 0.28%. Najčešći uzrok nastanka anti-D antitela je imunizacija u trudnoći, u slučajevima kada nije primećen očevidan imunizacijski događaj. Kasne imunizacije u trećem tromesečju prve trudnoće, su dokazane u 18–27% slučajeva. Imunizacija u drugoj ili svakoj narednoj trudnoći ima približno istu učestalost, mada se ne može sasvim precizno razdvojiti kasna senzibilizacija od propusta u primeni RhD imunoprofilakse na kraju aktuelne trudnoće. Nacionalni komitet za kliničku izvrsnost Velike

Britanije je preporučio da bi svim RhD-negativnim trudnicama koje nemaju anti-D antitelo trebalo rutinski primeniti anti-D imunoglobulin za vreme trećeg tromesečja trudnoće. Da bi se identifikovale RhD-negativne porodilje, koje imaju veliki obim FMH i kojima treba primeniti dodatne količine anti-D Ig, trebalo bi izvoditi merenje obima fetomaternalne hemoragije (FMH) odnosno Kleihauer-Betke-ov skrining test, do dva sata posle porođaja. Ispitivanja su pokazala da oko 99% RhD-negativnih žena ima fetomaternalno krvarenje, koje je manje od 4 ml na porođaju. Kod oko 50% od ukupnog broja D-negativnih žena kojima je izmerena FMH veća od 4 ml, ona nastaje za vreme normalnog porođaja. Veći obim FMH zabeležen je kod traumatskog porođaja, pod kojim se podrazumeva i carski rez, ručnog otklanjanja posteljice, mrtvorodenčeta ili smrti fetusa, traume abdomena u trećem tromesečju, blizanačkoj trudnoći (na porođaju) i kod neobjašnjivog hidrops fetusa.

U Velikoj Britaniji, Sjedinjenima Američkim Državama, Kanadi, Francuskoj i Irskoj, se preporučuje merenje obima FMH, ali ne i u većini evropskih zemalja. U Velikoj Britaniji najčešće se koristi Kleihauer-ov test kisele elucije, kojim se dokazuje hemoglobin fetusa i praksa podrazumeva da se do dva sata od porođaja uzorak krvi porodilje sa antikoagulansom dostavi radi izvođenja Kleihauer skrining testa, kako bi se otkrile one porodilje kojima je obim FMH tako veliki, da je potrebna dodatna primena anti-D Ig. U nekim zemljama Evrope (izuzeci su Velika Britanija, Francuska i Irska) standardna postnatalna doza od 1000–1500 IU (200 do 300 µg) primenjuje se bez obaveznog merenja obima FMH Kleihauer-ovim testom.

Ovaj pristup ne uzima u obzir činjenicu da oko 0.3% žena ima obim FMH veći od 15 ml, koji neće biti pokriven dozom anti-D Ig od 1500 IU (300 µg). U slučaju da se doza od 1500 IU (300 µg) primeni bez merenja obima FMH, preko 200 žena u Velikoj Britaniji svake godine bi dobilo manju količinu potrebne anti-D zaštite nego što je to slučaj danas. Kada ne postoji mogućnost izvođenja Kleihauer-Betke-ovog testa za merenje obima FMH na porođaju, razumno je primeniti standardnu postnatalnu dozu od 1500 IU (300 µg) anti-D Ig.

Protočna citometrija je alternativna tehnika za određivanje količine fetomaternalnog krvarenja. Ona ima niz prednosti u odnosu na Kleihauer-Betke-ov test kao što su veća sigurnost i reproducibilnost rezultata. Ovom metodom dokazuju se RhD-pozitivne ćelije, što olakšava dijagnostiku i izračunavanje potrebne doze RhD imunoprofilakse kod žena, koje imaju velike količine fetalnih eritrocita u cirkulaciji. Tehnika sa rozetama je relativno jednostavna serološka metoda koja omogućava još jedan način merenja RhD-pozitivnih eritrocita, u količini većoj od 4 ml.

#### Neophodna doza anti-D imunoprofilakse

Intramuskularna primena 500 IU (100 µg) anti-D Ig neutralisaće do 4 ml FMH. Za svaki ml eritrocita fetusa preko ove količine neophodno je primeniti dodatnih 25

mikrograma anti-D Ig. Minimalne preporučene doze RhD imunoglobulina do 20. nedelje trudnoće i posle su 250 IU (50 µg) i 500 IU (100 µg). Jedini izvor terapijskog anti-D imunoglobulina je humana plazma. Zbog sprečavanja mogućnosti prenosa virusa i primenom ovog imunoglobulina, davaoci plazme za anti-D imunoglobulin testiraju se najsenzitivnijim metodama, a finalni proizvod podvrgava se virusnoj inaktivaciji.

#### Način primene anti-D imunoglobulina

Za uspešnu imunoprofilaksu, anti-D Ig se daje odmah posle potencijalnog imunizacijskog događaja, a uvek u roku od 72 sata. Ukoliko se ne primeni u roku od 72 sata, RhD imunoprofilaksu treba što pre primeniti, jer je zaštita do 10 dana posle imunizacijskog događaja korisna. Anti-D imunoglobulin je najbolje aplikovati u deltoidni mišić, a RhD imunoprofilaksa se primenjuje subkutano ili intravenski, ženama sa poremećajem koagulacije

#### RhD imunoprofilaksa posle pobačaja, ektopične trudnoće i porođaj

Kada postoji indikacija, anti-D Ig se primenjuje u dozi od 250 IU (50 µg) sve do 19. nedelje gestacije + 6 dana, a posle toga u dozi od 500 IU (100 µg). Test za merenje obima FMH trebalo bi izvoditi ukoliko se anti-D imunoprofilaksa primenjuje u 20. ili posle 20. nedelje trudnoće. Kod pobačaja RhD imunoglobulin bi trebalo dati svim RhD-negativnim ženama kojima nije otkriveno imuno anti-D antitelo, a imale su kompletan ili inkompletan spontanog pobačaj u 12. ili posle 12. nedelje gestacije. Kod spontanog pobačaja koji nastaje pre 12. nedelje trudnoće, a nije bio praćen ginekološkom intervencijom u uterusu, nije potrebno primenjivati anti-D imunoglobulin. Anti-D Ig trebalo bi primenjivati svim nesesenzibilisanim RhD-negativnim ženama kod kojih je rađena hirurška evakuacija ploda iz uterusa, bez obzira na nedelju trudnoće. Postoje dokazi da se značajniji obim FMH zapaža posle kiretaže, kada se otklanja plod nastao posle koncepcije, ali se transplacentarna hemoragija ne javlja posle kompletnog spontanog pobačaja.

Kod pretećih pobačaja svim RhD-negativnim ženama koje nemaju imuno anti-D antitelo u cirkulaciji, a imaju krvarenje iz uterusa posle 12. nedelje trudnoće trebalo bi dati anti-D imunoglobulin. Ženama kojima se krvarenje povremeno pojavljuje posle 12. nedelje gestacije, anti-D Ig bi trebalo dati u intervalima od 6 nedelja. Ukoliko je starost trudnoće blizu 12. nedelje, nesesenzibilisanim RhD-negativnim trudnicama koje imaju teško ili ponavljano krvarenje koje je praćeno bolom u abdomenu, trebalo bi dati RhD imunoprofilaksu. Postoje vrlo oskudni dokazi o senzibilizaciji žena posle krvarenja iz uterusa u prvih 12 nedelja trudnoće, kada je plod pokretan, a trudnoća nije prekinuta. U većini slučajeva rutinska primena anti-D Ig u ovom periodu se ne preporučuje. Međutim, bilo bi mudro proveriti podatke o teškim ili ponavljanim krvarenjima, koji su povezani sa bolom u abdomenu, naročito ukoliko se ovi događaji

pojavljaju oko 12. nedelje trudnoće. Preciznu starost trudnoće trebalo bi proveriti ultrazvučnom dijagnostikom.

Anti-D Ig trebalo bi primeniti svim nesenzibilisanim RhD-negativnim ženama koje nose ektopičnu trudnoću, bez obzira na njen dalji tretman. Aloimunizacija je dokazana u slučajevima ektopične trudnoće, a u 25% trudnica sa opisanom rupturom jajovoda utvrđen je značajan broj eritrocita fetusa u cirkulaciji majke. Nedovoljan je broj stručnih dokaza o riziku od aloimunizacije tokom medicinskog ili konzervativnog tretmana ektopične trudnoće. Međutim, zbog objektivne mogućnosti za nastanak senzibilizacije, razuman pristup je da se kod ovakvog oblika trudnoće primeni RhD zaštita.

### Terapijski završetak trudnoće i RhD imunoprofilaksa.

Svim RhD-negativnim, nesenzibilisanim trudnicama kojima se iz terapijskih razloga trudnoća završava hirurški ili konzervativno, bez obzira na gestacijsku starost trudnoće, trebalo bi dati anti-D imunoglobulin. Posle imunizacijskih događaja koji su nastali do 19. nedelje trudnoće + 6 dana, minimalna doza anti-D Ig iznosi 250 IU (50 $\mu$ g). Za sve događaje nastale u 20. ili posle 20. nedelje + 0 dana trudnoće, preporučuje se minimalno 500 IU (100  $\mu$ g) anti-D Ig, uz obavezno merenje obima FMH. Ukoliko se utvrdi da je obim transplacentarnog krvarenja veći od 4 ml eritrocita, neophodno je primeniti dodatne količine RhD imunoglobulina. U slučajevima rekurentnog vaginalnog krvarenja posle 20. nedelje trudnoće + 0 dana, anti-D Ig bi trebalo primenjivati u minimalnim vremenskim intervalima od 6 nedelja. RhD imunoglobulin daje se svim RhD-negativnim ženama koje nemaju dokazano imuno anti-D antitelo posle sledećih potencijalno imunizacijskih događaja u trudnoći, bez obzira na prethodnu primenu anti-D Ig iz bilo kog razloga: invazivne prenatalne dijagnostike (amniocenteza, biopsija horionskih čupica, kordocenteza, intrauterina transfuzija), ostale intrauterine procedure (insekcija šanta, redukcija embriona, laser), spoljašnjeg okreta glave fetusa (uključujući i pokušaj), bilo koje traume abdomena i smrti fetusa. Ukoliko postoji bojazan od ponovljenih krvarenja, preporučuje se merenje obima FMH Kleihauer-Betke-ovim testom, u intervalima od 2 nedelje. Ukoliko je rezultat pozitivan, može da se primeni dodatna doza anti-D Ig (500 IU, odnosno 100  $\mu$ g ili više, u zavisnosti od obima FMH). Ova doza se daje bez obzira na to da li je u serumu ispitivane trudnice prisutno pasivno anti-D antitelo.

Rutinsku antenatalnu imunoprofilaksu trebalo bi predložiti svim nesenzibilisanim RhD negativnim ženama, a ne preporučuje se trudnicama koje su stvorile anti-D antitelo. Antenatalna imunoprofilaksa je potpuno odvojen profilaktički tretman u odnosu na primenu anti-D Ig posle potencijalno imunizacijskih događaja. Nije dokazano da se način primene antenatalne zaštite u jednoj ili dve doze bitno razlikuje po efikasnosti, a izabrani pristup zavisi od organizacionih mogućnosti. Pre nego što donesu odluku o njenoj primeni, žene kandidati za antenatalnu anti-D imunoprofilaksu treba da dobiju pisanu informaciju o njenim prednostima. Pre primene, neophodno je dobiti saglasnost trudnice, koja se

notira u njenom dosijeu. Uzorak krvi za skrining antitela se uzima pre primene prve doze RhD imunoprofilakse, u 28. nedelji gestacije. Po Britanskom vodiču za imunohematološka testiranja, to odgovara zahtevu za drugu obaveznu kontrolu antitela tokom gestacije. Aloimunizacija majke može da se pojavi i nakon primene anti-D imunoglobulina kod prepoznatih imunizacijskih događaja u trudnoći. U nekim slučajevima, to se događa zbog nepoštovanja stručnih preporuka. U 55–80% slučajeva ne postoji prepoznatljiv imunizacijski događaj, koji je doveo do senzibilizacije, ali je ona nastala zbog tzv. "tihog" transplacentarnog krvarenja. Ove pojave se manifestuju sa povećanjem starosti trudnoće, pa je po objavljenim podacima učestalost FMH u trećem tromesečju oko 45.4%. Manje od 10% slučajeva tihih oblika FMH pojavljuje se pre 28. nedelje trudnoće. Zato je racionalna primena RhD imunoprofilakse zaštita od nepredvidivih senzibilizacija i sprečavanje komplikacija, koje se mogu završiti smrtnim ishodom u sledećoj trudnoći. Postoje dva pristupa za primenu antenatalne RhD imunoprofilakse: dve doze od po 500IU (100 $\mu$ g) anti-D Ig u 28. i 34. nedelji trudnoće, ili jedna doza od 1500 IU (500  $\mu$ g) u 28. nedelji gestacije. Antenatalna anti-D zaštita smanjuje incidencu aloimunizacije antigenom D kod prethodno nesenzibilisanih RhD-negativnih žena, koje rađaju RhD-pozitivno dete. Izgleda da antenatalna zaštita primenjena u prvoj trudnoći pruža svoje dobre efekte i u narednim trudnoćama, mada mehanizam ovih pojava nije poznat. Nema objavljenih podataka o studijama poređenja efikasnosti primene jedne i dve doze antenatalne profilakse. Posle primene dve doze anti-D Ig zapažene su nešto veće rezidualne količine anti-D antitela u terminu porođaja. Kod malog broja žena ne može da se dokaže anti-D antitelo 12 nedelja posle jednokratne primene RhD zaštite od 1500 IU (500  $\mu$ g). Ukoliko se anti-D Ig daje u 28. nedelji trudnoće, postoji rizik da neke trudnice ostanu bez zaštite ukoliko njihova trudnoća pređe 40. nedelju gestacije. Međutim, ako se anti-D Ig primeni posle 28. nedelje trudnoće, broj okultnih FMH koji nije pokriven Rh profilaksom biće u porastu. Antenatalna Rh zaštita i primena anti-D Ig posle imunizacijskih događaja u trudnoći predstavljaju dva potpuno odvojena pojma. Iako je trudnica dobila anti-D Ig u ranijem periodu trudnoće zbog prenatalne dijagnostike ili vaginalnog krvarenja, antenatalnu profilaksu treba svakako primeniti. Imunizacijski događaji u trudnoći nastali posle primene antenatalne profilakse trebalo bi da budu pokriveni dodatnim količinama RhD imunoglobulina (500 IU, odnosno 100  $\mu$ g), ukoliko Kleihauer-Betke-ov test ne pokaže da je potrebna veća doza. Kao posledica antenatalne RhD zaštite i profilakstičke primene anti-D imunoglobulina posle imunizacijskih događaja u trudnoći, pasivno anti-D antitelo se sve češće dokazuje prilikom imunohematoloških testiranja u uzorcima krvi trudnica. Teško je razdvojiti pasivno od imunog anti-D antitela. Pasivno anti-D antitelo dokazuje se do 8 nedelja posle primene (u nekim slučajevima i duže, ukoliko se koriste osetljiviji testovi), a nivo antitela obično se kreće oko  $\leq 1$  IU/mL. Precizni podaci o primeni anti-D imunoglobulina doprinose donošenju zaključka o postojanju imunog ili pasivnog anti-D. Kada postoji sumnja u poreklo antitela vrši

se kvantifikacija anti-D antitela. RhD zaštita se nastavlja dok se sa sigurnošću ne ustanovi da je dokazano anti-D u serumu imuno. U tim situacijama, dalja primena anti-D Ig nije potrebna, kako u aktuelnoj, tako ni u narednim trudnoćama.

Posledice primene antenatalne RhD zaštite po majku i plod do sada nisu dokazane. Pasivno anti-D antitelo može da se veže za RhD-pozitivne eritrocite fetusa, što pokazuje slabo pozitivan direktan antiglobulinski test. Ne postoje objavljeni podaci da prelaz pasivnog anti-D antitela u cirkulaciju fetusa može da izazove hemolizu i anemiju fetusa.

### RhD zaštita posle porođaja.

Svako nesenzibilisanoj RhD-negativnoj ženi, koja je rodila RhD-pozitivno dete mora se dati najmanje 500 IU (100 µg) anti-D Ig do 72 h posle porođaja. Test za dokazivanje FMH veće od 4 ml obavezno se izvodi, da bi se, ukoliko je potrebno, primenile dodatne količine anti-D Ig. Ovo pravilo obuhvata i žene, koje imaju anti-eritrocitna antitela svih drugih specifičnosti osim anti-D. Ne postoji jedinstven stav o neophodnoj količini Rh zaštite posle porođaja, te su oni različiti u nekim državama. U Sjedinjenim Američkim Državama je 1500 IU (300 mikrograma) standardna doza, u Kanadi 500–600 IU (100–120 mikrograma) i 1000–1250 IU (200–250 mikrograma) u mnogim zemljama Evrope, izuzev Velike Britanije, Irske i Francuske. Kod jednog broja žena, koje su dobile RhD Ig za vreme trudnoće mogu da se detektuju količine pasivnog anti-D antitela u krvi na porođaju. Obzirom na teškoće ili nemogućnost u razdvajanju pasivnog od imunog anti-D antitela u fazi rane imunizacije, RhD imunoprofilaksu treba primeniti svakoj ženi, koja na porođaju ima anti-D antitelo u niskoj koncentraciji, osim u slučajevima kada se sa sigurnošću potvrdi prethodna imunizacija.

**Preporuke za antenatalna i postnatalna testiranja u cilju prevencije senzibilizacije u trudnoći** (*British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the use of prophylactic anti-D immunoglobulin, 2008. Writing group on behalf of BCSH: Parker J, Wray J, Gooch A, Robson S, Qureshi H.*) [www.bcsguidelines.com/.../2016-06-30\\_BCSH](http://www.bcsguidelines.com/.../2016-06-30_BCSH).

- **U periodu <12 nedelja gestacije**, ne postoji potreba za dodatnim ispitivanjima ukoliko dođe do pobačaja, koji se ne komplikuje ili bezbolnog vaginalnog krvarenja. U ostalim slučajevima proveriti ABO i RhD status, potvrditi D-negativan fenotip, potvrditi odsustvo anti-D antitela i primeniti 250 IU anti-D Ig i.m.
- **U periodu od 12. – 20. nedelja**, za sve događaje koji nose rizik senzibilizacije proveriti ABO i RhD status, da bi se utvrdio D-negativan fenotip, potvrditi odsustvo anti-D antitela i primeniti 250 IU anti-D Ig i.m.
- **U periodu od 20. - 28. nedelja**, za sve događaje koji nose rizik senzibilizacije proveriti ABO i RhD status, da bi se utvrdio D-negativan fenotip, potvrditi odsustvo anti-D antitela. Ispitati obim fetomaternalne

hemoragije (FMH) i primeniti najmanje 500 IU anti-D Ig i.m., zavisno od obima FMH.

- **U 28. nedelji** primeniti **Prvu rutinsku antenatalnu anti-D imunoprofilaksu** 500 IU anti-D Ig. Uzorak za određivanje krvne grupe i skrining antitela potrebno uzeti prema BCSH preporukama, pre primene anti-D IgG.
- **U 34. nedelji** primeniti **Drugu rutinsku antenatalnu anti-D imunoprofilaksu** 500 IU anti-D IgG.
- **Kod Porođaja** izvršiti **Testiranje novorođenčeta** – Određivanje krvne grupe ABO i RhD antigena.
- **Testiranje majke** – Provera ABO i RhD statusa, ukoliko je novorođenče D pozitivno ispitati obim FMH. Ukoliko je novorođenče D-pozitivno, primeniti najmanje 500 IU anti-D IgG, u zavisnosti od obima FMH, ponekad je potrebna veća doza.

### Imunohematološka testiranja u trudnoći i posle porođaja u Srbiji

Određivanje krvnih grupa, skrining antitela i određivanje njihovog titra ženama u trudnoći i odmah posle porođaja izvode se u većini laboratorija u Službama za transfuziju krvi u zemlji. Identifikacija antitela posle pozitivnog skrininga se ne radi u svim Službama za transfuziju krvi, ne postoji nacionalna referentna laboratorija za imunohematološka testiranja u perinatalnom periodu, ali se mnogi slučajevi spornih krvnih grupa, pozitivnih skrininga antitela, složenih imunizacija na više eritrocitnih antigena, kao i pronalaženje kompatibilne krvi za transfuziju trudnici i intrauterinu primenu krvi fetusu rade u Institutu za transfuziju krvi Srbije i u Zavodima za transfuziju krvi u Nišu i Vojvodini. Merenje obima fetomaternalnog krvarenja nije obavezno i ne radi se rutinski u celoj zemlji, mada bi uvođenje ove analize smanjilo nepotrebno trošenje dargocenih količina RhD imunoglobulina. Osamdesetih godina prošlog veka rađene su studije merenja obima fetomaternalnog krvarenja metodom Kleihauer-Betke kod RhD-negativnih trudnica i porodilja na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije. Neinvazivno određivanje antigenog statusa ploda iz periferne krvi majke se još uvek ne radi ni u jednoj državnoj instituciji u zemlji, iako bi ova metoda veoma unapredila kvalitet antenatalnih testiranja žena u riziku i smanjila potrošnju anti-D Ig.

### Zaključak

Kontinuiranim unapređenjem rada u imunohematološkim laboratorijama Službe za transfuziju krvi Srbije svakodnevno doprinose boljim rezultatima rada u skladu sa preporukama Saveta Evrope i razvijenih zemalja Evrope i sveta. RhD imunoprofilaksa se u Republici Srbiji od sedamdesetih godina prošlog veka rutinski primenjuje, posle imunizacijskih događaja u trudnoći i nakon porođaja, dok se antenatalna RhD imunoprofilaksa primenjuje, ali ne sistematski. Donošenje zakona o prenatalnoj zaštiti sigurno bi regulisalo sve navedene probleme.

**Literatura**

1. Jovanović-Srzić S., Antić A., Radonjić Z.: Imunohematološka dijagnostika aloimunizacija u trudnoći. Udruga transfuziologa Srbije, 2016.
2. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Haemolytic disease of the fetus and newborn. In: Mollison PL, editor. Blood Transfusion in Clinical Medicine. 10th Edition. Oxford: Blackwell Scientific; 1997. p. 414.
3. Tovey, L.A.D. Towards the conquest of Rh haemolytic disease: Britain's contribution and the role of serendipity. Transfusion Medicine, 1992; 2: 99-109.
4. S. Plešić, J. Lukić, D. Plečaš, D. Topalov: Određivanje RhD faktora ploda iz krvi majke. Bilten za transfuziologiju 2014; 60 (1-2): 46-49.
5. Huchet, J., Dallemagne, S., Huchet, C., Brossard, Y., Larsen, M., Parnet-Mathieu, F. [Ante-partum administration of preventive treatment of Rh-D immunisation in rhesus-negative women. Parallel evaluation of transplacental passage of fetal blood cells. Results of a multicentre study carried out in the Paris region]. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1987; 16: 101-111.
6. Chitty LS, Finning, K, Wade, A, Soothill P, Martin B, Oxenford K, Daniels G, Massey E. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. BMJ 2014; 349: g5243.
7. Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, Jørgensen S, Nielsen C, Jakobsen MA, et al. Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D-pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. Transfusion 2012; 52: 752-8.
8. Soothill P, Finning K, Latham T, Wreford-Bush T, Ford J, Daniels G. Use of cfDNA to avoid administration of anti-D to pregnant women when the fetus is RhD-negative: implementation in the NHS. British Jour of Obstetr & Gynaecol 2014; 122(12):1682-6.

---

Primljeno/Received: 20.2.2017.

Prihvaćeno/Accepted: 5.3.2017.

---

**Correspondance to:**

Prof dr Branislava Belić,  
21000 Novi Sad, Braće Popović 2/III/6.  
Tel. 063 520 069;  
Fax. 021 4774 200;  
e-mail: drbbelic@gmail.com

---

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

## Disfunkcionalno disanje kod dece sa astmom

Abnormal breathing in children with asthma

Jasmina Jocić Sojanović<sup>1</sup>, Zorica Živković<sup>1,2</sup>, Vesna Veković<sup>1</sup>, Andreja Prijčić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“, Bolnica za dečje plućne bolesti i TB, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Farmaceutski fakultet, Privredna akademija, Novi Sad, Srbija

**Sažetak** Poremećaji disanja kod dece mogu biti posledica funkcionalnih poremećaja disanja sa jedne, i organskih respiratornih bolesti sa druge strane. Simptomi organskih respiratornih bolesti i psihogeni aspekt mogu se preplitati. Jedna od najčešćih hroničnih organskih respiratornih bolesti, na globalnom nivou je astma. Procenjuje se da ovu dijagnozu ima oko 300 miliona ljudi širom sveta i više od 10% pedijatrijske populacije. Iako su razvijene brojne savremene terapijske opcije za lečenje astme, izvestan procenat pacijenata, uključujući i decu, ima loš odgovor na primenjenu terapiju. U grupi ovih pacijenata lekari bi trebalo da razmotre mogućnost postojanja alternativnih dijagnoza, te da prepoznaju eventualno pridružene ili skrivene poremećaje, koji vode lošoj kontroli simptoma bolesti. U tom smislu, primenom više modaliteta kliničkog ispitivanja, kao i rezultata dobijenog Nijmegen upitnikom, moguće je potvrditi prisustvo simptoma disfunkcionalnog disanja i razmotriti da li prisutni simptomi koegzistiraju sa astmom ili predstavljaju nezavisan entitet. Na taj način kroz adekvatne terapijske procedure, ostvarila bi se bolja kontrola simptoma bolesti, izbegla primena nepotrebnih i potencijalno štetnih terapijskih procedura i omogućilo vraćanje uobičajenim životnim navikama, te postiglo poboljšanje opšteg kvaliteta života dece poremećajima disanja.

**Ključne reči:** disfunkcionalno disanje, Nijmegen upitnik, astma, deca

**Summary** Abnormal breathing pattern in children may be caused by functional problems and real respiratory disorders as well. These abnormal breathing patterns may split and confuse the physicians, parents, health professionals. Childhood asthma as one of the most frequent respiratory problems presenting disordered breathing deserves special attention in a group of non responders or uncontrolled asthmatic patients. Bearing in mind the fact that over 300 millions suffer asthma worldwide and more than 10% of pediatric population, it is not far from the truth that many of them presents with psychological problems together with somatic ones. Symptoms suggestive of dysfunctional breathing might have been detected by specially designed Nijmegen questionnaire. Although Nijmegen questionnaire has not been validated for asthma or for children, it is recommended for distinction between asthma and hyperventilation in adults. The importance is in better asthma control, avoidance of unnecessary procedures and treatments, improvement of quality of life and maintenance of normal activities.

**Key words:** dysfunctional breathing, Nijmegen questionnaire, asthma, children

### Uvod

Astma je jedna od najčešćih hroničnih bolesti, a procenjuje se da je na globalnom nivou oko 300 miliona obolelih (1). Ovu dijagnozu ima više od 10% pedijatrijske populacije u mnogim razvijenim zemljama širom sveta. Uprkos dostupnim savremenim terapijskim opcijama za lečenje astme, izvestan procenat pacijenata, uključujući i decu, ima loš odgovor na primenjenu terapiju.

U grupi ovih pacijenata lekari bi trebalo da razmotre mogućnost postojanja alternativnih dijagnoza (2).

### Mogući uzroci u slučaju poremećaja disanja

Psihogeni i funkcionalni poremećaji disanja su česti i pretežno pogađaju decu, dovodeći do značajnog morbiditeta i velikih troškova dijagnostike i lečenja. Najčešći neorganski klinički entiteti su psihogeni kašalj, tik pročišćavanja grla,



forsirano uzdisanje, hiperventilacioni sindrom, i disfunkcija glasnih žica. Simptomi organskih respiratornih bolesti i psihogeni aspekt mogu se preplitati. Kriterijumi, koji mogu biti od pomoći u diferenciranju psihogenih ili funkcionalnih problema sa disanjem od organskih su: odsustvo noćnih simptoma, obično nema tipičnih triger faktora, simptomi mogu nastati iznenada, pa i tokom odmaranja, nema smetnji govora, normalni dijagnostički rezultati tokom simptomatskih epizoda. Potrebno je da se uloži veliki napor kako bi se postavila dijagnoza psihogenih i funkcionalnih poremećaja, jer se na taj način izbegava stigmatizacija, fiksacija pacijenta na simptome bolesti, što omogućava dalje vođenje normalnog života, uključujući i sport, a sprečava da pacijenti prolaze kroz nepotrebne i potencijalno štetne terapijske procedure (3).

### **Bolesti udružene sa astmom**

Kako kod odraslih, bolesti udružene sa astmom javljaju se i kod dece. Kliničari treba da imaju u vidu visoku verovatnoću postojanja nekog udruženog poremećaja kod dece sa astmom, a naročito ukoliko je u pitanju astma koju je teško kontrolisati. Mogući pridruženi poremećaji su: gojaznost, alergijski rinitis (AR), disfunkcionalno disanje, depresija, gastro-ezofagusni refluks i drugi (4). Gोजaznost kod dece je zdravstveni problem koji je u stalnom porastu, a povezanost astme i gojaznosti, kao i njihov međusobni uticaj i dalje je tema kojom se bave brojni istraživači (5,6). Kod dece i odraslih, česta je koegzistencija astme i alergijske kijavice. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) vodiči preporučuju da pacijenti sa AR budu ispitani u smislu postojanja astme, zbog česte udruženosti (7). Učestalost i terapijske mogućnosti disfunkcionalnog disanja kod dece sa astmom, nedovoljno je istražena oblast. Ozbiljnije alergijske reakcije na hranu, češće se sreću kod obolelih od astme. Depresivni poremećaji, takođe su češći kod dece sa astmom u odnosu na zdravu decu, ali često nisu prepoznati i adekvatno lečeni. Iako je poznato da je gastro-ezofagusni refluks stanje koje komplikuje astmu, nedovoljno je razjašnjeno da li njegovo lečenje doprinosi boljoj kontroli astme (4).

Disfunkcija glasnih žica i disfunkcionalno disanje su poremećaji koji mogu imitirati ili koegzistirati sa astmom, zbog toga je često neopravdano korišćenje kortikosteroidne terapije sa mogućim negativnim posledicama. Disfunkcija glasnih žica karakteriše se intermitentnim paradoksalnim primicanjem glasnih žica, pretežno tokom inspirijuma, dovodeći do opstrukcije protoka vazduha i dispneje. Pacijenti sa ovim poremećajem mogu imati ponavljane posete službama za hitnu medicinsku pomoć zbog akutne dispneje (imitirajući akutnu egzacerbaciju astme). Hronično postnazalno slivanje, laringofaringealni refluks, i gastroezofagealni refluks (GER) mogu dovesti do laringealne preosetljivosti. Dijagnoza disfunkcije glasnih žica može biti teška, jer su fizikalni pregled i spirometrija najčešće normalni između epizoda. Tokom simptomatskih epizoda, spirometrija tipično pokazuje ekstratorakalnu opstrukciju različitog stepena. Disfunkcionalno disanje je nedovoljno razjašnjen poremećaj sa karakteristikama koje

se preklapaju sa disfunkcijom glasnih žica i astmom. Kod disfunkcionalnog disanja postoje poremećaji na nivou frekvencije disanja ili dubine disanja ili u vidu poremećaja mehanike disanja na nivou nosnih hodnika, orofarinksa, grkljana ili mišića grudnog koša. Kao i pacijenti sa disfunkcijom glasnih žica, pacijenti sa disfunkcionalnim disanjem, često se dijagnostikuju kao astma, a njihovi simptomi se ne popravljaju na primenu lekova za astmu (8). Disfunkcionalno disanje definiše se kao hronične ili ponavljane promene u obrascu disanja, koje dovode do respiratornih i nerespiratornih smetnji (9). Simptomi disfunkcionalnog disanja uključuju: dispneju sa normalnom plućnom funkcijom, stezanje ili bol u grudima, duboko uzdisanje, naporom indukovani nedostatak vazduha, hiperventilaciju (10). Hiperventilacija i disfunkcionalno disanje javljaju se i u detinjstvu (11, 12, 13, 14,15,16). Međutim, još nema jedinstvenog konsekrusa za definiciju ili dijagnostički test za disfunkcionalno disanje (17,18).

Dijagnoza disfunkcionalnog disanja postavlja se najčešće upotrebom više različitih modaliteta kliničkih ispitivanja uključujući i Nijmegen upitnik (19).

### **Nijmegen upitnik**

Nijmegen upitnik (NQ, Tabela 1) koristi se za skrining pacijenata na prisustvo simptoma koji ukazuju na disfunkcionalno disanje. Sastoji od 16 pitanja o simptomima disfunkcionalnog disanja. Za svako pitanje, ispitanik ocenjuje prisustvo simptoma na skali rangiranjem od 0 (nikad) do 4 (veoma često). Odgovori se zatim sabiraju u ukupni skor. Ukupni skor od 23 i više ima senzitivnost od 91% i specifičnost od 95% u dijagnozi simptomatske hiperventilacije kod odraslih, dok skor 18–23 ukazuje na moguću simptomatsku hiperventilaciju (20).

**Tabela 1.** Nijmegen upitnik (NQ)

**Table 1.** Nimegen Questionnaire

	<b>Simptomi koji ukazuju na disfunkcionalno disanje: Nijmegen upitnik</b>
1	Bol u grudima
2	Napetost
3	Zamućen vid
4	Vrtoglavica
5	Konfuzija, gubitak kontakta sa stvarnošću
6	Brzo ili duboko disanje
7	Kratak dah
8	Stezanje u grudima
9	Nadimanje trbuha
10	Trnci u prstima
11	Nemogućnost dubokog udaha
12	Utrnulost prstiju ili ruku
13	Utrnulost oko usta
14	Hladne šake ili stopala
15	Lupanje srca
16	Uznemirenost

## Diferencijalna dijagnoza hiperventilacije

Hiperventilacija može da se javi izolovano ili u sklopu različitih stanja (21). (Tabela 2)

**Tabela 2.** Diferencijalna dijagnoza hiperventilacije

Diferencijalna dijagnoza hiperventilacije	
Respiratorni poremećaji	Centralni nervni sistem i psihijatrijske bolesti
Astma	Panični poremećaj
HOBP	Fobije
Respiratorna diskinezija	Generalizovana anksioznost
Pneumonija	Centralna neurogena hiperventilacija
Plućna embolija	Palatinalni mioklonus/ Štucavica
Plućna hipertenzija	Lezije centralnog nervnog sistema
Pneumotoraks	Minhauzenov sindrom (Factitious)
Farmakološki agensi	Ostalo
Aspirin	Hronični intenzivan bol
Ostali salicilati	Adaptacija na veliku visinu
Neuroleptici	Hiperpireksija/Sepsa Toplotni udar Bolesti/Popuštanje jetre

Veliki broj autora bavio se ispitivanjem poremećaja u disanju. De Groot i kolege koristili su Nijmegen upitnik u cilju određivanja prevalencije disfunkcionalnog disanja kod dece sa astmom i njegov uticaj na kontrolu astme koristeći pedijatrijski upitnik o kontroli astme. U istraživanje je uključeno 206 dece, i ustanovljeno je da je prevalencija disfunkcionalnog disanja iznosila 5%. Takođe, loše kontrolisana astma češće je bila prisutna kod dece koja su imala viši skor na Nijmegen upitniku ( $p < 0.001$ ).

De Groot i kolege, su na osnovu rezultata ove studije zaključili da bi Nijmegen upitnik mogao biti od koristi u proceni disfunkcionalnog disanja i kod dece. Inače, sam upitnik nije validiran ni za upotrebu kod astme niti u dečjem uzrastu (22).

Hagman i kolege (23) u svojoj studiji pokazali su da 25 pacijenata sa disfunkcionalnim disanjem ima snižen kvalitet života, vitalnost, otežano socijalno funkcionisanje, oštećen osećaj zajedništva i viši stepen anksioznosti i hiperventilaciju (Nijmegen upitnik) u poređenju sa kontrolnom grupom pacijenata iste starosne dobi sa stabilnom astmom (starosne dobi 20 do 73 godine).

Studija sprovedena na pedijatrijskoj populaciji ustanovila je da je od 44 slučaja hiperventilacije, 70% bilo ženskog, a 30% muškog pola (11). Dok je studija Mayo klinike utvrdila da se ovaj poremećaj najčešće javlja u uzrastu od 13. do 15. godine (13).

Kanadska studija na deci koja su imala dijagnozu naporom indukovane astme ustanovila je da je 26.9% dece imalo ispunjene kriterijume za disfunkcionalno disanje pre nego za astmu (16).

## Terapijski pristup deci sa disfunkcionalnim disanjem

Terapija disfunkcionalnog disanja usmerena je na relaksaciju i ponovnom usvajanju normalnog obrasca disanja putem vežbi disanja koje se sprovode pod nadzorom fizioterapeuta (10, 24). Postoje različite tehnike koje se koriste kao vežbe disanja, uključujući relaksacionu terapiju, kostodijafragmalno disanje, i takozvani Papworth metod. Ovaj metod integriše vežbe disanja i relaksacije i pokazao se efikasnim u smanjivanju skora dobijenog Nijmegenovim upitnikom (25).

U dugoročnom praćenju (2-28 godina) pedijatrijskih pacijenata 40% je imalo epizode hiperventilacije i u odrasloj dobi (13). Na osnovu toga može se zaključiti da hiperventilacioni sindrom kod većine pacijenata može postati hronični problem (26).

## Zaključak

Poremećaji disanja kod dece mogu biti psihogenog i organskog porekla, ali se mogu međusobno i preplitati. Disfunkcionalno disanje može biti samostalan entitet, ali moguće je da pacijenti sa disfunkcionalnim disanjem imaju u osnovi neko prikriveno ili već prepoznato respiratorno oboljenje u koje spada i astma. Zbog toga je potreban pažljiv pristup deci sa simptomima astme, naročito ukoliko je u pitanju astma koju je teško kontrolisati primenom savremenih terapijskih modaliteta, radi procene postojanja skrivenog ili pridruženog poremećaja zdravlja, koji je faktor loše kontrole simptoma bolesti. Kombinacijom više modaliteta kliničkog ispitivanja kao i rezultata dobijenog Nijmegen upitnikom, moguće je ustanoviti pravu prirodu simptoma bolesti. Time bi se kroz adekvatne terapijske procedure, koje u slučaju disfunkcionalnog disanja podrazumevaju i stručno vođene tehnike za ponovno usvajanje normalnog obrasca disanja, ostvarila bolja kontrola simptoma bolesti, izbegla primena nepotrebnih i potencijalno štetnih terapijskih procedura i omogućilo vraćanje uobičajenim životnim navikama, uključujući i sport, te postiglo poboljšanje opšteg kvaliteta života.

**Napomena:** Rad je podržalo Ministarstvo prosvete i nauke Republike Srbije, projekat broj III 41004.

## Literatura

- Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy* 2004; 59: 469–478. DOI:10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x
- Goyal V and Sly P. How children with asthma breathe: have we been overlooking a problem? *Eur Respir J* 2013; 41: 1008–1009. DOI: 10.1183/09031936.00204412
- Niggemann B. How to diagnose psychogenic and functional breathing disorders in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(6):895-9. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01060.x.

4. de Groot EP, Duiverman EJ, Brand PL. Comorbidities of asthma during childhood: possibly important, yet poorly studied. *Eur Respir J*. 2010; 36:671-8. DOI: 10.1183/09031936.00185709.
5. Jocić Stojanović J, Živković Z, Šumarac Dumanović M, Veković V. Kvalitet života gojazne dece sa astmom. *Timočki Medicinski glasnik* 2015; vol. 40, br. 4: 276-280. DOI:10.5937/tmg1504276J
6. Jocić Sojanović J., Veković V., Zorica Živković Z., Prijčić A. Gojaznost kod dece – prevencija. *Prev Ped*, 2016; 2(1-2):17 – 20.
7. Pawankar R, Walkter Canonica G, MD, Holgate S, Lockey R. White Book on Allergy 2011-2012 Executive Summary. World Health Organization.
8. Balkissoon R, Kenn. Asthma: Vocal Cord Dysfunction (VCD) and other Dysfunctional Breathing Disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33(06): 595-605. DOI: 10.1055/s-0032-1326959.
9. Morgan MD. Dysfunctional breathing in asthma: is it common, identifiable and correctable? *Thorax* 2002; 57: Suppl. 2, 1131–1135.
10. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, et al. Breathing retraining for dysfunctional breathing in asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003; 58: 110–115.
11. Enzer NB, Walker PA. Hyperventilation syndrome in childhood. A review of 44 cases. *J Pediatr* 1967; 70: 521–532.
12. Baranes T, Rossignol B, Stheneur C, et al. [Hyperventilation syndrome in children.] *Arch Pediatr* 2005; 12: 1742–1747. DOI:10.1016/j.arcped.2005.09.015
13. Herman SP, Stickler GB, Lucas AR. Hyperventilation syndrome in children and adolescents: long-term follow-up. *Pediatrics* 1981; 67: 183–187.
14. Brouwer AF, Roorda RJ, van Reijn DA, et al. Inspanningsgebonden benauwdheid bij kinderen: disfunctionele ademhaling? [Exercise induced dyspnoea in children: dysfunctional breathing?] *Tijdschr Kindergeneeskd* 2004; 72: 209–212.
15. Abu-Hassan M, Tannous B, Weinberger M. Exercise induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 366–371. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60989-1
16. Seear M, Wensley D, West N. How accurate is the diagnosis of exercise induced asthma among Vancouver schoolchildren? *Arch Dis Child* 2005; 90: 898–902. DOI:10.1136/adc.2004.063974
17. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* 2001; 322 (7294) 1098-1100.
18. Löwhagen O. Asthma—a disease difficult to define. Patients can receive correct treatment by means of differential diagnosis criteria [in Swedish]. *Lakartidningen* 2005; 102 (50) 3872-3873, 3875–3878.
19. Van Dixhoorn J and Folgering H. The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing. *ERJ Open Res* 2015; 1: 00001–2015 |DOI: 10.1183/23120541.00001-2015
20. Van Dixhoorn DJ, Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res* 1985; 29: 199–206.
21. Wamboldt FS, Wamboldt MZ. Psychiatric aspects of respiratory symptoms. In: Taussig LM, Landau LI, , eds. *Textbook of Pediatric Respiratory Medicine*. 2nd edition. St. Louis, MO: Mosby; 2008: 1039-1051.
22. de Groot EP, Duiverman EJ, Brand PL. Dysfunctional breathing in children with asthma: a rare but relevant comorbidity. *Eur Respir J* 2013; 41: 1068–1073. DOI:10.1183/09031936.00130212
23. Hagman C, Janson C, Emtner M. A comparison between patients with dysfunctional breathing and patients with asthma. *Clin Respir J* 2008; 2 (2) 86-91. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2007.00036.x
24. Hagman C, Janson C, Emtner M. Breathing retraining – a five-year follow-up of patients with dysfunctional breathing. *Respir Med* 2011; 105: 1153–1159. DOI:10.1016/j.rmed.2011.03.006
25. Holloway EA, West RJ. Integrated breathing and relaxation training (the Papworth method) for adults with asthma in primary care: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007; 62 (12) 1039-1042. DOI:10.1136/thx.2006.076430
26. de Groot EP. Breathing abnormalities in children with breathlessness. *Paediatric Respiratory Reviews* 12 (2011) 83–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2010.09.003>

---

Primljeno/Received: 10.2.2017.

Prihvaćeno/Accepted: 5.3.2017.

---

---

Correspondance to:

Dr Jasmina Jocić Stojanović

Miloja Đaka 23 g, Beograd

Tel 064 85 80 256

[jjasminas@gmail.com](mailto:jjasminas@gmail.com)

---

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

**Human Papilloma Virus Vaccination in the United States**  
Infekcija humanim papiloma virusom u Sjedinjenim Američkim državama

**Ivana Kalanovic Dylag**

Department of Pediatrics, Rochester General Hospital, Rochester Regional Health, Rochester, New York, USA

**Summary** Human Papilloma Virus (HPV) is the most common sexually transmitted virus in the United States with the highest affected population being adolescents and young adults. Most HPV infections resolve spontaneously, but they are also known to cause genital warts as well as cervical, penile, and anal cancers. In the United States, HPV causes 7,000 male cancers and 15,000 female cancers annually. Due to this high prevalence, the American Academy of Pediatrics recommends vaccinating all males and females against HPV starting between the ages of 11 and 12, and as early as 9 years old. The current clinical indications, vaccine efficacy, and physician and patient compliance will be presented.

**Key words:** human papilloma virus, vaccine, prevention, compliance

**Sažetak** Humani papiloma virus (HPV) je najčešći seksualno prenosiva virusna infekcija u Sjedinjenim Američkim državama (SAD), u populaciji adolescenata i mladih ljudi. U mnogim slučajevima HPV infekcija se spontano povlači, ali moguće je da prouzrokuje genitalne bradavice, maligne alteracije na cerviksu, anusu i muškim polnim organima. U SAD, HPV je uzrok malignih bolesti kod 7000 osoba muškog pola i 15000 osoba ženskog pola godišnje. Zbog visoke prevalencije, Američka akademija za pedijatriju, preporučuje vakcinisanje svih osoba muškog i ženskog pola u uzrastu 11 i 12 godina, a najranije sa 9 godina starosti. U radu su prikazane novine u vezi sa kliničkim indikacijama, efikasnošću i prihvatanju primene vakcine od strane lekara i pacijenata.

**Ključne reči:** humani papiloma virus, vakcina, prevencija, saradnja

### What is it?

Human Papilloma Virus (HPV) is the most common sexually transmitted virus in the United States with the highest affected population being adolescents and young adults (1). Most HPV infections resolve spontaneously, but they are also known to cause genital warts as well as cervical, penile, and anal cancers. In the United States, HPV causes 7,000 male cancers and 15,000 female cancers annually (1). Due to this high prevalence, the American Academy of Pediatrics recommends vaccinating all males and females against HPV starting between the ages of 11 and 12, and as early as 9 years old (1).

The vaccine itself consists of bioengineered particles from the capsid proteins of HPV strains 6, 11, 16, and 18, the strains most strongly linked to HPV and cancer (1).

The United States first recommended its use in females in 2006 and expanded recommendations to males in 2011(3).

At this time, more than 60 countries recommend use of the HPV vaccine (5). Historically, the immunization was given in three separate doses, but recently revised guidelines reduce the series to two doses given 12 months apart starting before the age of 15 (2). For young adults starting the series later or for those who are immunocompromised, 3 doses is still the recommendation. In these patients, the second dose is given 1-2 months after the first dose and the third dose is given 6 months after the first (2). Vaccination achieves optimal immunity and the largest antibody response when given during early adolescence. Antibodies persist for at least 9 years in females and 5 years in males with further long-term studies underway (3).

### How effective is it?

Within 6 years of introducing the HPV vaccine in the United States, prevalence of confirmed infection in females has decreased in the 14-19 age group and the 20-24 age group by 64% and 34% respectively. Studies have also demonstrated a decrease in HPV vaccination in other countries such as Sweden, Germany, and Belgium. In Australia, women aged 18-24 had a decrease in infection by 86% after 3 doses and 76% after 1 or more doses (5). Prevalence of genital warts and precancerous cervical changes also decreased up to 92% in Australia after 4 years of vaccine implementation (5).

### How do we increase physician and patient compliance?

In 2014, only 40% of American adolescent girls and 22% of boys received all 3 recommended doses of the HPV vaccine (4). Researchers attribute these poor compliance rates to variable physician recommendations, inconsistent administration protocols, and inadequate patient education. Physicians report hesitancy addressing HPV with families due to parental skepticism of vaccine efficacy or necessity and avoidance of lengthening outpatient visits to discuss adolescents' sexual activity (4). Physicians are more likely to recommend immunization in older age groups despite evidence of increased immunity the earlier children are vaccinated (3). Compounding these difficulties are decreasing well child visits with increasing age thereby limiting chances to vaccinate. Since HPV vaccine approval in the United States, educational and awareness campaigns geared toward physicians and families include television commercials and office pamphlets (3). Physicians are encouraged to talk about the HPV vaccine with patients and parents early on and recommend administration

simultaneously with other adolescent immunizations to help increase patient acceptance.

### References

1. Committee on Infectious Disease. HPV Vaccine Recommendations. *Pediatrics*. 2012; 129: 602-605. DOI:10.1542/peds.2011-3865.
2. Jenco M. CDC Approves 2-dose HPV Vaccine Schedule. *AAP News*. December 15, 2016.
3. Allison M et al. Primary Care Physicians' Perspectives About HPV Vaccine. *Pediatrics*. 2016; 137: 1-9. DOI: 10.1542/peds.2015-2488.
4. Niccolai L et al. The Role of Cognitive Bias in Suboptimal HPV Vaccine Uptake. *Pediatrics*. 2016; 138: 1-3. DOI: 10.1542/peds.2016-1537.
5. Garland S et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systemic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clinical Infectious Disease*. 2016; 63: 519-527. DOI: 10.1093/cid/ciw354.
6. Markowitz L et al. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. *Pediatrics*. 2016: 1-9. DOI: 10.1542/peds.2015-1968

---

Primljeno/Received: 5.3.2017.

Prihvaćeno/Accepted: 12.3.2017.

---

### Correspondance to:

Ivana Kalanovic Dylag, M.D., Attending Pediatrician  
Rochester General Hospital, Rochester, New York, USA  
E-mail: ivana.dylag@rochesterregional.org

---

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

**Spinalni disrafizam – neurohirurški problem dečijeg uzrasta**

Spina bifida – childhood neurosurgical problem

**Mirjana Raičević, Milan Mrdak, Maša Radovanović, Srđan Nikolovski**

Univerzitetska dečja klinika, Beograd, Srbija

**Sažetak** Spina bifida je jedna od najkompleksnijih i najtežih urođenih anomalija. Raniji naziv spina bifida danas je potisnut terminima „defekt neuralne tube“ (NTDs) i „spinalni dizrafizam“ koji mnogo bolje determinišu njenu suštinu. U osnovi ove anomalije je neadekvatno „zatvaranje – srastanje srednje linije“, kičmenog stuba te je termin spinalni dizrafizam najadekvatniji. Defekt srastanja srednje linije može nastati u različitim nivoima kičmenog kanala te govorimo o cervikalnom, torakalnom, lumbalnom i sakralnom spinalnom disrafizmu. Spinalni disrafizam se javlja u dva osnovna entiteta – otvoreni i zatvoreni, koji se suštinski razlikuju. Incidenca ove anomalije u svetu pokazuje geografsku i etničku osobenost – najčešća je kod keltskih naroda (12,5 na 10.000 ž.r.), a retka je kod azijata i u crnačkoj populaciji. Devojčice češće obolevaju nego dečaci. Etiologija je još uvek nepoznata. Dijagnoza otvorenog spinalnog dizrafizma se mora postaviti prenatalno. Otvorenu spinu treba operisati u prvih 48h po rođenju, pogotovu ako je rupturirana. U svetu postoje medicinski centri gde se primenjuje prenatalni – fetalni hirurški zahvat. Benefit ovakvih hirurških zahvata još uvek nije dokazan. Zatvoreni spinalni dizrafizam je veoma podmukla, prikrivena anomalija, te stoga i naziv okultni spinalni dizrafizam (OSD). Incidenca ove anomalije je nepoznata, zna se samo da je češća kod ženske dece. Etiologija je takođe nepoznata. Dijagnozu OSD je praktično nemoguće postaviti prenatalno. Izuzetno važan problem u sklopu spinalnog disrafizma je „tethered cord sy“ koji označava stanje u kome je kičmena moždina pričvršćena za neku nepokretnu strukturu kao što je dura, pršljen, lipom, koža. Lečenje spinalnog disrafizma je izuzetno kompleksno i zahteva multidisciplinarni pristup.

**Ključne reči:** spina bifida, defekt neuralne tube, spinalni dizrafizam, tethered cord sindrom

**Summary** Spina bifida is one of the most complex and serious birth defects. Former term spina bifida today is suppressed by the terms that better describe the essence of anomalies: neural tube defects (NTDS) or spinal dysraphism. In the basis of this anomaly is inadequate "closing – coalescence of center line" of the spine, so the term spinal dysraphism is the most adequate. Midline fusion defect may occur in different levels of the spinal canal, so there are the cervical, thoracic, lumbar and sacral spinal dysraphism. Spinal dysraphism occurs in two basic entities - open and closed, that are fundamentally different. The incidence of this anomaly in the world shows the geographic and ethnic particularity - is most common in the Celtic people (12.5 per 10,000 live births.), and it is rare in Asians and the Negro population. Girls are more often affected than boys. The etiology is still unknown. Diagnosis open spinal dysraphism must be set prenatally. Treatment of open spina bifida is surgical. In the world there are medical centers where it is applied pre-natal - fetal surgery. After birth, surgery should be performed within the first 48 h with appropriate antibiotic support. Newborn should be fully investigated and put on multidisciplinary treatment (neurosurgeon, neurologist, urologist, orthopedist, physiatrist). Closed spinal dysraphism is very insidious, hidden anomalie, and hence the name of occult spinal dysraphism (OSD). The incidence of this anomaly is unknown, it is known only that it is more common in female children. Etiology is also unknown. OSD diagnosis is practically impossible to set prenatally. Tethered cord syndrome - Syndrome of fixed spinal cord, is a condition in which the spinal cord is attached to a fixed structure such as the dura, vertebra, lipoma, skin. Treatment of occult spinal dysraphism is surgical.

**Key words:** spina bifida, neural tube defects, spinal dysraphism, tethered cord syndrome

Spina bifida je jedna od najkompleksnijih i najtežih urođenih anomalija. Peter Van Forest je prvi uočio ovu anomaliju 1587. godine, Tulp je 1641. godine izneo anatomsku deskripciju, Morgagni je 1761. godine prvi konstatovao zavisnost kliničke slike od oštećenja kičmene vrpce,

Lebedeff je 1881. godine zaključio da je spina bifida posledica pogrešnog zatvaranja neuralne tube, da bi Reckinghamen 1886. godine izvršio klasifikaciju spine bifide na tipove i predložio hirurške procedure za njeno rešavanje. (1, 2, 3, 4, 5) Raniji naziv spina bifida danas je potisnut

terminima koji mnogo bolje opisuju suštinu anomalije: defekt neuralne tube (NTD s) ili spinalni dizrafizam. U osnovi ove anomalije je neadekvatno „zatvaranje – srastanje srednje linije“ kičmenog stuba (6) te je termin spinalni dizrafizam najadekvatniji. (7) Defekt srastanja srednje linije može nastati u različitim nivoima kičmenog kanala te govorimo o cervikalnom, torakalnom, lumbalnom i sakralnom spinalnom disrafizmu. Prednja lokalizacija je mnogo češća od posteriorne. Spinalni disrafizam se javlja u dva osnovna entiteta – otvoreni i zatvoreni, koji se suštinski razlikuju.

Zatvaranje posteriorne neuropore dešava se oko 26. dana gestacije. (8) Ukoliko je ovaj proces nepotpun nastaje spina bifida aperta, odnosno otvoreni spinalni dizrafizam. Mekotkivni „pokrivač“ iznad koštanog defekta je vrlo izmenjen, istanje, ponekad je evidentno isticanje likvora. U ovom slučaju govorimo o rupturiranoj otvorenoj spini bifidi.

Incidenca ove anomalije u svetu pokazuje geografsku i etničku osobenost – najčešća je kod keltskih naroda (12,5 na 10.000 ž.r.), a retka je kod azijata i u crnačkoj populaciji. Devojčice češće obolevaju nego dečaci. (9)

Etiologija je još uvek nepoznata. Faktori koji mogu dovesti do nastanka otvorenog spinalnog disrafizma su: prethodne trudnoće sa NTD, partner sa NTD, diabetes mellitus tip I, primena antikonvulziva, gojaznost, nedostatak folata u ishrani. Izlaganje tokom trudnoće raznim pesticidima, deficijensima, radijaciji, anestetima, visokim temperaturama, kao i pušenje smatraju se udruženim nemedicinskim faktorima rizika. Sigurno je da su konzumiranje odgovarajućih antikonvulziva kao i nedostatak folata tokom trudnoće ključni faktori u nastanku otvorenog spinalnog disrafizma. Od 1991. godine u USA od strane Public Health Service uvedena je preporuka o primeni folne kiseline jedan mesec pre koncepcije i tokom prva tri meseca trudnoće i to: u dozi od 0,4 mg dnevno kod žena bez rizika, a u dozi od 4 mg dnevno kod žena kod kojih postoji rizik za nastana spinalnog disrafizma. Istraživanja su dokazala da je incidenca nastanka spinalnog disrafizma značajno smanjena u zemljama gde se primenjuje ova preporuka. (10, 11, 12)

Dijagnoza otvorenog spinalnog disrafizma mora se postaviti prenatalno. Pozitivan EHO nalaz („lemon sign“, i „banana sign“) uz nivoe AFP u serumu majke, AFP i AhE u amnionskoj tečnosti u odgovarajućim periodima trudnoće, gotovo sa sigurnošću mogu dovesti do dijagnoze otvorenog spinalnog disrafizma. (13, 14, 15, 16) Ove trudnoće treba na vreme prekinuti. Ukoliko dijagnoza nije postavljena na vreme, trudnoću treba završiti carskim rezom da bi se sprečila mehanička oštećenja koja mogu nastati tokom samog porođaja.

Tretman spine bifide aperte je hirurški. U svetu postoje medicinski centri gde se primenjuje prenatalni – fetalni hirurški zahvat. On ima za cilj da smanji neurološki deficit koji bi nastao dejstvom amnionske tečnosti na neuralno tkivo, kao i da spreči hernijaciju mozga u slučaju Chiari II malformacije. (1, 13, 17)

Fetalne indikacije za carski rez uključuju pokretljivost donjih ekstremiteta, protruziju mijelomeningealne kese, kao i odsustvo kontrakcija.

Po rođenju operativni zahvat treba izvršiti u prvih 48 h uz odgovarajuću antibiotsku potporu. Novorođenče treba kompletno ispitati i započeti multidisciplinarni tretman (neurohirurg, neurolog, urolog, ortoped, fizijatar). Udružene anomalije koje prate otvoreni spinalni disrafizam su uglavnom vezane za CNS - hidrocefalus (u 80% slučajeva) i Arnold Chiari II malformacija. Ukoliko je hidrocefalus izražen već na rođenju treba ga odmah rešavati šantiranjem. (13, 18)

Prognoza ove teške anomalije zavisi od nivoa i obima lezije, kao i prisutnih udruženih anomalija. Ipak, sa razvojem hirurgije postignut je značajan napredak u lečenju ovih pacijenata. Čak je opisan slučaj uspešno završene trudnoće kod pacijentkinje sa operisanom lipomijelomeningocelom. (19)

Zatvoreni spinalni dizrafizam je veoma podmukla, prikrivena anomalija, te stoga i naziv okultni spinalni dizrafizam (OSD). Ovu anomaliju ne treba mešati sa spinom bifidom okultom (spina bifida occulta) koja predstavlja isključivo radiografski termin. Nedostatak jednog ili više spinalnih nastavaka uz defekt vertebralnog luka može se naći u 20-30% zdrave ljudske populacije i to najčešće na nivou L5-S1. (4)

Incidenca ove anomalije je nepoznata, zna se samo da je češća kod ženske dece. Etiologija je takođe nepoznata, ali se pominju isti faktori rizika kao i u slučaju nastanka spine bifide aperte. Obzirom da nije retka udruženost ova dva entiteta i za prevenciju okultnog spinalnog disrafizma važi preporuka o primeni folne kiseline mesec dana pre koncepcije i tokom prva tri meseca trudnoće. (14, 8)

Dok otvoreni spinalni disrafizam najčešće prate anomalije CNS-a (kao što su hidrocefalus i Arnold Chiari II malformacija) udružene anomalije uz okultni spinalni disrafizam su vezane za anomalije digestivnog trakta, urotrakta ili pak srca. Stoga se sve češće susrećemo sa OEIS Sy - omfalocela, ekstrofija, atrezija anusa i spinalne anomalije, VATER Sy - anomalije pršljenova, atrezija anusa, traheozofagealna fistula, anomalije bubrega. Ukoliko prethodni sindrom prate i srčane anomalije govorimo o VACTER Sy. Anorektalna anomalija koju prate sakralne anomalije i presakralna masa, predstavlja CURRARINO Sy. (8)

Dijagnozu OSD je praktično nemoguće postaviti prenatalno. (20) Kožne promene, ortopedski, urološki i neurološki problemi navode nas da pomislimo na ovu kompleksnu anomaliju. (10, 21) Neophodno je sprovesti niz dijagnostičkih procedura u cilju postavljanja adekvatne dijagnoze: Rtg kičme, EHO sonografija mesta lezije, EHO urotrakta, CT odnosno MR pregled kičme, bez kojeg se ne može postaviti dijagnoza OSD. Pored gore pomenutih, tu je niz uroloških i neurofizioloških ispitivanja kao što su: EMG, SEP, MCUG, urodinamika itd. Kožna stigmata mogu biti vrlo različita: od prebojenosti kože preko pojačane maljavosti, pojave mekotkivnih izraslina ili pak rupica – „fovea“. Ove promene mogu biti vrlo diskretne i obično su lokalizovane u

srednjoj liniji vrata, leđa, a najčešće lumbosakralnog dela tela.

Ortopedski deformiteti najčešće se manifestuju na stopalima, donjim ekstremitetima i kičmi. Kičmeni pršljenovi mogu biti izmenjeni kako u broju, tako isto i po obliku i veličini. Urološki problemi, kao npr. recidivantne urinae infekcije, noćno mokrenje i nekontrolisano mokrenje su karakteristični za OSD. (22) Neurološki defeciti su različiti u zavisnosti od visine i vrste lezije, a takođe i uzrasta pacijenta. U kliničkoj slici novorođenčeta i odojčeta dominira ograničenost pokreta u nogama, odsustvo refleksa, atrofija donjih ekstremiteta, asimetrija stopala i poremećaji hoda. Starije dete se žali na bolove u leđima i nogama, postoje poremećaji senzibiliteta i motorike, hiperrefleksija a često su prisutni i trofički ulkusi. Za period adolescenata vezani su bolovi u leđima i nogama, spasticitet i hiperrefleksija kao i poremećaji senzibiliteta.

Dizrafična malformacija može prozrokovati neurološki deficit na tri načina:

1. in utero razvojem patoloških struktura unutar samog neuralnog tkiva
2. mass efektom na kičmenu moždinu i nervna vlakna
3. trakcijom kičmene moždine fiksacijom iste, bilo za kičmeni kanal, bilo za samu duru, kada govorimo o tethering – u.

Tethered cord sy – sindrom fiksirane kičmene moždine, označava stanje u kome je kičmena moždina pričvršćena za neku nepokretnu strukturu kao što je dura, pršljen, lipom, koža. Ona je zapravo fiksirana između dve tačke: prva tačka je baza mozga ili lig. dentatum, a druga tačka je tethering element. Trakcija, mehanička distorzija i kompresija u aksonima i neuronima dovode do ishemije a ova do hipoksije. Zbog toga dolazi do sniženog metabolizma u mitohondrijama i smanjene produkcije ATP. Aksonska transmisija holinergičnih enzima je takođe poremećena. Rezultat svega ovoga je neurološka disfunkcija, odnosno neurološki deficit. (20, 23)

Tretman okultnog spinalnog disrafizma je hirurški. Postavlja se pitanje: Kada intervenisati? Obzirom da je neurološki deficit progresivan i najčešće ireverzibilan, isti treba sprečiti. Ukoliko se kod novorođenčeta ili odojčeta posumnja da se radi o OSD, neophodno je sprovesti sve dijagnostičke procedure da bi se isti isključio. (17, 18)

Postavljena dijagnoza ove anomalije je istovremeno i indikacija za neurohirurški tretman koji treba izvršiti pravovremeno.

#### Literatura

1. Bannister CM. Suggested goals for intrauterine surgery for the repair of myelomeningoceles. Eur J Pediatr Surg. 2000;10 (Suppl I): 42.
2. Begeer JH, Yierstema GPA, Breukers SME, Mooy JJA, Weeme CA. Tethered cord syndrome; clinical signs and results of operation in 42 patients with spina bifida aperta and occulta. Z.Kinderchir. 1989;44: 5-7.
3. Jimenez DF, Barone CM. Encephaloceles, Meningocele, and Dermal sinuses in Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery, Thieme; New York, 1999:189-206.
4. Reigel DH, Rotenstein D. Spina bifida in: Cheek WR, Marlin AE, McLone DG, Reigel DH, Walker ML. Pediatrics Neurosurgery; Surgery of the Developing Nervous system. W.B.Saunders Company; Philadelphia. 1994: 51-76.
5. Shurtleff DB. 44 years experience with management of myelomeningocele: presidential address, society for research into hydrocephalus and spina bifida. Eur pediatr Surg. 2000; 10 (Suppl I):5-8.
6. French BN. Midline fusion defects and defects of formation in Youmans JR, Neurological Surgery. W.B.Saunders Company; Philadelphia. 1990: 1081-1214.
7. Lichtenstein BW. Spinal dysraphism, Spina bifida and myelodysplasia. Arch.Neurol. 1940;44:792-809.
8. Dias MS., McLone DG. Normal and abnormal early development of the nervous system in: Pediatric Neurosurgery: surgery of the developing nervous system. W.B.Saunders Company, Philadelphia. 2001:31-66.
9. Agrawal A, Sampley S. Spinal dysraphism: A challenge continued to be faced by neurosurgeons in developing countries. Asian J Neurosurg. 2014; 9(2): 68-71.
10. McComb JG. Spinal meningoceles. In :Albright AL, Pollack IF, Adelson PD; Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery. Thieme; New York, 1999: 189-208, 271-289.
11. Park TS. Myelomeningocele. In Albright AL, Pollack IF, Adelson PD; Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery. Thieme; New York. 1999:291-320.
12. Greene NDE, Stanier P, Copp AJ. Genetics of human neural tube defects. Hum Mol Genet. 2009; 18 (2): R113-R129.
13. Bruner JP, Tulipan N, Paschal RL et al. Fetal surgery for meningomyelocele and the incidence for shunt – dependent hydrocephalus. JAMA. 1999;282:1819-1825.
14. Iskandar BJ, Oakes WJ: Occult spinal Dysraphism in : Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery, Thieme; New York. 1999:321-351.
15. Nair N, Sreenivas M, Gupta AK, Kandasamy D, Jana M. Neonatal and infantile spinal sonography: A useful investigation often underutilized. Indian J Radiol Imaging. 2016; 26(4): 493-501.
16. Dhingani DD, Boruah DK, Dutta HK, Gogoi RK. Ultrasonography and magnetic resonance imaging evaluation of pediatric spinal anomalies. J Pediatr Neurosci. 2016; 11(3): 206-212.
17. Joyeux L, Engels AC, Russo FM, Jimenez J, van Mieghem T, de Coppi P et al. Fetoscopic versus Open Repair for Spina Bifida Aperta: A Systematic Review of Outcomes. Fetal Diagn Ther 2016;39:161-171.
18. Radcliff E, Cassell CH, Laditka SB, Thibadeau JK, Correia J, Grosse SD, Kirby RS. Factors associated with the timeliness of postnatal surgical repair of spina bifida. Childs Nerv Syst. 2016; 32(8): 1479-1487.
19. Mishra VV, Nanda S, Aggarwal R, Tanvir. Successful Pregnancy Outcome in an Operated Case of Lipomeningomyocele: A Rare Case. J Clin Diagn Res. 2016; 10 (9): QD04-QD025.
20. Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RB. The tethered spinal cord: its protean manifestations, diagnosis and surgical correction. Child s Brain. 1976;2:145-155.
21. Sattar MT, Bannister CM, Turnull IW. Occult spinal Dysraphism-The common combination of lesions and the



- clinical manifestations in 50 patients. Eur J.Pediatr Surg 1996;6 (Suppl I): 10-14.
22. Netto JMB, Bastos AN, Figueiredo AA, Perez LM. Spinal Dysraphism: A Neurosurgical Review for the Urologist. Rev Urol. 2009; 11(2): 71-81.
23. Riegel DH, McLone DG. Tethered spinal cord. In Cheek WR, Marlin AE, McLone DG, Reigel DH, Walker ML. Pediatrics Neurosurgery; Surgery of the Developing Nervous system. W.B.Saunders Company; Philadelphia. 1994:77– 95.

---

Primljeno/Received: 5.3.2017.

Prihvaćeno/Accepted: 16.3.2017.

---

---

**Correspondance to:**

Mirjana Raičević

Univerzitetska dečja klinika

11000 Beograd

Tiršova 10

Email: neuromira@gmail.com

---

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

**Povrede glave u dečjem uzrastu**  
Head injuries in childhood

**Mirjana Raičević, Milan Mrdak, Maša Radovanović, Dragana Pantić**  
Univerzitetska dečja klinika, Beograd

**Sažetak** Značajan uzrok invaliditeta i smrti u dečjem uzrastu čine povrede glave. Studije pokazuju da prosečna incidenca klinički značajnih povreda glave u dečjem uzrastu iznosi 185 na 100000 dece, pri čemu incidenca opada sa uzrastom. Dečaci se povređuju oko dva puta češće od devojčica. Mehanizam povređivanja je različit. Istraživanja su pokazala da uzrast deteta igra značajnu ulogu u patofiziologiji i ishodu neurotraume kod dece. Kod prenatalnih povreda najčešći uzroci su oni koji dovode do produženog pritiska na glavu u porođajnom kanalu kao što su karlična prezentacija ploda, cefalopelvična disproporcija, produžen porođaj ili korišćenje forcepsa ili vacuum ekstraktora prilikom porođaja. U periodu novorođenčeta i odojčeta pored padova (iz kreveta, stola za prepovijanje, „nosiljke“, kolica, iz naručja...) "abusive head trauma" je značajan je neurotraume. U predškolskom uzrastu padovi čine najčešći mehanizam nastanka povrede glave, dok su padovi i saobraćajne nesreće zajednički uzroci nastanka neurotraume kod dece između 4 i 14 godina. Dominantan uzrok povređivanja glave kod dece starosti 14 do 18 godina je saobraćajni traumatizam. Neurotrauma obuhvata kontuziju glave, komociju mozga i kontuziju mozga. Prelomi lobanje se dele na prelome svoda i prelome baze. Najčešće se radi o prostim, linearnim prelomima koji su u oko 30% asimptomatski. Težina neurotraume je pre svega uslovljena krvarenjem i povredom mozga. Za procenu težine povrede glave najčešće se koristi „Glasgow“, coma scala (GCS). Svrha početne procene stanja povređenog je od izuzetne važnosti. Definisane vrste i težine povrede glave daje smernice za izbor početnih terapija kao i planiranje i koordinaciju drugih dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

**Cljučne reči:** povreda glave, kontuzija, komocija, mozak, krvarenje, prelomi lobanje

**Summary** A significant cause of disability and death in children are head injury. Studies show that the average incidence of clinically significant head injuries in children is 185 per 100,000 children, where the incidence decreases with age. The boys get hurt about two times more often than girls. The mechanism of injury is different. Studies have shown that the age of the child plays an important role in the pathophysiology and outcome of neurotrauma in children. In prenatal injuries most common causes are those that lead to prolonged pressure on the head in the birth canal, such as pelvic presentation of the fetus, cephalopelvic disproportion, prolonged labor or the use of forceps or vacuum extractor during delivery. In the newborn and nursing period next to falls (from the crib, chair for baby, 'carriers' carts, by him ...) "abusive head trauma" is a significant neurotrauma. At preschool age falls were the most common mechanism of injury to the head, while the falls and car accidents common causes of neurotrauma in children between 4 and 14 years. The dominant cause of head injuries in children aged 14 to 18 years old is motor vehicle accidents. Neurotrauma includes a head contusion, brain contusion and brain commotion. Skull fractures are divided into the vault and breaks the base. Usually there is a free, linear fractures, which are about 30% asymptomatic. The severity of neurotrauma is primarily determined by bleeding and brain injury. To assess the severity of head injuries most commonly used "Glasgow" coma scale (GCS). The purpose of the initial assessment of the condition of the injured is critical. Defining the type and severity of head injuries gives guidelines for the selection of initial therapy, as well as the planning and coordination of other diagnostic and therapeutic procedures.

**Key words:** head injury, contusion, commotion, brain, bleeding, fractures skull

Značajan uzrok invaliditeta i smrti u dečjem uzrastu čine povrede glave. (1) Studije pokazuju da prosečna incidenca klinički značajnih povreda glave u dečjem uzrastu iznosi 185 na 100000 dece, pri čemu incidenca opada sa uzrastom. Dečaci se povređuju oko dva puta češće od devojčica. Najčešća učestalost povreda glave je kod dece u uzrastu od 0-4 i 15-19 godina. (2)

Uopšteno govoreći, 85 % povreda mozga u detinjstvu su blage i nisu životno ugrožavajuće. Sa druge strane, više od polovine svih smrti zbog traume u detinjstvu su uzrokovane povredom mozga. (3)

Mehanizam povređivanja je različit. Kod prenatalnih povreda najčešći uzroci su oni koji dovode do produženog pritiska na glavu u porođajnom kanalu kao što su karlična prezentacija ploda, cefalopelvična disproporcija, produžen porođaj ili korišćenje forcepsa ili vacuum ekstraktora prilikom porođaja.

U periodu novorođenčeta i odojčeta pored padova ( iz kreveca, stola za prepovijanje, „nosiljke“, kolica , iz naručja...) "abusive head trauma" je značajan je neurotraume. U predškolskom uzrastu padovi čine najčešći mehanizam nastanka povrede glave, dok su padovi i saobraćajne nesreće zajednički uzroci nastanka neurotraume kod dece između 4 i 14 godina. Dominantan uzrok povređivanja glave kod dece starosti 14 do 18 godina je saobraćajni traumatizam (4). Oko 5% dece sa traumom glave nastale tokom saobraćajnog udesa umire, dok je ukupni mortalitet od neurotraume 29%.

Za razliku od jakih sila koje su glavni uzrok postnatalnih povreda glave, kod prenatalnih povreda najčešći uzroci su oni koji dovode do produženog pritiska na glavu u porođajnom kanalu kao što su karlična prezentacija ploda, cefalopelvična disproporcija, produžen porođaj ili korišćenje forcepsa ili vacuum ekstraktora prilikom porođaja.

Istraživanja su pokazala da uzrast deteta igra značajnu ulogu u patofiziologiji i ishodu neurotraume kod dece. Kod novorođenčeta i odojčeta je velika fontanela najčešće otvorena, suture nisu srasle te je lobanja više rastegljiva i samim tim može se tolerisati i teži cerebralni edem. Značajno je i to da je glava proporcionalno veća u odnosu na telo a stabilnost je više vezana za ligamente nego za koštane strukture. Takođe, malo telo predstavlja veći rizik od direktne povrede mozga tokom saobraćajne nesreće. Za razliku od odraslih, kod dece sa kranio cerebralnom povredom češće nastaje difuzni edem mozga koji dovodi do povećanja intrakranijalnog pritiska (5, 6).

Povrede mozga koje nastaju prilikom traume se mogu biti direktne i indirektno. Direktne povrede nastaju direktnom lezijom moždanog parenhima i mogu i posledično dovode do frakture lobanje, kontuzije mozga , epiduralnog hematoma. Indirektno povrede ne moraju imati nikakve spoljašnje znake traume, ali dovode do nastanka subduralnog hematoma ili difuzne aksonalne lezije.

U odnosu na vrstu i vreme povrede mozga razlikujemo primarna i sekundarna oštećenja. Primarne neurološke povrede podrazumevaju neposredni poremećaj neuronskih, aksonskih, vezivnih struktura i vaskularnih elemenata. Veličina i lokalizacija primarne povrede, uz različite ireverzibilne ćelijske procese koji mogu odmah nastati, su u direktnoj vezi sa mehanizmom povrede. Primarno oštećenje nastaje kao direktna posledica dejstva traume i u suštini je ireverzibilno. Sekundarna povreda može nastati i nakon nekoliko dana nakon dejstva sile kao posledica primarne povrede.

Imajući u vidu sve navedeno, može se zaključiti da je primarna povreda mozga glavna odrednica ishoda povrede glave. Ona izaziva kaskadu kako intracelularnih, tako i ekstracelularnih biohemijskih promena na lokalnom i sistemskom nivou, što sve zajedno rezultira ubrzanjem i uvećanjem inicijalne povrede. Ovi reaktivni procesi predstavljaju početak onoga što se kasnije naziva sekundarna povreda. Za razliku od primarne povrede, sekundarne povrede je moguće predupediti. One mogu

početi u bilo koje vreme posle povrede i dovode do oštećenja ne samo u regiji primarne povrede već i u oblastima prethodno nepovređenih delova mozga. Sekundarne povrede mogu izazvati štetne efekte i u drugim organskim sistemima. Sekundarna oštećenja nastaju kao rezultat poremećaja normalnih fizioloških procesa, kako intrakranijalnih tako i sistemskih. Intrakranijalni poremećaji uključuju mehanizam apoptoze, nekroze i moždani edem. Kada govorimo o sistemskim poremećajima mislimo pre svega na hipoksiju i lošu perfuziju. (7)

Kad govorimo o neurotraumi mislimo na kontuziju glave, komociju mozga i kontuziju mozga. Kao posledica kranio cerebralne povrede može nastati prelom lobanje. Prelomi lobanje se dele na prelome svoda i prelome baze. Prelome svoda delimo na linearne, depresione i kominutivne. Najčešće se radi o prostim, linearnim prelomima koji su u oko 30% asimptomatski, u drugim slučajevima može postojati otok, hematoma ili kranijalni impakt. Najčešća lokalizacija ovih preloma je tanka skvama temporalne i parijetalne kosti. Sama fraktura ima mali značaj. Ono što je značajno je da trauma mozga petostruko povećava rizik od nastanka intrakranijalnog krvarenja. Fraktura je jedini nezavisan značajan faktor rizika u predviđanju nastanka intrakranijalnog hematoma. (8) Depresioni prelomi nastaju fokalnim dejstvom sile i najčešće je prelom parijetalne kosti. Ukoliko imamo ulegnuće kosti više od 5mm često je povređena i dura. Incidenca depresionih preloma lobanje se procenjuje na 20 na 1.000.000 stanovnika SAD godišnje. (9) Ako depresioni prelom nastane kod male dece najčešće je po tipu „ping – pong“ dok se kod starije dece najčešće razvija po tipu preloma „greenstick“. Kod novorođenčeta depresioni prelomi su posledica udarca glave bebe u promontorijum sakralne kosti majke tokom kontrakcije materice (10), kod odojčeta su najčešće posledica zanemarivanja, pada ili zlostavljanja, dok su kod starije dece rezultat pada ili biciklističkih nesreća (11). Oni su najčešće asimptomatski ili može postojati otok ili ulegnuće kalvarije. Ono što je značajno kada govorimo o ovim prelomima je to što otok u početnoj fazi može maskirati kalvarijalnu depresiju. Morbiditet i mortalitet kod ovih fraktura zavisi više od oštećenja struktura mozga nego od veličine depresije kosti. Sa infekcijom, uz perzistentan neurološki deficit i kasnu epilepsiju (definiše se kao kanvulzija koja traje više od jedne nedelje od povrede), moguć je i smrtni ishod. (12, 13) Kominutivni prelomi su najčešće veoma kompleksni i udruženi sa teškim oštećenjima mozga. Prelomi baze lobanje su znatno ređi. Prelom baze lobanje je najčešće otvoreni prelom. Iako se najčešće radi o pukotinastom prelomu zbog blizine sluzokože i moždanih opni dolazi do njihovog cepanja i pravljena komunikacije sa spoljašnjom sredinom, što se ispoljava likvorejom. Simptomi preloma baze lobanje obuhvataju periorbitalne hematome, rinoreju, otoreju, hemotimpanijum, bolove, poremećaj sluha ili disfunkciju n. facijalisa. Kod ovih preloma je važno sprečiti likvoreju i nastanak infekcije. Za procenu težine povrede glave najčešće se koristi Glasgow coma scala. (14)

Ova skala meri:

- I. najbolji očni odgovor (1-4)
- II. najbolji verbalni odgovor (1-5)
- III. najbolji motorni odgovor (1-6)

Ukupan GCS nam daje procenu o težini same povrede: GCS  $\leq 8$  ukazuje na teške povrede; GCS 9-12 na srednje teške povrede, a GCS  $\geq 13$  na male, plitke povrede glave.

Svrha početne procene stanja povređenog je od izuzetne važnosti. Prvovremeno i adekvatno definisanje vrste i težine povrede glave daje smernice za izbor početnih terapija kao i planiranje i koordinaciju drugih dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

Dijagnostika kraniocerebralnih povreda obuhvata anamnezu, fizikalni pregled i radiološku dijagnostiku koja podrazumeva nativne radiografije, kompjuterizovanu tomografiju (CT) i magnetnu rezonancu (MR). Na nativnim radiografijama možemo dijagnostikovati prelome svoda i prelome baze lobanje, prisustvo stranog tela i vazduha u endokranijumu. CT endokranijuma je metoda izbora u dijagnostici kraniocerebralnih povreda. Indikacije za CT su besvesno stanje deteta nakon reanimacije (GCS 8 i manje), poremećeno stanje svesti sa prelomom lobanje ili sa fokalnim neurološkim deficitom, prelom lobanje sa fokalnim neurološkim deficitom, progresivno oštećenje stanja svesti, kada postoje elementi komocionog sindroma kao i mnogi drugi.

MR nije od velike koristi u akutnoj fazi povrede glave.

Od velikog broja dece koja zadobiju povredu glave nije uvek lako izdvojiti onu koja zahtevaju dalju opservaciju ili hospitalizaciju zato što i ponekad i beznačajne povrede glave mogu imati ozbiljne povrede moždanog tkiva. Indikacije za hospitalizaciju su: svako dete kod koga anamnestički postoji podatak o gubitku svesti, intenzivna glavobolja praćena povraćanjem, dete sa frakturom lobanje, dete koja postane ili ostane pospano nakon povrede, velika laceracija poglavine, deca sa metaboličkim poremećajima, deca čije je stanje teško proceniti, značajne udružene povrede, nemogućnost opservacije van bolnice.

Kod lakših povreda glave terapija se svodi na rehidraciju, mirovanje i opservaciju koja se može obaviti u hospitalnim ili kućnim uslovima.

Ono što je najvažnije u tretmanu dece sa teškim povredama glave je da se najpre uspostavi disajni put (intubacija, ventilacija) i normalan krvni pritisak. Bazična terapija kod ove dece podrazumeva blago podignuto uzglavlje kreveta, neutralni položaj glave, sedacija i mišićna relaksacija, održavanje normalnog ili čak blago povišenog intravaskularnog volumena, održavanje normalnog elektrolitnog statusa, glikemije, održavanje telesne temperature normalnom ili blago sniženom. Ukoliko postoji potreba za dodatnim merama u terapiji, odnosno ukoliko do sada navedene terapijske mere nemaju zadovoljavajući efekat u terapiju se uvodi Manitol ili hipertoni rastvor, može se postaviti sistem za spoljašnju drenažu likvora, ili se u cilju snižavanja intrakranijalnog pritiska može koristiti hiperventilacija. Ukoliko ni ove mere ne dovedu do smanjenja intrakranijalnog pritiska mogu se dati barbiturati u

visokim dozama, a u izuzetnim slučajevima pristupa se dekompresivnoj kraniektomiji. (15)

Za procenu ishoda nakon pretrpljene povrede glave koriste se različite skale. Glazgovska skala ishoda je najčešće korišćena. Uz pomoć nje se može predvideti funkcionalni status pacijenta. Glazgov skala ishoda predstavljena je na tabeli 1.

**Tabela 1.** Glazgovska skala ishoda

**Table 1** Glasgow Scale Outcome

Skor	Ishod
1	Potpuni oporavak
2	Blag deficit
3	Ozbiljan deficit
4	Vegetativno stanje
5	Smrt

Više od tri četvrtine svih povreda glave u detinjstvu se svrstavaju u blage, odnosno GCS kod povređene dece je 13-15. Ishod kod ove dece je najčešće potpuni oporavak. Ali, u danima ili nedeljama nakon povrede deca mogu da osećaju određene simptome i znake koji se karakterišu kao *postkomocioni sindrom*. Ti simptomi i znaci mogu biti glavobolja, vrtoglavica, umor, iritabilnost, anksioznost, insomnija, gubitak memorije ili senzitivnost na buku.

Što se tiče smrtnosti zbog povreda glave u detinjstvu, ona je mnogo manja nego kod odraslih. Ukoliko se uzmu u obzir sva deca sa povredom glave smrtnost je manja od 5%- Kod dece koja su imala tešku povredu glave (GCS<8) smrtnost je manja od 20%. Faktori koji doprinose lošem ishodu su povrede nastale pod dejstvom jake sile, a na inicijalnom CT-u izražen otok mozga i pomeranje srednje linije, povišen intrakranijalni pritisak rezistentan na terapiju. Takođe, loš prediktor su naravno i udružene povrede drugih organa i sistema. Povrede glave su glavni uzrok stečenog invaliditeta u detinjstvu. (16) Ishod povreda glave u detinjstvu koje su nastale kao posledica nasilja („abusive head trauma“) je lošiji u odnosu na ishod nenamernih povreda glave (veći je i mortalitet i morbiditet). Smrtnost kod ove dece ide čak do 40%.

### Literatura

1. Traumatic Brain Injury in the United States: Assessing Outcomes in Children. Centers for Disease Control and Prevention, 2006. (Accessed December 30, 2009).
2. Langlois JA, Rutland-Brown W, Thomas KE. The incidence of traumatic brain injury among children in the United States: Differences by race. *J Head Trauma Rehab* 2005;20:223-38.
3. Jea A, LG Thomas. Central Nervous System Injuries. In: Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Caldalone A, Shamberger R, editors. *Coran Pediatric Surgery*. 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 345
4. Keenan HT, et al. Epidemiology and outcomes of pediatric traumatic brain injury. *Dev Neurosci* 2006;28:256-263.

5. Aldrich EF, et al. Diffuse brain swelling in severely head-injured children. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg* 1992;76:450-454.
6. Huh JW, et al. New concepts in treatment of pediatric traumatic brain injury. *Anesthesiol Clin* 2009;27:213-240.
7. Gharahbaghian L, et al. Pediatric Traumatic Brain Injury: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. September 1, 2010.
8. Chan KH, Mann KS, Yue CP et al (1990) The significance of skull fracture in acute traumatic intracranial hematomas in adolescents: A prospective study. *J Neurosurg* 72:189-194.
9. Braakman R (1972) Depressed skull fracture: Data, treatment, and follow-up in 225 consecutive cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 35:395-402.
10. Dupuis O, Silveira R, Dupont C et al (2005) Comparison of "instrument-associated" and "spontaneous" obstetric depressed skull fractures in a cohort of 68 neonates. *Am J Obstet Gynecol* 192:165-170.
11. Lee AC, Ou Y, Fong D (2003) Depressed skull fractures: a pattern of abusive head injury in three older children. *Child Abuse Negl* 27:1323-1329.
12. Al-Haddad SA, Kirolos R (2002) A 5-year study of the outcome of surgically treated depressed skull fractures. *Ann R Coll Surg Engl* 84:196-200.
13. Jennett B, Miller J (1972) Infection after depressed fracture of skull Implications for management of nonmissile injuries. *Neurosurg* 36:333-339.
14. von Wild KR, Hannover, Münster TBI, Study Council (2008) Posttraumatic rehabilitation and one year outcome following acute traumatic brain injury (TBI): data from the well defined population based German Prospective Study 2000-2002. *Acta Neurochir Suppl* 101:55-60.
15. Jea A, LG Thomas. Central Nervous System Injuries. In: Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Caldamone A, Shamberger R, editors. *Coran Pediatric Surgery*. 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 351.
16. Jea A, LG Thomas. Central Nervous System Injuries. In: Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Caldamone A, Shamberger R, editors. *Coran Pediatric Surgery*. 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 353.

---

Primljeno/Received: 5.3.2017.  
Prihvaćeno/Accepted: 17.3.2017.

---

---

**Correspondance to:**

Mirjana Raičević  
Univerzitetska dečja klinika  
11000 Beograd  
Tiršova 10  
Email: neuromira@gmail.com

---

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

**Human Papilloma Viruses Detection in Adolescent Women with Abnormal Cytology in Croatia**

Utvrđivanje humanih papiloma virusa sa sa abnormalnim citološkim nalazom kod adolescentkinja u Hrvatskoj

**Dubravko Lepušić, Sandra Radović-Radovčić, Ante Vuković**

Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Hospital Center „Sestre milosrdnice“, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

**Summary** The association between certain human papillomaviruses (HPV) and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is well documented, but still unknown among Croatian adolescent women. Women between the age of 15 and 20 with cytologically abnormal smears (CIN I-IV) were tested for the presence of HPV. Consensus and specific primers were used in the polymerase chain reaction (PCR) to detect the most common types: 6, 11, 16, 18, 31 and 33. Beside low-risk HPV 6/11 (25.8%) the most frequently observed types were high-risk HPV types 16 (20.2%) and 31 (17.8%). Globally, the HPV positivity rate declines with age. The presence of HPV DNA significantly increased from 35.5 to 61.1% along with the severity of the cervical intraepithelial neoplasia (CIN I-IV). HPV type 6/11 was strongly associated with CIN I (33.8%), HPV type 31 with CIN II (22.9%) and HPV type 16 with CIN III (50%).

**Key words:** Cervical intraepithelial neoplasia, Human papilloma viruses, Adolescents

**Sažetak** Povezanost određenih humanih papiloma virusa (HPV) i cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) dobro je dokumentirana, no još uvijek nije poznata među hrvatskim adolescentkinjama. Žene u dobi od 15 do 20 godina s abnormalnim citomorfološkim brisom (CIN I-IV) testirane su na prisustvo HPV-a. Konsenzus i posebne početnice korišteni su u lančanoj reakciji polimeraze (PCR) za otkrivanje najčešćih tipova: 6, 11, 16, 18, 31 i 33. Osim niskorizičnog HPV-a 6/11 (25,8%), najčešće utvrđeni bili su visokorizični tipovi HPV-a, tip 16 (20,2%) i 31 (17,8%). Uopšteno, stopa pozitivnosti na HPV značajno opada s godinama. Prisutnost HPV DNK znatno se povećala s 35,5 na 61,1% uz ozbiljnost cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN I-IV). HPV tip 6/11 snažno je povezan s CIN I (33,8%), HPV tip 31 s CIN II (22,9%) i HPV tip 16 s CIN III (50%).

**Cljučne reči:** Cervikalna intraepitelna neoplazija, Humani papiloma virusi, Adolescenti

## Introduction

Increasing evidence from both laboratory (1) and epidemiological (2) studies indicate that sexually transmitted HPV infections may be the leading cause of cervical cancer world-wide (3). This study presents the major risk factor in the development of cervical neoplasia into cervical cancer and the presence of HPV infection in the female genital tract. These findings are of particular concern in Croatia where cervical cancer is the third most common form of cancer among women, surpassed only by breast carcinoma and stomach carcinoma.

Approximately 34 HPV types are associated with various lesions in the lower genital tract of women (4,5). They range from histologically benign flat and exophytic condyloma to several stages of cervical intraepithelial neoplasm (CIN), and also include invasive carcinoma (6). The presence of these HPV types is most often first detected by an abnormal Pap smear, however, a normal Pap smear does not prove the absence of HPV infections.

According to the HPV phylogenetic tree (7), the so-called low-risk HPVs, namely types 6, 11, and rarely 42, 43 and 44,

are most commonly associated with benign or condylomatous lesions on the anogenital tract.

On the other hand, the high-risk HPVs, namely types 16 and, to a lesser extent, types 18, 45, 56, 31, 33, 35, 51, 52, 58 (7), are primarily associated with CIN (8). The presence of HPV DNA is confirmed for research purposes through different methods of hybridization, Southern blot hybridization being a gold standard. However, the most reliable and commonly used method of specific DNA detection is the polymerase chain reaction (PCR), which has replaced Southern blot hybridization (9). Through the use of the PCR method, this study investigates the presence of different types of HPV in women with cytological indications of HPV infections and pre-malignant lesions.

## Material and methods

**Population study and data collection.** The patient population was made up of consenting women between the age of 15 to 20 with known abnormal cytological cervixes.

The enrollment procedure consisted of a personal interview and physical examination which included a pelvic examination with specimen collection. Cotton or brush swabs were used to obtain the endocervical samples, and scraping specimens were collected in 5 ml sterile phosphate-buffer saline. All of the participants had previously undergone cytological analysis (Pap smear) prior to being sampled for HPV.

**DNA preparation.** The cervical cell samples were pelleted by low speed centrifugation (3000 g for 10 min), resuspended in 500 µl lysis buffer (10 mM Tris-HCl pH 7.5, 1 mM EDTA pH 7.9, 0.5% SDS), and treated with Rnase (100 mcg/ml) during 1 hour and Proteinase K (100 mcg/ml) overnight at 37°C. DNA was isolated by a phenol extraction followed by one chloroform/isoamyl alcohol (24:1) extraction and ethanol precipitation. The DNA precipitate was then finally resuspended in 50-100 µl tridistilled sterile water. DNA concentration and quality was determined both spectrophotometrically and by agarose gel electrophoresis (10).

**Detection of HPV-DNA.** The cervical DNA was tested for the presence of HPV DNA using the general primer PCR (polymerase chain reaction) based method. The amplification reaction included modified consensus primer pair MY09/MY11 (11) by introducing inosine in the most degenerated sites (12). According to internal control the quality of the target DNA and the absence of PCR inhibition, β-globin-specific primers (13) were used in the multiplex reaction with a HPV consensus-primer-mediated PCR. Type-specific primers for low-risk HPV 6/11 (14), and high-risk HPV 16, 18, 31 and 33 (15) were also used either in the single (HPV18) or multiplex (HPV6/11 with 16, and HPV31 with 33) PCR reactions.

The aforementioned primer pairs were synthesized according to the directions of the manufacturer of the Cyclone Plus DNA synthesiser (MilliGen/Biosearch Division of Millipore). Recombinant plasmid HPV DNA types 6, 11, 16, 18 (kindly provided by Prof H. zur Hausen), 33, 34, 39, 42 (kindly provided by Prof G. Orth) as well as DNA from human cervical carcinoma cell lines containing integrated HPV 16 genome (CaSki, 600 copies per cell; kindly provided by Prof G. Orth) and HPV 18 (HeLa; 20-50 copies per cell) cells were used to evaluate the specificity of the primers. DNA from cell lines without HPV genome (A431; kindly provided by Prof G. Orth) and with no DNA in the PCR reaction was used as negative control.

## Results and discussion

All the cervical specimens were examined by PCR using the consensus primer pairs and the specific primer pair for HPV 6/11, 16, 18, 31 and 33. Specimens with negative β-globin amplification were not taken into consideration for this study. Only 8 DNA samples were β-globin negative, undetectable spectrophotometrically and on 1% agarose gel subjected to electrophoresis. The remaining 379 DNA samples were β-globin positive and HPV positive or negative in the multiplex PCR. After that PCR, all 379 samples were subjected to

HPV specific primer mediated PCR, i.e. with HPV 18 primer pairs alone, HPV 6/11 and 16 primer pairs in a second reaction and HPV 31 and 33 primer pairs in a third reaction. We tested about 20 samples in a multiplex PCR containing all specific HPV (6711, 16, 18, 31 and 33) primers and discovered that such a system was less sensitive than the previously elaborated specific primers directed PCR. Furthermore, several non-specific PCR products were detected (not shown).

Our study consisted of 78 positive and 216 negative samples with both consensus and specific primer mediated PCR. There were also 62 positive samples with only specific primer mediated PCR. Finally, there were 23 positive samples with consensus primers that were negative with specific primer mediated PCR. These samples were classified as being of uncertain HPV risk type. Our findings indicate the necessity of simultaneously performing consensus and specific primer mediated PCR. The PCR method has proven itself to be a convenient, reliable, rapid confirmation technique for the screening and typing of HPV in cervical scrapes, and thus an excellent tool in the prevention of cervical cancer.

The results of HPV detection are summarised in Table 1. Of the 379 specimens, 163 (43.0%) contained one or more HPV types. As previously mentioned, HPV infection (determined by slot-blot hybridization with digoxigenin labelled HPV type 6, 11, 16 and 18 DNA probes) is prevalent among Croatian women and has reached epidemic proportions (17). Cases involving HPV infection have increased from 4.6% in 1990 to 38.2% in 1993 and, according to the findings of this study, the figure has increased and continues to grow.

**Table 1.** Distribution of cervical HPV infections in Croatia according to patient age and cytology

**Tabela 1.** Distribucija cervikalnih HPV infekcija prema uyrastu i citolo[kom nalayu kod adolescentkinja u Hrvatskoj

Patient age	Number of analysed specimens	HPV-positive specimens <sup>a</sup>	Percentage
< 20	41	28	68.3
21-30	208	86	41.3
31-40	63	21	33.3
41-50	48	16	33.3
≥51	19	12	63.1
<b>Cytology</b>			
CIN I	183	65	35.5
CIN II	128	61	47.6
CIN III	50	26	52.0
CIN IV	18	11	61.1
<b>Total</b>	<b>379</b>	<b>163</b>	<b>43.0</b>

<sup>a</sup> In some specimens more than one HPV type were detected. Six specimens showed double, low-risk/high-risk HPV and 8 specimens showed double high-risk/high-risk HPV infections. In two specimens three different low-risk/high-risk HPV types were detected.

The results (Table 2) of this study demonstrate that among Croatian adolescent women there is a high prevalence of conventional HPV types (140/163; 87,5%), as well as a significant distribution of HPV types of uncertain-risk (14,1%). These uncertain-risk HPV types (HPV X) will be further characterised in the near future by restriction fragment length polymorphism of consensus PCR products. Low-risk HPVs (types 6 and 11), moderate-risk HPVs (types 31 and 33) and high-risk HPVs (types 16 and 18) appeared equally in 25.8, 24.5 and 25.8% of the cases, respectively. Multiple infections were found in only 9.8% of the cases. Among moderate and high-risk HPVs, types 16 (20.2%) and 31 (17.8%) were far more common than HPV types 18 (5.5%) and 33 (6.7%). The geographical distribution of different HPV types is well established. Among HPVs associated with high grade CIN and cervical cancer, HPV 16 is the most prevalent in western countries, HPV 18 in Africa and HPV 52 and 58 in Asia (4). Our results show that HPV 16 and HPV 31 seem to be equally distributed among Croatian adolescent women. Additional research is necessary to establish an eventual preferential geographical distribution of HPV 31 in Croatia.

**Table 2.** HPV distribution according to risk type, patient age and cytology

**Tabela 2.** Distribucija HPV prema tipu, uzrastu pacijentkinja i citoloskom nalazu

Patient age	HPV positive specimens	HPV risk type								
		Uncertain	Low	Moderate			High		Multiple	
		X <sup>a</sup>	6/11	31	33	Sum	16	18	Sum	Different types
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
<16	28	3 (10.7)	11 (39.3)	5 (17.8)	2 (7.1)	7 (25.0)	4 (14.3)	2 (7.1)	6 (21.4)	1 (3.6)
16-17	86	12 (13.9)	17 (19.8)	17 (19.8)	6 (7.0)	23 (26.7)	19 (22.1)	3 (3.5)	22 (25.6)	12 (13.9)
17-18	21	2 (9.5)	7 (33.3)	5 (23.8)	1 (4.9)	6 (28.6)	3 (14.4)	1 (4.8)	4 (19.0)	2 (9.5)
18-19	16	4 (25.0)	4 (25.0)	1 (6.2)	2 (12.5)	3 (18.7)	5 (31.2)	0 (0)	5 (31.2)	0 (0)
=20	12	2 (16.7)	3 (25.0)	1 (8.3)	0 (0)	1 (8.3)	2 (16.7)	3 (23.0)	5 (41.7)	1 (8.3)
<b>Cytology</b>										
CIN I	65	12 (18.5)	22 (33.8)	11 (16.9)	2 (3.1)	13 (20.0)	8 (12.3)	1 (1.5)	9 (13.8)	9 (13.8)
CIN II	61	6 (9.8)	15 (24.6)	14 (22.9)	5 (8.2)	19 (31.3)	10 (16.4)	6 (9.8)	16 (26.2)	5 (8.2)
CIN III	26	3 (11.5)	3 (11.5)	3 (11.5)	2 (7.7)	5 (19.2)	13 (50.0)	1 (3.8)	14 (53.8)	3 (11.5)
CIN IV	11	2 (18.2)	2 (18.2)	1 (9.1)	2 (18.2)	3 (27.3)	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (27.3)	1 (9.1)
<b>Tota I</b>	<b>163</b>	<b>23</b> (14.1)	<b>42</b> (25.8)	<b>29</b> (17.8)	<b>11</b> (6.7)	<b>40</b> (24.5)	<b>33</b> (20.2)	<b>9</b> (5.5)	<b>42</b> (25.8)	<b>16</b> (9.8)

<sup>a</sup> X = undetermined HPV type based in positivity of consensus primers directed PCR and negativity of specific primers directed PCR

As previously shown (18, 19), the frequency of HPV infections decreased with patient age (Table 1), with the

exception in our study of women beyond 51 years of age. However, this may be due to a statistical error brought about by the low number (19 cases) of analysed adolescent women who exhibited mostly CIN IV cytology. The same age dependency of HPV detection was previously observed among women with negative cytology (20). This may be explained by acquisition of immunity with age.

Among teenagers (age group < 16), low risk HPVs (types 6 and 11) were the most prevalent, 39.3%, while, moderate-risk HPVs (types 31 and 33) and high-risk HPVs (types 16 and 18) were almost equally prevalent, i.e. 25.0 and 21.4% respectively (Table 2). In the 16 to 17 age group, HPV infections were mostly represented by moderate-risk HPVs (26.7%) and high-risk HPVs (25.6%), but also by low-risk HPVs (19.8%) and uncertain-risk HPVs (13.9%). Surprisingly, coinfection by different HPV risk types is the highest in this age group (13.9%). In the 17 to 18 age group, the prevalence of low-risk HPVs (33.3%) was greater than moderate-risk HPVs (28.6%) and high-risk HPVs (19.0%). In the 19-20 age group, high-risk HPVs were most common (31.2%) while the presence of low-risk HPVs (25.0%) and moderate-risk HPVs (18.7%) was less frequent. In this age group there was no coinfection, but the group did claim the highest prevalence (25.0%) of uncertain-risk HPV types as compared to the other age groups. This may be explained by a more complicated infection by this HPV type, as compared to the conventional types (6/11, 16, 18, 31 and 33). HPV 6/11 is the most easily spread, as indicated by the highest prevalence of HPV 6/11 primo-infection among teenagers. Among women over 20 years of age, high-risk HPV types (41.7%) were the most common, followed by low-risk HPV types (25.0%), uncertain-risk HPV types (16.7%) and moderate-risk HPV types (8.3%). This is an unexpectedly high prevalence of HPVs, but as we have already mentioned this could be due to the low number (19 cases) of analysed women who exhibited mostly high grade cervical neoplasia.

The presence of different HPV types significantly (the Pearson Chi-square test value being  $X^2 = 8.11$ ,  $p \leq 0.043$ ) increased from 35.5 to 61.1% along with the severity of cervical intraepithelial neoplasia (from CIN I to IV) (Table 1). This common result is not surprising, and reflects data found in previous reports (7, 21). Therefore, high-risk HPV type 16 is increasing from CIN I to III, other HPV types 18, 31 and 33 are increasing only from CIN I to II, while low-risk HPV types 6 and 11 are decreasing from CIN I to III (Table 2). Uncertain-risk HPV types were not consistent with the cytologic findings, which suggests that they represent different risk HPV types that have not yet been determined. HPV types 6/11 were strongly associated with CIN I (33.8%) and CIN II (24.6%), HPV type 31 also with CIN II (22.9%), and HPV type 16 with CIN III (50%) (Table 2). According to a previous report, the progression to high-grade CIN is strongly associated with high- and moderate-risk HPV types while no or a few progression is associated with the presence of low-risk HPV types or the absence of HPV (22), which further stresses the importance of HPV DNA typing.



Multiple infections were found in 16 cases, mostly among women between 16 to 17 years of age with CIN I. This finding is most probably due to greater sexual activity with different partners at that age, whereby HPV infection can be easily spread.

### Conclusion

The results of this study indicate a high prevalence of conventional high-risk HPV types among Croatian women, in addition to a significant distribution of HPV types of still uncertain risk. High-risk HPV types 16 and 31 were the most common types were found in the cases studied. There was also a correlation between the distribution of HPV infections and the severity of cervical intraepithelial neoplasia, i.e. the frequency of low-risk and uncertain-risk HPVs decreased while the frequency high-risk HPVs (especially HPV 16) increased. The youngest women (< 16), exhibited the highest rate of HPV infections, and are thereby exposed to oncogenic viruses very early in life. HPV infection with high-risk HPV types is the major risk factor for cervical neoplasia, nevertheless, infection with multiple types of HPV or with an HPV other than the conventional high-risk types may also increase the risk of developing high-grade cervical neoplasia.

### References

- Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, et al. Chapter 6: Epidemiology and Transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24 (suppl 3): S52-S61.
- Rousseau MC, Pereira JS, Prado JC, et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *J Infect Dis* 2001; 184: 1508-1517.
- Bosch FX, de SanJose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 3-13.
- Chesson HW, Blandford JM, Gift TL, et al. The estimated direct medical cost of sexuality transmitted diseases among American Youth, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004; 36: 11-19.
- Koshiol JE, Laurent SA, Pimenta JM. Rate and predictors of new genital warts claims and genital warts-related healthcare utilization among privately insured patients in the United States. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 748-752.
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent human Papillomavirus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56(RR-2): 1-24.
- Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: Randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c3493.
- Garland SM, Skinner SR, Brotherton JM. Adolescent and young adult HPV vaccination in Australia: Achievements and challenges. *Prev Med* 2011; 53(suppl 1):S29-S35.
- Read TRH, Hocking JS, Chen MY, et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 544-547.
- Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine in all HPV-associated genital diseases in young Women. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:325-339.
- Manos MM, Ting Y, Wright DK, et al. The use of polymerase chain Reaction amplification for the detection of genital human Papillomaviruses. In: Furth M, Greaves M (eds), *Molecular diagnostics of Human cancer: Cancer cells*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory, 1989: 209-214.
- Novelli G, Gennarelli M, de Santis, et al. Inosinecontaining primers in human papillomavirus detection by polymerase chain reaction. *Biomed Pharmacother* 1992; 46: 167-169.
- Bell DA, Taylor JA, Paulson DF, et al. Genetic risk and carcinogen exposure: A common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increase susceptibility to bladder cancer. *J Nat Cancer Inst* 1993; 85: 1159-1164.
- van den Brule AJC, Meijer CLJ, Bakels V, et al. Rapid detection of human Papillomavirus in cervical scrapes by combined general primer-mediated and typespecific polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2739-2743.
- Poulsen S. The Danish HPV programme: A success story-vaccination by general practitioners. Presented at: The Eurogin 2011 International Congress (abstract SS4-11); 2011, Lisbon.
- Oliphant J, Perkins N. Impact of the human papillomavirus (HPV) vaccine on genital wart diagnoses at Auckland Sexual Health Services. *N Z Med J* 2011; 124: 51-58.
- Grce M, Magdić L, Kocijan I, Pavelić K. Increase of genital human papillomavirus infection among men and women in Croatia. *Anticancer Res* 1996; 16: 1039-1042.
- Hu D, Goldie S. The economic burden of noncervical human papilloma- virus disease in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 500- 507.
- Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: Randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c3493.
- Roggendorf H. Erste Erfahrungen zur Akzeptanz der HPV-Impfung Durchimpfungsrate eines Jahrgangs in einer Großstadt 1 Jahr nach Impfpfhlung durch die STIKO. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2009; 10: 982-985.
- Kester LM, Zimet GD, Fortenberry JD, et al. A national study of HPV vaccination of adolescent girls: Rates, predictors, and reasons for non vaccination. *Matern Child Health J* 2012. Published online ahead of print June 23, 2012. PMID: 22729660.
- Moscicki AB, Ellenberg JH, Vermund SH, et al. Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls: Impact of infection with human immunodeficiency virus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 127-134.
- Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, et al. Smoking and human papilloma virus infection: Pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 536- 546.

24. Satterwhite CL, Torrone E, Meites EF et al. Sexually transmitted infections among US women and men: Prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis* 2013; 40: 187-193.
25. Tilson EC, Sanchez V, Ford CL, et al. Barriers to asymptomatic screening and other STD services for adolescents and young adults: focus group discussions. *Bmc Public Health* 2004; 4:21.
26. Centers for Disease Control, Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. *Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59 (RR-12): 1-110.

---

**Correspondance to:**

Prof Dubravko Lepušić  
Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Hospital Center  
„Sestre milosrdnice“  
University of Zagreb, Zagreb, Croatia  
e-mail. dlepusic9@gmail.com

---

---

Primljeno/Received: 7.2.2017.  
Prihvaćeno/Accepted: 20.2.2017.

---

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

**Koncept sačuvanja funkcije slezine u prevenciji postsplenektomične sepse**

The concept of spleen function preservation in prevention of postsplenectomy sepsis

**Jokić Radoica<sup>1,2</sup>, Antić Jelena<sup>1,2</sup>, Bukarica Svetlana<sup>1,2</sup>, Fratrić Ivana<sup>1,2</sup>.**

<sup>1</sup>Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Klinika za dečju hirurgiju,

<sup>2</sup> Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

**Sadržaj** **Uvod:** Slezina je krvni organ čija ruptura može da izazove ozbiljno unutrašnje krvarenje koje ugrožava život. Hirurgija slezine se u dugom vremenskom periodu praktično svodila na splenektomiju. Postsplenektomična sepsa je najozbiljnija komplikacija splenektomije.  
**Cilj rada:** Prikaz analize i primene novih dijagnostičko-terapijskih principa sačuvanja funkcije slezine u dečjem uzrastu radi prevencije nastanka postsplenektomične sepse.  
**Metode rada:** U radu su analizirani pacijenti sa povredom slezine, koji su lečeni na Klinici za dečju hirurgiju u Novom Sadu, u periodu od 1990-2002. godine, a praćeni sve do kraja 2016. godine. Kontrolna grupa od 32 pacijenta je formirana retrospektivnom, a ispitivana grupa od 39 pacijenata prospektivnom studijom. Izdvojeni su ključni kriterijumi za donošenje odluke o izboru terapijskog tretmana i predložen je algoritam postupanja kod povreda slezine. Dat je prikaz novih minimalno invazivnih operacija.  
**Rezultati:** U kontrolnoj grupi neoperativni tretman je primenjen kod 7 pacijenata, operativna prezervacija slezine kod 11, a splenektomija kod 14 pacijenata. U ispitivanoj grupi neoperativni terapijski tretman je primenjen kod 28 pacijenata, operativna prezervacija slezine kod 8, a splenektomija samo kod 3 pacijenta. Postignuto je sačuvanje organa u 92,18% slučajeva. Neoperativni terapijski tretman je primenjen kod 71,79% pacijenata ispitivane grupe, a u kontrolnoj grupi kod 21,88% pacijenata.  
**Zaključak:** Primenom novog koncepta sačuvanja funkcije slezine, kod najvećeg broja povreda slezine realno je moguća primena neoperativnog tretmana ili operativnih metoda prezervacije funkcije slezine. Uvođenjem minimalno invazivne hirurgije otvoreno je novo poglavlje u okviru hirurških metoda. Imajući u vidu doživotan rizik od nastanka fatalnih postsplenektomičnih infekcija, nužno se nameće potreba prevazilaženja splenektomije kao dominantne procedure u zbrinjavanju povreda slezine.

**Ključne reči:** postsplenektomična sepsa, neoperativni tretman, minimalno invazivna hirurgija, deca

**Summary** **Introduction:** The spleen is a blood organ whose rupture can cause serious life-threatening bleeding. For a long time period surgery of the spleen was practically reduced to the splenectomy. Postsplenectomy sepsis is the most serious complication of splenectomy.  
**Objective:** The goal is to present and analyse practical use of new concept in children, the preservation of the spleen function, in order to prevent the occurrence of postsplenectomy sepsis.  
**Methods:** We analyzed 71 patients with splenic trauma who were treated at the Clinic of Pediatric Surgery in Novi Sad during the period of 1990-2002, and then followed up till the end of 2016. A control group of 32 patients was formed as retrospective, and a study group of 39 patients as prospective study. Separated key criteria for the therapeutic decision and treatment algorithm for the splenic trauma were proposed. In this paper, the new minimally invasive surgery was presented as well.  
**Results:** Non-operative treatment in the control group was applied in 7 patients, operative preservation of the spleen in 11, and splenectomy in 14 patients. In the study group, non-operative treatment was applied in 28 patients, operative spleen preservation in 8, and splenectomy only in 3 patients. Non-operative treatment was administered to 71.79% of patients in the study group and to 21.88% of patients of the control group. The new concept of preserving the spleen's function has enabled in saving the organ in 92,18% of cases.  
**Conclusion:** The priority in preserving the function of the spleen is possible by applying nonoperative treatments and/or operative preservation of the spleen. The introduction of minimally invasive surgery opened a new field within the surgical methods. Bearing in mind that the risk of fatal postsplenectomy sepsis is lifelong, it is necessary to overcome splenectomy as the dominant procedure in the management of splenic injuries.

**Key words:** postsplenectomy sepsis, nonoperative treatment, minimal invasive surgery, children;

## Uvod

Slezina kao krvni organ ima brojne uloge u funkcionisanju organizma, među kojima se ipak izdvaja imunološka uloga. U najnovijim studijama veoma je upitna i uloga slezine u odbrani organizma od malignih oboljenja. Među drugim funkcijama slezine najčešće se navode mehanička filtracija ćelija i patoloških partikula iz krvi. Zatim, funkcija rezervoara, uloga u hemostazi i hematopoezi, kao i niz drugih funkcija zbog kojih se smatra da uklanjanjem slezine organizam veoma trpi. Iako jetra i drugi organi preuzimaju funkciju slezine, ipak je ova zamena nedostatna (1, 2).

U dugom istorijskom periodu, stvarni značaj funkcija slezine je bio osporavan, a hirurgija slezine se praktično svodila na splenektomiju. Međutim, radom King-a i Schumacker-a, u kom je dat neoboriv dokaz o nastanku postsplenektomične sepse kod pacijenata dečjeg uzrasta, promenjen je uvreženi stav (3). U modernoj hirurgiji slezine primarno se čine pokušaji sačuvanja funkcije slezine, prvenstveno primenom neoperativnog načina lečenja i/ili prezervacionih operativnih procedura (2, 4). Savremeni trenutak hirurgije karakteriše i uvođenje minimalno invazivne hirurgije u svaki segment rada hirurga. Kada je u pitanju hirurgija slezine u dečjem uzrastu, ovaj pristup ima još veći značaj i već se smatra zlatnim standardom (5).

U dečjem uzrastu slezina je manje anatomske zaštice i upravo ta činjenica, uz karakterističnu građu i nesrazmerno veću masu slezine, objašnjava veću učestalost njenog povređivanja u odnosu na adultni uzrast. Traumatske povrede slezine karakterišu i posebna stanja: odloženo krvarenje (period između traume i naknadnog krvarenja od nekoliko sati, dana, pa čak i nedelja), odnosno okultno krvarenje slezine (pojava ruptуре slezine i nakon manje traume uz minimalne subjektivne tegobe pacijenta) (2, 4).

U okviru standardnih postupaka za pravovremenu dijagnozu ruptуре slezine izdvajaju se karakteristični anamnestički podaci i kliničke manifestacije. Od sistemskih znakova akutne hemoragije izdvajaju se tahikardija, hipotenzija, oligurija i posebno izraženo bledilo kože i vidljivih sluznica. Zatim, znaci i simptomi lokalne i/ili difuzne peritonealne iritacije. Međutim, važno je istaći da nekad čak i veća količina slobodne krvi u trbuhu ne dovodi do pojave simptoma, jer krv ne mora iritirati peritoneum (2, 6). Usled velikog potencijala kompenzacije, prvi laboratorijski nalazi često nisu od veće pomoći. Ipak, na povredu slezine mogu ukazati pad vrednosti crvene krvne loze, hemoglobina i hematokrita (7). Mnoge intra-abdominalne povrede se ne mogu uočiti standardnim kliničkim pregledom. Pored toga, pacijenti mogu biti zbunjeni i uplašeni, što je posebno karakteristično za dečji uzrast. Svrha primene ultrazvuka u traumi je u mogućnosti brzog prepoznavanja slobodne krvi. Primena ultrazvuka je započeta u Nemačkoj i Japanu sedamdesetih godina prošlog veka, a nastavljena potom u Americi, gde je postala sastavni deo standardnog protokola pružanja prve pomoći. Akronim FAST, predstavlja fokusiranu primenu ultrazvuka u traumi. Izvodi se neposredno nakon mera reanimacije i predstavlja najoptimalniji način neinvazivnog dijagnostikovanja intraabdominalnih povreda sa krvarenjem. Posebno je

značajna mogućnost izvođenja ultrasonografskog pregleda skoro u svim situacijama i na različitim lokacijama, pružajući vitalnu informaciju bez vremenskog kašnjenja tipičnog za radiografiju i kompjuterizovanu tomografiju, koji takođe imaju svoj dijagnostički značaj kod traume abdomena, (8, 9, 10).

U kliničkoj praksi i dalje je najčešće u upotrebi klasifikacija povreda slezine od strane Američkog udruženja hirurga (*American Association for the Surgery of Trauma-AAST*) iz 1994. godine. Bazirana je na autopsijskim i operativnim nalazima, odnosno na radiološkim studijama. Povrede gradus 1 obuhvataju povrede slezine gde subkapsularni hematoma zahvata manje od 10% površine organa ili ukoliko je laceracija kapsule dubine do 1 cm. Gradus 2 obuhvata subkapsularni hematoma koji zahvata 10-50% površine, intraparenhimski hematoma dijametra do 5 cm ili laceraciju parenhima od 1-3 cm. Gradus 3 su povrede gde subkapsularni hematoma zahvata više od 50% površine sa tendencijom širenja, intraparenhimski hematoma preko 5 cm i uz širenje, laceracija preko 3 cm i pucanje subkapsularnog ili intraparenhimatoznog hematoma. Gradus 4 karakteriše zahvaćenost segmentalnih ili hilarnih krvnih sudova sa devaskularizacijom više od četvrtine slezine. Gradus 5 obuhvata hilarnu devaskularizaciju slezine ili razmrskanu slezinu (11). (Slika 1.)

**Slika 1.** Ruptura slezine  
**Figure 1.** Spleen rupture



Mogućnost nastanka fatalne sepse kod splenektomiranih pacijenata predstavljala je najvažniju pokretačku snagu za značajne doktrinarne promene u hirurgiji slezine. Postsplenektomična sepsa ili popularno OPSI (*Overwhelming Post-Splenectomy Infection*) sindrom, predstavlja ozbiljnu bolest koja može napredovati u kratkom vremenskom razdoblju, od blagih simptoma sličnih gripi do fulminantne sepse. Rizik od OPSI sindroma je 0,23-0,42% na godišnjem nivou, uz doživotni rizik od 5%. Iako relativno retko stanje, ima izuzetno visoku stopu smrtnosti. Pacijenti kojima nedostaje funkcija slezine su pod povećanim rizikom od nastanka infekcije i smrti uzrokovane inkapsuliranim bakterijama i drugim opasnim patogenima. Moderan tretman, uz primenu savremenih antibiotika i mera intenzivnog lečenja, smanjio je skoro apsolutnu smrtnost na 40-70%. Posebne mere za sprečavanje nastanka postsplenektomične sepse obuhvataju vakcinaciju i profilaktičku primenu antibiotika. Pacijenti kojima nedostaje

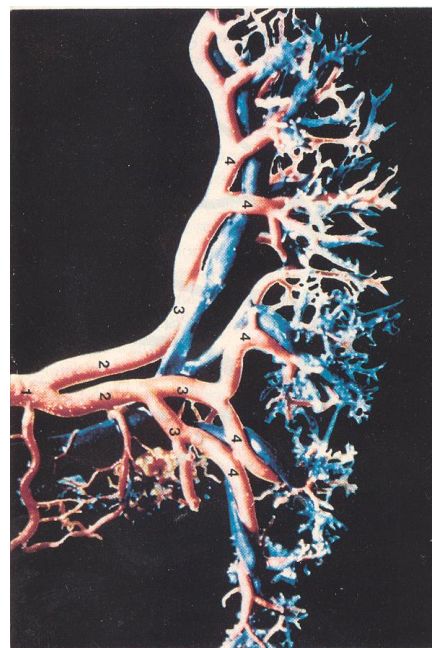
slezina obavezno zahtevaju primenu imunizacije protiv specifičnih patogena (*Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Neisseria meningitidis*, *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella pneumoniae*). Ipak, najčešće je u upotrebi tripla vakcina protiv *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Neisseria meningitidis*. Ukoliko se radi o planiranoj splenektomiji, imunizacija se sprovodi 14 dana pre operacije. Kada je u pitanju antibiotska terapija, za antipneumokokno dejstvo se predlaže upotreba ceftriaksona (ili cefotaksima) ili penicilina. Ukoliko postoji podatak o alergiji na navedene lekove, korisna je i upotreba vankomicina. Ukoliko je verovatno da se radi o H. influence ili N. meningitidis takođe se sugeriše primena ceftriaksona (ili cefotaksima). Ukoliko postoji alergija, onda se koriste aztreonam, ciprofloksacin ili levofloksacin. Kada postoji sumnja da se radi o meningitisu, onda se pored ceftriaksona ili cefotaksima u infuziju dodaje i vankomicin. U literaturi se spominju i kombinacija rifampina i vankomicina, odnosno primena hloramfenikola. Sačuvanje slezine i njene funkcije, posebno kod pacijenata dečjeg uzrasta, predstavlja novopostavljeni cilj terapijskog tretmana (2, 12).

Sačuvanje funkcije slezine se može postići primenom neoperativnog terapijskog tretmana ili primenom operativnih prezervacionih tehnika (2, 13). Neposredni povod za primenu neoperativnog terapijskog tretmana bila su zapažanja spontanog zaustavljanja krvarenja kod mnogih operativno lečenih ruptura slezine (2). Prvu kliničku primenu ovog metoda su uradili dečji hirurzi iz Toronta (13). Preovladava stav da su za primenu neoperativnog tretmana povreda slezine osnovne indikacije prvenstveno povrede gradusa 1, 2 i eventualno 3. Pri tome se posebno naglašava važnost spontane ili arteficialno postignute hemodinamske stabilnosti pacijenta. Zato se ovaj način lečenja sprovodi samo ukoliko količina krvi koja se nadoknađuje transfuzijom ne prelazi polovinu ukupnog volumena krvi pacijenta, odnosno 40 ml/kg telesne težine. Tokom terapijskog tretmana, kontinuirano se sprovode kontrolni klinički i ultrasonografski pregledi, uz intenzivni monitoring osnovnih vitalnih i hematoloških parametara. Zato se preporučuje da se opservacija pacijenta sa rupturom slezine ultimativno obavlja u jedinici intenzivne terapije (4). Smatra se da se primenom neoperativnog terapijskog tretmana postiže sačuvanje svih funkcija slezine. Ovaj način lečenja je moguće sprovesti kod 70-90 % povredjenih pacijenata, uz uspešnost lečenja od 90% (13, 14).

U prezervacionoj hirurgiji slezine korišćena su razna hemostatska sredstva, koja obično sadrže smešu fibrinogena, trombina i kolagena. Najčešće se primenjuje fibrinsko lepilo u kombinaciji sa drugim hirurškim tehnikama prezervacije slezine (1, 2, 4, 7). U okviru koagulacionih tehnika primenjivani su infracrveni kontakt-koagulator i termokoagulator, a najbolji rezultati su postignuti primenom laser koagulacije i upotrebom ultrazvučnog noža (15). Podvezivanje splenične arterije je u dugom periodu bila vrlo korišćena tehnika prezervacije slezine, a danas se sprovodi veoma retko zbog krajnje loših rezultata (16). Sutura ili ušivanje slezine korišćenjem takozvanih madrac-šavova, primenjuje se kod dubljih parenhimskih lezija. Međutim,

mogućnost neadekvatne hemostaze, nastanak odložene ruptore slezine, razvoj post-traumatskih cisti i abdominalne splenoze predstavljaju glavne nedostatke ovog terapijskog metoda (1, 2). Primena apsorptivnih mrežica je zasnovana na takozvanoj parenhimskoj kompresiji (Delany, 1982.godine), čime se u velikoj meri eliminišu navedene komplikacije izolovane splenorafije (16, 17). Dugo je bilo smatrano da se autotransplantacijom slezine može sačuvati funkcija slezine. Opisane su brojne tehnike i mesta za reimplantaciju tkiva povredene slezine (mišići, retroperitoneum, veliki omentum i drugo). Međutim, rezultati autotransplantacije su ukazali na nedovoljnu imunološku zaštitu, prvenstveno protiv hematogenih bakterija (2). Ekstenzivne ruptore slezine, sa jasnom devaskularizacijom segmenata, mogu se zbrinuti i izvođenjem parcijalne resekcije. Parcijalna splenektomija predstavlja očuvanje zdravog dela slezine na magistralnim ili alternativnim krvnim sudovima. Anatomska osnova za primenu ovog metoda je segmentalna vaskularizacija slezine, a osnovna prednost ove metode je pouzdano očuvanje funkcije slezine (18). (Slika 2.)

**Slika 2.** Segmentna vaskularizacija slezine  
**Figure 2.** Segmental spleen vascularization



Minimalno invazivna hirurgija predstavlja hirurški princip minimalne traume po pacijenta uz optimalni terapijski rezultat. Laparoskopna splenektomija i laparoskopna parcijalna splenektomija predstavljaju standardne hirurške procedure i u dečjem uzrastu. Ideja prevencije postsplenektomične sepse uz poštovanje zlatnog pravila da trećina tkiva slezine omogućuje njenu potpunu funkciju, dovela je do kliničke upotrebe kako laparoskopne parcijalne splenektomije tako i korišćenja magistralne i alternativne vaskularizacije slezine u cilju očuvanja njene funkcije (2, 5).

## Cilj

Cilj rada je prikaz analize i primene novih dijagnostičko-terapijskih principa sačuvanja funkcije slezine u dečjem uzrastu radi prevencije nastanka post-splenektomične sepse.

## Materijal i metode

Studija obuhvata 71 pacijenta sa povredom slezine, koji su lečeni na Klinici za dečju hirurgiju u Novom Sadu, u periodu od 1990-2002. godine. Kontrolna grupa od 32 pacijenta je formirana retrospektivnom, a ispitivana grupa od 39 pacijenata prospektivnom analizom. Izdvojeni su ključni kriterijumi za donošenje odluke o izboru terapijskog tretmana i predložen je algoritam postupanja kod povreda slezine.

Prema vremenu prikupljanja, formirane su kategorije preoperativnih, intra- i postoperativnih elemenata novog dijagnostičko-terapijskog koncepta. U okviru preoperativnih elemenata standardni klinički pregled je dopunjavan merenjem osnovnih vitalnih i hematološki parametara. Među vitalnim parametrima, izdvojeni su krvni pritisak (TA) i srčana frekvencija (HR), a od hematoloških su praćeni broj leukocita (Le), eritrocita (Er), koncentracija hemoglobina (Hb) i vrednosti hematokrita (Hct). U ovu grupu svrstani su i bodovni sistemi za procenu težine povreda, kao što su trauma skor (TS), skor težine povreda (ISS) i takozvani TRISS skor (TS+ISS). U dijagnostikovanju povreda, primenjivane su i neinvazivne morfološke dijagnostičke metode, pre svega ultrasonografija i kompjuterizovana tomografija. Na osnovu analize preoperativnih elemenata dijagnostičko-terapijskog koncepta, donošena je definitivna odluka o primeni neoperativnog ili operativnog načina lečenja.

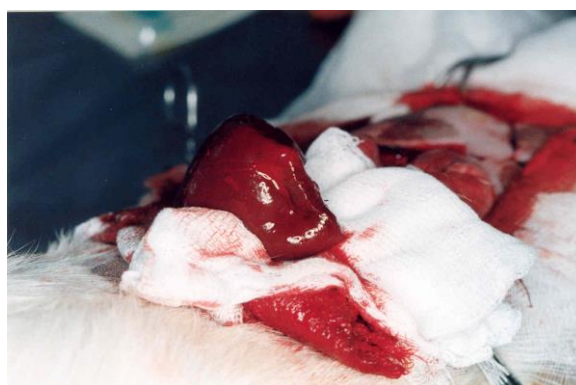
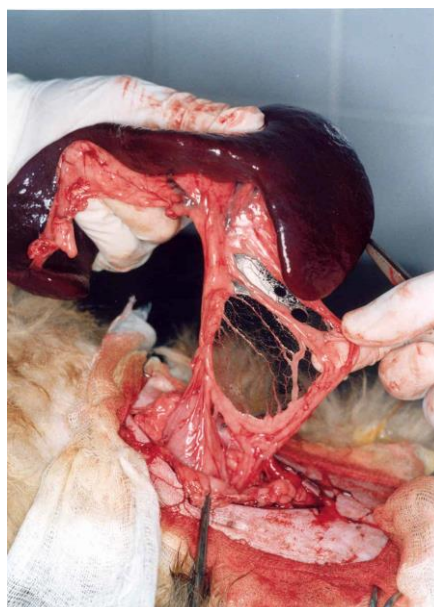
Među operativnim elementima dijagnostičko-terapijskog koncepta, praćeni su sledeći parametri: vreme od prijema do operativnog zahvata, operativna klasifikacija povreda slezine (*Splenic injury scale*), količina slobodne krvi u trbušnoj duplji, udružene abdominalne povrede, vrednost pomoćnih vaskularnih slivova slezine (*aa. gastricae breves i a. gastroepiploicae sinistrae*), postojanje, broj i lokalizacija akcesornih slezina. Nakon analize operativnih elemenata, sledila je odluka o vrsti operativnog zahvata. Posebno su razmatrani razlozi za donošenje odluke o splenektomiji ili prezervirajućoj proceduri (sutura, parcijalna resekcija i drugo).

U postoperativne elemente dijagnostičko-terapijskog koncepta svrstani su kontrolni klinički pregledi, laboratorijske kontrole (kompletna krvna slika-KKS), analiza krvnih razmaza (*Howell-Jolly-eva* telašca), kontrolne ultrasonografije (US), kao i selektivno kontrolisanje parametara imunološkog odgovora (imunoglobulini) i posebno praćenje pojave septičkih stanja.

Kako bi se pronašli pouzdani kriterijumi za donošenje pravovremene odluke o primeni odgovarajućeg terapijskog tretmana kod povreda slezine, vršena je analiza elemenata dijagnostičko-terapijskog koncepta, poređenjem

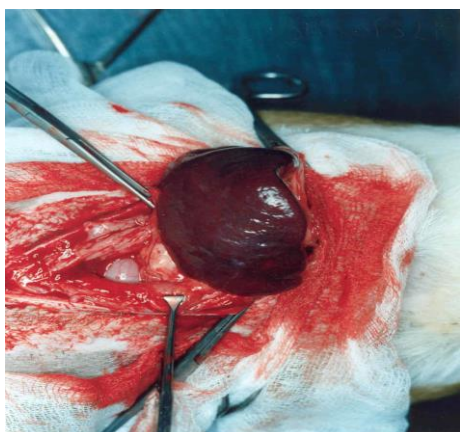
posmatranih grupa i formiranih terapijskih podgrupa. Prilikom poređenja svakog od parametara, prethodno je proveravana statistička povezanost analiziranih podgrupa i grupa, a tek onda signifikatnost razlike u intenzitetu posmatrane pojave. Rad na studiji izdvojio je ključnu dilemu o potrebi operativnog lečenja, zbog čega je izvršena homogenizacija operativno lečenih pacijenata. Na taj način formirane su terapijske podgrupe: neoperativno i operativno tretiranih pacijenata. Navedeni elementi dijagnostičko-terapijskog koncepta su dodatno analizirani poređenjem novoformiranih terapijskih podgrupa.

Sastavni deo ispitivanja je bila i eksperimentalna studija, koja se sastojala u proveru sačuvanja najmanje trećine tkiva slezine na kratkim gastričnim krvnim sudovima, kad je u pitanju gornji pol, odnosno na arteriji gastroepiploici sinistri, kad je cilj sačuvanje donjeg pola slezine. (Slike 3. i 4.)



**Slika 3.** Parcijalna splenektomija-gornji pol (eksperimentalni rad)

**Figure 3.** Partial splenectomy - upper part (experimental work)



**Slika 4.** Parcijalna splenektomija-donji pol (eksperimentalni rad)

**Figure 4.** Partial splenectomy – lower part (experimental work)

### Rezultati

U kontrolnoj grupi, u periodu od 1990-1996. godine, analizirano je 32 dece. Neoperativni tretman je primenjen kod 7 pacijenata, operativna prezervacija slezine kod 11, a splenektomija kod 14 pacijenata. U ispitivanoj grupi, u periodu od 1997-2002. godine, analizirano je 39 dece, a primenjen je novi koncept sačuvanja funkcije slezine. Neoperativni terapijski tretman je primenjen kod 28 pacijenata, operativna prezervacija slezine kod 8 (splenorafija 3, parcijalna splenektomija 2, splenorafija + ligatura a. lienalis 1, eksploracija 2), a splenektomija samo kod 3 pacijenta. Primenom koncepta sačuvanja funkcije slezine zabeležen je signifikantan porast primene neoperativnog načina lečenja (71,79% vs 21,88%). Takođe, rezultati studije ukazuju da je nakon primene novog koncepta ukupna salvaža slezine porasla sa 56,26% na 92,30%.

Prilikom donošenju odluke o vrsti terapijskog tretmana posebno su izdvojeni sledeći preoperativni kriterijumi:

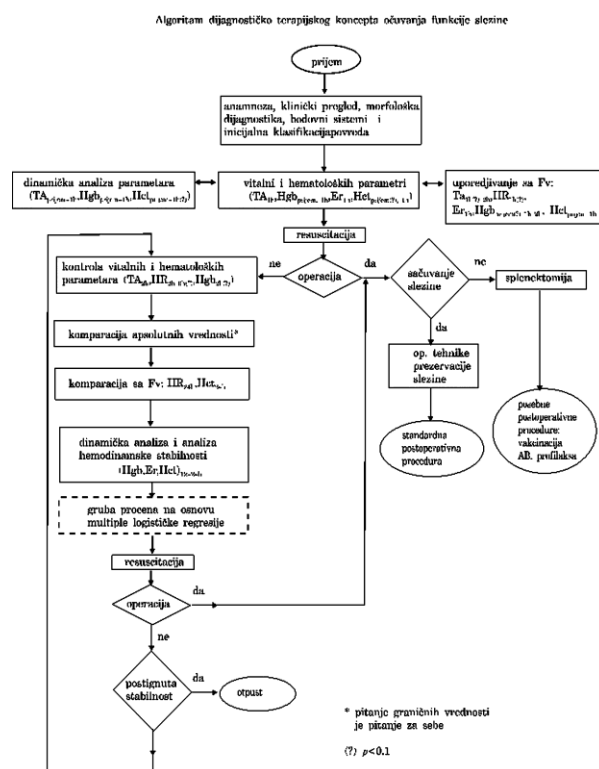
- vreme od povredivanja do prijema u bolnicu,
- krvni pritisak (TA) u prvom i drugom satu,
- srčana frekvencija (HR) u drugom satu,
- vrednosti hemoglobina na prijemu, nakon prvog i drugog sata,
- vrednosti eritrocita i hematokrita u prvom satu,
- preoperativna klasifikacija povreda slezine,
- bodovni sistemi za procenu povreda i
- vrednosti nadoknade cirkulatornog volumena.

Među operativnim elementima dijagnostičko-terapijskog koncepta na osnovu rezultata studije izdvaja se operativna klasifikacija povreda slezine. U ispitivanju je korišćena klasifikacija Američkog udruženja za hiruriju povreda-AAST (*Splenic injury scale*). Količina slobodne krvi u trbušnoj duplji

takođe predstavlja pouzdan intraoperativni kriterijum prilikom donošenja odluke o operativnoj prezervaciji slezine. Nakon završetka terapijskog postupka neophodne su kliničke kontrole, morfološko-dijagnostičke kontrole (UZ) i kontrole imunološkog odgovora organizma. U periodu do kraja 2016. godine na našem materijalu nisu zabeležene pojave OPSI sindroma.

U eksperimentalnoj studiji korišćene su psi bastardi kao eksperimentalne životinje. Svim životinjama je preoperativno uzeta krv za hematološke analize (Le, Er, Hgb, Hct, Tr i razmaz periferne krvi) i proveru imunološke funkcije slezine (imunoglobulini i opsonizacija). Rađene su parcijalne resekcije slezine uz sačuvanje gornjeg pola na kratkim gastričnim sudovima, a kod prezervacije donjeg pola slezine korišćena je leva gastroepiploična arterija. Rezultati eksperimentalne studije ukazuju da je realno moguće sačuvanje najmanje trećine tkiva slezine na kratkim gastričnim krvnim sudovima, kad je u pitanju gornji pol, odnosno na arteriji gastroepiploici sinistri kad je cilj sačuvanje donjeg pola slezine. U studiji smo analizirali i vrednosti imunoglobulina IgG i IgM, kao važne pokazatelje imunološke funkcije slezine. Radi što bolje procene imunološkog odgovora eksperimentalnih životinja, vršen je i test opsonizacije. Obim istraživanja nije pružao mogućnost donošenja definitivnih zaključaka.

Formiranjem algoritma sugerisanih postupaka za zbrinjavanje povreda slezine nadopunjuju se rezultati studije. (Slika 5.)



**Slika 5.** Algoritam dijagnostičko-terapijskog koncepta očuvanja funkcije slezine

**Figure 5.** Concept of diagnostic-therapeutic preservation of spleen function

## Diskusija

Teorija i praksa terapijskog zbrinjavanja povreda i oboljenja slezine obogaćeni su novim konceptom imperativnog sačuvanja funkcije slezine (2). Početak rada na ovom ispitivanju je bio u velikoj meri vezan za operativnu salvažu slezine. Iz tih razloga i elementi koncepta su raspoređeni u pre-, intra- i post-operativne. Međutim, primenom novog koncepta značajno je porasla zastupljenost neoperativnog lečenja. Zato za naredna istraživanja posmatrane elemente treba preimenovati u elemente pre terapijskog tretmana, tokom primene neoperativnog i/ili operativnog lečenja i na elemente posle neoperativnog lečenja ili operacije, odnosno nakon hospitalizacije. Pored toga, analiza rezultata ukazuje i na potrebu dodatnih ispitivanja svakog pojedinačnog kriterijuma primenjenog koncepta, kako bi se u budućnosti definisali i izdvojili najpraktičniji parametri za formiranje algoritma sačuvanja funkcije povređene slezine.

Rezultati studije su pokazali da se prosečno vreme od povređivanja do prijema u bolnicu može uvrstiti u kriterijume za donošenje odluke o terapijskom tretmanu pacijenata sa povredom slezine. U literaturi nije posvećena adekvatna pažnja ovom parametru kao važnom kriterijumu za donošenje odluke o terapijskom tretmanu povreda slezine. Posebno bi trebalo analizirati vreme od prijema u bolnicu pa do eventualnog operativnog zahvata, kako bi se sprečilo prebrzo i neutemeljeno donošenje definitivne odluke o terapijskom tretmanu. Neoperativno lečeni pacijenti su stizali u bolnicu znatno kasnije, što opet daje za pravo onim autorima koji ukazuju na veliki potencijal hemodinamske stabilizacije organizma i spontanog zaustavljanja krvarenja kod povređene slezine (18).

Kod rupture parenhimatoznih organa najčešće umesto simptoma peritonealnog nadražaja, dominiraju simptomi unutrašnjeg krvarenja. Masivno krvarenje u abdomenu dovodi do akutne hipovolemije. Osetljivost na hipovolemiju je posebno izražena u dečjem uzrastu, pa tako stanje hemoragijskog šoka nastaje već kod gubitka 25% cirkulatornog volumena (2). Kao hematološke vrednosti, koje karakterišu hemodinamsku stabilnost povređenih pacijenata, u literaturi se najčešće navode, koncentracija hemoglobina i vrednosti hematokrita, a bez preciziranja vremena uzimanja uzoraka. Rezultati istraživanja samo delimično potvrđuju validnost navedenih kriterijuma. Uočeno je da na prijemu pacijenta u bolnicu praktično samo koncentracija hemoglobina i eventualno vrednosti eritrocita i hematokrita u prvom satu imaju izvestan dijagnostički i prognostički značaj u periodu od prva 24 sata. Predložene granične vrednosti hemodinamske stabilnosti za koncentraciju hemoglobina iznose 87,3 g/l, a za vrednost hematokrita 26,5 % (2).

Osim toga, standardno se opisuju tahikardija i hipotenzija kao posebno značajni pokazatelji hemodinamske stabilnosti i kod traume slezine (2, 18). Rezultati studije delimično potvrđuju validnost ovih kriterijuma, uz predlog da granične vrednosti hemodinamske stabilnosti za sistolni krvni pritisak iznose 94,5 mmHg, a za srčanu frekvencu 121/min (2, 18).

Međutim, ispitivanje ukazuje na nedovoljnu specifičnost ispitivanih vitalnih parametara, osim u prethodno naznačenim vremenima. Najbolja potvrda tog stava je statistička nesignifikantnost srednjih vrednosti sistolnog krvnog pritiska i srčane frekvence na prijemu pacijenata. Zato srednje vrednosti sistolnog krvnog pritiska i srčane frekvence, kao pojedinačni parametri, ne mogu biti dovoljno validni kriterijumi za odluku o primeni terapijskog tretmana (2).

Analizom primene preoperativne klasifikacije povreda slezine (PKPS), korišćena je klasifikacija po Buntainu koja svrstava povrede slezine u 4 gradusa, najveći broj povreda je svrstan u gradus 1. (59,46%). Gradus 4 je zabeležen samo kod 2,7% slučajeva. Mnogi zastupaju stav da neoperativni terapijski tretman treba primeniti kod povreda slezine gradusa 1 i 2, a eventualno i gradusa 3 (4). Na ovaj način se pokušalo da se kompleksna odluka o primeni terapijskog tretmana, radi jednostavnosti, svede samo na jedan kriterijum. Međutim, klasifikacija povreda slezine se najčešće ne sprovodi u kliničkoj praksi, jer se ne smatra standardnim postupkom kliničara. Ukoliko se PKPS posmatra izolovano, po savremenim stavovima prezervacije funkcije slezine, sprovođenje neoperativnog terapijskog tretmana je opravdano kod praktično svih gradusa povreda slezine (4, 19).

U prospektivnom delu studije, sprovedena je kategorizacija povreda slezine pomoću sistema za procenu težine povreda (trauma skor (TS), skor težine povreda (ISS) i TRISS skor (TS+ISS)). Potvrđena je validnost sva tri bodovna sistema kao pogodnih kriterijuma za donošenje odluke o terapijskom tretmanu povreda slezine. U kliničkoj praksi ipak se najčešće preporučuje primena ISS-skora (tačnost procene optimalnog načina lečenja u 83,33% slučajeva) (2).

Prilikom analize vrste i količine ordiniranih rastvora tokom nadoknade cirkulatornog volumena, posebna pažnja je posvećena vrednostima transfuzije pune krvi. Granična vrednost za primenu operativnog načina lečenja iznosi 40ml/kgTT pune krvi. Međutim, ovaj kriterijum ima i nedostatke, a pre svega subjektivnost prilikom procene o potrebi nadoknade i količini potrebne krvi za nadoknadu (2, 4, 6).

Analizom primenjene morfološke dijagnostike uočena je visoka zastupljenost ultrasonografije. U poslednje vreme, vrši se standardizacija ultrasonografskog pregleda pod imenom FAST ("*focused assessment with sonography for trauma*") (7). Prisustvo slobodne tečnosti u retrovezikalnom prostoru (*Douglas-ov špag*), subhepatično (*Morrison-ov prostor*) ili perisplenično, govori da je pregled pozitivan i budi opravdanu sumnju na povredu parenhimatoznog intraabdominalnog organa. Ukoliko ultrasonografski nalaz nije jasan, preporučuje se izuzetno i primena kompjuterizovane tomografije, jer je mirovanje pacijenta od izuzetne važnosti. Primenom koncepta prezervacije funkcije povređene slezine značajno je smanjena primena kompjuterizovane tomografije i dijagnostičke peritonealne lavaže (2).

Među operativnim elementima dijagnostičko-terapijskog koncepta na osnovu rezultata studije izdvaja se operativna klasifikacija povreda slezine (OKPS). U ispitivanju je korišćena klasifikacija Američkog udruženja hirurga-AAST



(Spenic injury scale), koja svrstava povrede slezine u 5 gradusa (4). Relativno visoka zastupljenost povreda klasifikovanih u graduse I, II i III među operisanim pacijentima, zahteva kritički osvrt na odluke o primeni operativnog terapijskog tretmana. Formiranjem uniformnog protokola, koji bi obavezno sadržavao i OKPS, stvorio bi se mehanizam sprečavanja donošenja neutemeljenih odluka pre svega o potrebi odstranjenja slezine (2, 11).

Iako se u literaturi retko analizira, količina slobodne krvi u trbušnoj duplji takođe predstavlja pouzdan intraoperativni kriterijum prilikom donošenja odluke o operativnoj prezervaciji slezine (2, 11). Uobičajeno opisno izražavanje količine slobodne krvi (mala, srednja i velika) nema većeg kliničkog značaja i trebalo bi ga zameniti izražavanjem količine slobodne krvi u mernim jedinicama. Za formiranje tačnih numeričkih vrednosti ovog kriterijuma potrebna su dodatna ispitivanja (2).

Među operativnim tehnikama prezervacije slezine, u studiji su najčešće primenjivane parcijalna resekcija (KG- 4 ili 36,4%; IG- 2 ili 25%) i sutura slezine (KG- 2 ili 18,2%; IG- 3 ili 37,5%). Razvojem operativnih tehnika prezervacije slezine iskristalisao se stav da je za sačuvanje funkcije slezine, pored najmanje 1/3 intaktnog tkiva slezine, neophodna i njeno dobra vaskularizacija. U poslednje vreme, u literaturi se ističu operativne tehnike prezervacije slezine uz korišćenje minimalno invazivne laparoskopske hirurgije (2, 5).

Sastavni deo ovog ispitivanja je bila i eksperimentalna studija čiji rezultati ukazuju na realnu mogućnost sačuvanja najmanje trećine tkiva slezine na kratkim gastričnim krvnim sudovima kad je u pitanju gornji pol, odnosno na arteriji gastroepiploici sinistri kad je cilj sačuvanje donjeg pola slezine (2). Na analiziranom kliničkom materijalu, nije primenjena operativna tehnika parcijalne resekcije slezine uz korišćenje vaskularnih alternativnih slivova (2, 20).

Nakon završetka terapijskog postupka kliničke preglede oporavljenih pacijenata treba ponavljati svake 2-4 nedelje, a neinvazivne morfološke dijagnostičke procedure treba sprovesti svaka 2-3 meseca (2, 20). Neophodna su i laboratorijska ispitivanja, gde se pored osnovnih hematoloških analiza (kompletne krvne slike i krvnog razmaza) preporučuju i imunološka ispitivanja (2). Posebno treba naglasiti značaj analize imunoglobulina (IgM), opsonizacije i eventualno klirensa pneumokoka.

Ukoliko je slezina ipak u potpunosti odstranjena, neophodno je sprovođenje antibiotske profilakse i imunizacije protiv *Str. pneumococusa*, *N. meningitidis* i *H. influenzae*, jer je uspešnost vakcinacije polivalentnom antipneumokoknom vakcinom samo 80% (4). Iako je incidenca javljanja post-splenektomične sepse relativno niska, zabeležene su i druge ozbiljne komplikacije i posledice splenektomije. Značajno je istaći i povezanost gubitka funkcije slezine sa nastankom malignih oboljenja (2, 21). Zato se kao logičan zaključak nameće da nakon povrede slezine samo očuvanje funkcije slezine predstavlja optimalnu zaštitu organizma (2). Postsplenektomična sepsa, odnosno OPSI sindrom, predstavlja najozbiljniju komplikaciju splenektomije i jasnu posledicu gubitka imunoloških funkcija slezine (smanjenje klirensa bakterija, poremećaj fagocitoze uz smanjenje nivoa

opsonina i tuftšina, pad koncentracije IgM i disregulacija T i B limfocita). Pacijente sa odstranjenom slezinom treba upozoriti na stalni rizik od pojave fatalne postsplenektomične sepse. Mortalitet uzrokovan sepsom je 50-200 puta veći kod splenektomiranih pacijenata (12). Jedina sigurna i efikasna profilaksa OPSI sindroma je prezervacija funkcije slezine, koja mora biti imperativni terapijski cilj, u svim uzrasnim kategorijama i kod svih patoloških stanja.

Standardizovanjem primene neoperativnog načina lečenja povreda slezine i efikasnijom operativnom prezervacijom funkcije slezine standardnim i novim hirurškim tehnikama, čak i kod najtežih povreda slezine, stvara se mogućnost značajnog smanjivanja opasnosti od razvoja postsplenektomične sepse i drugih ozbiljnih komplikacija splenektomije.

### **Zaključak**

Primenom novog koncepta sačuvanja funkcije slezine, kod najvećeg broja povreda slezine realno je moguća primena neoperativnog tretmana ili operativnih metoda prezervacije funkcije slezine. Uvođenjem minimalno invazivne hirurgije otvoreno je novo poglavlje u okviru hirurških metoda. Imajući u vidu doživotan rizik od nastanka fatalnih postsplenektomičnih infekcija, nužno se nameće potreba prevazilaženja splenektomije kao dominantne procedure u zbrinjavanju povreda slezine.

### **Literatura**

1. Jovanović M. Hirurške mogućnosti i značaj prezervacije povredene slezine (Disertacija). Niš, Jugoslavija: Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, 1999. 121 strana.
2. Jokić R. Značaj dijagnostičko-terapijskog koncepta hirurškog očuvanja funkcije slezine u dečjem uzrastu (Disertacija). Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 2003. 105 strana.
3. King H; Shoemaker WC: Splenic studies: Susceptibility to infection after splenectomy performed in infants; *Ann Surg* 1952; 136:239
4. Marvin Hsiao, Chethan Sathya, Charles de Mestral, Jacob C. Langer, David Gomez, Avery B. Nathens. Population-based analysis of blunt splenic injury management in children: Operative rate is an informative quality of care indicator. *Injury*, 2014; Volume 45, Issue 5, Pages 859-863.
5. Wang X, Wang M, Zhang H, Peng B. Laparoscopic partial splenectomy is safe and effective in patients with focal benign splenic lesion. *Surg Endosc*. 2014 Dec; 28(12):3273-8. doi: 10.1007/s00464-014-3600-0. Epub 2014 Jun 18.
6. Shanmuganathan K, Mirvis SE, Sherbourne CD, Chiu WC, Rodriguez A. Hemoperitoneum as the sole indicator of abdominal visceral injuries: a potential limitation of screening abdominal US for trauma. *Radiology* 1999; 212: 423-430
7. Nix JA., Constanza M., Daley BJ., Powell MA., Enderson BL.: Outcome of the current management of splenic injuries. *J Trauma*, Vol.50 (5), May 2001:835-842
8. Williams RA; Black JJ; Sinow RM; Wilson SE: Computed tomography- assisted management of splenic trauma; *Am J Surg* 1997 Sep; 174(3): 276-9

9. Sirlin CB, Casola G, Brown MA. Patterns of fluid accumulation on screening ultrasonography for blunt abdominal trauma: comparison with site of injury. *J Ultrasound Med.* 2001 Apr. 20(4):351-7.
10. Hedrick TL, Sawyer RG, Young JS. MRI for the diagnosis of blunt abdominal trauma: a case report. *Emerg Radiol.* 2005 Jul. 11(5):309-11.
11. Moore EE, Cogbill TH, Malangoni MA, Jurkovich GJ, Shackford SR, Champion HR, McAninch JW. Organ injury scaling. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 293-303.
12. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population based cohort study. *Ann Intern Med* 2009;151:546-55.
13. Uranüs S, Pfeifer J. Nonoperative management of blunt splenic injury. *World J.Surg.* 2001;25:1405-1407.
14. Villalba MR, Howells GA, Lucas RJ, Glover JL. Nonoperative management of the adult ruptured spleen. *Arch Surg* 1990 July: Vol 125, 836-839
15. Kraljević VD. Uticaj podvezivanja splenične arterije na histološke promene i imunološku funkciju slezine (Magistarski rad). Novi Sad, Jugoslavija: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 1993. 61 strana.
16. Shackford SR; Sise MJ; Virgilio RW; Peters RM. Evaluation of splenorrhaphy: a grading system for splenic trauma. *J Trauma*, 1981; 21: 538-542
17. Liu DL; Xia S; Xu W; Ye Q: Anatomy of vasculature of 850 spleen specimens and its application in partial splenectomy; *Surg*; Vol. 119, No. 1, 1996.
18. Jokić R, Stojanović S, Ilić M, Škorić S. Criteria for operative decision of splenic salvage in pediatric patients with blunt trauma of abdomen. *Monduzzi Editore, Bologna- Italy* 1997: 11-15
19. Buntain WL; Gould HR: splenic trauma in children and techniques of splenic salvage; *World J Surg*; 1985; 9: 398-409
20. Gaunt W., McCarthy T., Lambert MC et al. Traditional criteria for observation of splenic trauma should be challenged. *Am Surg*; 1999 Jul, Vol. 65, Issue 7
21. Mellemkjoer L, Olsen JH, Linet MS et al. Cancer risk after splenectomy. *Cancer*, 1995 Jan, Vol 75, No2: 577-583

---

Primljeno/Received: 18.2.2017.

Prihvaćeno/Accepted: 2.3.2017.

---

---

**Correspondance to:**

Radoica Jokić,  
Boška Buhe 8,  
21000 Novi Sad;  
tel. 021 6301 626,

---

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

**Razlozi neimunizovanja dece u AP Vojvodini, Srbija**  
Reasons for non-immunization of children in AP Vojvodina, Serbia

Mioljub Ristić<sup>1,2</sup>, Ankica Vukas<sup>1</sup>, Snežana Medić<sup>1</sup>, Vladimir Petrović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

**Sažetak** *Uvod:* Imunizacija ima značajnu ulogu u prevenciji oboljenja u dečijem uzrastu. Uprkos tome, određen broj dece ostaje neimunizovan. Cilj studije je bio da se procene obuhvati imunizacijom i utvrde razlozi koji su doprineli obuhvatima imunizacijom u AP Vojvodini, Srbija.

*Metodologija:* Upotrebom podataka Instituta za javno zdravlje Vojvodine i svih ostalih šest Zavoda za javno zdravlje u AP Vovodini, analizirani su obuhvati obaveznim vakcinama i razlozi propuštenih imunizacija u AP Vojvodini u periodu od 1997. do 2015. godine.

*Rezultati:* Obuhvati svim obaveznim vakcinama u AP Vojvodini bili su visoki (preko 95%), ali je obuhvat drugom dozom MMR vakcine bio između 87% (1997-2006. godine) i 93% (2007-2015. godine). Među nemedicinskim razlozima neimunizovanja, najveće procentualno učešće kod propuštenih primovakcinacija protiv difterije, tetanusa, velikog kašlja, dečije paralize, malih boginja, zaušaka i rubeole imalo je neodazivanje na vakcinaciju. Nedostatak vakcine je bio glavni razlog propuštenih imunizacija HB, Hib i vakcinama koje se daju pre ulaska dece u školske kolektive (OPV, druga doza MMR vakcine).

*Zaključak:* Uspostavljanje kontinuirane dostupnosti svim vakcinama i intenziviranje edukacije o bezbednosti vakcina među zdravstvenim radnicima i roditeljima dece glavni su preduslovi održivosti i povećanja obuhvata imunizacijom u AP Vojvodini.

**Ključne reči:** imunizacija, vakcinacija, deca

**Summary** *Introduction:* Immunization play a vital role in preventing diseases in children. Despite that, some of children remained unimmunized.

This study aimed to assess the level of immunization coverage and associated factors in the AP Vojvodina, Serbia.

*Material and Methods:* Using data of the Institute of Public Health of Vojvodina and of all other six local departments of Public Health across the AP Vojvodina, we analysed the immunization coverage of mandatory vaccines and reasons for missed opportunities in the AP Vojvodina in the period from 1997 to 2015.

*Results:* Vaccination coverages of all obligate vaccines in Vojvodina were high (above 95%), but the coverage of the second dose of MMR vaccine was between 87% (1997-2006) and 93% (2007-2015). Among the non-medical reasons, the highest proportion of missed opportunities to primo-vaccination against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, measles, mumps and rubella was caused by non-compliance. Lack of vaccines was the main reason for missed opportunities vaccination by HB, Hib and by vaccines which recommended before school entry (OPV, second dose of MMR vaccine).

*Conclusion:* Establishing of the continuing availability of all vaccines and improving of education about vaccine safety among healthcare workers and parents are the main preconditions for the maintenance and increasing of immunization coverage in AP Vojvodina.

**Key words:** immunization, vaccination coverage, missed vaccination

## Uvod

Imunizacija predstavlja najbrži, najefikasniji i najjeftiniji vid prevencije zaraznih bolesti predupredivih vakcinacijom. Obezbeđivanjem higijenski ispravne vode za piće i širokom primenom imunizacije spašeno je više ljudskih života nego primenom bilo kojih drugih narodnozdravstvenih mera (1-3). Iako je široka primena imunizacije direktno doprinela iskorenjivanju velikih boginja (1,3) i poliomijelitisa tipa 2 (4),

a većinu drugih oboljenja protiv kojih je usmerena svela na pojedinačna javljanja (5), procenjuje se da je broj nevakcinisane dece u svetu i dalje veliki (6). Iz razloga nedovoljne pokrivenosti imunizacijom svih obveznika, procenjuje se da se širom sveta godišnje registruje od 2 do 3 miliona smrtnih ishoda koji su mogli biti sprečeni vakcinacijom (7).

Zahvaljujući tradicionalno visokim obuhvatima sistematskom imunizacijom u AP Vojvodini, poslednji slučajevi dečije paralize su registrovani samo dve godine (1963. godine) nakon uvođenja polio vakcine u kalendar imunizacije, dok su poslednji slučajevi difterije na teritoriji Pokrajine registrovani su 1977. godine. Tetanus u Pokrajini je oboljenje praktično iskorenjeno kod novorođenčadi, a danas se, zbog vremenski ograničenog trajanja postvakcinalnog imuniteta, registruje samo kod osoba starijeg životnog doba (8).

Uprkos ogromnim rezultatima postignutim imunizacijom, a u odsustvu većih epidemija zaraznih bolesti predupredivih vakcinacijom i evidentiranjem samo neželjenih reakcija nakon imunizacije, vakcinacija je danas postala žrtvom sopstvenog uspeha (9,10). Problem produbljuju sve češće i sve obimnije antivakcinalne poruke koje imaju za cilj da pridobiju sve veći broj roditelja, koji posledično donose odluku da odlože ili odbiju vakcinaciju svoje dece (10).

Cilj rada bio je da se analiziraju obuhvati obaveznom sistematskom imunizacijom u AP Vojvodini u periodu od 1997. do 2015. godine uz poseban osvrt na razloge neimunizovanja obveznika pojedinim vakcinama u poslednjih deset godina (2006-2015).

## Metodologija

Obuhvat obaveznom sistematskom imunizacijom protiv deset zaraznih bolesti (11), analiziran je na osnovu podataka iz godišnjih izveštaja o imunizaciji Instituta/Zavoda za javno zdravlje na teritoriji AP Vojvodine u periodu od 1997. do 2015. godine. Poređenje obuhvata i analiza najčešćih razloga neimunizovanja su izvršeni za vremenske periode 1997-2006. i 2007-2015. godine.

Analizom učešća medicinskih i svih nemedicinskih razloga neimunizovanja za svaku vakcinaciju i revakcinaciju u AP Vojvodini obuhvaćen je period poslednjih deset godina (2006-2015).

U skladu sa važećim Pravilnikom o imunizaciji (11), odlaganje imunizacije zbog medicinskih razloga neimunizovanja podrazumevali su prisustvo: stanja smanjenog imuniteta, evolutivnog oboljenja nervnog sistema, akutne bolesti, akutnog febrilnog stanja, neželjene reakcije na prethodno datu dozu vakcine, alergije ili HIV infekcije. U nemedicinske razloge svrstani su: nedostatak vakcine, neodazivanje na vakcinaciju, migracije (nemogućnost da se obvezniku za imunizaciju uruči poziv ili obaveštenje zbog česte promene mesta boravka), administrativni propusti (nepozivanje na vakcinaciju) i odbijanje vakcinacije.

## Rezultati

U dva posmatrana perioda u AP Vojvodini, obuhvat prikazanim vakcinacijama i revakcinacijama je zadovoljavajući (iznad ili 95%). Jedino je visina obuhvata drugom dozom MMR vakcine, čije je davanje predviđeno pred polazak u školu ili u 12. godini života, ispod željenog i iznosi 87% (1997-2006) i 93% (2007-2015). Poređenjem dva vremenska perioda, obuhvati za većinu vakcina i

revakcina su bili veći za 1-3% u periodu 1997-2005. godine, ali su obuhvati prvom i drugom dozom MMR vakcine veći za 1%, odnosno za 6%, u periodu 2007-2015. godine (tabela 1).

**Tabela 1.** Prosečan obuhvat imunizacijom u AP Vojvodini, 1997-2015

**Table 1.** Average immunization coverage in the AP Vojvodina, 1997-2015

Vakcina	1997-2006 (%)	2007-2015 (%)
DTP/DTaP 3	97	97
DTP/DTaP R	98	96
DT R	99	98
dT R	99	96
OPV/IPV 3	97	97
OPV/IPV R1	98	95
OPV R2	99	97
OPV R3	99	96
MMR I	95	96
MMR II	87	93

**DTP/DTaP 3:** tri doze vakcine protiv difterije, tetanusa i velikog kašlja (DTP-celoćelijska; DTaP-acekularna vakcina protiv velikog kašlja)

**OPV/IPV 3:** tri doze vakcine protiv dečije paralize živom (OPV) ili mrtvom-inaktivisanom (IPV) polio vakcinom

**R:** revakcina;

**R1-R3:** revakcinacije u drugoj, sedmoj i četmaestoj godini deteta

**MMR:** kombinovana vakcina protiv malih boginja, zaušaka i crvenke (rubeole)

**MMR I:** vakcinacija prvom dozom MMR vakcine (druga godina života)

**MMR II:** vakcinacija drugom dozom MMR vakcine (šesta ili sedma godina života, pred polazak u školu)

U tabeli 2 prikazani su razlozi zbog kojih obveznici u AP Vojvodini nisu vakcinisani određenim vakcinama iz obaveznog Programa imunizacije. Učešće medicinskih razloga neimunizovanja, u periodu 2007-2015. godine, povećano je za 2,4 puta, ali je u oba posmatrana vremenska perioda utvrđeno veće učešće pravilno postavljenih medicinskih kontraindikacija, u skladu sa Pravilnikom o imunizaciji.

**Tabela 2.** Razlozi propuštenih imunizacija u AP Vojvodini, 1997-2015

**Table 2.** Reasons for missed opportunities in the AP Vojvodina, 1997-2015

Razlozi	1997-2006	2007-2015
	(%)	(%)
<b>Medicinski ukupno</b>	7,2	17,0
Nisu u skladu sa preporukama	0,8	2,4
U skladu sa preporukama	6,4	14,6
<b>Nemedicinski ukupno</b>	92,8	83,0
Neodazivanje na vakcinaciju	46,6	23,0
Nedostatak vakcine	45,1	58,0
Nepozivanje na vakcinaciju	1,1	2,0

U ukupnim razlozima neimunizovanja, nemedicinski razlozi neimunizovanja su imali manje procentualno učešće u periodu 2007-2015. godine (83%), nego u prethodnom

periodu (92,8%). Nedostatak vakcine u dva posmatrana perioda učestvuje sa 45,1% i 58% u nemedicinskim razlozima neimunizovanja. Neodazivanje na vakcinaciju ima učešće od 46,6% (1997-2006), odnosno 23% (2007-2015) u ukupnim nemedicinskim razlozima neimunizovanja obveznika u AP Vojvodini.

Analizom učestalosti medicinskih i nemedicinskih razloga neimunizovanja obveznika u AP Vojvodini u poslednjih 10 godina, izuzev za BCG vakcinu, utvrđeno je da je primovakcinacija obveznika češće odlagana zbog nekog od nemedicinskih razloga. Najčešći nemedicinski razlog neimunizovanja sa tri doze DTP/DaP i OPV/IPV vakcine bio je neodazivanje na vakcinaciju (po 34%). Prva doza MMR vakcine nije data kod  $\frac{3}{4}$  dece iz nemedicinskih razloga, a najčešće zbog neodazivanja na vakcinaciju (39%). Zbog nedostatka vakcine na vakcinalnom punktu, 69% i 78% dece u ukupnim nemedicinskim razlozima neimunizovanja je nevakcinisano sa po tri doze HB ili Hib vakcine. Učešće nepozivanja na vakcinaciju ili odbijanja vakcinacije u ukupnim nemedicinskim razlozima neimunizovanja za primoimunizaciju je od 2% do 8% (nepozivanje) i od 1% do 8% (odbijanje) (tabela 3).

**Tabela 3.** Razlozi propuštenih imunizacija u AP Vojvodini po vrsti vakcine u periodu od 2006. do 2015. godine (primovakcinacija)

**Table 3.** Reasons for missed opportunities in the AP Vojvodina by vaccines, 2006-2015 (primo-vaccination)

Razlozi neimunizovanja	BCG (%)	DTP/DT aP 3 (%)	OPV/IP V 3 (%)	HB (%)	Hib (%)	MMR I (%)
<b>Medicinski</b>	59	38	33	9	7	26
<b>Nemedicinski</b>	41	62	67	91	93	74
Nedostatak vakcine	11	13	17	69	78	19
Migracije	7	10	10	3	3	7
Neodazivanje na vakcinaciju	13	34	34	15	9	39
Nepozivanje na vakcinaciju	8	2	4	3	2	1
Odbijanje vakcinacije*	2	3	2	1	1	8

**BCG:** vakcina protiv tuberkuloze

**HB:** vakcina protiv virusnog hepatitisa B

**Hib:** vakcina protiv infekcija izazvanih bakterijom hemofilus influence tipa b

\*odnosi se samo na 2014. i 2015. godinu

Odlaganje revakcinacija u posmatranom desetogodišnjem periodu češće je bilo posledicom nemedicinskih nego medicinskih razloga neimunizovanja. Problem odlaganja revakcinacije OPV i drugom dozom MMR vakcine bio je nedostatak vakcine zbog koga je u ukupnom broju nerevakcinisanih iz nemedicinskih razloga neimunizovano 47% i 52% dece. Neodazivanje na revakcinaciju je predstavljalo dominantan razlog neimunizovanja ostalim revakcinama, zbog koga je nerevakcinisano od 33% do 43% dece u ukupnom broju nemedicinskih razloga neimunizovanja obveznika. U ukupnim nemedicinskim razlozima neimunizovanja pojedinim revakcinama, nepozivanje na revakcinaciju je imalo učešće od 3% do 4%, a odbijanje revakcinacija od 0% do 2% (tabela 4).

**Tabela 4.** Razlozi propuštenih imunizacija u AP Vojvodini po vrsti vakcine u periodu od 2006. do 2015. godine (revakcinacija)

**Table 4.** Reasons for missed opportunities in the AP Vojvodina by vaccines, 2006-2015 (revaccination)

Razlozi neimunizovanja	DTP/DaP (%)	DT (%)	dT (%)	OPV (%)	MMR II (%)
<b>Medicinski</b>	39	27	24	19	9
<b>Nemedicinski</b>	61	73	76	81	91
Nedostatak vakcine	9	9	29	47	52
Migracije	12	17	9	7	6
Neodazivanje na vakcinaciju	36	43	33	24	28
Nepozivanje na revakcinaciju	3	3	4	3	3
Odbijanje vakcinacije*	1	1	1	0	2

\*odnosi se samo na 2014. i 2015. godinu

## Diskusija

Ovaj rad prvi put predstavlja uporedni prikaz obuhvata sistematskom imunizacijom pojedinim obaveznim vakcinama u AP Vojvodini u dva različita vremenska perioda i detaljnije razmatra razloge neimunizovanja obveznika svim obaveznim vakcinama u poslednjih 10 godina. Poređenjem visine obuhvata imunizacijom različitim vakcinama u periodu od 1997. do 2006. i u periodu od 2007. do 2015. godine, veći broj dece je vakcinisan u ranijem periodu. Jedino su obuhvati prvom i drugom dozom MMR vakcine veći u periodu od 2007. do 2015. godine. Razlog tome je verovatno problem uhodavanja sistema nabavki i distribucije ovih uvoznih vakcina u prvim godinama nakon uvođenja u sistem imunizacije.

Analizom razloga neimunizovanja, u oba posmatrana perioda, deca u AP Vojvodini su češće neimunizovana iz nemedicinskih nego iz medicinskih razloga za odlaganje imunizacije. Nedostatak vakcine je bio dominantan nemedicinski razlog neimunizovanja obveznika u periodu 2007-2015. godine, a neodazivanje na vakcinaciju u periodu 1997-2006. godine. Prema podacima Instituta/Zavoda za javno zdravlje Vojvodine, tokom 2014. i 2015. godine učešće izričitog odbijanja vakcinacije različitim vakcinama od strane roditelja/staratelja u ukupnom broju nemedicinskih razloga neimunizovanja imalo je učešće od 14% i 4% (8). Ova razlika u učešću nevakcinisanih zbog odbijanja imunizacije tokom poslednje dve godine mogla bi biti posledicom usvajanja revizije Zakona o zdravstvenoj zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti (12), čijom dopunom je precizirano da za sprovođenje sistema obaveznosti vakcinacije deteta nije potreban pisani pristanak roditelja/zakonskog zastupnika deteta, a da nevakcinisanje podleže kaznenim odredbama u skladu sa Zakonom. Međutim, učešće nevakcinisane dece zbog odbijanja vakcinacije bi moglo biti i veće, uzimajući u obzir mogućnost da bi se određeni broj roditelja iz grupe nevakcinisane dece,

koji se ne odazivaju na vakcinaciju, mogao deklarisati protiv vakcinacije.

Rezultati ranijeg istraživanja razloga neimunizovanja dece uzrasta 18-24 meseca u Gradu Novom Sadu pokazali su da deca mlađih roditelja, deca roditelja nižeg stepena obrazovanja i deca nezaposlenih roditelja u višečlanim porodicama imaju veći rizik da budu nepotpuno imunizovana nego kompletno imunizovana (13). Uticaj karakteristika porodica u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju na visinu obuhvata imunizacijom opisan je i u drugim istraživanjima, a najveći negativan uticaj na visinu obuhvata utvrđen je za nizak stepen obrazovanja roditelja (posebno majki) i nizak socio-ekonomski status roditelja (14).

Osim navedenih razloga, nižem obuhvatu imunizacijom doprinose nedostatak znanja o značaju sprovođenja imunizacije i zaštiti, kako vakcinisane dece, tako i dece iz okruženja vakcinisanih (kolektivni imunitet) (15).

U istraživanju, koje je sprovedeno u Novom Sadu tokom 2009. godine i kojim je procenivan stepen znanja roditelja o zaraznim bolestima predupredivim vakcinacijom, utvrđeno je da svaki četvrti roditelj nije znao da navede nijedno od deset oboljenja protiv kojih se sprovodi obavezna sistematska imunizacija u našoj zemlji, a među roditeljima koji su naveli neka od zaraznih oboljenja predupredivih vakcinacijom, najmanje značajnim oboljenjem označene su male boginje. Oko  $\frac{3}{4}$  anketiranih roditelja je smatralo da je nevakcinisanjem svog deteta ugroženo samo njegovo zdravlje. Istim istraživanjem je dokazano da je procenat potpuno vakcinisanih bio veći u grupi dece čiji roditelji su znali da je vakcinacija obavezna zakonska mera (15).

Poslednjih godina se kao jedan od razloga neimunizovanja navodi i gubitak poverenja u sistem zdravstvene zaštite, odnosno celokupni aparat koji se bavi poslovima imunizacije (14). U našem istraživanju je utvrđeno da je vakcinacija pojedinim vakcinama u najvećoj meri odložena usled nedostatka vakcine. Uprkos postojanju sistema obaveznosti imunizacije, naša zemlja od 2012. godine ima ozbiljne probleme u obezbeđivanju uslova pravovremenih nabavki i distribuciji vakcina do nivoa domova zdravlja. U takvoj situaciji, roditelji koji do tada nisu imali izgrađen negativan stav o imunizaciji, u susretu sa nedostatkom određenih vakcina za sprovođenje imunizacije njihovog deteta, mogli su postati rezervisani prema vakcinaciji ili čak zauzeti negativan stav prema čitavom uređenju i funkcionisanju sistema imunizacije.

Međutim, osim problema nedostatka vakcine, rezultati ove studije nedvosmisleno ukazuju da i neodazivanje na vakcinaciju ima veliki udeo u ukupnim nemedicinskim razlozima neimunizovanja, što je posebno izraženo za sprovođenje imunizacije prvom dozom MMR vakcine. Agresivne i sve prisutnije antivakcinalne poruke u našoj zemlji mogu se smatrati značajnim faktorima koji utiču na formiranje negativnog stava prema imunizaciji. Prisustvo poruka antivakcinalnog pokreta u različitim medijima (elektronski, štampani) i drugim vidovima savremene komunikacije (internet) i njegovo osnaživanje, naročito nakon pandemijske 2009/10. godine, ozbiljno ugrožava opstanak sistema imunizacije i održavanje poverenja

roditelja u bezbednost vakcina (3,10). Iako je rad, koji je objavljen 1998. godine, a zatim označen kao plagijat 2010. godine (njegovom autoru je oduzeta licenca za obavljanje lekarske prakse u Engleskoj), lažno doveo u vezu MMR vakcinu i autizam (16), posledice njegovog publikovanja prisutne su i danas. U nedostatku naučno potkrepljenih uzroka pojave sve većeg broja autistične dece u svetu, a zbog činjenice da se autizam najčešće klinički ispoljava tokom druge godine života, odnosno u uzrastu deteta u kome je predviđena aplikacija MMR vakcine, antivakcinalisti imaju lažan dokaz da su ove dve pojave u međusobnoj vezi (9,10). Posledica toga je sve češće odbijanje vakcinacije MMR vakcinom od strane roditelja, pad obuhvata imunizacijom i posledično održavanje malih boginja u većem broju zemalja (17). Samo tokom 2016. godine u zemljama Evropske unije registrovano je 3767 slučajeva malih boginja sa devet smrtnih ishoda, a među obolelima je bilo 87% prethodno nevakcinisanih osoba (17). Na teritoriji Pokrajine poslednja velika epidemija malih boginja registrovana je 2007. godine sa 200 obolelih, pretežno nevakcinisanih osoba, od kojih je svaki treći hospitalizovan (18). Nakon ove epidemije, na teritoriji Republike Srbije epidemija morbila je registrovana 2010. godine u Leskovcu, a tokom ove i naredne godine epidemija se proširila na još pet gradova naše zemlje (Niš, Ruma, Beograd, Valjevo, Zaječar). Obolelo je ukupno 363 osobe, a 36% pacijenata iz epidemije je hospitalizovano. Od ukupnog broja registrovanih slučajeva morbila, samo 1,4% pacijenata je prethodno vakcinisano sa dve doze MMR vakcine (19). Poslednja epidemija morbila u AP Vojvodini registrovana je tokom 2014/15 godine (8), a slično događajima iz 2007. godine, nastala je nakon importovanja iz susedne Bosne i Hercegovine (18). Poslednja epidemija morbila na teritoriji Srbije registrovana je tokom 2016. godine (teritorija Grada Kruševca, nepublikovani podaci).

Svi ovi podaci pokazuju da je prethodno zamišljen cilj eliminacije malih boginja u Evropskom regionu daleko od realizacije, posebno ako se ima u vidu procena da u Evropi oko 4,9 miliona dece uzrasta 1998. do 2008. godišta nije primilo prvu dozu MMR vakcine, a da je broj nevakcinisanih drugom dozom i veći (20). Iako rezultati obimnih istraživanja na 14.700.000 dece nedvosmisleno pokazuju da ne postoji povezanost između davanja MMR vakcine i pojave autizma, astme, leukemije, dijabetesa tipa 1, Kronove bolesti ili demijelinizirajućih oboljenja (21), sumnja u bezbednost vakcina opstaje i prisutna je, kako među roditeljima, tako i među pojedinim lekarima koji se bave izvođenjem imunizacije (22,23). Međutim, u prilog bezbednosti vakcina na teritoriji Pokrajine ide i podatak opadajućeg trenda prijavljenih neželjenih reakcija nakon imunizacije u AP Vojvodini (8), pogotovo nakon zamene visoko reaktogene DTP sa DTaP vakcinom u kombinovanoj *Pentaksim* vakcini (11).

Iako rezultati našeg istraživanja pokazuju da je prosečan obuhvat imunizacijama tokom poslednjih 10 godina zadovoljavajući, zabrinjava podatak da su ostvareni obuhvati tokom 2015. godine daleko ispod željenih i to za pet različitih vakcina. Tokom 2015. godine u AP Vojvodini, registrovani obuhvati prvom i drugom dozom MMR vakcine

iznosili su 90% i 84%, obuhvati dT i OPV revakcinacijama u završnom razredu osnovne škole 85% i 67%, dok je obuhvat HB vakcinom u šestom razredu osnovne škole bio 70%. Iz navedenih razloga, 2015. godina je okarakterisana kao godina sa najnižim ostvarenim obuhvatima imunizacijom tokom poslednjih 10 godina, ne samo u Pokrajini (8), nego i na teritoriji čitave zemlje (24). Kao glavni uzroci koji su prethodili ovako niskim obuhvatima navode se prekid u snabdevanju vakcinama tokom 2012. godine i neredovna isporuka vakcinama tokom naredne tri godine na nivou Republike Srbije, kao i narastajuće aktivnosti antivakcinale kampanje i posledično odbijanje vakcinacije od strane roditelja (24,25). Održavanje ovakvog negativnog trenda obuhvata imunizacijama sa sledstvenom aglomeracijom osetljive populacije obezbeđuju se uslovi urušavanja svih prethodno postignutih ciljeva i stvaraju uslovi za importovanje i širenje oboljenja, čija se pojava u prethodnom periodu uspešno sprečavala imunizacijom.

### Zaključak

Uspostavljanje kontinuirane dostupnosti svim vakcinama i intenziviranje edukacije o bezbednosti vakcina među zdravstvenim radnicima i roditeljima dece glavni su preduslovi za postizanje održivosti i povećanja obuhvata imunizacijom u AP Vojvodini.

Dodatna istraživanja najčešćih razloga rezervisanosti medicinskog osoblja koje se bavi poslovima imunizacije prema vakcinaciji i utvrđivanje glavnih razloga odbijanja roditelja da vakcinišu svoju decu je opravdano sprovesti tek nakon što se na nacionalnom nivou ponovo obezbedi kontinuirana dostupnost svih vakcina, na svim vakcinalnim punktovima, u skladu sa važećim Programom i Pravilnikom o imunizaciji Republike Srbije.

### Literatura

- Petrović V, Radovanović I. Aktivna imunizacija. U: Radovanović Z. Epidemiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, III izmenjeno izdanje; 2012.p. 255-276.
- Petrović V, Šeguljev Z, Radovanović Z. Imunizacija protiv zaraznih bolesti. Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu. Novi Sad. 2015. p. 9-34.
- Čekanac R. Significance of immunization for public health. Vojnosanit Pregl. 2015;72(5):395-396. PMID: 26165045.
- Polio Global Eradication Initiative. Dostupno 11. februara 2017. godine na <http://polioeradication.org/news-post/global-eradication-of-wild-poliovirus-type-2-declared/>
- World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2016 global summary. 2017.
- World Health Organization. WHO morbidity and mortality weekly report 2012 November 11 Contract No.: No. 44.
- World Health Organization. WHO morbidity and mortality weekly report 2012 November 11 Contract No.: No. 43.
- Institut za javno zdravlje Vojvodine. [Zarazne bolesti u Vojvodini, 2015. Godišnji izveštaj]. Novi Sad: Institut za javno zdravlje Vojvodine; 2016. p. 127-135. Dostupno 8. februara 2017. godine na [http://www.izjzv.org.rs/publikacije/ZarazneBolesti/ZB\\_2015.pdf](http://www.izjzv.org.rs/publikacije/ZarazneBolesti/ZB_2015.pdf)
- Roush SW, Murphy TV. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. JAMA. 2007;298(18):2155-2163. doi: 10.1001/jama.298.18.2155. PMID: 18000199.
- Marian Olpinski. Anti-Vaccination Movement and Parental Refusals of Immunization of Children in USA. Pediatría polska. 2012;87:381-385. Dostupno 2. februara 2017. godine na <http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2012.05.003>
- Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima. Službeni glasnik Republike Srbije, broj 11/2006, 25/2013, 63/2013, 99/2013, 118/2013, 65/2014 i 32/2015. Dostupno 5. septembra 2016. godine na [http://www.rfzo.rs/download/pravilnici/mz/Pravilnik\\_imunizacija-15042015.pdf](http://www.rfzo.rs/download/pravilnici/mz/Pravilnik_imunizacija-15042015.pdf)
- Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti (Službeni glasnik RS br. 125/04 i 36/15). Dostupno 1. februara 2017. godine na [http://www.rfzo.rs/download/zakoni/zakon\\_zastita\\_od\\_zaraznih\\_bolesti.pdf](http://www.rfzo.rs/download/zakoni/zakon_zastita_od_zaraznih_bolesti.pdf)
- Ristić M, Šeguljev Z, Petrović V, Vuleković V, Dugandžija T. Uticaj sociodemografskih karakteristika roditelja na obuhvat imunizacijom dece. Opšta medicina. 2013;19(1-2):19-25.
- Rainey JJ, Watkins M, Ryman TK, Sandhu P, Bo A, Banerjee K. Reasons related to non-vaccination and under-vaccination of children in low and middle income countries: findings from a systematic review of the published literature, 1999-2009. Vaccine. 2011;29(46):8215-21. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.08.096. PMID: 21893149.
- Ristić M, Šeguljev Z, Petrović V, Dugandžija T, Stanimirov B. Odnos stavova roditelja prema imunizaciji i obuhvata imunizacijom dece. Medicina danas. 2012;11(10-12):315-323.
- Retraction--Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet. 2010;375(9713):445. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60175-4. PMID: 20137807.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats report. Week 4, 22-28 January 2017. Dostupno 16. februara 2017. godine na <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/communicable-disease-threats-report-28-jan-2017.pdf>
- Seguljev Z, Duric P, Petrovic V, Stefanovic S, Cosic G, Hrnjakovic IC, et al. Current measles outbreak in Serbia: a preliminary report. Euro Surveill. 2007;12(3):E070315.2. PMID: 17439786.
- Nedeljković J, Rakić Adrović S, Tasić G, Kovačević-Jovanović V, Lončarević G, Hübschen JM, et al. Resurgence of measles in Serbia 2010-2011 highlights the need for supplementary immunization activities. Epidemiol Infect. 2016;144(5):1121-1128. doi: 10.1017/S0950268815002277. PMID: 26449667.
- World Health Organization. Eliminating measles and rubella. Framework for the verification process in the WHO European Region 2014. Dostupno 2. oktobra 2016. godine na [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0009/247356/Eliminating-measles-and-rubella-Framework-for-the-verification-process-in-the-WHO-European-Region.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/247356/Eliminating-measles-and-rubella-Framework-for-the-verification-process-in-the-WHO-European-Region.pdf)
- Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(2):CD004.407. doi: 10.1002/14651858.CD004407.pub3. PMID: 22336803.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Addressing misconceptions on measles vaccination.

Dostupno 16. februara 2017. godine na <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/measles/pages/addressing-misconceptions-on-measles-vaccination.aspx>

23. Betsch C. Overcoming healthcare workers vaccine refusal—competition between egoism and altruism. *Euro Surveill.* 2014;19(48):20979. doi: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.48.20979> PMID: 25496574.
24. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Rezultati sprovedene imunizacije u Srbiji u periodu 2011-2015. godine. 2016. Dostupno 15. jula 2016. godine na <http://www.batut.org.rs/download/aktuelno/2016JulImunizacija.pdf>
25. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Izveštaj o sprovedenoj imunizaciji na teritoriji Republike Srbije u 2015. godini. 2016. Dostupno 3. juna 2016. godine na <http://www.batut.org.rs/download/izvestaji/Imunizacija%202015.pdf>

---

Primljeno/Received: 20.2.2017.  
Prihvaćeno/Accepted: 13.3.2017.

---

---

**Correspondance to:**

Miojub Ristić,  
Institut za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad, Srbija  
Futoška 121  
21000 Novi Sad, Srbija  
Telefon: 021 4897 813  
Fax: 021 423 464  
E-mail: [miojubristic@yahoo.com](mailto:miojubristic@yahoo.com)

---



ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

Uporedna studija PropoMucil® preparata u tretmanu akutnih respiratornih infekcija gornjih disajnih puteva kod dece

Comparative Study of PropoMucil® for Acute Upper Respiratory Infections in Children

Aleksandra Bajec-Opančina<sup>1</sup>, Vladan Šubarević<sup>1</sup>, Katarina Stanković<sup>1</sup>, Mladen Novković<sup>1</sup>, Vladan Đorđević<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut za majku i dete „Dr Vukan Čupić“, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“ Beograd, Srbija

**Sažetak** *Uvod i cilj.* Akutne respiratorne infekcije su vrlo čest problem sa kojima se susreću deca, naročito mlađeg uzrasta. Simptomatologija je u slučaju virusnog porekla infekcije nespecifična, pa je i terapija simptomatska. Fitoterapija predstavlja upoređivanje farmakoloških svojstava hemijskih lekova u interakciji sa biljem i proizvodima iz prirode. Savremeno doba donelo je moderne smernice u ispitivanjima biljaka što je potvrdilo iskustvo naših predaka u korišćenju bilja pri lečenju i ublažavanju tegoba. Cilj istraživanja bio je da se proceni efikasnost i bezbednost PropoMucil® sirupa i PropoMucil® spreja za nos kod dece sa respiratornim infekcijama.

*Metod rada i pacijenti.* Istraživanje je sprovedeno od januara do aprila 2016. godine u Institutu za majku i dete „Dr Vukan Čupić“ u Beogradu. Istraživanjem su obuhvaćene dve grupe dece: grupa A-deca sa simptomima sekretornog zapaljenja srednjeg uha i gupa B-deca sa simptomima zapaljenja nosne sluznice. U obe grupe dece beleženi su na prvom pregledu demografski podaci, dužina trajanja simptoma i komorbiditeti, dok su na prvom i kontrolnom pregledu beleženi simptomi, otoskopski i timpanometrijski nalaz - u grupi A i endoskopski nalaz, izgled sekreta i mikrobiološki nalaz u grupi B.

*Rezultati.* U grupi A dece je pri kontrolnom pregledu statistički bila manje zastupljena simptomatologija infekcije, uz normalizaciju otoskopskog i timpanometrijskog nalaza. U grupi B dece je na ponovnom pregledu statistički bila manje zastupljena simptomatologija infekcije, došlo je do normalizacije endoskopskog nalaza, izgleda sekreta i mikrobiološkog nalaza.

*Zaključak.* Istraživanje je doprinelo vrednovanju fitoterapije, kao terapije izbora, u prevenciji i lečenju respiratornih infekcija.

*Ključne reči:* akutne respiratorne infekcije, deca, PropoMucil®.

**Summary** *Introduction and objective.* Acute respiratory infections are a very common problem faced by children, especially younger children. Symptomatology in the case of a viral infection is non-specific, and the therapy is also symptomatic. Phytotherapy represents a comparison of the pharmacological properties of chemical drugs interact with plants and products from nature. The modern age has brought the modern guidelines for testing plant which was confirmed by the experience of our ancestors in the use of herbs in the treatment and alleviation of symptoms. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety PropoMucil® PropoMucil® syrup and nasal spray in children with respiratory infections.

*Methods and patients.* The survey was conducted from January to April 2016, the Institute for Mother and Child "Dr. Vukan Cupic" in Belgrade. The research included two groups of children: Group A-children with symptoms of secretory otitis media and gupa B-children with symptoms of inflammation of the nasal mucosa. In both groups of children were recorded at baseline demographic data, duration of symptoms and comorbidities, and the first follow-up examination and recorded symptoms, otoscopic and tympanometry findings - in group A and endoscopic findings, the appearance of secretions and microbiological findings in group B.

*Results.* Group A of children at follow-up examination had statistically less frequent symptomatology infection, with normalization of otoscopic and tympanometric findings. In group B children to re-examination had statistically less frequent symptomatology of the infection, with normalization of endoscopic findings, secretion and microbiological findings.

*Conclusion.* The study contributed to the evaluation of herbal medicine as a treatment of choice in the prevention and treatment of respiratory infections.

*Key words:* acute respiratory infections, children, PropoMucil®.

## Uvod

Na teritoriji Republike Srbije u 2015. godini prijavljeno je ukupno 261.919 lica obolelih od zaraznih bolesti, sa incidencijom od 3.672,56 na 100.000 stanovnika. Ukupan broj prijavljenih slučajeva zaraznih bolesti je nešto viši u odnosu na 2014. godinu, a veći broj obolelih je posledica većeg broja registrovanih slučajeva obolevanja pojedinih respiratornih zaraznih bolesti. I u 2015. godini se održala dominantnost ove grupe zaraznih bolesti, sa učešćem od 88,9% u ukupnom oboljevanju (1).

Veliki udeo u ovom procentu čine deca, za koju se procenjuje da prosečno imaju 4 do 6 akutnih respiratornih infekcija svake godine, sa tendencijom povećanja učestalosti u urbanijim sredinama, u odnosu na ruralne (2). Pomenute infekcije se javljaju tokom cele godine, a češće su zimi i početkom školske godine (3). Ponavljajuće akutne respiratorne infekcije u grupi dece koja borave u zajedničkom kolektivu čest su problem sa kojima se susreću pedijatri u ustanovama primarne zdravstvene zaštite (4).

Akutne respiratorne infekcije spadaju u grupu zaraznih bolesti i većinom se manifestuju blagim upalama respiratorne sluznice, a najčešće su uzrokovane virusima. Osim virusa, uzročnici akutne inflamacije mogu biti bakterije, a vrlo retko gljivice i drugi oportunisti. Među relativno učestalim komplikacijama virusne upale respiratornog trakta ubrajaju se bakterijske supreinfekcije virusne inflamacije, koje produbljuju trajanje bolesti i otežavaju njen tok (3).

Klinička slika zavisi od vrste, broja i virulentnosti uzročnika, imunskog statusa obolelog, kao i od opšteg zdravstvenog stanja. Tipični simptomi akutne respiratorne infekcije su: simptomi prehlade (pojačana sekrecija iz nosa i očiju, edematozna nosna sluznica, crvenilo oko nosnih otvora), kašalj, inflamirana sluznica ždrela i ostalih delova gornjih disajnih puteva, kao i opšti simptomi inflamacije (povišena telesna temperatura, umor, mijalgije i sl) (3).

Dijagnoza (nespecifične) infekcije gornjeg respiratornog trakta treba da označi akutnu infekciju koja je tipično virusna po poreklu i u kojoj simptomi od strane sinusa, ždrela i donjih respiratornih puteva, iako često prisutni, nisu istaknuti (5). S toga početak lečenje akutnih respiratornih infekcija treba da je simptomatski (3), a podrazumeva primenu antitusika, dekongestiva, ekspektoransa i antihistaminika. Preporuka je da se antibiotici primenjuju jedino kada je moguće naučno dokazati njihovu značajnu dobrobit, a izbor terapije bi trebalo da bude zasnovan ili na kulturi i rezultatima testa osetljivosti (usmerena terapija) ili na poznatim čestim patogenima u tom stanju ili njihovim sadašnjim oblicima rezistencije (empirijska terapija).

Svakako, antibiotska terapija ne treba da bude terapija prvog izbora u slučaju akutnog bronhitisa, blagu formu egzacerbacije hroničnog bronhitisa, tonzilofaringitisa virusnog porekla, dok se u slučajevima akutnog otitisa medije ili mastoiditisa antibiotici preporučuju (6).

Fitoterapija, terapija biljem, predstavlja upoređivanje farmakoloških svojstava hemijskih lekova u interakciji sa biljem i proizvodima iz prirode. Savremeno doba donelo je moderne smernice u ispitivanjima biljaka što je potvrdilo iskustvo naših predaka u korišćenju bilja pri lečenju i ublažavanju tegoba. Fitoterapija je postala liderski važna alternativna terapijska opcija nakon nezadovoljavajućeg odgovora konvencionalnog lečenja, a kao holističko i prirodno lečenje (7).

Na osnovu iznešene problematike i težnje da se u kliničkoj praksi pacijentima deci olakšaju simptomi akutnih respiratornih infekcija, cilj ovog istraživanja bio je da se proceni efikasnost i bezbednost PropoMucil® sirupa i PropoMucil® spreja za nos kod dece sa respiratornim infekcijama.

## Metod rada i pacijenti

Studija je sprovedena kao prospektivna, uporedna studija u periodu od januara do aprila 2016. godine, u Službi za otorinolaringologiju Instituta za majku i dete „Dr Vukan Čupić“ u Beogradu. Istraživanjem je obuhvaćeno 173 deteta koja su na osnovu simptomatologije podeljena u dve grupe: grupa A koja je obuhvatila 100 deteta sa simptomima koji su odgovarali sekretornom zapaljenju srednjeg uha i grupa B sa 73 deteta koji su imali simptome zapaljenja nosne sluznice.

Na prvom pregledu dece, beleženi su demografski podaci (uzrast, pol, boravak u kolektivu, izostanak iz kolektiva zbog bolesti), trajanje simptoma i komorbiditeti, dok su simptomatologija, podaci dobijeni otorinolaringološkim pregledom, otoskopskim nalazom, audiološkom obradom (timpanometrija i audiometrija), kao i podaci dobijeni mikrobiološkom analizom nazalnog sekreta beleženi u dva vremena (na prvom i kontrolnom pregledu).

Deca grupe A su dobila na korišćenje mesec dana PropoMucil® sirup za decu (kombinacija prečišćenog standardizovanog propolisa sa 12% polifenola čime mu je povećana antimikrobna efikasnost, N-acetilcisteina, meda, ekstrakta belog sleza i šipurka; Abela Pharm, Beograd, Srbija), dok su deca grupe B na korišćenje dobila mesec dana PropoMucil® sprej za nos (kombinacija prečišćenog standardizovanog propolisa sa 12% polifenola i N-acetilcisteina; Abela Pharm, Beograd, Srbija).

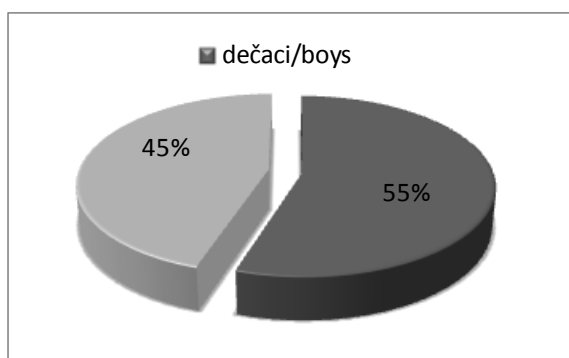
Roditeljima ili pratiocima deteta je data mogućnost da na kontrolnom pregledu prokomentarišu sredstvo koje je

njihovo dete dobilo na upotrebu između dve posete: efikasnost, ukus, neželjeni efekti, kao i ocena deteta.

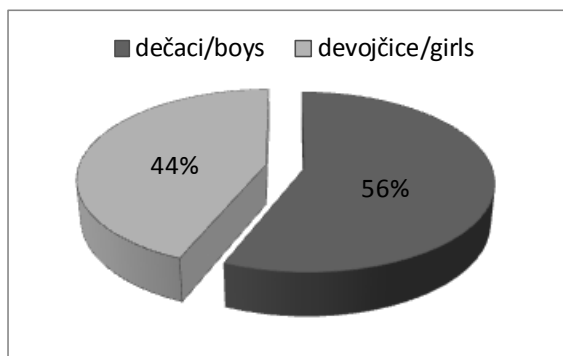
Za statističku obradu dobijenih podataka korišćen je statistički program (SPSS 17.0 Inc., Chicago, IL, USA). Za opisivanje atributivna obeležja posmatranja ispitivanih grupa korišćeni su procenti, za numeričke mere centralne tendencije i mere varijabilneta, dok je za poređenje podataka u dva vremena (prvi i kontrolni pregled) korišćena je jednofaktorska analiza sa ponovljenim merenjem (ANOVA). Rezultati su prikazani u vidu grafikona i tabelarno.

### Rezultati

Distribucija ispitivane dece obe grupe, prema demografskim i socijalnim karakteristikama, prikazane su u Grafikonima 1-6.

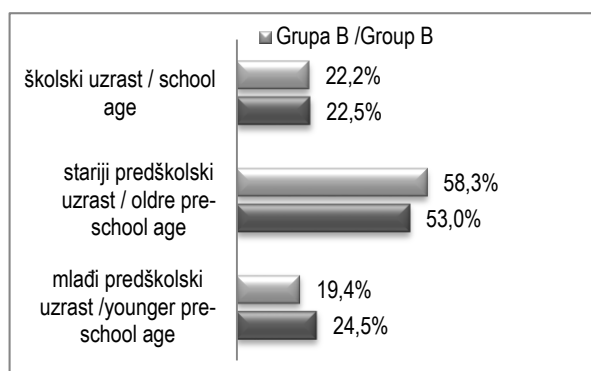


Grafikon 1. Distribucija dece grupe A prema polu  
Figure 1. Distribution of children in group A by gender



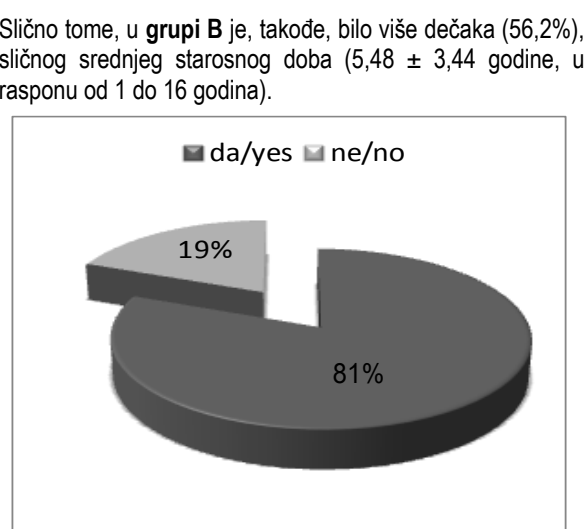
Grafikon 2. Distribucija dece grupe B prema polu  
Figure 2. Distribution of children in group B by gender

U grupi A je bilo nešto više dečaka (55,0%), srednjeg starosnog doba  $5,07 \pm 2,78$  (od 1 do 15 godina), a najveći procenat njih (53,0%) je bilo starijeg predškolskog uzrasta - od 4 do 6 godina starosti. Većina dece je redovno boravila u zajedničkom kolektivu (81,0%), pri čemu je najviše njih do 3 dana izostajalo iz kolektiva (47,0%).

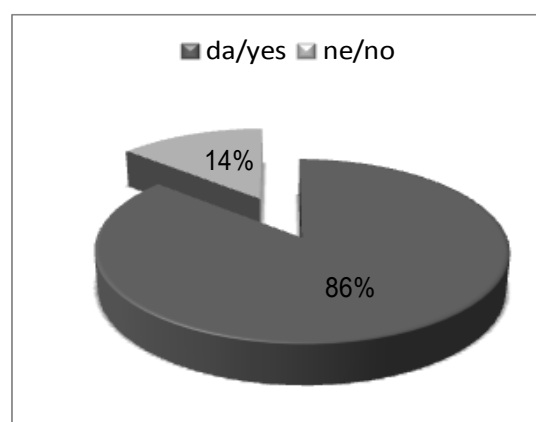


Grafikon 3. Distribucija dece obe grupe prema starosnim grupama  
Figure 3. Distribution of children in both groups by age groups

Slično tome, u grupi B je, takođe, bilo više dečaka (56,2%), sličnog srednjeg starosnog doba ( $5,48 \pm 3,44$  godine, u rasponu od 1 do 16 godina).

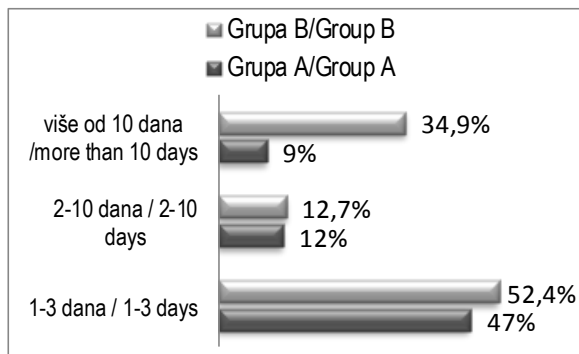


Grafikon 4. Boravak u kolektivu - grupa A  
Figure 4. Staying in group - Group A



Grafikon 5. Boravak u kolektivu - grupa B  
Figure 5. Staying in group - Group B

Takođe, i u grupi B je najveći procenat dece (58,3%) bio starijeg predškolskog uzrasta. Većina dece grupe B je redovno boravila u zajedničkom kolektivu (86,3%), pri čemu je najviše njih do 3 dana izostajalo iz kolektiva (52,4%).



**Grafikon 6.** Izostanak iz kolektiva obe grupe dece  
**Figure 6.** Absence from group, in both group of children

Kada je reč o deci sa simptomima sekretornog zapaljenja srednjeg uha (**grupa A**), procena glavnih tegoba, zbog kojih su deca (u pratnji roditelja) posetila doktora, vršena je na osnovu autoanamnestičkih (iskaza deteta) i heteroanamnestičkih podataka (iskaza roditelja), a odnosile su se na pojavu nazalne opstrukcije, kašlja i oslabljenog sluha (Tabela 1).

Postojanje pomenutih simptoma beleženo je kako pri prvom, tako i pri kontrolnom pregledu deteta. Od ukupnog broja dece pri prvoj poseti, 76,0% dece je imalo nazalnu opstrukciju (povremenu ili stalnu), 72,0 % dece je imalo kašalj (povremeni ili stalni), a čak 91,0% dece je imalo oslabljen sluh.

Međutim, pri kontrolnom pregledu, 64,0% dece je i dalje imalo nazalnu opstrukciju, 30,0% dece je imalo povremeni kašalj, dok 37,0% dece nije imalo oslabljen sluh, što je statistički bilo značajno posmatrajući sve tri varijable - Tabela 1.

Na sličan način, kod dece sa simptomima zapaljenja nosne sluznice (**grupa B**) praćena je pojava nazalne sekrecije i nazalne opstrukcije; statistički značajna razlika uočena je između prve i kontrolne posete dece, pri čemu je znatno porastao procenat dece koji nisu imala pomenute simptome - Tabela 1.

**Tabela 1.** Simptomatologija dece obe grupe pri prvom i kontrolnom pregledu

**Table 1.** Symptomatology of children in both groups, on first and control examination

Simptomatologija	Prvi pregled n (%)	Kontrolni pregled n (%)	Značajnost <sup>a</sup> (p)
<b>GRUPA A</b>			
<b>Nazalna opstrukcija</b>			
ne	24 (24)	36 (36,0)	
povremeno	56 (56)	57 (57,0)	
stalno	20 (20)	7 (7,0)	<0,001*
<b>Kašalj/</b>			
ne	28 (28,0)	69 (69,0)	
povremeno	59 (59,0)	30 (30,0)	
stalno	13 (13,0)	0 (0)	<0,001*
<b>Oslabljen sluh</b>			
ne	5 (5,0)	37 (37,0)	
da	91 (91,0)	57 (57,0)	
ne zna/nije siguran	4 (4,0)	6 (6,0)	<0,001*
<b>GRUPA B</b>			
<b>Nazalna sekrecija</b>			
da	70 (95,9)	29 (39,7)	
ne	0 (0)	39 (53,4)	
ne znam	3 (4,1)	4 (6,9)	<0,001
<b>Nazalna opstrukcija</b>			
ne/no	9 (12,3)	38 (52,1)	
povremeno	47 (64,4)	33 (45,2)	
stalno	17 (23,3)	2 (2,7)	*<0,001*

n - broj ispitanika; % procenat ispitanika; \*ANOVA; \*statistička značajnost

U slučaju dece grupe B, simptomatologija je na osnovu heteroanamnestičkih podataka dobijenih pri prvoj poseti, najčešće trajala do 10 dana - Tabela 2. U toku kontrolnog pregleda, kod najvećeg broja dece je došlo do potpunog prestanka simptoma - Tabela 2.

**Tabela 2.** Trajanje i ishod simptomatologije dece grupe B

**Table 2.** Duration and outcome of symptomatology of B group of children

Simptomatologija	n (%)
<b>Dužina trajanja simptoma</b>	
10 dana	29 (40,3)
1 mesec	26 (36,1)
duže od 2 meseca	17 (23,6)
<b>Ishod</b>	
potpuni prestanak simptoma	31 (43,1)
smanjenje sekrecije iste tegobe	25 (34,7)
	16 (22,2)

n - broj ispitanika; % procenat ispitanika

Kada je reč o komorbiditetima dece **grupe A**, čak 42,0% dece je imalo zapaljenje srednjeg uha jednom mesečno, a 55,0% njih je jednom mesečno imalo i infekciju gornjih respiratornih puteva - Tabela 3.

Tabela 3. Komorbiditeti dece grupe A

Table 3. Comorbidities in children of A group

Komorbiditeti	n (%)
<b>Otitis media acuta:</b>	
ne	49 (49,0)
jednom mesečno	42 (42,0)
dva i više puta mesečno	9 (9,0)
<b>Infekcije gornjih respiratornih puteva</b>	
ne/no	34 (34,0)
jednom mesečno	55 (55,0)
dva i više puta mesečno	11 (11,0)
n - broj ispitanika % procenat ispitanika	

U slučaju komorbiditeta dece grupe B, najveći procenat dece je imalo infekcije gornjih respiratornih puteva bar jednom mesečno (52%) - Tabela 4.

Tabela 4. Komorbiditeti dece grupe B

Table 4. Comorbidities in children of B group

Komorbiditeti	n (%)
<b>Otitis media acuta:</b>	
ne	56 (76,7)
jednom mesečno	14 (19,2)
dva i više puta mesečno	3 (4,1)
<b>Infekcije gornjih respiratornih puteva</b>	
ne	31 (42,5)
jednom mesečno	38 (52,1)
dva i više puta mesečno	4 (5,5)
<b>Sekretorni otitis media</b>	
da	11 (15,1)
ne	56 (76,7)
<b>Alergijski rinitis</b>	
da	8 (30,0)
sezonski	3 (23,0)
ne	42 (57,5)
<b>Hipertrofija adenoida</b>	
da	31 (42,5)
ne	36 (49,3)
n - broj ispitanika; % procenat ispitanika	

Klinički nalazi koji su praćeni tokom prvog i kontrolnog pregleda dece grupe A omogućili su procenu stanja deteta, a odnosili su se na otoskopski nalaz i timpanometrijski nalaz - Tabela 5.

Tokom perioda opservacije, statistički se značajno smanjio broj dece sa zamućenom bubnom opnom, a shodno tome povećao se broj dece sa negativnim otoskopskim nalazom - Tabela 5. Slično tome, kada je reč o timpanometrijskom nalazu, statistički se znatno smanjio broj dece sa nalazom B - Tabela 5.

Tabela 5. Klinički nalaz dece grupe A

Table 5. Clinical finding in group A of children

Klinički nalaz	Prvi pregled n (%)	Kontrolni pregled n (%)	Značajnost <sup>a</sup> (p)
<b>Otoskopski nalaz</b>			
uredan	3 (3,1)	(37,0)	
zamućena bubna opna	91 (94,8)	(58,0)	
hiperemična bubna opna	0 (0)	0 (0)	
zamućena i hiperemična bubna opna	2 (2,1)	0 (0)	<0,001*
<b>Timpanometrija</b>			
nalaz A	(2,0)	(30,3)	
nalaz B	(95,0)	(56,6)	
nalaz C	(3,0)	(13,1)	<0,001*

n - broj ispitanika; % procenat ispitanika;

<sup>a</sup>ANOVA; \*statistička značajnost

Slično tome, objektivni klinički nalaz dece grupe B procenjivan je na osnovu endoskopskog nalaza, izgleda sekreta i mikrobiološkog statusa - Tabela 6. Statistički značajna razlika zabeležana je u pogledu endoskopskog nalaza, izgleda sekreta i mikrobiološkog nalaza - u znatnom procentu je došlo do normalizacije izgleda sluznice, sekret je u većini slučajeva postao bistar, a mikrobiološki nalaz je većinom bio negativan - Tabela 6.

Tabela 6. Klinički nalaz dece grupe B

Table 6. Clinical finding in group B of children

Klinički nalaz	Prvi pregled n (%)	Kontrolni pregled n (%)	Značajnost <sup>a</sup> (p)
<b>Endoskopski nalaz</b>			
normalan nalaz	7 (9,7)	42 (58,3)	
hiperemična sluzokoža	30 (41,7)	9 (12,5)	
edematozna sluzokoža			
hiperemična	24 (33,3)	21 (29,2)	
edematozna sluzokoža	11 (15,3)	0 (0)	<0,001*
<b>Izgled sekreta</b>			
bistar	27 (37,5)	55 (83,3)	
mukozan	31 (43,1)	11 (16,7)	
purulentan	14 (19,4)	0 (0)	<0,001*
<b>Mikrobiološki nalaz</b>			
negativan	41 (57,7)	64 (92,8)	
pozitivan	30 (42,3)	5 (7,2)	<0,001*
n - broj ispitanika;			
% procenat ispitanika;			
<sup>a</sup> ANOVA; *statistička značajnost			

Kada su roditelji dece grupe A pitani da prokomentarišu sirup koji je ordiniran njihovoj deci (u smislu efikasnosti, ukusa i kvaliteta), najčešći odgovor bio je da su na osnovu svoje procene uočili poboljšanje zdravstvenog stanja deteta, (56,0%), da je sirup dobrog ukusa (71,0%) i da nisu uočili neželjenije efekte sirupa kod svog deteta (96,0%) - Tabela 7. Slično tome, roditelji dece grupe B referisali su poboljšanje zdravstvenog stanja dece pri upotrebi spreja u 68,5% slučajeva. Takođe, u najvećem procentu (50,0%) ocenili su da je sprej dobar i da deca vole da ga koriste, kao i da sprej nema zapaženih neželjenih efekata (u 100% slučajeva) - Tabela 7.

**Tabela 7.** Komentari roditelja dece obe grupe  
**Table 7.** Comments of both groups children parents

Komentari roditelja	n (%)
<b>GRUPA A</b>	
<b>Efikasnost sirupa</b>	
poboljšanje	56 (56,0)
bez promene	44 (44,0)
pogoršanje/	0 (0)
<b>Ukus sirupa</b>	
dobar	71 (71,0)
neutralan	28 (28,0)
loš	1 (1,0)
<b>Neželjeni efekti:</b>	
da	4 (4,0)
ne	96 (96,0)
<b>GRUPA B/GROUP B</b>	
<b>Efikasnost sirupa</b>	
poboljšanje	50 (68,5)
bez promene	22 (30,6)
pogoršanje/	0 (0)
<b>Ocena deteta</b>	
dobar, voli da ga koristi	36 (50,0)
indiferentat	27 (37,5)
loš, ne voli da ga koristi	9 (12,5)
<b>Neželjeni efekti</b>	
da	0 (0)
ne	72 (100,0)
n - broj ispitanika ; % procenat ispitanika	

## Diskusija

U istraživanju su, u odnosu na simptomatologiju, deca bila podeljena u dve grupe. U obe grupe su demografski podaci bili približno isti: nešto češća su bila deca muškog pola (55,0% u grupi A, odnosno 56,2% u grupi B), slične prosečne starosti (5,07±2,78; 1-15, odnosno 5,48±3,44; 1-16) i uzrasta (starija predškolska deca: 53,0% u grupi A, odnosno 58,3% u grupi B), sa sličnim podacima o boravku u kolektivu (81%, odnosno 86%) i sa 3 dana, kao prosečnim brojem dana, izostanka iz kolektiva (47,0%, tj. 52,4%). Veći broj studija pokazuje povezanost između ranog polaska u kolektiv i veće učestalosti zapaljenja disajnih puteva (7,8). Šta više, rizik za pojavu infekcije donjih disajnih puteva tri puta je veći u kolektivu dece uzasta između 2. do 5. godine, u odnosu na isti uzrast dece koja su bila kod kuće (9,10). Deca predškolskog uzrasta nose specifični rizik povećane učestalosti zapaljenskih infekcija respiratornih puteva jer je smanjena sposobnost stvaranja pojedinih antitela (IgG tip 2 i IgG tip 3), kao u boravak u zajedničkom kolektivu gde su deca u kontaktu sa vršnjacima istog doba, pa je i veća izloženost potencionalnim izvorima zaraze na koja su deca, generalno, manje otporna. Ovome govore u prilog i rezultati u smislu komorbiditeta dece obe grupe: u grupi A je čak 42% dece imalo jednom mesečno zapaljenje srednjeg uha,

a 55% njih i infekciju gornjih respiratornih puteva. U grupi B dece je infekciju gornjih respiratornih puteva jednom mesečno imalo 52,1% dece, alergijski rinitis 53,0%, a hipertrofiju adenoida 42,5% dece. Pored toga, starija deca su već usvojila higijenske navike, pa je i smanjena mogućnost širenja infekcije prljavim rukama, ekskretom iz nosa i usta (4).

U obe grupe dece je došlo do statistički značajne razlike između simptomatologije u prvoj i kontrolnoj poseti. U grupi A dece je znatno manje bila zastupljena nazalna opstrukcija, kašalj i oslabljen sluh, dok je slična situacija bila i u grupi B dece - znatno viši procenat je bio dece bez simptoma nazalne opstrukcije i sekrecije. Takođe, u grupi A dece došlo je i do statistički značajne normalizacije otoskopskog nalaza i nalaza timpanometrije, dok je u grupi B dece došlo do statistički značajnog pomaka u smislu normalizacije endoskopskog nalaza, izgleda sekreta i mikrobiološkog nalaza. Deca grupe A koristila su mesec dana PropoMucil® sirup za decu (Abela Pharm, Beograd, Srbija), dok su deca grupe B koristila mesec dana PropoMucil® sprej za decu (Abela Pharm, Beograd, Srbija) koji u svom sastavu imaju kombinaciju prečišćenog standardizovanog propolisa sa 12% polifenola i N-acetilcisteina, s tim da u PropoMucil® sirupu za decu ima dodatka meda, belog sleza i šipurka. Propolis koji sadrže komercijalni preparati se pokazao kao vrlo efikasan za inflamatorne procese disajnih puteva, te se njegova primena preporučuje u slučaju akutnih respiratornih infekcija (11), što se može objasniti time da predstavlja kompleksnu mešavinu različitih jedinjenja koja stupaju u sinergističku interakciju, a koja doprinosi antiinflamatornom efektu (12,13). Kada je reč o polifenolima, oni pokazuju brojne benefite, među kojima su i: antiinflamatorno, antimikrobno i spazmolitično (14,15). U slučaju belog sleza, dobiti njegove upotrebe ogledaju se u blagotvornom delovanju na suvi, neproduktivni kašalj, kao i na inflamiranu sluzokožu gornjeg disajnog puta. Beli slez, zahvaljujući polisaharidima kojima obiluje, ispoljava imunomodulatorski efekat povećavanjem aktivnosti fagocita (16,17). Još jedna od biljaka koja naročito ispoljava antiinflamatorna, antimikrobna i antioksidativna svojstva je šipurak (18). Kada su roditelji dece grupe A pitani da prokomentarišu sirup koji je ordiniran njihovoj deci (u smislu efikasnosti, ukusa i kvaliteta), najčešći odgovor bio je da su na osnovu svoje procene uočili poboljšanje zdravstvenog stanja deteta, da je sirup dobrog ukusa, kao i da nisu uočili neželjene efekte sirupa kod svog deteta. Slično tome, roditelji dece grupe B referisali su poboljšanje zdravstvenog stanja dece pri upotrebi spreja, a u najvećem procentu sprej su ocenili kao dobar i da deca vole da ga koriste, kao i da nisu uočili neželjene efekte kod svoje dece.

## Zaključak

Fitoterapija se pokazala kao bezbedna i efikasna u odnosu na konvencionalnu terapiju. Ova studija doprinosi

vrednovanju fitoterapije, kao terapije izbora, u prevenciji i lečenju respiratornih infekcija.

Prema našem istraživanju, primena višekomponentnih biljnih preparata u terapiji sekretornog otitisa, rinitisa i rinoadenoiditisa u dečjem uzrastu je opravdana, sa pozitivnim učinkom po zdravlje dece i bez ikakvih neželjenih efekata. Međutim, potrebno je uraditi još kliničkih studija koje bi ispitale efikasnost sastavnih komponenti dečijeg PropoMucil® sirupa i spreja za nos, u smislu specifičnog delovanja na pojedine mikrobnog agense - uzročnike akutnih respiratornih infekcija.

#### Literatura:

1. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije - 2015. Beograd, 2016; ISSN 2217-3714 (Online).
2. World Health Organization. The management of acute respiratory infections in children - Practical guidelines for outpatient care. World Health Organization, Geneva 1995. ISBN 92 4 154477 5
3. Katić M, Švab I i suradnici. Obiteljska medicina. Alfa, Zagreb, 2013.
4. Školnik-Popović V, Jovančević M. Infekcije dušnih puteva i boravak u kolektivu. Medix 2015; 21 (115/116): 126-130.
5. Gonzales R, Bartlett J, Besser R, Cooper R, Hickner J, Hoffman J, Sande M. Principles of appropriate antibiotics use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: Background, specific aims, and methods. Ann Intern Med. 2001; 134(6): 479-486.
6. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Izbori i upotreba antibiotika u opštoj praksi - Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu, Beograd 2004. ISBN 86-7117-122-1.
7. Dales RE, Cakmak S, Brand K, Judek S. Respiratory illness in children attending daycare. Pediatr Pulmonol. 2004; 38(1): 64-9.
8. Nesti MM, Goldbaum M. Infectious diseases and daycare and preschool education. J Pediatr (Rio J). 2007; 83(4): 299-312.
9. Dahl IL, Grufman M, Hellberg C, Krabbe M. Absenteeism because of illness at daycare centers and in three-family systems. Acta Paediatr Scand. 1991; 80(4): 436-45.
10. Wald ER, Guerra N, Byers C. Frequency and severity of infections in day care: three-year follow-up. J Pediatr. 1991; 118(4 Pt 1): 509-14.
11. Almeida C. E, Menezes H. Anti-inflammatory activity of propolis extracts: A review. J. Venom. Anim. Toxins. 2002; 8(2): pp.191-212.
12. Cheng P.C, Wong G. Honey bee products: prospects in medicine. Bee World, 1992, 77: 8-15.
13. Krol W, Scheller S, Shani J, Pietz G, Czuba Z. Synergistic effect of ethanolic extract of propolis and antibiotics on the growth of *Staphylococcus aureus*. Arzneim. Forsch., 1993, 43: 607-9.
14. Eastwood M.A. Interaction of dietary antioxidants in vivo: how fruit and vegetables prevent disease. Quarterly journal of medicine. 1999; 92: 527-530.
15. Hollman P.C, Katan M.B. Health effects and bioavailability of dietary flavonols. Free Radical Research. 1999; 31:S75-S80.
16. E. S. C. O. P. Monographs. "The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products", ESCOP, the European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Argyle house, Gandy Street, UK. Second Edition. 2003:32- 35.
17. Ali Esmail Al-Snafi et al. The Pharmaceutical Importance of *Althaea officinalis* and *Althaea rosea* : A Review. Int J Pharm Tech Res. 2013,5(3): 1387-1385.
18. Fan C, Pacier C, Martirosyan D. Rose hip (*Rosa canina* L): A functional food perspective. Funct Foods Health Disease. 2014; 4(11):493-509.

---

Primljeno/Received: 9.3.2017.

Prihvaćeno/Accepted: 15.3.2017.

---

#### Correspondance to:

Dr Aleksandra Bajec-Opančina  
Institut za mžaku i dete „Dr Vukan Ćupić“ Beograd  
Ul. Vase Pelagića 68, 11 000 Beograd  
Tel: +381638079542  
E-mail: sandrabajec@gmail.com

---

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

**Pedijatrijski aspekti primene saccharomyces boulardii u Srbiji**

Pediatric Aspects of Saccharomyces Boulardii in Serbia

**Mirjana Stojić**

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omadine Vojvodine, Novi Sad, Srbija

**Sažetak** **Uvod.** U pedijatrijskoj praksi se najčešće koriste probiotici koji sadrže gljivicu Saccharomyces boulardii i bakterije iz grupe Lactobacillus ili Bifidobacterium. Vodiči za primenu probiotika kod dece preporučuju primenu Saccharomyces boulardii u slučaju akutnog gastroenteritisa, eradikacije Helicobacter pylori infekcije, prevencije dijareje udružene sa antibioticima i kod Clostridium difficile enterokolitisa.

**Cilj rada.** Cilj ovog rada je bio da se ispita moderni aspekt korišćenja Saccharomyces Boulardii (Bulardi® Junior, Saccharomices boulardii DBVPG 6763, Abela Pharm, Srbija) u svakodnevnoj pedijatrijskoj praksi.

**Metode rada** Istraživanje je planirano kao studija preseka rada pedijatara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Republici Srbiji.

**Rezultati.** Istraživanjem je obuhvaćen 3 461 ispitanik koji je dobijao navedeni probiotik. Najviše ispitanika je bilo predškolskog uzrasta (59.98%, n=2076), a potom nižeg školskog uzrasta 7-12 godina (15.00%, n=519), dok je najmanje bilo odojčadi (13.98%, n=484) i adolescenata (11.04%, n=382). Ispitanici se nisu statistički značajno razlikovali prema polu. Najčešća indikacija za prepisivanje probiotika je bila dijareja udružena sa antibioticima (64.69%, n=2239), a potom akutni gastroenteritis (34.21%, n=1184), dok su druge dve indikacije bile znatno ređe, Clostridium difficile enterokolitis (0.17%, n=6) i Helicobacter pylori infekcija (0.93%, n=32). Najčešće ordinirani antibiotici uz probiotik su bili penicilini (59.09%, n=2045) i cefalosporini (29.37%, n=1.017), dok su makrolidi, tetraciklini i sulfonamidi bili znatno ređe zastupljeni. U 93.70% (n=3243) slučajeva je Saccharomyces boulardii prepisivan u vidu jedne kapsule od 250 mg na dan. Dužina uzimanja probiotika je bila najčešće 14 dana (47.99%, n=1661).

**Zaključak.** Pedijatrijski aspekt primene probiotika sa monokulturom Saccharomices boulardii je podjednako korišćenje kod dece oba pola i u svim starosnim grupama dece, ali uglavnom kod dece između 1 i 6 godina. Najčešći indikacije za propisivanje ovog probiotika su dijareja povezana sa antibioticima i akutni gastroenteritis. Probiotik je korišćen sam ili u kombinaciji sa antibioticima, iz grupe penicilina ili cefalosorina.

**Cljučne reči:** Saccharomyces boulardii, dete, probiotik

**Summary** **Introduction.** In pediatric practice, the most commonly used probiotics that contain the fungus Saccharomyces boulardii and bacteria from the group Lactobacillus or Bifidobacterium. Guidelines for the use of probiotics on children recommend the use of Saccharomyces boulardii in acute gastroenteritis, eradication of Helicobacter pylori infections, prevention of diarrhea associated with antibiotics and Clostridium difficile enterocolitis.

**Objective.** The aim of this study was to examine the use of modern aspects Saccharomices Boulardii (Bulardi® Junior Saccharomices boulardii DBVPG 6763, Abela Pharm, Serbia) in everyday pediatric practice.

**Methods.** The study was planned as a cross-sectional study of pediatricians work in primary health care in the Republic of Serbia.

**Results.** The research covered 3 461 subjects which received this probiotic. Most subjects were of preschool age (59.98%, n = 2076), and then lower school age 7-12 years (15.00%, n = 519), while the lowest was in number of infants (13.98%, n = 484) and adolescents ( 4.11%, n = 382). Subjects were not statistically significantly different by gender. The most common indication for transcription of probiotics was associated diarrhea with antibiotics (64.69%, n = 2,239), followed by acute gastroenteritis (34.21%, n = 1184), while the other two indications were much rarer, Clostridium difficile enterocolitis (0.17%, n = 6), and Helicobacter pylori infection (0.93%, n = 32). The most commonly prescribed antibiotics to the probiotic were penicillins (59.09%, n = 2045) and cephalosporins (29.37%, n = 1,017), while macrolides, tetracyclines and sulfonamides were considerably less frequent. In 93.70% (n = 3243) is the case of Saccharomyces boulardii transcribed in the form of a capsule of 250 mg per day. Taking probiotics usually lasts 14 days (47.99%, n=1661).

**Conclusion.-** Pediatric aspect of the application of probiotics with monoculture Saccharomices boulardii is equally used in children of both sexes and in all age groups of children, but mostly in children between 1 and 6 years old. The most frequent indication for prescription of probiotics diarrhea associated with antibiotics and acute gastroenteritis. Probiotic is used alone or in combination with antibiotics, from the group of penicillin or cephalosporin.

**Keywords:** Saccharomyces boulardii, child, probiotic



## Uvod

Interesovanje za probiotike je u svakodnevnom porastu. Praktično da ne postoji grana medicine u kojoj oni nisu našli svoju primenu. Prema originalnoj definiciji iz 2001. godine "probiotici

su živi mikroorganizmi koji dati u dovoljnim količinama, mogu da imaju pozitivan efekat

na zdravlje domaćina" (1). Definicija probiotika je revidirana 2014. godine, u smislu da svaka tvrdnja da je nešto probiotik mora imati dobrobit za zdravlje domaćina dokazanu u kontrolisanim studijama (2).

Današnje tržište je preplavljeno različitim preparatima koji nose oznaku da su probiotici. U pedijatrijskoj praksi se najčešće koriste probiotici koji sadrže gljivicu *Saccharomyces boulardii* i bakterije iz grupe *Lactobacillus* ili *Bifidobacterium*, a ređe se koriste *Bacillus coagulans*, *Escherichia coli* Nissle 1917, *Streptococcus salivarius* ili iz grupe *Enterococcusa*.

*Saccharomyces boulardii* ima višestruko pozitivno dejstvo an zdravlje domaćina: antimikrobno, nutritivno, antitoksično, osećajem kvoruma (quorum sensing), obnavlja ćelije epitela creva, antiinflamatorno, imunomodulatorno i trofički (3).

Mesto pozitivnog delovanja ove probiotske gljivice je pre svega lumen creva gde menja sastav intestinalne flore, ima antitoksični efekat (protiv toksina *C. difficile* toksina A /B, Kolere, *E. coli*) i metaboličku aktivnost (povećava stvaranje kratkolančanih masnih kiselina i digestivnih enzima), (4), (5). Osim toga *Saccharomyces boulardii* ima pozitivan trofički efekat na sluzokožu digestivnog trakta, sprečava adheziju patogenih bakterija i povećava produkciju sekretornog imunoglobulina A (6). Zahvaljujući ovim intraluminalnim i intraepitelnim efektima, te delovanjem na ćelijske signale i smanjenjem sinteze inflamatornih citokina, ima imunološki, sistemski efekat za zdravlje celog organizma (7), (8), (9), (10).

Na filogenetskom drvetu ljudske crevne mikroflore zdravih ljudi gljivice, kao što su *Saccharomyces* i *Candida*, su normalni stanovnici digestivnog trakta (11).

U pedijatrijskoj populaciji *Saccharomyces boulardii* u dozi od 250 mg dnevno uz antibiotsku terapiju efikasno sprečava pojavu antibiotske dijareje za 81% (12). Prema metaanalizi iz 2015. godine koristeći *Saccharomices boulardii* smanjuje se *Clostridium difficile* enterocolitis (za 58,5%) i rizik od infekcija povezanih sa antibioticima (za 45,8%), (13). Moguća je i primarna i sekundarna prevencija *Clostridium difficile* enterokolitisa sa upotrebom probiotika koji sadrži *Saccharomyces boulardii* (14), (15).

Primena *Saccharomyces boulardii* u lečenju akutnog gastroenterokolitisa smanjuje broj stolica, skraćuje trajanje bolesti i hospitalizacije, a bez ozbiljnih neželjenih efekata (16), (17).

Evropsko udruženje pedijatrijskih gastroenterologa, hepatologa i nutricionista, zajedno sa Evropskim udruženjem infektologa objavilo je smernice za lečenje

akutnog gastroenterisa kod dece 2014. godine (18). Prema ovim smernicama jak stepen preporuke za upotrebu probiotika u lečenju akutnog gastroenteritisa imaju samo *Lactobacillus rhamnosus* GG i *Saccharomyces boulardii* (18).

Dodatak *Saccharomyces boulardii* standardnoj trojnoj terapiji povećava stopu eradikacije *Helicobacter pylori* i smanjuje neželjene efekte terapije, a da pri tome ne utiče na komplijansu (19), (20). Prema Manstrihtskom koncesusu za lečenje *Helicobacter pylori* infekcije određeni probiotici i prebiotici redukuju neželjene efekte terapije i povećavaju stopu eradikacije (21), (22).

Prema vodiču Svetske gastroenterološke organizacije, *Saccharomyces boulardii* je indikovano za lečenje i prevenciju akutne infektivne dijareje i za prevenciju dijareje udružene sa antibioticima (23). Vodič za primenu probiotika se u Kanadi svake godine revidira, a prema onom iz 2016. godine kod dece je *Saccharomyces boulardii* indikovano u slučaju infektivne dijareje, eradikacije *Helicobacter pylori* infekcije, prevencije dijareje udružene sa antibioticima i kod *Clostridium difficile* enterokolitisa (24).

## Metod rada

Cilj ovog rada je bio da se ispita moderni aspekt korišćenja *Saccharomices Boulardii* (Bulardi® Junior, *Saccharomices boulardii* DBVPG 6763, Abela Pharm, Srbija) u svakodnevnoj pedijatrijskoj praksi.

Istraživanje je planirano kao studija preseka rada pedijataru u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Republici Srbiji. Ispitanike su uključivali u studiji ordinirajući lekari domova zdravlja, specijalisti pedijatrije, na osnovu kriterijuma za uključivanje i isključivanje iz studije. Kriterijumi za uključivanje ispitanika u istraživanje bile su: uzrast ispod 18 godina, primena *Saccharomyces boulardii* u indikacijama koje su saglasne sa postojećim terapijskim kliničkim smernicama (akutni gastroenteritis, prevencija i lečenje dijareje udružene sa antibiotskom terapijom, terapija *Clostridium difficile* enterokolitisa i eradikacija *Helicobacter pylori* infekcije). Kriterijumi za neuključivanje i isključenje iz studije bili su: druge indikacije u kojima se primenjuje *Saccharomyces boulardii*, kao i osobe starije od 18 godina.

Pre anketiranja, roditelj odnosno zakonski staratelj deteta sa kojima je došlo kod lekara, bili su informisani o svim aspektima studije, preko posebno dizajniranog informisanog pristanka i svojim potpisom su potvrdili saglasnost za učešće u istraživanju.

Roditelji ispitanika su popunjavali specijalno dizajnirane anketne upitnike, odnosno standardizovane intervju. Anketni upitnik obuhvata sledeća pitanja: pol i uzrast ispitanika; dijagnoza, odnosno terapijska indikacija za koju je prepisan *Saccharomices boulardii*; koliko dugo je korišćen probiotik i u kojoj dozi, prisustvo drugih bolesti kod ispitanika, korišćenje druge terapije.

Primarno dobijeni podaci unešeni su u program SPSS 17.0 i analizirani su procentualno i statističkim testovima. Od

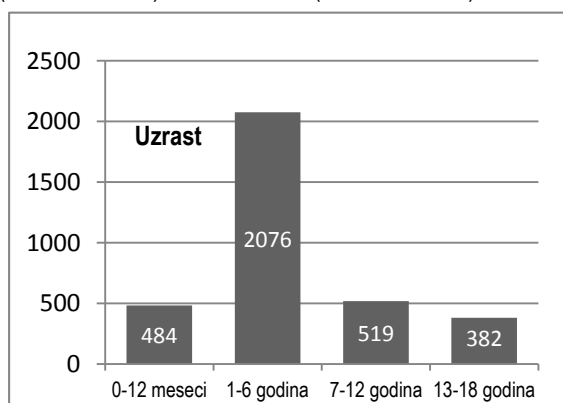
statističkih testova, za testiranje razlike između atributivnih obeležja posmatranja, korišćen je  $\chi^2$ -test. Statistički značajna razlika beležena je na  $p \leq 0.05$ .

## Rezultati

Studija je realizovana kao studija preseka (od oktobra 2015. do marta 2016. godine) u osam domova zdravlja (Beograd, Novi Sad, Niš, Kragujevac, Arandelovac, Bor, Zajecar) širom Republike Srbije. U ispitivanom periodu probiotski preparat *Saccharomyces boulardii* je prepisan kod 6 601 deteta uzrasta do 18 godina.

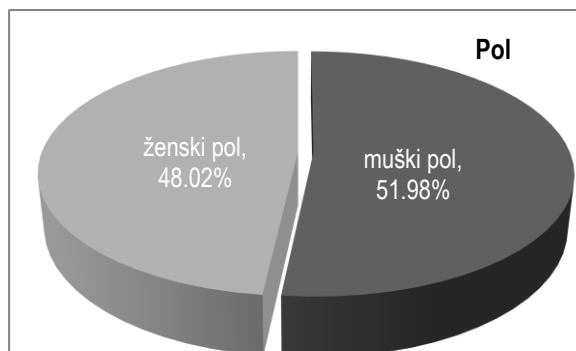
Istraživanjem je obuhvaćen 3 461 ispitanik koji je dobijao navedeni probiotik za jednu od 4 ispitivane indikacije (akutni gastroenteritis, dijareja udružena sa antibiotskom terapijom, terapija *Clostridium difficile* enterokolitisa i eradikacija *Helicobacter pylori* infekcije).

Najmlađi ispitanik je imao 3 meseca, a najstariji 18 godina. Distribucija ispitanika prema hronološkom uzrastu prikazana je na dijagramu 1. Najviše ispitanika je bilo predškolskog uzrasta (59.98%,  $n=2076$ ), a potom nižeg školskog uzrasta 7-12 godina (15.00%,  $n=519$ ), dok je najmanjebilo odojčadi (13.98%,  $n=484$ ) i adolescenata (11.04%,  $n=382$ ).



**Slika 1.** Distribucija ispitanika prema hronološkom uzrastu  
**Figure 1.** Distribution of patients according to ages

Ispitanici se nisu statistički značajno razlikovali prema polu, 51.98% muškog pola ( $n=1662$ ) i 48.02% ženskog pola ( $n=1799$ ), dijagram 2.



**Slika 2.** Distribucija dece prema polu  
**Figure 2.** Distribution of patients according to sex

Najčešća indikacija za prepisivanje probiotika je bila dijareja udružena sa antibioticima (64.69%,  $n=2239$ ), a potom akutni gastroenteritis (34.21%,  $n=1184$ ), dok su druge dve indikacije bile znatno ređe, *Clostridium difficile* enterokolitis (0.17%,  $n=6$ ) i *Helicobacter pylori* infekcija (0.93%,  $n=32$ ). Na tabeli 1. prikazana je raspodela ispitanika prema indikacijama za primenu *Saccharomyces boulardii*.

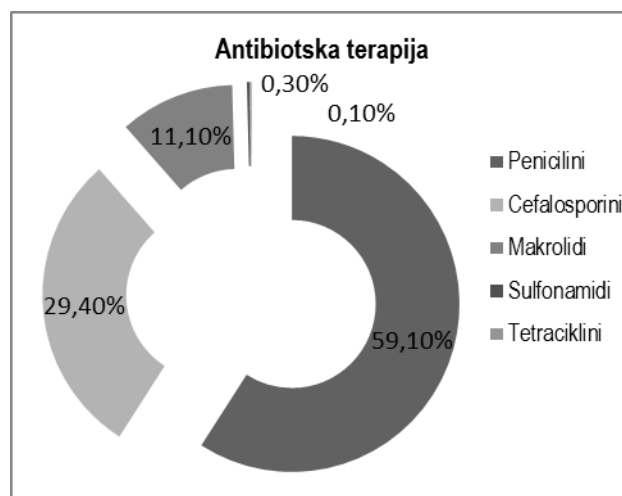
**Tabela 1.** Podela ispitanika prema indikacijama za korišćenje *Saccharomyces boulardii*

**Table 1.** Distribution of patients according to indications for *Saccharomyces boulardii*

Indikacija	n (%)
akutni gastroenteritis	1184 (34.21)
dijareja udružena sa antibioticima	2239 (64.69)
<i>Clostridium difficile</i> enterokolitis	6 (0.17)
<i>Helicobacter pylori</i> infekcija	32 (0.93)

**n-broj ispitanika; %-procenat od ukupnog broja ispitanika**

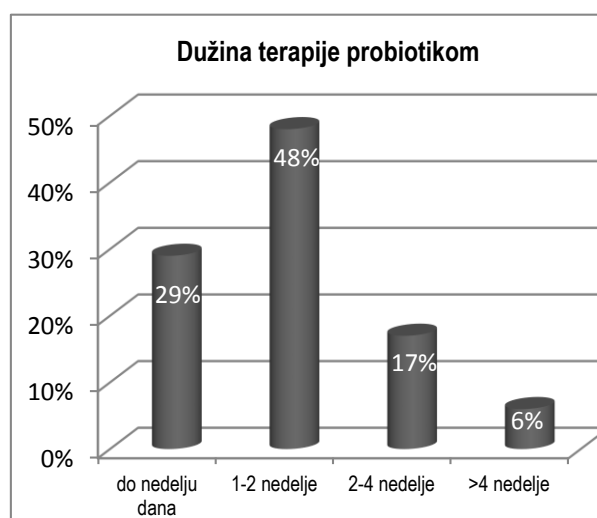
Najčešće ordinirani antibiotici uz probiotika su bili penicilini (59.09%,  $n=2045$ ) i cefalosporini (29.37%,  $n=1017$ ), dok su makrolidi, tetraciklini i sulfonamidi bili znatno ređe zastupljeni. Vrste antibiotika koje su korišćene uz probiotik navedene su šematski, dijagram 3.



**Slika 3.** Antibiotici koji su korišćeni uz *Saccharomyces boulardii*

**Figure 3.** Antibiotics administered with *Saccharomyces boulardii*

U 93.70% ( $n=3243$ ) slučajeva je *Saccharomyces boulardii* prepisivan u vidu jedne kapsule na dan, dakle u jednoj dnevnoj dozi, a retko 2 ili više kapsula na dan (6.30%,  $n=218$ ).



**Slika 4.** Trajanje probiotske terapije  
**Figure 4.** Duraion of probiotic treatment

Dužina uzimanja probiotika je bila najčešće 14 dana (47.99%, n=1661), zatim nedelju dana (29.01%, n=1004), retko 2-4 nedelje (16.70%, n=578) ili duže od 4 nedelje (6.30%, n=218), kao što je prikazano na dijagramu 4.

#### Diskusija

Najčešće su gastroenterološke indikacije za primenu probiotika, što se slaže sa podacima iz literature (25), (26). Kako su kriterijumi za uključenje ispitanika u istraživanje bile indikacije za primenu *Saccharomyces boulardii* koje su saglasne sa postojećim terapijskim kliničkim smernicama (akutni gastroenteritis, prevencija i lečenje dijareje udružene sa antibiotskom terapijom, terapija *Clostridium difficile* enterokolitisa i eradikacija *Helicobacter pylori* infekcije), potvrđuje pridržavanje pedijataru iz primarne zdravstvene zaštite aktuelnih vodiča dobre kliničke prakse (24). Ni drugi autori nisu zabeležili polnu razliku među ispitanicima koji su koristili probiotike ili imali navedene gastroenterološke bolesti (27).

Distribucija ispitanika prema hronološkom uzrastu je očekivana, s obzirom na odgovarajuću učestalost ovih gastroenteroloških poremećaja i izloženost infekciji, odnosno pohađanje kolektiva i sazrevanje imunološkog sistema. Primena antibiotika iz grupe penicilina i cefalosporina je očekivana, jer su oni najčešće prepisivani antibiotici u pedijatrijskoj populaciji. Pojava rezistencije an ove antibiotike je dovela do porasta upotrebe makrolida koji se po učestalosti primene u ovoj grupi ispitivane dece nalaze na trećem mestu. Primena tetraciklina i sulfonamida se izbegava kod dece.

Dobijeni rezultati u pogledu doziranja *Saccharomyces boulardii* se slažu sa podacima iz literature, odnosno odgovaraju dozi od 250mg dnevno, u trajanju od 2 nedelje (25).

#### Zaključak

U ovoj studiji, probiotik monokultura *Saccharomyces boulardii* (Bulardi® Junior, od Abela Pharm, Srbija) je podjednako korišćen kod dece oba pola, u svim starosnim grupama, ali uglavnom kod dece između 1 i 6 godina. Najčešći indikacije za propisivanje probiotika su dijareja povezana sa antibioticima i akutni gastroenteritis. Probiotik je korišćen sam ili u kombinaciji sa drugim lekovima, najčešće sa antibioticima, iz grupe penicilina ili cefalosorina. *Saccharomyces boulardii* se kod dece najčešće koristi dve nedelje, u dozi od 250mg, odnosno 1 kapsule dnevno.

#### Literatura

1. Joint FAO/WHO Expert Consultation. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Food Agric Organ United Nations World Heal Organ (Fao Who) [Internet]. 2001;(October):1–34. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Health+and+Nutritional+Properties+of+Probiotics+in+Food+including+Powder+Milk+with+Live+Lactic+Acid+Bacteria#2%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Health+and+Nutrit>
2. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;11(August 2014):9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24912386>
3. Łukaszewicz M. *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* – Probiotic Yeast. *Probiotics* [Internet]. 2012;(March):385–98. Available from: [http://cdn.intechopen.com/pdfs/39643/InTech-Saccharomyces\\_cerevisiae\\_var\\_boulardii\\_probiotic\\_yeast.pdf](http://cdn.intechopen.com/pdfs/39643/InTech-Saccharomyces_cerevisiae_var_boulardii_probiotic_yeast.pdf)
4. Buts JP, Bernasconi P, Van Craynest MP, Maldague P, De Meyer R. Response of human and rat small intestinal mucosa to oral administration of *Saccharomyces boulardii*. *Pediatr Res* [Internet]. 1986;20(2):192–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3080730>
5. Sougioultzis S, Simeonidis S, Bhaskar KR, Chen X, Anton PM, Keates S, et al. *Saccharomyces boulardii* produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF-κB-mediated IL-8 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;343(1):69–76.
6. Buts J-P, Bernasconi P, Vaerman J-P, Dive C. Stimulation of secretory IgA and secretory component of immunoglobulins in small intestine of rats treated with *Saccharomyces boulardii*. *Dig Dis Sci* [Internet]. 1990;35(2):251–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2302983>
7. McFarland L V. Systematic review and meta-analysis of *saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*. 2010;16(18):2202–22.
8. Sorini C, Falcone M. Shaping the (auto)immune response in the gut: the role of intestinal immune regulation in the prevention of type 1 diabetes. *Am J Clin Exp Immunol* [Internet]. 2013;2(2):156–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23885333%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC371>

- 4176
9. Sundman E, Olofsson PS. Neural control of the immune system. *AJP Adv Physiol Educ* [Internet]. 2014;38(2):135–9. Available from: <http://ajpadvan.physiology.org/cgi/doi/10.1152/advan.00094.2013>
  10. Kelesidis T, Pothoulakis C. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2011;5(2):111–25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3296087&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  11. Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev*. 2014;38(5):996–1047.
  12. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(5):583–90.
  13. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med*. 2016;9:27–37.
  14. McFarland L V, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* [Internet]. 1994;271(24):1913–8. Available from: [http://www.shelap.msk.ru/?page\\_id=197](http://www.shelap.msk.ru/?page_id=197)
  15. Surawicz CM, McFarland L V, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis*. 2000;31(4):1012–7.
  16. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio G V, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. In: Allen SJ, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010. p. 125. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003048.pub3>
  17. Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr*. 2005;94(October 2003):44–7.
  18. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(5):619–21.
  19. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: The effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1069–79.
  20. Szajewska H, Horvath A, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015;41(12):1237–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13214>
  21. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CAC a., Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* [Internet]. 2012;61(5):646–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084%5Cnhttp://gut.bmj.com/content/61/5/646.abstract>
  22. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* [Internet]. 2017;66(1):6–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27707777>
  23. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Krabshuis J, et al. Probiotics and prebiotics. *Probiotics prebiotics-World Gastroenterol Organ Glob Guidel* [Internet]. 2011;(October):1–28. Available from: [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics\\_FINAL\\_20110116.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics_FINAL_20110116.pdf)
  24. Dragana Skokovic-Sunjic. *Clinical Guide to PROBIOTIC SUPPLEMENTS AVAILABLE IN CANADA: 2016 Edition*. 2016;
  25. Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS One*. 2012;7(4).
  26. Erdeve O, Tiras U, Dallar Y. The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a pediatric age group. *J Trop Pediatr* [Internet]. 2004;50(4):234–6. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mcd&AN=15357564&site=ehost-live>
  27. Tang N, Luo NJ. A cross-sectional study of intestinal parasitic infections in a rural district of west China. *Can J Infect Dis* [Internet]. 2003;14(3):159–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18159450>

---

Primljeno/Received: 5.3.2017.

Prihvaćeno/Accepted: 18.3.2017.

---

---

**Correspondance to:**

Dr sci med Mirjana Stojić  
pedijatar-gastroenterohepatolog  
Šef kabineta za GI endoskopiju  
Odeljenje gastroenterologije, hepatologije i ishrane  
Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omedine Vojvodine  
Hajduk Veljkova 10, 21000 Novi Sad, Srbija  
mobilni : +381 62 20 33 40  
e-mail: drstojsic@gmail.com

---

SAOPŠTENJA – ANNOUNCEMENTS

**Milan Jovanović Batut - utemeljivač preventivne medicine u Srbiji**

Milan Jovanović Batut - Founder of Preventive Medicine in Serbia

**Branislava Stanimirov**

Dom zdravlja „Novi Sad“, Novi Sad, Srbija

**Sažetak** I nakon 75 godina od fizičkog nestanka Profesora Milana Jovanovića Batuta, on je jedan među retkim u našem narodu koji ne odlaze tako lako u zaborav. Trajno poznat, ostao je jedinstvena pojava po samom nazivu - Batut. Neprevaziđeni zdravstveni prosvetitelj i vaspitač, snagom svog morala, talenta, uma, truda, upornosti i istrajnosti ostvario je delo neprolazne vrednosti. On je svoj život po sopstvenom priznanju posvetio svom narodu, i ne samo svom. Retke su države i narodi koji su imali privilegiju da imaju takve izuzetne ličnosti. Omiljeni učitelj zdravlja bio i ostao.

**Ključne reči:** Batut, preventiva, prosvetitelj, učitelj

**Summary** After 75 years of physical disappearance of Professor Milan Jovanovic Batut, he is one among the few of our people who was not forgotten. He has remained a unique phenomenon by the name- Batut. Unsurpassed health educator and the educator, the power of his morality, talent, mind, effort, perseverance and tenacity achieved work imperishable value. He made his work and presence by his own opinion devoted to his population as well as to many others. There is no many countries and peoples who have had the privilege to have such outstanding personality. Popular health teacher he was and remain such for ever.

**Key words** Batut, prevention, educator, teacher



**1847. - 1940.**

*„Prvi i najprirodniji uslov čovekovog napredka je njegovo zdravlje.....U njemu je lepota, snaga, dugovečnost, svakog pojedinca pa tako i ljudskih zajednica, plemena država i celokupnog čovečanstva“.*

„Batut“

**Iz biografije:**

Rođen je kao Mihail 1847. godine u Sremskoj Mitrovici, gde je i završio osnovnu školu, da bi gimnazijsko školovanje nastavio u Pančevu i Sremskim Karlovcima. Porodični koreni potiču negde između Pirota i Sofije. Rođen je kao deseto dete ove velike porodice. Studije medicine započinje u Beču 1867. godine, a svoje medicinsko znanje sticao je od čuvenih naučnika kao što je patolog Rokitanski, hirurg Bilrot, internista Škoda i mnogi drugi.

Svoju lekarsku praksu započeo je u Somboru ( 1878. - 1880 ) gde je i osnovao časopis Zdravlje u čijem je zaglavnju stajalo: list za lekarsku pouku narodu, što ukazuje da je veoma rano u svom stručnom radu prepoznao značaj zdravstvenog prosvetivanja naroda kao opšte dobro. Iz Sombora odlazi za Crnu Goru. Nakon povratka u Srbiju kao stipendista srpske vlade, zahvaljujući dalekovidosti dr Vladana Đorđevića tadašnjeg načelnika Saniteta odlazi na usavršavanje u poznate medicinske centre u Evropi ( Minhenu, Berlin, London, Pariz ) gde se usavršava iz bakteriologije i higijene. Tokom svog stručnog usavršavanja susreće se sa vrhunskim stručnjacima iz pojedinih oblasti medicine, sa njima saraduje, a među njima su Petenhofer osnivač moderne higijene na Medicinskom fakultetu u Minhenu, bakteriolog Robert Koh i Lefler, ruski naučnik Bubnov, Mečnikov koji je radio kod Luja Pastera, učio je u Listerovom Institutu u Londonu... Bio je oženjen, ali se o

njegovom porodičnom životu malo zna. Nije se bavio politikom, niti je bio pripadnik bilo koje stranke, pošto je zapazio opasnost od merenja vrednosti po partijskim bojama i partijskoj delatnosti. Umro je u Beogradu 11. septembra 1940. godine. ( 3, 4, 5 )

### Profesionalni rad

Nema mnogo lekara i zdravstvenih poslenika koji su do te mere obeležili jedan period u istoriji Srbije, kao što je to učinio dr Milan Jovanović Batut. On spada u rodonačelnike higijene i preventivne medicine, njegove ogromne zasluge su za zdravstveno prosvetavanje naroda tako da se smatra zdravstvenim prosvetiteljem. On je jedan od najvećih lekara i humanista u novijoj istoriji Srbije, uspostavio je savremenu medicinu u državi i osnovao Medicinski fakultet u Beogradu. Njegov najveći napor bio je usmeren ka unapređenju narodnog zdravlja kroz primenu preventivnih mera u čitavom društvu, zatim uvođenje higijene, preventivne i socijalne medicine u studije medicine i u kliničku praksu. Bio je prvi koji je prepoznao važnost medicinske terminologije u srpskom jeziku i potrebu njegove zaštite od nepotrebne zamene srpskih reči stranim. Prepoznao je koliko mogu da budu opasni po zdravlje ljudi neki proizvodi, često nazvani lekovima, koje reklamiraju neobrazovane osobe, naročito u sredinama u kojima u kojima je nedovoljna zdravstvena prosvetčenost. Gledajući danas, možemo samo konstatovati da je reklamiranje proizvoda za unapređenje zdravlja i danas veoma prisutno i mnogo ozbiljnije nego u vreme dr Batuta. ( 1, 5 )

Objavio je oko 170 radova, knjiga i saopštenja, još za vreme studija počeo je da se bavi istraživačkim radom. Objavio je više zapaženih tekstova, među kojima je i prva knjiga iz oblasti medicine „Zdravlje za napredak naše dece“, koje je izdala Matica srpska 1877. godine, za koje je rečeno da je napisano Dositejevim načinom i Vukovim jezikom. ( 4 )

Bio je naš najuporniji i najplodonosniji zdravstveni prosvetitelj napisavši 57 knjiga i brošura, članaka na stotine: „Muž i žena“, „Pouka o čuvanju zdravlja“, „Bukvica zdravlja“, „Bukvica bolesti“, „Branič od zaraza“, „Građa za medicinsku terminologiju“, „Nedelja i praznici“, „Pijanstvo“, „Trudna žena“, „Porodilja“, „Dete u prvoj godini života“, „Seljačka kuća“, „Medicinski fakultet u Srbiji“, „Jektika“, „Bukvica za veselu braću“, „Mati i dete“, „Luj Paster“, „Detinji plač i majčina milost“, „Neženje i staroženje“, „Preporodaj“ itd. (7). Počeo je sa pisanjem u mladosti u Sremskim Karlovcima uređujući đачki časopis „Venac“, a 1867. novosadska „Danica“ objavila je njegovu prvu pesmu. Kao student 1872. napisao je raspravu o Rokitsanskom, slavnom Čehu, svom profesoru patologije u Beču i pokretaču renesanse bečke medicine. ( 4 )

Batut je znao da kaže: „Znanje treba da prođe u narod. Kako? Knjiga se mora narodu dodvoriti, a koja to ne ume, ili neće, slabo će se primiti, ma bila najčistija i najjasnija istina.“ Sam je ovako okarakterisao svoj način pisanja: U izlaganju birao sam one staze, kojima obično ljudi hode, kad izlažu svoje misli i osećaje. Naš narod je živahan pa mu je i način takav. Kratke i jedre izreke, prirodni prelazi s jednoga na drugo, žive i jasne slike, česta upoređenja sa poznatim i

običnim, zgodni primeri iz života i prirode, pesma, prirečica i poslovice. Snaga i sila piščeva je u njegovom načinu. Da bi utvrdio za narod najpodesniji način - treba narod upoznati. Batut se pridržavao tog postulata istrajno i temeljno. Njegove knjige su najviše prevedene na češki i bugarski. ( 5, 6, 7 )

Batut je još od studentskih dana bio oženjen Nemicom Barbarom - Bety Jaisl sa kojom nije imao dece. Decu je neizmerno voleo i za njima tugovao do kraja života. Dvoje dece iz svoje šire porodice smatrao je svojom a ona su ga volela i poštovala kao najrođenijeg. Upravo je zdravlju dece i porodice posvetio najveći deo svog rada shvatajući ogroman značaj porodice za svakog pojedinca i za opstanak naroda. Jačina ličnosti, beskompromisnost i hrabrost omogućile su Batutu da odoli mnogim pritiscima i ostane dosledan sebi i svojim uverenjima. Nadživeo je mnoge savremenike ali je dobroćinstvom i iskrenom ljubavlju za ceo narod, iznova uspevao da okupi oko sebe ugledne ličnosti i da zajedno sa njima nastavi rad. ( 5, 7 )

Zadržao je bistar um do kraja života. Poslednje tri godine živeo je povučeno u prizemlju kuće u Gospodar Jovanovoj 49 u Beogradu, vredno pišući na dvorišnoj terasi gotovo sve do svoje smrti 11. septembra 1940. Vukova bista na radnom stolu, portreti Luja Pastera, Roberta Koha i Frensis Galtona na zidu radne sobe govore o njegovim uzorima. ( 5, 7 )

Batut je posedovao nesumnjiv književni dar i sa ogromnom ljubavlju pisao je knjige za narod. Iako slabog zdravlja, uspeo je da poživi 93 godine govoreći : „I u trošnom čamcu se može daleko otploviti“. Značaj urednog života i brige za zdravlje pokazao je i dokazao na sopstvenom primeru. Radom, ljubavlju za druge i nesebičnim davanjem, sam je sebi za života podigao spomenik. Ne mora čovek imati krila genija da se popne nebu pod oblake. I smišljenim i istrajnim korakom može se popeti na te visine. Upamtimo tu njegovu misao, njegovo nepokolebljivu veru u vrednost borbe za život. ( 5, 7 )

Njegove aktivnosti bile su raznovrsne, ali su uvek bile usmerene na unapređenje zdravlja celog naroda, a to se odnosilo naročito na poboljšanje fizičkog i moralnog zdravlja u celini. To se moglo postići kroz jasnu viziju kako primeniti mere i aktivnosti u prevenciji bolesti, što je bilo bazirano na dobro proučenim karakteristikama, navikama, običajima, načinu života, ishrani i ponašanju naroda. ( 1, 4, 5 )

Prva grupa aktivnosti: primenom svih mera treba započeti još od dečijeg uzrasta i to kroz njihovo usmeravanje, prosvetavanje, poučavanje i podučavanje, uopšte kako u oblasti vaspitavanja, higijene, ishrane, školovanja i dr. Mnogim aktivnosti za unapređenje zdravlja bili su obuhvaćeni i radno sposobni ljudi, kao i stare i iznemogle osobe. Veliki broj istraživanja postoje na temu prevencije, kao što su: Prilog higijeni seoskih škola, Hrana naše seljačke dece u osnovnoj školi, Telesno vaspitanje, Dete u prvoj godini života, Čistoća i red, Hrana, vazduh, toplota, svetlost i zemljište i drugi. ( 1, 4, )

Druga grupa istraživanja i radova odnosila se direktno na određeni zdravstveni problem: ( o koleri, sifilisu, kožne bolesti, jeftika... ) ( 1, 4, )

Treća grupa istraživanja i radova odnosila se na mnoge kategorije koje su značajne za društvenu zajednicu: zaštita dece, sir i krompir kao hrana, teški poslovi i ishrana, prirodni priraštaj stanovništva i drugo. ( 1, 4, )

Profesor Batut je zaslužan za ogroman doprinos je u osnivanju i organizaciji, Medicinskog fakulteta u Beogradu, svoje viđenje i potrebu za osnivanjem fakulteta objavio je 1899.godine. Bio je redovan profesor i rektor na Velikoj školi u Beogradu, vodio katedru higijene i sudske medicine. Po osnivanju Medicinskog fakulteta u Beogradu 1919. godine, izabran je za redovnog profesora. Penzionisan je 1924.godine. Počasni doktor Medicinskog fakulteta postao je 1926. godine. Njegov izuzetni doprinos je i u razvoju Arhiva za celokupno lekarstvo 1872. godine, časopis Srpskog lekarskog društva, čiji je bio glavni i odgovorni urednik. ( 6, 7 )

Pored neprekidne borbe za unapređenje narodnog zdravlja, njegova osnovna zasluga je što se izborio za ravnopravni odnos kurativne i preventivne medicine, jer kako je govorio: „ već su u starom dobu shvatili Medicinu kao znanje i veštinu sa dvojakim zadatkom: „da zdravima zdravlje čuva i unapređuje, a gde u tome ne uspe „da bolest leči“. ( 6, 7 )

Ovo je kratak prikaz rada profesora Batuta, o njemu se može pisati i pričati dugo i nepresušno.. on je utemeljivač preventivne medicine u Srbiji lekar i humanista učitelj i prosvetitelj...osnivač Medicinskog fakulteta. čovek koji je imao odgovornost prema svom narodu živeo i radio za svoj narod!

I na kraju, profesor Batut je rekao sledeće, citirajući reči svog učitelja Luja Pastera: „Istina je da je nauka internacionalna, ali svaki naučnik mora biti nacionalista“. A dr Batut dodaje: „ To jest čovek koga i u svom narodu zagreva ljubav prema narodu, iz koga je ponikao i kome sve svoje snage duguje“.

### **Literatura**

1. Dragić M. Prof. dr Milan Jovanović Batut kao zdravstveni prosvetitelj. Srp. Arh. Celok. Lek. 1962; 90(9): 889- 891.
2. Vomela S. Profesor Dr Milan Jovanović Batut, Patriarcha jugoslavksé zdravotnické kultury. Věstník Čsl Lékař 1937; 42:1-14.
3. Petrović M. Prof. dr Milan Jovanović Batut. Srp Arh Celok Lek 1940; 68(10):481-4.
1. 4.Chloupek D. O dr Milanu Jovanoviću Batutu. Beograd: Centralni higijenski zavod; 1941.
4. Stanojević V. Prof. dr Milan Jovanović Batut (1847-1940). Ličnost i delo. Srp. Arh. Celok. Lek. 1962; 90(9):883-6.
5. Berber S. Dr Milan Jovanović Batut. Zdravlje na dlanu. Biblioteka "Zdravlje" dispanzera za kardiovaskularne bolesti. Sombor, 1983
6. Jović P. Milan Jovanović Batut (1847-1940). U: Život i delo srpskih naučnika. Beograd: Srpska akademija nauka i umetnosti. Biografije i bibliografije. Knj. VIII, II odeljenje; 2002.

---

Primljeno/Received: 17.1.2017.

Prihvaćeno/Accepted: 5.2.2017.

---

### **Correspondance to:**

Branislava Stanimirov  
Dom zdravlja "Novi Sad"  
Novi Sad, Srbija  
Tel: 064 13 55 314  
email: bonsa@beotel.rs

---

## UPUTSTVO AUTORIMA ZA PRIPREMU RADA

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

### Priprema rukopisa

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

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

### Propratno pismo sadrži:

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

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

### Opšte

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

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

### Prva strana

Pri vrhu strane prvo na srpskom a zatim na engleskom:

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

Na dnu strane

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

### Druga strana

#### 1- Kratak sadržaj

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

#### Originalni rad

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

#### Prikaz slučaja

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

#### Ostali tipovi radova

- Nema posebne strukture

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

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

### Originalni rad (Original articles)

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

### Prikaz bolesnika (Case reports)

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

### Ostali tipovi radova

- Nema posebne strukture

**Keywords:** Ispod kratkog sadržaja (Summary)

### Struktura rada

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

### Literatura

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

### Standardni članak – navodi se mksimaqino. 6 autora

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

### Organizacija - udruženje kao autor

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

### Knjiga

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

### Poglavlje u knjizi

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

### Saopštenje sa skupa

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

### Reference sa interneta

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

### Detaljno o referencama na:

[http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

### DOSTAVLJANJE RADOVA

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



## INSTRUCTIONS FOR THE AUTHORS

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

### Instructions for the Manuscript

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

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

### Submission letter contents:

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

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

### General instructions

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

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

### First page

Contents of the top first page

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

Contents of the bottom first page

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

### Second page

#### Summary

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

#### Original paper

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

#### Case presentation

- Contents: Introduction, Case presentation, Conclusion.

#### Other categories

- No special structure

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

### Body text

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

### References

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

Not more than 6 authors should be listed.

### Reference examples

#### Article

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

#### Organizations – Association as the author

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

#### Book

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

#### Book chapter

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

#### News

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

#### References from the internet

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

**More details on references can be found at:**

[http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

### MANUSCRIPT SUBMISSION

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

[editor-upps@preventivnapedijatrija.rs](mailto:editor-upps@preventivnapedijatrija.rs)

CIP - Каталогизacija u publikaciji  
Народна библиотека Србије, Београд

616-053.2

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

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



## **PREVENTIVNA PEDIJARIJA**

Časopis Udruženja za preventivnu pedijatriju Srbije  
Godište 3, April 2017, Sveska 1-2

## **PREVENTIVE PAEDIATRICS**

Journal of the Association of Preventive Paediatrics of Serbia  
Volume 3, April 2017, Number 1-2