

SCRIPTA PEDIATRICA

Izdavač:

UDRUŽENJE PEDIJATARA REPUBLIKE SRPSKE

Publisher:

Pediatrics Association of Republika Srpska



OSNIVAČ, VLASNIK I IZDAVAČ

Udruženje pedijatarata Republike Srpske

UREĐIVAČKI ODBOR

Glavni i odgovorni urednik

Prof. dr sc. Jelica Predojević Samardžić

Urednici:

Prof. dr sc. Snežana Petrović Tepić

Prof. dr sc. Gordana Bukara Radujković

Prof. dr sc. Svjetlana Stoisavljević Šatara

Prof. dr sc. Zdenka Krivokuća

Prof. dr sc. Nela Rašeta

Prof. dr sc. Nada Letić

Prof. dr sc. Sanja Špirić

Asist. prim. dr Vladimir Mirošljević

Asist. dr Stojislav Konjević

Asist. prim. dr Aleksandra Serdar

Prim. mr sc. med. dr Đurđica Stevanović Papić

Prim. dr Vesna Novaković

MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR

Prof. dr sc. Radovan Bogdanović (Srbija)

Prof. dr sc. Nedeljko Radlović (Srbija)

Prof. dr sc. Jelena Roganović (Hrvatska)

Prof. dr sc. Zoran Krstić (Srbija)

Prim. mr sc. med. dr Dragana Lozanović (Srbija)

Adresa redakcije:

Klinika za dječije bolesti, UKC Republike Srpske;

Ulica 12 beba 2a, 78 000 Banja Luka, BiH

Telefon/fax: 00 387 51 342 339

E-mail: scriptapediatria@gmail.com

Tehnički sekretar: Mr sc. med. dr Želimir Erić

Lektor za srpski jezik:

Mladen Keleč

Štampa:

Grafid d.o.o. Banjaluka

Tiraž: 500

ISSN 2566-4506 (Print)

ISSN 2566-2821 (Online)

Svi članci časopisa Scripta Pediatrca su registrovani pri Narodnoj i Univerzitetskoj Biblioteci Republike Srpske, Banjaluka, BiH.

Sva prava zadržava: Udruženje pedijatarata Republike Srpske

FOUNDER, OWNER AND PUBLISHER

Pediatrics Association of Republika Srpska

EDITORIAL BORD

Editor in Chief

Jelica Predojević Samardžić MD, MSc, PhD

Associate Editors:

Snežana Petrović Tepić MD, MSc, PhD

Gordana Bukara Radujković MD, MSc, PhD

Svjetlana Stoisavljević Šatara MD, MSc, PhD

Zdenka Krivokuća MD, MSc, PhD

Nela Rašeta MD, MSc, PhD

Nada Letić MSc, PhD

Sanja Špirić MD, MSc, PhD

Vladimir Mirošljević MD

Stojislav Konjević MD

Aleksandra Serdar MD

Đurđica Stevanović-Papić MD, MSc

Vesna Novaković MD

International Editorial Bord

Radovan Bogdanović MD, MSc, PhD (Serbia)

Nedeljko Radlović MD, MSc, PhD (Serbia)

Jelena Roganović MD, MSc, PhD (Croatia)

Zoran Krstić MD, MSc, PhD (Serbia)

Dragana Lozanović MD, MSc (Serbia)

Editorial and Publisher Address and Contact:

Children's Hospital, University Clinical Centre of the Republic of Srpska;

Street 12 beba 2a, 78 000 Banjaluka, BiH

Phone/fax: 00 387 51 342 339

E-mail: scriptapediatria@gmail.com

Technical secretary: Želimir Erić MD, MSc

Lecturer:

Mladen Keleč

Printed by:

Grafid d.o.o. Banjaluka

Printing: 500

ISSN 2566-4506 (Print)

ISSN 2566-2821 (Online)

All articles of the Scripta Pediatrca journal are registered at the National and University Library of the Republic of Srpska, Banjaluka, BiH.

Copyright: Pediatrics Association of Republika Srpska

PISMO UREDNIKA

VERBA VOLANT, SCRIPTA MANET.

Poštovani čitaoci,

nadam se da vas ovaj, peti broj našeg časopisa Scripta Pediatrica nalazi u dobrom zdravlju. COVID 19 zaustavio je i usporio mnoge društvene djelatnosti i dešavanja, pa tako i izdavačku djelatnost u medicinskoj nauci.

Ipak, nakon kratke stanke pred nama je novi broj, koji se upravo najviše bavi problemom COVID-19 kod djece. Ispočetka, proglašena „privilegovanim“ od strane virusa, djeca su ipak pokazala niz teških kliničkih oblika i komplikacija, zbog čega se polovina članaka u ovom broju odnosi upravo na tu temu.

I ovaj put, autori svih objavljenih članaka su iz naše najveće zdravstvene ustanove, Univerzitetsko Kliničkog Centra Republike Srpske i naravno sa Klinike za dječije bolesti.

Sve vas pozivamo, bez obzira da li ste zaposleni u ambulantom primarnog nivoa ili bolnicama i klinikama da objavite svoje radove i iskustva iz svakodnevne prakse u našem zajedničkom časopisu.

Jer, kako reče Meša Selimović: „Što nije zapisano, nije ni bilo“.

*Glavni i odgovorni urednik
Prof. dr Jelica Predojević Samardžić*

SADRŽAJ:

*Pregledni članak***Mirjana Gnjatić****INDIKACIJE I KOMPLIKACIJE NAKON TONZILEKTOMIJE 1**
UDK 616.322/.323-089-053.2 DOI 10.7251/SCEPED2001001G COBISS.RS-ID 134027521*Originalan rad***Dalibor Vranješ, Jelica Predojević-Samardžić, Biljana Đurđević-Banjac****IMUNOHISTOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE STEČENOG
HOLESTEATOMA SREDNJEG UHA U DJEČIJEM UZRASTU 7**
UDK 616.284-006-053.2-089 DOI 10.7251/SCEPED2001002V COBISS.RS-ID 134028289*Originalan rad***Ljuboja O, Malčić-Zanić D.****RESPIRATORNE MANIFESTACIJE COVID-19 INFEKCIJE KOD DJECE18**
UDK 616.24-002-053.2:[616.98:578.834 DOI 10.7251/SCEPED2001003Lj COBISS.RS-ID 134029569*Pregledni članak***Biljana Đurđević-Banjac, Jelica Predojević-Samardžić, Dragana Malčić-Zanić,****Dalibor Vranješ****POREMEĆAJ KOAGULACIJE KOD DJECE SA COVID 19 INFEKCIJOM27**
UDK 616.151.5-053.2:[616.98:578.834 DOI 10.7251/SCEPED2001004Dj COBISS.RS-ID 134029825*Originalan rad***Boris Zec, Jelica Predojević Samardžić, Stojislav Konjević, Mirjana Starčević, Maja
Jovičić****KARDIOVASKULARNE MANIFESTACIJE KOD COVID-19 PEDIJATRIJSKIH
PACIJENATA: ISKUSTVA U KLINICI ZA DJEČIJE BOLESTI UKC RS-a37**
UDK 616.1-053.2:[616.98:578.834 DOI 10.7251/SCEPED2001005Z COBISS.RS-ID 134030081*Pregledni članak***Malčić Zanić D, Samardžić-Predojević J, Đurđević-Banjac B, Ljuboja O.****RETINOBLASTOM40**
UDK 617.735-006.04-076.5 DOI 10.7251/SCEPED2001006M COBISS.RS-ID 134030337*Prikaz slučaja***Nina Marić, Olivera Ljuboja, Biljana Suzić****NOVI SLUČAJ IZOHROMOZOMA 18q I DELECIJE 18p
U MOZAIČNOJ FORMI50**
UDK 576.316.08:575.224.23 DOI 10.7251/SCEPED2001007M COBISS.RS-ID 134030849

Pregledni članak

Želimir Erić

HRONIČNA URTIKARIJA KOD DJECE59

UDK 616.33-022.7:579.84-053.2 DOI 10.7251/SCEPED2001008E COBISS.RS-ID 134031361

Pregledni članak

Ljilja Solomun, Jelica Predojević-Samardžić, Dragica Jojić, Maja Radulović

INTRAKRANIJALNA HEMORAGIJA

KOD TERMINSKIH NOVOROĐENČADI..... 63

UDK 616.831-005.1-053.31 DOI 10.7251/SCEPED2001009 COBISS.RS-ID 134123009

UPUTSTVO ZA AUTORE70

UDK 616.322/.323-089-053.2
DOI 10.7251/SCEPED2001001G
COBISS.RS-ID 134027521

PREGLEDNI ČLANAK

INDIKACIJE I KOMPLIKACIJE NAKON TONZILEKTOMIJE

Mirjana Gnjatić

Klinika za bolesti uha, grla i nosa, UKC Republike Srpske, Banjaluka, BiH

Istorijat

Potreba za hirurškim liječenjem bolesnih tonzila datira u daleku prošlost. Postoje arhivski zapisi pisanih tragova čak i oko 3000 godina unazad. Dio arhivskog sadržaja predstavljaju crteži Hindusa na kojima su prikazani operativni zahvati na tonzilama.

Mnogi poznati naučnici kroz istoriju bili su veoma zainteresovani za ovu problematiku, pa tako imamo opis kompletne procedure uklanjanja cijele tonzile, koji je ostavio Aulus Kornelijus Celzus (25. p.n.e). Galen je opisao upotrebu žičane omče koja odstranjuje tonzilu i taj se metod održao 400 godina. Srednji vijek označen je kao doba mračnijaštva, pod dominacijom inkvizicije, period je u kome je ova intervencija bila ozloglašena i proglašena veoma rizičnom.

Francuski hirurg Ambrioz Pare 1509. godine, zbog rizika operacije, predlaže parcijalno izvođenje resekcije tonzile. Promjene u pristupu i stavu po pitanju operacije tonzila su se dogodile uvođenjem tonzilarne giljotine koja je unaprijedila ovaj hirurški zahvat a za to je posebno zaslužan Filip Fizik 1828. godine. Zahvat je takođe unaprijeđen postavljanjem pacijenta u ležeći položaj i uvođenjem endotrahealne anestezije, koju je prvi primijenio Kilian 1920. godine.

U Americi 1934. godine 61% školske djece je bilo tonzilektomirano prije jedanaeste godine i to najčešće u dobi između četvrte i osme godine. Danas je to druga najizvođenija operacija u dječijem uzrastu u SAD-u, sa više od 530 000 operisane djece mlađe od 15 godina. Smatra se da taj broj operacija kod djece, ima veliki benefit za zdravstveni sistem.

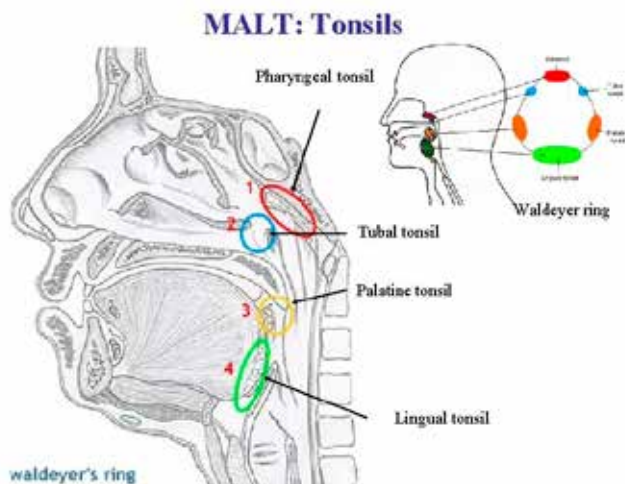


Uvod

Tonzilektomija je hirurški zahvat kojim se uklanja tkivo tonzile u cjelosti i jedan je od najučestalijih hirurških zahvata u otorinolaringologiji. Postoji nekoliko metoda za izvođenje ovog zahvata kao što su: klasična hirurška, ultrasonična, kriohirurška, laserska, monopolarna i bipolarna disekcija, itd. Zajednički ciljevi novih tehnika su smanjivanje potencijala za komplikacije, skraćivanje vremena izvođenja samog zahvata i povećanje sigurnosti i udobnosti samom pacijentu. Izvodi se u dječijem uzrastu nakon treće godine i u adolescentom dobu do 50 godina ukoliko ne postoji izričita potreba za uklanjanje tkiva tonzile, kada postoji sumnja na malignitet ili u svrhu dijagnostike hematoloških oboljenja. Predstavlja jednu od najčešćih hirurških procedura u dječijem uzrastu. Od uvijek postoje dileme i kontroverze pedijataru i otorinolaringologu u stavovima oko indikacija, poštenog liječenja i hirurgije koju preferiraju otorinolaringolozi. Nije uvijek linija razgraničenja tako jasna pošto i simptomatologija i klinička slika variraju i prolaze razne faze u određenom periodu.

Tonzile pripadaju jedinstvenom mukoznom sistemu (MALT). Njemački anatom Valdejer, 1884. godine opisao je prsten limfnog tkiva koji okružuje početne dijelove respiratornog i digestivnog trakta. Taj prsten čine:

- Tonsilla pharyngea - adenoidna vegetacija ili treći krajnik
- Tonsillae tubariae - tubarne tonzile
- Tonsillae palatinae - nepčani krajnici
- Tonsilia lingualis - jezični krajnik



Indikacije

Indikacije za izvođenje tonzilektomije tokom dugog niza godina su se mijenjale, te je upravo iz tih razloga 2011. godine AAORL HNS dopunila vodič za preoperativnu obradu, intraoperativno postupanje i postoperativnu njegu kod operisane djece od prve do 18. godine.

Najčešće indikacije za uklanjanje adenoidnih vegetacija trećeg krajnika su:

- uvećanje koje uzrokuje *sleep* apneju,
- hronično disanje na usta sa posljedičnim abnormalnostima nepca i zuba, otežanim gutanjem i slabijim napredovanjem,
- prisutna rekurentna i perzistentna upala srednjega uha kod djece starije od tri godine, rekurentna i hronična upala sinusa i adenoida

Apsolutne indikacije za adenoidektomiju su (kada ne postoji dilema o benefitu operacije):

- hiperplazija adenoida sa opstruktivnom *sleep* apnejom
- abnormalan dento-facijalni razvoj
- sumnja na malignitet

Relativne indikacije za adenoidektomiju (kada postoji dilema o benefitu operativnog zahvata):

- hiperplazija adenoida sa opstrukcijom disanja na nos,
- usporen govorni razvoj,
- upale srednjeg uha,
- otežano gutanje, hronični rinosinusitis,
- zastoj u tjelesnom razvoju,
- rekurentni i hronični adenoiditis.

Indikacije za tonzilektomiju:

Tonzilektomija se definiše kao hirurška procedura koja se izvodi sa ili bez uklanjanja adenoida sa uklanjanjem kapsule tonzile preparišući peritonzilarni prostor i mišićni zid. Jedinstven protokol za dječiju tonzilektomiju je gotovo nemoguće uspostaviti. Iskustvo operatera uz klinički nalaz djeteta, upućuju na individualnu odluku za svako dijete. Kada se donosi odluka o izvođenju hirurškog uklanjanja bolesne tonzile u dječijem uzrastu bitno je poštovanje nekoliko parametara:

- indikacija za hirurško liječenje
- kontraindikacije
- mogućnost nastanka komplikacija
- morbiditet i mortalitet
- benefit i kvalitet života nakon operativnog zahvata.

Apsolutne indikacije - uvećane palatinalne tonzile kao uzrok opstrukcije gornjih disajnih puteva, zatim uzrok teške disfagije, poremećaja spavanja i kardiopulmonalnih komplikacija.

- peritonzilarni apcesi koji se ponavljaju i otporni su na konzervativnu terapiju
- sumnja na malignitet
- akutni tonzilitis kao uzrok febrilnih konvulzija

Relativne indikacije – tri ili više infekcija tonzila

- neprijatan zadah kao posljedica hroničnog tonzilitisa
- hronični rekurentni tonzilitis kod streptokoknog kliconoštva

Komplikacije adenoidektomije

Komplikacije nakon adenoidektomije su prilično rijetke i prema svjetskoj literaturi kreću se između 2% i 10%. Dok je mortalitetna stopa 1:16000.

Rane komplikacije:

- krvarenje najčešće prisutno nakon klasičnog operativnog zahvata odstranjivanja adenoida kiretažom, 0,4% prema svjetskoj literaturi
- febrilnost, dehidracija, povraćanje, otalgija i edem uvule
- aspiracija krvi i akutna opstrukcija disajnog puta
- opekotine jezika i usne duplje

Kasne komplikacije:

- Gisel sindrom (atlanto-aksijalna subluksacija) infekcija koja se širi prema kičmenome stubu i izaziva dekalcinaciju tijela pršljenova
- spontana subluksacija uz bol i tortikolis
- disfunkcija Eustahijeve tube zbog ožiljka u predjelu ostijuma
- nazofaringealna stenoza, nazalna opstrukcija i hiponazalni govor
- velofaringealna insuficijencija u svjetskoj literaturi opisana u 0,03 do 0,06%

- tortikolis, recidivi, fraktura kondila mandibulae.

Komplikacije nakon tonzilektomije

Uvođenjem novih tehnologija omogućena je i primjena novih tehnika operativnog zahvata kao i usavršavanje anestezije što je u konačnici doprinijelo smanjenju broja komplikacija nakon operacije tonzila. Ipak i danas je prisutna pojava komplikacija u velikim svjetskim klinikama kao i na našim prostorima. Komplikacije se kreću od veoma blagih do vrlo ozbiljnih pa čak i smrtnog ishoda. Bišop je 1946. objavio da od svih smrtnih ishoda za vrijeme operacije 9% pripada tonzilektomiji. Smrtnost zbog anestezije bila je pedesetih godina prošlog vijeka na nivou 1:1560, a šezdesetih 1:10000 - 16 000. Aspiracija krvi i dijelova tkiva te aspiracione pneumonije bile su česta pojava prije endotrahealne anestezije.

Komplikacije kao posljedica hirurškoga rada

- zadesna ekstrakcija i povreda zuba, opekotina mekoga tkiva i povreda uvule (zadesna amputacija uvule)
- povišena tjelesna temperatura
- povreda Eustahijeve tube, bol u uhu i ždrijelu, dehidracija, insuficijencija mekog nepca, atlanto-aksijalna subluksacija, smrtni ishod.

Krvarenje nakon tonzilektomije i adenoidektomije spada među najčešće i najozbiljnije komplikacije. Može da se javi intra i postoperativno.

Postoperativno krvarenje se javlja kao primarno u prva 24h, sekundarno od drugog do desetoga dana u 0,1 do 8,1%, a potreba za transfuzijom zbog iskrvarenja opisana je u literaturi u 0,04% slučajeva.

Smrtni ishod u dvadesetom vijeku je na nivou 1:10000 a početkom dvadeset prvog vijeka je 1: 27000 najčešće zbog krvarenja 54,2%, hipoksije 18,1%, primjene analgetika sa sedativnim dejstvom 16,7%, iz neobjašnjenih razloga 6,9% i infekcija 4,2%.

Zaključak

Poštujući preporuke većine vodiča dobre kliničke prakse, prve bakterijske infekcije treba liječiti oralnim penicilinima (*Penicillin G* ili *Amoxycillin*). Kada se nametne potreba za hirurškim liječenjem tonzila i adenoidnih vegetacija, iako postoje različiti ne-usaglašeni principi oko preoperativne pripreme od velikog i neprocjenjivog značaja je nalaz i mišljenje pedijatra te je velika odgovornost kada se daje saglasnost za izvođenje ovog hirurškog zahvata.

Sve navedeno, uzeto u obzir, navodi nas na zaključak da se indikaciji za operativno liječenje adenoida i tonzila, kao i saglasnosti pedijatra za izvođenje ovog hirurškog zahvata treba pristupiti individualno poštujući anamnezu, kliničku sliku i neophodne odgovarajuće analize. Samo takav pristup će omogućiti minimalan recidiv i efikasno liječenje te smanjiti mogućnost nastanka ranih i kasnih komplikacija.

Literatura:

1. Association Between Age and Weight as Risk Factors for Complication After Tonsillectomy in Healthy Children *Claire M Lawlor, Charles A Riley, John M Carter, Kimsey H Rodriguez* - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543971/>
2. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update) - Executive Summary *Ron B Mitchell, Sanford M Archer, Stacey L Ishman, Richard M Rosenfeld, Sarah Coles, Sandra A Finestone, Norman R Friedman, Terri Giordano, Douglas M Hildrew, Tae W Kim, Robin M Lloyd, Sanjay R Parikh, Stanford T Shulma, David L Walne, Sandra A Walsh, Lorraine C Nnacheta* - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30921525/>
3. Vladan Šubarević, Katarina Stanković *Tonziloadenoidni problem kod djece*; SAPO; Beograd 2017. (13; 21; 51; 77;145)
4. Verica Avramović, Milan Stanković *Waldeyerov prsten*; Pelikan Niš; Niš 1998. (5; 15; 86; 127)
5. Stevan Cvetković, Zoran Milutinović *Pedijatrijska otorinolaringologija*; IDP Naučna Knjiga; Beograd 1990. (131; 132; 135; 138)

UDK 616.284-006-053.2-089
DOI 10.7251/SCEPED2001002V
COBISS.RS-ID 134028289

ORIGINALAN RAD

IMUNOHISTOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE STEČENOG HOLESTEATOMA SREDNJEG UHA U DJEČIJEM UZRASTU

Dalibor Vranješ^{1,2}, Jelica Predojević-Samardžić^{1,3}, Biljana Đurđević-Banjac^{1,3}

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina,

² Klinika za bolesti uha, grla i nosa, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina,

³ Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Sažetak

Uvod: Glavnu karakteristiku stečenog holesteatoma srednjeg uha čini progresivni rast s destrukcijom okolnih koštanih struktura i potencijalnim nastankom po život opasnih komplikacija. Cilj istraživanja je bio da se ispituju i uporede nivoi ekspresije faktora nekroze tumora-alfa (TNF- α), interleukina-1 (IL-1) i matriks metaloproteinaze 9 (MMP-9) kod hroničnog otitis media (HOM), sa i bez stečenog holesteatoma i njihova korelacija sa starosnom dobi ispitanika.

Materijal i metode: Istraživanje predstavlja retrospektivno-prospektivnu studiju, kojom je obuhvaćeno 178 ispitanika oba pola, operativno tretiranih zbog HOM-a tokom petogodišnjeg perioda. Ispitanici su podijeljeni u dvije grupe na osnovu prisustva ili odsustva stečenog holesteatoma srednjeg uha: 97 s holesteatomom (HHOM) i 81 bez holesteatoma (HOM). Uzorci perimatriksa stečenog holesteatoma (n=97) i inflamirane sluznice srednjeg uha (n=81) su intraoperativno uzeti od ispitanika tokom mikrohirurške procedure. Nivoi ekspresije receptora faktora nekroze tumora-alfa 2 (TNF-R2), IL-1 i MMP-9 su ispitani imunohistohemijskom analizom intraoperativno dobijenih tkivnih uzoraka.

Rezultati: Prosječna životna dob ispitanika u HHOM grupi prema stepenu ekspresije TNF-R2, IL-1 i MMP-9 je statistički značajno ($p < 0,05$) niža u odnosu na HOM grupu, a prisustvo stečenog holesteatoma ima statistički značajnu predikciju za pripadnost mlađoj starosnoj dobi (<16 godina). Slabo pozitivna ekspresija TNF-R2 je statistički značajan ($p < 0,05$) prediktor za pripadnost starijem uzrastu u odnosu na jako pozitivnu ekspresiju. Porastom stepena ekspresije TNF-R2 povećava se vjerovatnoća pripadnosti ispitanika mlađoj životnoj dobi. Nije dokazana statistički značajna povezanost nivoa ekspresije IL-1 i MMP-9 s pojedinim starosnim grupama.

Zaključak: Stečeni holesteatom srednjeg uha je statistički značajan prediktor za pripadnost mlađoj starosnoj dobi do 16 godina. Step en ekspresije receptora faktora nekroze tumora-alfa 2 može biti značajan prediktor u razvoju kliničke slike stečenog holesteatoma srednjeg uha u dječijem uzrastu i ukazivati na njegovo agresivno osteodestruktivno ponašanje s potencijalnim razvojem otogenih komplikacija.

Ključne riječi: holesteatom, dječiji uzrast, faktor nekroze tumora-alfa, interleukin-1, matriks metaloproteinaza 9

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF ACQUIRED MIDDLE EAR CHOLESTEATOMA IN CHILDREN

Dalibor Vranješ^{1,2}, Jelica Predojević-Samardžić^{1,3}, Biljana Đurđević-Banjac^{1,3}

¹ University of Banja Luka, Medical faculty, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina,

² Ear, Nose and Throat Department, University Clinical Center of the Republic of Srpska, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina,

³ Clinic for children's diseases, University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Abstract

Introduction: The main characteristic of acquired middle ear cholesteatoma is progressive growth with destruction of the surrounding bone structures and potential occurrence of life-threatening complications. The main objective of the research was to examine and compare the levels of expression of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 (IL-1) and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in Chronic otitis media (COM), with and without acquired cholesteatoma and their correlation with the age of patients.

Material and methods: The research is a retrospective-prospective study, which included 178 patients of both sexes, who underwent surgical treatment for Chronic otitis media (COM) over a five-year period. The patients were categorized into two groups based on the presence or absence of acquired middle ear cholesteatoma: 97 with cholesteatoma (CCOM) and 81 without cholesteatoma (COM). Samples of the perimatrix of acquired cholesteatoma (n=97) and inflamed middle ear mucosa (n=81) were collected intraoperatively. Expression levels of tumor necrosis factor receptor 2 (TNF-R2), IL-1 and MMP-9 were determined by immunohistochemical analysis of intraoperatively obtained tissue samples.

Results: The average age of patients in the CCOM group according to the degree of expression of TNF-R2, IL-1 and MMP-9 was statistically significant ($p < 0.05$) lower than COM group, and the presence of acquired cholesteatoma has a statistically significant prediction for younger age (< 16 years). Weakly positive expression of TNF-R2 is a statistically significant ($p < 0.05$) predictor of older age in opposition to strongly positive expression. As the degree of TNF-R2 expression increases, the probability of belonging of the subjects to a younger age increases. No statistically significant association of IL-1 and MMP-9 expression levels with certain age groups was proved.

Conclusions: Acquired middle ear cholesteatoma is a statistically significant predictor of belonging to a younger age up to 16 years. Expression levels of tumor necrosis factor-alpha 2 receptors can be a significant predictor in the development of the clinical presentation of acquired cholesteatoma in children and indicate its aggressive osteodestructive behavior with the potential development of otogenic complications.

Keywords: cholesteatoma, children, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1, matrix metalloproteinase 9

Uvod

Holesteatom (*sin. Cholesteatosis, Epidermosis, Keratosis*) se definiše kao cistična, ekspanzivna lezija temporalne kosti, koja se sastoji iz višeslojnog pločastog epitela s deskvamiranim keratinom, čiju glavnu osobinu karakteriše progresivan rast s destrukcijom okolne kosti zbog efekta pritiska i aktivacije osteoklasta s potencijalnim nastankom po život opasnih komplikacija [1,2]. Izvršena je opšta klasifikacija holesteatoma na kongenitalni, koji se javlja u 2 do 4% slučajeva i stečeni. Godišnja incidenca stečenog holesteatoma srednjeg uha iznosi 3 na 100.000 kod dječije i 9,2 na 100.000 kod odrasle populacije s predominacijom muškog pola [3-5].

Holesteatom u dječijoj dobi pokazuje ekstenzivniji i agresivniji rast u odnosu na odraslu populaciju. Biološke i molekularne razlike s aspekta angiogeneze, ekspresije citokina i posebno naglašenog upalnog odgovora u perimatriksu holesteatoma mogu dati potencijalno objašnjenje navedenih kliničkih razlika. Oko 10% hroničnih upalnih procesa srednjeg uha u dječijem uzrastu su udruženi s pojavom holesteatoma. Kod 95,8% slučajeva, holesteatom srednjeg uha smatra se vodećim uzrokom nastanka otogenih intrakranijalnih komplikacija s najčešćim nastankom u mlađoj starosnoj dobi i predominacijom kod muškog pola. Intrakranijalne i ekstrakranijalne komplikacije holesteatoma srednjeg uha kod dječije populacije u razvijenim zemljama danas su relativno rijetka pojava [6-8].

Centralno mjesto u patogenezi stečenog holesteatoma i hroničnog zapaljenskog procesa srednjeg uha zauzimaju medijatori inflamacije, koji uključuju proteine, peptide, glikoproteine, citokine, metabolite arahidonske kiseline, azot-monoksid i slobodne radikale kiseonika. Ova jedinjenja proizvode epitelne i endotelne ćelije, kao i infiltrirajuće inflamatorne ćelije [9-11]. Inflamatorno uzrokovana epitelna proliferacija je

povezana s povećanom ekspresijom litičkih enzima i citokina uključujući arahidonsku kiselinu, intercelularni adhezivni molekul (eng. ICAM - *intercellular adhesion molecules*), receptorski aktivator za nuklearni faktor kB ligand (eng. RANKL - *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*), interleukin-1, -2 i -6 (eng. IL-*Interleukin*), matriks metaloproteinaze -2 i -9 (eng. MMP - *matrix metalloproteinase*), kao i faktor nekroze tumora-alfa (eng. TNF- α - *tumor necrosis factor alpha*), koji su djelomično indukovani bakterijskim antigenima, uključujući endotoksine kao što su lipopolisaharidi [3,12,13].

Cilj istraživanja je bio da se ispituju i uporede nivoi ekspresije faktora nekroze tumora-alfa (TNF- α), interleukina-1 (IL-1) i matriks metaloproteinaze 9 (MMP-9) kod hroničnog otitis media (HOM), sa i bez stečenog holesteatoma i njihova korelacija sa starosnom dobi ispitanika.

Materijal i metode

Imunohistohemijska studija je uključila 178 ispitanika oba pola, od pet do 75 godina, koji su podvrgnuti otolirurškom liječenju HOM-a u Klinici za bolesti uha, grla i nosa, Univerzitetski klinički centar RS-a (UKC RS), Banja Luka, od 2015. do 2018. godine. Studiju je odobrio Etički odbor UKC RS-a (broj: 01-10566-2/13). Ispitanici su podijeljeni u dvije grupe na osnovu prisustva ili odsustva stečenog holesteatoma: 97 s holesteatomom (HHOM) i 81 bez holesteatoma (HOM). U odnosu na starosnu dob, izvršena je dodatna kategorizacija na sljedeće grupe: <16, 17-23, 24-44, 45-64 i >65 godina. Dijagnoza oboljenja zasnovana je na istoriji bolesti, kliničkom pregledu ispitanika i dodatnim dijagnostičkim procedurama. Primijenjene su zatvorene i otvorene tehnike timpanoplastike sa modifikacijama. Uzorci perimatriksa stečenog holesteatoma (n=97) i inflamirane sluznice (n=81) srednjeg uha uzeti su od ispitanika tokom mikrohiruske procedure.

Uključeni su ispitanici s dijagnostikovanim HOM-om sa i bez stečenog holesteatoma, koji su upućeni na operativno liječenje srednjeg uha. Ispitanici s kongenitalnim holesteatomom, malignim tumorom srednjeg uha, upalom spoljašnjeg uha, prethodnom istorijom operacije srednjeg uha, kao i uzorci holesteatoma bez perimatriksa, bili su isključeni iz studije. Uzorci dobijeni tokom mikrohiruske procedure su fiksirani u 10% formalinu, a potom ukalupljeni u parafinske blokove iz kojih su dobijeni semiserijski rezovi debljine 4 μ m. Nakon deparafinizacije, uzorci su bojeni rutinskom hematoksilin-eozinom metodom, a zatim analizirani pod svjetlosnim mikroskopom. Uzorci su tretirani s citratnim puferom zagrijavanjem u mikrotalasnoj pećnici tokom 20 minuta radi demaskiranja antigena. Nakon blokade endogene peroksidaze hidrogen peroksidom (H2O2) u metanolu, uzorci su ispirani u *Tris Bufered Saline* (TBS) rastvoru s pH 7,6.

Imunohistohemijska analiza

Za imunohistohemijsku analizu TNF- α (TNF-R2) i IL-1, korišteno je zečije TNF-R2 poliklonalno antitijelo (*TNFR2 Polyclonal Antibody, Product#PA1-21148, Thermo Fisher, USA*) i IL-1 alfa poliklonalno antitijelo (*IL-1 alpha Polyclonal Antibody, Product# PA5-*

25921, Invitrogen, Thermo Fisher, USA), a za MMP-9, mišje anti MMP-9 monoklonalno antitijelo (MMP9 Monoclonal Antibody, Clone 2C3, Product# MA1-12894, Invitrogen, Thermo Fisher, USA). Imunohistohemijska identifikacija ispitivanih medijatora sprovedena je primjenom *EnVision* tehnike. Kao hromogeni supstrat korišten je 3,3'-*diaminobenzine* (DAB), dok je kontrastiranje izvršeno s hematoksilinom. Imunohistohemijska analiza izvođena je ručno u nadležnoj laboratoriji Zavoda za kliničku patologiju. Primjenjivani su originalni reagensi.

U imunohistohemijski obrađenim uzorcima posmatrani su intenziteti ekspresije u svakom pojedinom uzorku, dok je analiza imunohistohemijskih reakcija bazirana na kvantitativnom (0-odsutan, 1-prisutan) i semikvantitativnom određivanju intenziteta ekspresije putem svjetlosnog mikroskopa sistemom gradacije od 0 do 3 (0-odsutan, 1-slab, 2- umjeren, 3-visoki intenzitet).

U odnosu na postotak obojenih ćelija izvršena je podjela u četiri kategorije. Rezultati su smatrani negativnim, ako nije bilo obojenja i označeni su sa 0, slabo pozitivnim kod $\leq 25\%$ pozitivnih ćelija uz oznaku 1, umjerenom pozitivnim kod $\geq 25-50\%$ pozitivnih ćelija uz oznaku 2, a visoko pozitivnim uz oznaku 3, ako je bilo prisutno $\geq 50\%$ pozitivnih ćelija. Određivanje ukupnog rezultata imunohistohemijske reakcije izračunato je na osnovu proizvoda rezultata intenziteta ekspresije i postotka obojenih ćelija. Ukupni rezultati analize smatrani su negativnim kod $R \leq 1$ i označeni su sa 0, slabo pozitivni kod $R \geq 2 \leq 3$ uz oznaku 1+, umjerenom pozitivni kod $R \geq 4 \leq 6$ uz oznaku 2+, a jako pozitivni kod $R = 9$ uz oznaku 3+.

Statistička analiza

Podaci su analizirani na nivou deskriptivne statistike, računanjem apsolutnih i relativnih distribucija ispitanika kontrolnog i tkiva holesteatoma, sa nivoima ekspresije medijatora, u odnosu na posmatrane faktore, te računanjem aritmetičke sredine i standardne devijacije za dob pacijenata. Za potrebu izračunavanja razlike u distribuciji ispitanika HOM i HHOM grupe, korišten je Pirsonov χ^2 -test, a za računanje razlika u dobi ispitanika između grupa Mann-Whitney U neparametrijski test. Logistička regresija korištena je radi utvrđivanja veze između nezavisnih faktora, prediktora - inflamirane sluznice i holesteatomskog tkiva, ispitivanih medijatora sa starosnim grupama ispitanika. Rezultati su smatrani značajnim ako je $p < 0,05$. Statistička obrada podataka sprovedena je korištenjem alata za obradu podataka SPSS verzija 21.0 (IBM, USA).

Rezultati

Istraživanje je obuhvatilo 178 ispitanika, od kojih je 95 (53.4%) pripadalo muškom, a 83 (46.6%) ženskom polu. Rezultati χ^2 testa su pokazali da postoji statistički značajna razlika ($p = 0,011$, $p < 0,05$) u distribuciji ispitanika prema starosnim grupama između HHOM i HOM grupe (Tabela 1). U HHOM grupi su više bili zastupljeni ispitanici mlađe starosne dobi od kojih su u statistički značajnom procentu od 11,3% bili zastupljeni ispitanici iz starosne grupe do 16 godina (Grafikon 1).

Primjenom *Kruskal-Wallis H* testa utvrđena je statistički značajna razlika starosne dobi ispitanika između HHOM i HOM grupe u odnosu na stepen ekspresije TNF-R2. Ispitanici HHOM grupe su imali statistički značajno ($\chi^2=8,86$, $p=0,003$; $p<0,01$) nižu starosnu dob (<16 godina) u odnosu na ispitanike HOM (Grafikon 2). Razlika starosne dobi između ispitanika HHOM i HOM grupe u odnosu na stepen ekspresije TNF-R2 se pokazala statistički značajnom ($\chi^2=9,14$, $p=0,028$; $p<0,05$), gdje su ispitanici sa slabo pozitivnom ekspresijom TNF-R2 imali statistički značajno veću starosnu dob u odnosu na ispitanike s jako pozitivnom ekspresijom (Tabela 2).

Ordinalna logistička regresija koja je modelom obuhvatila prediktore HHOM/HOM grupa i rezultate TNF-R2 ekspresije, pokazala je da oba prediktora imaju statistički značajan uticaj na starosnu dob ispitanika. Ovaj rezultat implicira da se može očekivati veća vjerovatnoća ($p<0,01$) prisustva holesteatoma kod ispitanika mlađe starosne dobi (<16 godina). U odnosu na stepen ekspresije TNF-R2, dokazana je statistički značajno veća vjerovatnoća ($p<0,05$) da će ispitanici sa slabo pozitivnom ekspresijom TNF-R2 pripadati starijim starosnim grupama. Porastom stepena ekspresije TNF-R2 povećava se vjerovatnoća pripadnosti ispitanika dječijem uzrastu (Tabela 3).

Primjenom *Kruskal-Wallis H* testa nije utvrđena statistički značajna razlika starosne dobi između ispitanika HHOM i HOM grupe prema stepenu ekspresije IL-1. Ordinalna logistička regresija, koja je modelom obuhvatila prediktore HHOM/HOM grupa i rezultate IL-1 ekspresije, dokazala je statistički značajno veću vjerovatnoću ($p<0,01$) prisustva holesteatoma kod ispitanika mlađe starosne dobi (<16 godina). Prediktorski model nije dokazao statistički značajnu povezanost stepena ekspresije IL-1 s pojedinim starosnim grupama (Tabela 4).

Razlika starosne dobi između ispitanika HHOM i HOM grupe u odnosu na stepen ekspresije MMP-9 nije se pokazala statistički značajnom ($\chi^2=2,309$, $p=0,564$; $p>0,05$). Ordinalna logistička regresija koja je modelom obuhvatila prediktore HHOM/HOM i rezultate MMP-9 ekspresije u odnosu na starosne grupe, dokazala je statistički značajno veću vjerovatnoću ($p<0,01$) prisustva holesteatoma kod ispitanika mlađe starosne dobi (<16 godina). Prediktorski model nije dokazao statistički značajnu povezanost stepena ekspresije MMP-9 s pojedinim starosnim grupama (Tabela 5).

Diskusija

Distribucija ispitanika prema starosnim grupama je pokazala statistički značajnu razliku, gdje su u HHOM grupi ispitanici starosne dobi do 16 godina pokazali statistički značajno veću učestalost. *Yousuf* i saradnici u kliničkoj studiji hronične upale srednjeg uha i holesteatoma ističu da je najveća incidenca stečenog holesteatoma u starosnoj grupi od 11 do 20 godina (54%) za kojom po učestalosti slijedi grupa od 0 do 10 godina (20%) [14]. *Harker* i saradnici u svom istraživanju pronalaze godišnju incidencu od šest holesteatoma na 100.000 stanovnika s najvećom učestalošću u prve dvije dekade života, dok *Nelson* i saradnici ističu da prosječna starosna dob djece s kongenitalnim holesteatomom iznosi $5,6\pm 2,8$, a sa stečenim $9,7\pm 3,3$ godine [15,16].

Prosječna životna dob ispitanika u HHOM grupi prema stepenu ekspresije TNF-R2, IL-1 i MMP-9 je bila statistički značajno niža u odnosu na HOM, a prisustvo holesteatoma je imalo statistički značajnu predikciju za pripadnost mlađoj starosnoj dobi (<16 godina). Slabo pozitivna ekspresija TNF-R2 je bila statistički značajan prediktor za pripadnost starijem uzrastu ispitanika u odnosu na jako pozitivnu ekspresiju iz čega implicira da se porastom stepena ekspresije ispitivanog biomarkera povećava vjerovatnoća pripadnosti ispitanika mlađoj životnoj dobi. Nije dokazana statistički značajna povezanost nivoa ekspresije IL-1 i MMP-9 s pojedinim starosnim grupama.

Yetiser i saradnici u studiji ispitivanja ekspresije TNF-alfa, IL-1 alfa i EGF (eng. *epidermal growth factor*) kod hronične upale srednjeg uha sa i bez holesteatoma ne pronalaze statistički značajnu povezanost ekspresije ispitivanih biomarkera sa starosnom dobi ispitanika, koja se kretala od 18 do 52 godine. Postoji izvjesno ograničenje po pitanju ispitivanog kliničkog faktora jer u navedeno istraživanje nisu bili uključeni ispitanici mlađe starosne dobi ispod 18 godina [17]. Sastry i saradnici, ispitujući ulogu TNF-alfa u koštanoj destrukciji kod holesteatoma srednjeg uha, ne pronalaze statistički značajnu povezanost stepena ekspresije TNF-alfa sa starosnom dobi pacijenata [18]. Slične rezultate su dobili Skotnicka i saradnici, istražujući značaj pojedinih citokina kod hroničnog upalnog procesa srednjeg uha, gdje nisu pronašli statistički značajnu korelaciju koncentracije TNF- α , IL-1, -8, -10 s uzrastom, trajanjem gubitka sluha i broja epizoda akutne upale srednjeg uha [19].

Međutim, Dornelles i saradnici pronalaze značajno veću mikromilimetarsku debljinu perimatriksa holesteatoma kod ispitanika mlađe dobi (<18 godina) s dominantnim prisustvom inflamatornih ćelija i aktivnoj ulozi citokina u odnosu na fibrozno tkivo, koje je bilo više zastupljeno kod odraslih. Autori ističu da postoji blaga do umjerena inverzna korelacija stepena inflamacije s uzrastom pacijenata u vrijeme operativnog zahvata [20].

Quaranta i saradnici takođe ističu da histomorfološke karakteristike perimatriksa mogu imati značajnu ulogu u patogenezi holesteatoma i biti odgovorne za češću pojavu recidiva i nastanka komplikacija ovog oboljenja u dječijem uzrastu [21]. Za razliku od rezultata naše studije, gdje nismo dokazali povezanost stepena ekspresije MMP-9 sa starosnom dobi ispitanika, istraživanja koja su se bavila sličnom problematikom dokazala su statistički značajno veći stepen inflamacije i ekspresije MMP-9 u tkivu holesteatoma kod pedijatrijskih ispitanika u odnosu na odrasle. Autori ističu značaj stepena upalne ćelijske infiltracije i ekspresije MMP-9 u ispoljavanju agresivnih kliničkih karakteristika holesteatoma u dječijem uzrastu [22].

Zaključak

Stečeni holesteatom srednjeg uha je statistički značajan prediktor za pripadnost mlađoj starosnoj dobi do 16 godina. Stepenn ekspresije receptora faktora nekroze tumora-alfa 2 može biti značajan prediktor u razvoju kliničke slike stečenog holesteatoma srednjeg uha u dječijem uzrastu i ukazivati na njegovo agresivno osteodestruktivno ponašanje s potencijalnim razvojem otogenih komplikacija.

Spisak skraćenih naziva u tekstu:

- TNF- α** Faktor nekroze tumora-alfa (eng. *Tumor necrosis factor alpha*)
TNF-R2 Receptor faktora nekroze tumora-alfa (eng. *Tumor necrosis factor receptor 2*)
IL-1 Interleukin-1 (eng. *Interleukin 1*)
MMP-9 Matriks metaloproteinaza-9 (eng. *Matrix metalloproteinase-9*)
HOM Hronična upala srednjeg uha (eng. *Chronic otitis media*)
HHOM Hronična upala srednjeg uha s holesteatomom
EGF Epidermalni faktor rasta (eng. *Epidermal growth factor*)
ICAM-1 Intercelularni adhezivni molekul 1 (eng. *Intercellular adhesion molecule 1*)
RANKL Ekspresija receptora aktivatora nuklearnog faktora *kappa B* i njegovog liganda (eng. *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*)

Etičko odobrenje. Etički odbor Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske je odobrio ovu studiju.

Sukob interesa. Autori izjavljaju da nemaju sukob interesa.

Literatura:

1. Meyer TA, Strunk Jr CL, Lambert PR. Cholesteatoma. In: Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD, eds. Head and Neck surgery - Otolaryngology, 4th edn. Lippincott Williams and Wilkins;2083-91.
2. Semaan MT, Megerian CA. The pathophysiology of cholesteatoma. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006;39(6):1143-59.
3. Kempainen HO, Puhakka HJ, Laippala PJ, et al. Epidemiology and aetiology of middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngol* 1999;119(5):568-72.
4. Frickmann H, Zautner AE. Cholesteatoma - A Potential Consequence of Chronic Middle Ear Inflammation. *Otolaryngology: Current Research* 2012;5:1-8.
5. Bennett M, Warren F, Jackson GC, Kaylie D. Congenital cholesteatoma: theories, facts, and 53 patients. *Otolaryngol Clin North Am* 2006;39:1081-94.
6. Thomas JP, Volkenstein S, Minovi A, Dazert S. Aktuelle Aspekte des kindlichen Cholesteatomas Current aspects of paediatric cholesteatomas. *HNO.* 2013;61(5):380-7.
7. Wanna GB, Dharamsi LM, Moss JR, Bennett ML, Thompson RC, Haynes DS. Contemporary management of intracranial complications of otitis media. *Otol Neurotol.* 2010;31(1):111-7.
8. Penido Nde O, Borin A, Iha LC, Suguri VM, Onishi E, Fukuda Y, Cruz OL. Intracranial complications of otitis media: 15 years of experience in 33 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(1):37-42.
9. Kuo CL. Etiopathogenesis of acquired cholesteatoma: prominent theories and recent advances in biomolecular research. *Laryngoscope* 2015;125(1):234-40.
10. Gray JD. The chronic ear. The treatment of cholesteatoma in children. *Proc R Soc Med* 1964;57: 769-71.
11. Juhn SK, Jung MK, Hoffman MD, Drew BR, Preciado DA, Sausen NJ, et al. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of otitis media and sequelae. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2008;1:117-38.

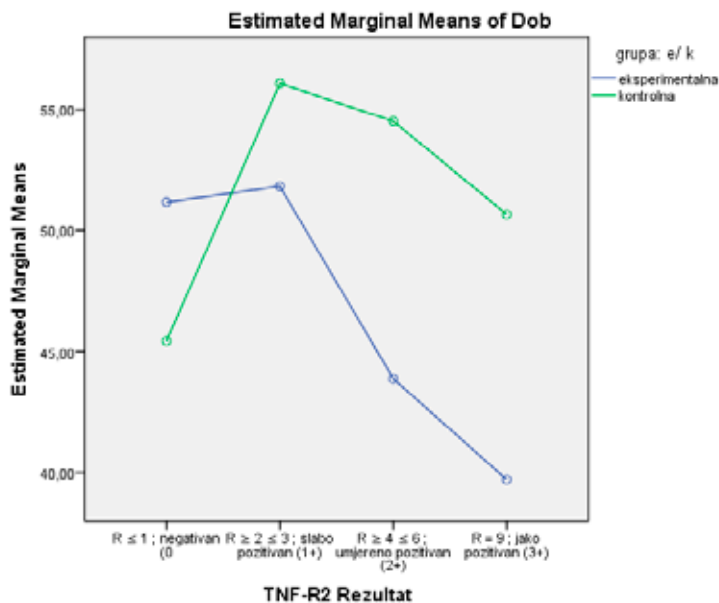
12. Vitale RE, Pereira CS, Alves AL, Fregnani JH, Ribeiro FQ. TNF-R2 expression in acquired middle ear cholesteatoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77:531-6.
13. Milewski C. Role of perimatrix fibroblasts in development of acquired middle ear cholesteatoma. A hypothesis. *HNO.* 1998;46:494-501.
14. Yousuf M, Majumder K, Kamal A, Shumon A, Zaman Y. Clinical Study on Chronic Suppurative Otitis Media with Cholesteatoma. *Bangladesh Journal of Otorhinolaryngol.* 2011;17:42-7.
15. Harker LA. Cholesteatoma - an incidence Study. In McCabe BF, Sade J, Abramson M, Eds. *First International Conference on Cholesteatoma.* Birmingham: Aesculapius Publishing Co;1977:308-12.
16. Nelson M, Roger G, Koltai PJ, Garabedian EN, Triglia JM, Roman S, et al. Congenital cholesteatoma: classification, management and outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(1):810-4.
17. Yetiser S, Satar B, Aydin N. Expression of epidermal growth factor, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1alpha in chronic otitis media with or without cholesteatoma. *Otol Neurotol.* 2002; 23(5):647-52.
18. Sastry KV, Sharma SC, Mann SB, Ganguly NK, Panda NK. Aural cholesteatoma: role of tumor necrosis factor-alpha in bone destruction. *Am J Otol.* 1999;20(2):158-61.
19. Skotnicka B, Hassmann E. Cytokines in children with otitis media with effusion. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(6):323-6.
20. Dornelles C, Costa SS, Meurer L, Schweiger C. Some considerations about acquired adult and pediatric cholesteatomas. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005;71:536-45.
21. Quaranta A, Resta L, Santangelo A. Otomastoid cholesteatoma in children: histopathological findings. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 1986;12(2):121-6.
22. Dornelles CC, daCosta SS, Meurer L, Rosito LP, da Silva AR, Alves SL. Comparison of acquired cholesteatoma between pediatric and adult patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:1553-61.

Tabela 1. Ispitanici prema starosnim grupama

			Grupa		Ukupno
			HHOM	HOM	
Starosne grupe	do 16	N	11	1	12
		%	11,3%	1,2%	6,7%
	od 17 do 23	N	8	3	11
		%	8,2%	3,7%	6,2%
	od 24 do 44	N	23	13	36
		%	23,7%	16,0%	20,2%
	od 45 do 64	N	41	45	86
		%	42,3%	55,6%	48,3%
	65 i više	N	14	19	33
		%	14,4%	23,5%	18,5%
	Ukupno	N	97	81	178
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-square test: $\chi^2=12,99$, $p=0,011$; $p<0,05$

Grafikon 1. Ispitanici prema starosnim grupama



Grafikon 2. Ekspresija TNF-R2 prema starosnoj dobi ispitanika

Tabela 2. Ekspresija TNF-R2 prema starosnim grupama ispitanika

Prediktori	Beta	S.E.	Wald	df	p	95% C.I.	
						Donja granica	Gornja granica
Grupa - HHOM	-,777	,302	6,611	1	,010**	-1,370	-,185
Grupa - HOM (konstanta)	0 ^a	.	.	0	.	.	.
TNF-R2: Negativan (0)	,656	,537	1,491	1	,222	-,397	1,709
TNF-R2: Slabo pozitivan (1+)	1,017	,449	5,143	1	,023*	,138	1,896
TNF-R2: Umjereno pozitivan (2+)	,590	,392	2,265	1	,132	-,178	1,358
TNF-R2: Jako pozitivan (3+) (konstanta)	0 ^a	.	.	0	.	.	.

*p<0,05, **p<0,01, TNF-R2 - receptor tumora nekroze alfa, beta - standardni koeficijent parcijalne regresije, grupa: HHOM/HOM, S.E. - standardna greška, C.I. - interval povjerenja

Tabela 3. Ekspresija IL-1 prema starosnim grupama ispitanika

Prediktori	Beta	S.E.	Wald	df	p	95% C.I.	
						Donja granica	Gornja granica
HHOM grupa	-1,005	,300	11,258	1	,001**	-1,592	-,418
HOM grupa	0 ^a	.	.	0	.	.	.
IL1: negativan (0)	,376	,568	,438	1	,508	-,737	1,489
IL1: slabo pozitivan (1+)	,526	,489	1,157	1	,282	-,433	1,485
IL1: umjereno pozitivan (2+)	,425	,313	1,845	1	,174	-,188	1,038
IL1: jako pozitivan (3+) (konstanta)	0 ^a	.	.	0	.	.	.

** $p < 0,01$, Beta - standardni koeficijent parcijalne regresije; a. Varijable uključene u step 1: grupa: HHOM/HOM, IL-1; S.E. - Standardna greška regresije; df - broj stepeni slobode, C.I. - interval povjerenja

Tabela 4. Ekspresija MMP-9 prema starosnim grupama ispitanika

Prediktori	Beta	S.E.	Wald	df	p	95% C.I.	
						Donja granica	Gornja granica
HHOM grupa	-,969	,298	10,560	1	,001**	-1,553	-,385
HOM grupa	0 ^a	.	.	0	.	.	.
MMP-9: negativan (0)	1,526	,933	2,673	1	,102	-,303	3,355
MMP-9: slabo pozitivan (1+)	1,351	,940	2,064	1	,151	-,492	3,194
MMP-9: umjereno pozitivan (2+)	1,514	,946	2,561	1	,110	-,340	3,368
MMP-9: jako pozitivan (3+)	0 ^a	.	.	0	.	.	.

** $p < 0,01$, Beta - standardni koeficijent parcijalne regresije; a. Varijable uključene u step 1: grupa: HHOM/HOM, MMP-9; S.E. - standardna greška regresije, df - broj stepeni slobode, C.I. - interval povjerenja

ORIGINALAN RAD

RESPIRATORNE MANIFESTACIJE COVID-19 INFEKCIJE KOD DJECE

Ljuboja O^{1,2}, Malčić-Zanić D.^{1,2}

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci, Republika Srpska

¹ Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

Sažetak

Cilj: Svrha ove studije bila je istražiti epidemiološke, kliničke, laboratorijske i radiološke karakteristike kod djece sa respiratornim manifestacijama koronavirus bolesti-19 (COVID-19) u našoj bolnici.

Metode: Ova studija obuhvatila je 71 dijete sa potvrđenom infekcijom COVID-19, hospitalizovano u periodu od septembra 2020. do marta 2021. godine. Kod svih pacijenata smo analizirali demografske, epidemiološke, kliničke, laboratorijske i radiološke podatke pacijenta sa respiratornim manifestacijama bolesti.

Rezultati: Od 71 djeteta sa COVID-19 infekcijom kod 42 (17 dječaka i 25 djevojčica) bile su prisutne respiratorne manifestacije bolesti. Najčešće prisutni simptomi bili su povišena tjelesna temperatura (92,86%) i kašalj (50%). Povišen nivo markera akutne inflamacije zabilježen je kod 23,80% oboljelih. Najčešće promjene na radiografiji pluća su bile jednostrane konsolidacijske lezije (42,86%), bilateralne konsolidacije (26,19%) i zamućenja tipa mliječnog stakla (30,95%).

Zaključak: Djeca sa COVID-19 imala su relativno blaže simptome i lakšu upalu pluća od odraslih, ali postoji rizik da upravo oni postanu najveće žrtve mjera za suzbijanje COVID 19 infekcije.

Ključne riječi: SARS-KoV-2, djeca, respiratorne manifestacije

Abstract

Objective: The purpose of this study was to investigate epidemiological, clinical and radiologic findings in children with respiratory manifestations of coronavirus disease-19 (COVID-19) in our hospital.

Methods: This study included 71 child with confirmed COVID-19 infection from September, 2020 to March, 2021. We analysed demographic, epidemiologic, clinical, laboratory and radiologic data of patients with respiratory manifestations of the COVID-19 disease.

Results: Of the 71 children with COVID-19 infection, 42 (17 boys and 25 girls) had respiratory manifestations of the disease. The most prevalent presenting symptoms were fever (92,86%) and cough (50%). Elevated levels of acute inflammation markers were recorded in 23.80% of patients. The major radiographic abnormalities observed were unilateral consolidation lesions (42,86%), bilateral consolidations (26,19%), and ground-glass opacities (30,95%).

Conclusion: Children with COVID-19 had relatively milder symptoms and milder pneumonia than adults, but there is a risk that they will become the biggest victims of measures to control COVID-19 infection.

Keywords: SARS-CoV-2, children, respiratory manifestations

Uvod

Otkako se u decembru 2019. godine u kineskoj provinciji Hubei pojavila bolest uzrokovana koronavirusom SARS-CoV-2 (Corona virus infective disease 2019 - COVID-19), svijet se vrlo brzo suočio sa velikim brojem oboljelih, a bolest je poprimila odlike pandemije. Prema do sada dostupnim podacima, obolijevanje djece od COVID-19 je prisutno u malom procentu. U Kini su djeca do 18 godina činila od 2 do 5% ukupnog broja bolesnika s COVID-19, u Italiji 1,2%, a u Sjedinjenim Američkim Državama 2%. Među oboljelima je bilo 2,2% djece do 10 godina, a djece i mladih do 20 godina bilo je 5%. Prema najvećoj retrospektivnoj studiji, koja je provedena u Kini, nije uočena polna razlika u obolijevanju kod djece. Prema procjenama SZO-a smrtnost od COVID-19 iznosi 3,4%, dok se kod djece opisuju pojedinačni letalni slučajevi [1,2,3].

Postoje brojne teorije koje objašnjavaju manju učestalost COVID-19 u djece, od razlike u receptorima za angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2), za koje se veže SARS-CoV-2, u plućima djece u odnosu na zrelo plućno tkivo odraslih, do pretpostavke da izloženost drugim respiratornim virusima koji su uobičajeni u djetinjstvu stvara unakrsnu zaštitu [4]. Međutim, neosporna je činjenica da pravi broj pedijatrijskih slučajeva s jedne strane ostaje neprepoznat jer veći dio djece ima blažu kliničku sliku, a sa druge strane razlikovanje virusa COVID-19 od ostalih uobičajenih infektivnih uzroka bolesti disajnih puteva još uvijek predstavlja problem [5].

U fazi infekcije COVID-19, ovaj virus koristi enzimski receptor ACE2 da proдре u ćeliju domaćina. Vezivanje koronavirusa za ACE2 receptor dovodi do smanjene konverzije angiotenzina u vazodilatatorni oblik, što vodi smanjenoj stabilnosti plućnog endotela. Kako infekcija napreduje, s ubrzanjem replikacije virusa i epitelno-endotelnim oštećenjem, upalni odgovor se pojačava. Dolazi do infiltracije intersticija mononuklearama i edema, praćenih dalje stvaranjem hijalinske membrane koja dovodi do akutnog

respiratornog distres sindroma (ARDS). Ove promjene na kompjuterizovanoj tomografiji (CT) pluća daju sliku mliječnog stakla. Daljnim oštećenjem endotelnog tkiva dolazi do nastanka mikrotromba, što može dovesti do trombotičnih komplikacija kao što su plućna embolija, venska tromboza i trombotične arterijske komplikacije. Ove komplikacije su viđene više kod odraslih nego kod pedijatrijskih pacijenata [6]. Studije kod odraslih pokazuju da je COVID-19 bolest sa 100 lica, a upala pluća je tek jedna od njih.

Cilj rada

Cilj rada je bio prikazati epidemiološke, kliničke, laboratorijske i radiološke karakteristike djece sa respiratornim manifestacijama COVID-19 infekcije.

Pacijenti i metod rada

Od ukupno 71 djeteta sa dijagnozom COVID-19 infekcije koje je liječeno u KOVID odjeljenju Klinike za dječije bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, od septembra 2020. godine do aprila 2021. godine, ispitivanjem su obuhvaćena 42 djeteta koja su imala respiratorne manifestacije bolesti.

Dijagnoza bolesti kod svih pacijenata postavljena je iz nazofaringealnog brisa testom lančane polimerizacije nukleinskih kiselina (polymerase chain reaction - PCR) na SARSCoV 2 virus.

Uvidom u medicinsku dokumentaciju analizirane su demografske (pol, dob), epidemiološke (poznat izvor infekcije), kliničke, laboratorijske i radiološke karakteristike. Od kliničkih karakteristika analizirano je prisustvo povišene tjelesne temperature, kašlja, dispnee, promjena na koži, gastrointestinalnih simptoma.

Od laboratorijskih pretraga analizirali smo vrijednosti leukocita, C-reaktivnog proteina, fibrinogena i D-dimera. Svi pomenuti parametri određivani su rutinskim laboratorijskim metodama.

Od radioloških karakteristika analizirane su promjene na radiografiji pluća (RTG) i promjene na kompjuterizovanoj tomografiji pluća (CT). Radiografija pluća je učinjena na svakom djetetu sa respiratornom simptomatologijom. CT pluća je učinjen kod djece sa više od 10% zahvaćenog plućnog parenhima na radiografiji pluća.

Rezultati su prikazani metodama deskriptivne statistike.

Rezultati

Od ukupno 71 djeteta sa COVID-19 infekcijom liječenog u KOVID odjeljenju Klinike za dječije bolesti respiratorne manifestacije su imala 42 (56,34%) djeteta, uzrasta od tri mjeseca do 17 godina i 10 mjeseci. Najviše oboljelih bilo je mlađe od pet godina, njih 24 (57,14%). Od 42 djece sa respiratornim manifestacijama COVID-19 njih

17 (40,48%) su bili dječaci, a 25 (59,52%) djevojčice. Za 11 djece (26,19%) bio je poznat izvor infekcije i u svim slučajevima radilo se o pozitivnom porodičnom kontaktu.

Rezultati o pojedinačnoj i ukupnoj učestalosti inicijalnog ispoljavanja simptoma bolesti pokazuju da je najveća učestalost javljanja inicijalnih simptoma bila povišena tjelesna temperatura, prisutna kod 39 (92,86%) oboljelih. Drugi simptom po učestalosti bio je kašalj, prisutan kod 21 (50%), potom dispnea kod njih 9 (21,43%). Od gastrointestinalnih simptoma najzastupljenije je bilo povraćanje evidentirano kod osam (19,05%) oboljelih. Sve demografske, epidemiološke i kliničke karakteristike ispitivane djece sa respiratornim manifestacijama COVID-19 infekcije prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1. Demografske, epidemiološke i kliničke karakteristike djece sa respiratornim manifestacijama COVID-19 infekcije
Table 1. Demographic, epidemiologic and clinical characteristics of children with respiratory manifestations of COVID-19 infection

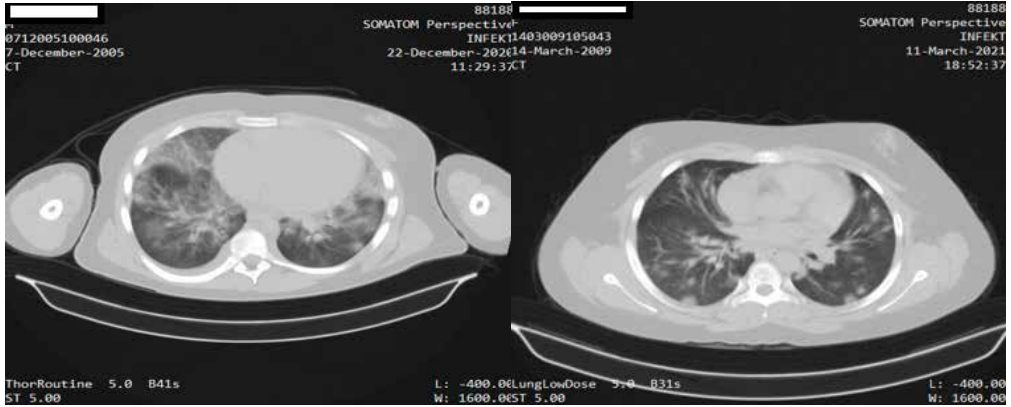
Karakteristike	Broj (procenat)
Dob	
Do 1 godine	6 (14,29)
1-5 godina	18 (42,86)
5-10 godina	7 (16,67)
10-15	7 (16,67)
Više od 15 godina	4 (9,51)
Pol	
Dječaci	17 (40,48)
Djevojčice	25 (59,52)
Izvor infekcije	
Nepoznat izvor infekcije	31 (73,81)
Član porodice	11 (26,19)
Simptomi i znaci	
Povišena tjelesna temperatura	39 (92,86)
Kašalj	21 (50,00)
Dispnea	9 (21,43)
Povraćanje	8 (19,05)
Makulozni osip po koži	6 (14,29)
Komorbiditeti	
Odsutni	37 (88,10)
Prisutni	5 (11,90)

Analizom laboratorijskih nalaza utvrđene su povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina kod 23 (54,76%), a kao kasni parametar akutne inflamacije fibrinogen je bio povišen kod 11 (26,20%) oboljelih (tabela 2).

Tabela 2. Laboratorijske i radiološke karakteristike djece sa respiratornim manifestacijama COVID-19 infekcije
Table 2. Laboratory and radiologic characteristics of children with respiratory manifestations of COVID-19 infection

Karakteristike	Broj(procenat)
Laboratorijski nalazi	
Leukociti (10⁹)	
2,5 - 3,9	11 (26,19)
4,0 - 8,9	20 (47,62)
9,0 - 15,9	7 (16,67)
> 16,0	4 (9,52)
CRP (mg/l)	
0,10 - 5,99	19 (45,25)
6,00 - 20,99	8 (19,05)
21,00 - 50,99	5 (11,90)
> 51,00	10 (23,80)
Fibrinogen (g/l)	
< 2,5	1 (2,38)
2,5 - 4,09	15 (35,71)
4,1 - 6,0	10 (23,82)
> 6,1	1 (2,38)
nije određivan	15 (35,71)
D-dimer (mg/l)	
0,17 - 0,50	3 (7,14)
0,51 - 1,00	11 (26,19)
1,01 - 4,00	11 (26,19)
> 4,00	6 (14,28)
nije određivan	11 (26,19)
Radiološki nalazi	
Radiografija pluća	
Konsolidacija parenhima periferno i u donjim režnjevima	29 (69,05)
unilateralna	18 (42,86)
bilateralna	11 (26,19)
Promjene po tipu mliječnog stakla	13 (30,95)

Svim oboljelim urađena je radiografija pluća i kod 18 (42,86%) su verifikovane unilateralne promjene u vidu konsolidacije plućnog parenhima po perifernom tipu i u donjim plućnim režnjevima, dok su morfološki iste promjene kod 11 (26,19%) oboljelih bile prisutne bilateralno. Promjene po tipu mliječnog stakla su opisane kod 13 (30,95%) oboljelih. Na osnovu rasprostranjenosti radiografskih promjena postavljena je indikacija za CT kod 4 (9,53%) oboljelih. Kod svih su opisane tipične promjene za COVID-19 (slika 1a i 1b).



Slika 1a i b. Promjene po tipu mliječnog stakla

Diskusija

Naše retrospektivno ispitivanje provedeno je na 71 ispitaniku sa dokazanom COVID-19 infekcijom. Od tog broja njih 42 su imali respiratorne manifestacije bolesti. Analizom podataka koja se odnosi na polnu strukturu bolesnika većinu su činile djevojčice (59,52%). Naši rezultati ne koreliraju sa rezultatima iz dostupne literature u kojima je pokazana podjednaka ili nešto veća učestalost obolijevanja kod muškog pola. Ovakav rezultat se može s jedne strane objasniti malim uzorkom, a s druge strane činjenicom da ženski polni hormon estrogen ima moćnu imunomodulatornu ulogu koji utiče na pravac sazrijevanja T limfocita, što sugerirše na činjenicu hormonski uslovljenih razlika među polovima [7]. Izučavanje patofiziologije hormonski uslovljenog pogoršanja plućnih bolesti može otvoriti puteve za nove terapijske modalitete.

Iako je bolest rijetka u neonatalnom razdoblju, 3% primljene djece u studiji Shahbazejad i saradnici bila su novorođenčad, a 34% pacijenata bilo je mlađe od pet godina [8]. U studiji Dong i saradnici, 40% djece bilo je mlađe od pet godina [1]. Do sličnih rezultata došli su Qiu i Shekerdemian sa saradnicima u svojim studijama, u kojima su prijavili 28% i 30% djece mlađe od pet godina [8,9]. Prema našim rezultatima najviše oboljelih njih 24 (57,14%) takođe je bilo mlađe od pet godina starosti.

Prema dosadašnjim dokazima, većina slučajeva infekcije kod djece rezultat je izloženosti unutar domaćinstva. U svom sedmičnom izvještaju o morbiditetu i mortalitetu Centar za kontrolu bolesti iz Sjedinjenih Američkih Država navodi da od 184 slučaja infekcije kod djece gdje su podaci o izloženosti poznati, 91% je bilo izloženo u domaćinstvu ili zajednici, a 9% tokom putovanja [5]. U drugoj seriji slučajeva od 171 djeteta u Kini, kod 76,6% se radilo o kontaktu sa članom porodice kod kojeg je potvrđena infekcija na COVID-19 [3]. Prema našim podacima kod samo 26,11% oboljelih su dobijeni podaci o pozitivnoj epidemiološkoj anamnezi u porodici. Ovaj nesklad bi mogao biti posljedica kako malog uzorka tako i nedovoljnog testiranja članova porodice.

Klinička slika COVID-19 kod djece se razlikuje od odraslih i može se kretati od asimptomatskih slučajeva preko slike akutne infekcije gornjih disajnih puteva, gastrointestinalnih simptoma, do vrlo rijetko prisutnih težih stanja sa bilateralnom pneumonijom, multisistemskim inflamatornim odgovorom, izraženom hiperkoagulabilnošću i mikrovaskularnim trombozama [10]. U našem istraživanju najčešći simptom je bila povišena tjelesna temperatura (92,86%), potom kašalj (50,00%), dispnea (21,43%), povraćanje (19,05%). Slični rezultati su zabilježeni i u drugim studijama [11,12,13].

U studiji Lu i saradnika, koja je provedena na 171 pacijentu, takođe je povišena tjelesna temperatura bila najčešći simptom sa učestalošću od 41,6%. Sljedeći po učestalosti su bili simptomi zahvaćenosti disajnih puteva sa zastupljenošću od 60%. Od gastrointestinalnih simptoma povraćanje 6,4% i proliv 8,8% su imali najveću učestalost [14].

U do sada provedenim studijama opisane su dermatološke manifestacije COVID-19, a povišena temperatura i osip su navođeni kao prva prezentacija COVID-19. U nekim slučajevima osip je bio povezan s pedijatrijskim inflamatornim multisistemskim sindromom (PIMS) [8,15,16]. Interesantno je da je čak 14,29% naših bolesnika imalo osip po koži, ali drugih znakova PIMS nije bilo.

Težina COVID-19 infekcija je određena na osnovu kliničkih karakteristika, laboratorijskih ispitivanja, rendgenskih snimaka grudnog koša. Pacijenti sa asimptomatskom infekcijom nemaju kliničkih simptoma i znakova bolesti, imaju urednu radiografiju grudnog koša, dok im je PCR test na SarsCoV-2 pozitivan. Ova djeca su izvori infekcije za okolinu. Blaga infekcija se karakteriše simptomima akutne infekcije gornjih disajnih puteva, uključujući temperaturu, umor, mijalgiju, suhi kašalj, grlobolju, curenje nosa i kihanje. Fizički pregled pokazuje hiperemiju uz uredan auskultatorni nalaz nad plućima. Neki slučajevi nemaju povišenu temperaturu ili imaju samo simptome poput mučnine, povraćanja, bolova u trbuhu i proliva. Umjerena infekcija je praćena čestim skokovima povišene tjelesne temperature, uz uglavnom suh kašalj, koji često podsjeća na pertusiformni kašalj. Povremeno kašalj ima karakteristike vlažnog kašlja, ali nema očigledne hipoksemije, poput kratkoće daha (dispneje), niti auskultatornih fenomena poput viskotonskih polifonih ekspiratornih zvižduka. Radiografski na plućima se mogu dijagnostikovati promjene u vidu intersticijske pneumonije. Neki slučajevi su bili bez kliničkih znakova i simptoma, međutim, CT grudnog koša pokazivao je lezije pluća, koje su subkliničke. Teška infekcija se karakteriše ranom pojavom respiratornih simptoma uz visoke temperature, i pridružene gastrointestinalne simptome kao što su mučnina i proliv. Bolest obično napreduje tokom sedam dana, uz pogoršanje kliničkog stanja praćenog pojavom dispneje, sa centralnom cijanozom. Zasićenje hemoglobina kiseonikom je manje od 92% [1].

Za dijagnostikovanje i praćenje pacijenata sa COVID-19, prepoznate su karakteristične radiološke lezije koje nam omogućavaju dijagnostiku i procjenu stepena težine infekcije u plućima, praćenja toka bolesti i dalju dijagnostiku kod sumnje na komplikacije [17].

Najčešća manifestacija na radiografiji pluća kod naših pacijenata je bila unilaterna konsolidacija plućnog parenhima dominantno periferno i u donjim režnjevima (42,86%). Promjene intenziteta mliječnog stakla (*ground glass* - GGO) bile su prisutne

kod 30,95% oboljelih. Pored radiografije pluća u dijagnostici i praćenju pacijenata još veći značaj ima CT. Kompjuterizovana tomografija je indikovana ukoliko postoje respiratorni simptomi i znaci suspekti na COVID-19 uz normalnu radiografiju pluća, kod pacijenata sa kliničkim pogoršanjem ili sumnjom na potencijalne komplikacije kao što su plućna tromboembolija, edem pluća, bakterijska superinfekcija. Karakterističan CT nalaz u vidu promjene denziteta mliječnog stakla (*ground glass* - GGO) sa/ili bez konsolidacija, GGO kružnog oblika ili inverzni *hallo znak*, zadebljanje inter- i intralobularnih septi, inverzni *hallo znak* ili nalazi organizujuće pneumonije, periferno i dominantno u donjim režnjevima, koji se viđaju u kasnijoj fazi bolesti [18,19].

Najčešće verifikovane promjene u plućima, kod naša četiri pacijenta sa COVID-19 kojima je urađen CT su promjene po tipu mliječnog stakla - obostrano periferno, dominantno u donjim režnjevima.

Povišeni upalni laboratorijski markeri rjeđe su se javljali kod djece nego odraslih [5]. U našem ispitivanju značajno povišena vrijednost parametara akutne inflamacije bila je prisutna kod 23,80% oboljelih.

U studiji Shahbaznejad i saradnici 14% pacijenata je imalo komorbiditete, a stopa mortaliteta je bila 4%. Dokazano je da je stopa smrtnosti od COVID-19 u djece niska [1,8]. Prisutnost komorbiditeta faktor je rizika za razvoj kritičnih oblika bolesti. U studiji Derespina i saradnika od 74,3% pacijenata primljenih u jedinicu intenzivne njege imalo je barem jedan komorbiditet, i njih 2,9% je umrlo [20]. Našim ispitivanjem komorbiditeti su utvrđeni kod pet pacijenata, od kojih je četiri imalo težu kliničku sliku, a smrtnih ishoda nije bilo.

Zaključak

Za razliku od odraslih, djeca manje razvijaju tešku formu COVID-19 infekcije i imaju znatno manji rizik od smrtnosti. Međutim, postoji rizik da upravo oni postanu njene najveće kolateralne žrtve zbog mjera za njeno suzbijanje. Izrazito je važno da se odluke o mjerama prevencije i kontrole stalno preispituju sa aspekta sagledavanja s njima povezanih rizika i koristi, kako bi se ograničilo širenje infekcije COVID-19 i kako bi se spriječile i minimizovale posljedice poput sekundarnog morbiditeta i smrtnosti.

Literatura:

1. Dong Y, Mo X, Hu Y. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients with 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* 2020.
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 3 March 2020.
3. Lu X, Zhang L, Du H i sur. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020;
4. Mustafa NM, Selim LA. Characterisation of COVID-19 pandemic in paediatric age group: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020;128:104395. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104395>

5. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020a;109(6):1088–1095. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.
6. Fadaka AO, Remaliah N, Sibuyi S, Adewale OB, Bakare OO, Akanbi MO et al. Understanding the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management of SARS-CoV-2. *Journal of International Medical Research.* 2020;48(8):1-23.
7. De Marco R, Locatelli F, Sumyer J, Burney P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the date of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit care Med* 2000; 162: 68-74.
8. Shahbaznejad L, Rouhanizadeh H, Navaeifar MR, Hosseinzadeh F, Movahedi FS, Rezai MS. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Children in Northern Iran. *Int J Pediatr.* 2021 Apr 28;2021:5558287. doi: 10.1155/2021/5558287.
9. Qiu, JW, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D, “Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study, *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20(6): 689–696.
10. Bahrami A, Vafapour M, Moazzam B, Rezaei N. Hyperinflammatory shock related to COVID-19 in a patient presenting with multisystem inflammatory syndrome in children: first case from Iran. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2021;57: 922–925.
11. Zachariah P, Johnson, C, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children’s Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* 2020;174(10):e202430.
12. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts’ consensus statement. *World J Pediatr* 2020 Feb; (7): 1-9.
13. Li B, Zhang S, Zhang R, Chen X, Wang Y and Zhu C. Epidemiological and Clinical Characteristics of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr.* 2020; 8:591132. doi: 10.3389/fped.2020.591132.
14. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J and al. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663-1665.
15. Shahbaznejad L, MR, Navaeifar A, Abbaskhanian F, Hosseinzadeh M, Rezai MS, “Clinical characteristics of pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19,” *BMC Pediatrics* 2020; 20(1): 513. (doi.org/10.1155/2021/8836403)
16. Whittaker E, Bamford A, Kenny J. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2, *JAMA* 2020; 324(3), 259–269.
17. Merkus PJ, Klein WM. Value of Chest CT as COVID 19 screening tool in children. *Eur Respir J* 2020; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.01241-2020>) (zadnji pristup avgust 2021.)
18. Kanne JP, Little BP, Chung JH. Essentials for radiologists on COVID-19: an update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology.* 2020;296(2): 113–4.
19. Foust AM, Phillips GS, Chu WC, Daltro P, Das KM, Garcia-Pena P et al. International expert consensus statement on chest imaging in pediatric COVID-19 patient management: imaging findings, imaging study reporting and imaging study recommendations. *Radiology: Cardiothoracic Imaging.* 2020; 2(2). doi/pdf/10.1148/ryct.2020200214 (zadnji pristup avgust 2021.)
20. Derespina KR, Kaushik S, Plichta A. Clinical Manifestations and Outcomes of Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 in New York City. *The Journal of Pediatrics* 2020;26:55–63.

UDK 616.151.5-053.2:[616.98:578.834
DOI 10.7251/SCEPED2001004Dj
COBISS.RS-ID 134029825

PREGLEDNI ČLANAK

POREMEĆAJ KOAGULACIJE KOD DJECE SA COVID 19 INFEKCIJOM

**Biljana Đurđević-Banjac^{1,3}, Jelica Predojević-Samardžić^{1,3}, Dragana Malčić-Za-
nić^{1,3} Dalibor Vranješ^{1,2}**

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina,

³ Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republi-
ka Srpska, Bosna i Hercegovna

² Klinika za bolesti uha, grla i nosa, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka,
Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: Dosadašnji podaci iz literature ukazuju na značajnu povezanost teškom kliničke slike COVID-19 infekcije i povećanog rizika od tromboembolijskih komplikacija. Za razliku od djece, postoje brojni dokumentovani podaci o poremećajima koagulacije kod odraslih pacijenata sa korona virusnom infekcijom koji značajno doprinose povećanju morbiditeta i mortaliteta. Većina dece sa akutnom COVID 19 infekcijom ima blagu ili umjerenu kliničku sliku, a koagulopatija je najčešće udružena sa multisistemskim inflamatornim sindromom kod kritično oboljele djece

Patofiziologija, dijagnoza i liječenje: Koagulopatija koja se dešava u COVID 19 infekciji klinički i laboratorijski liči na ostale sistemske koagulopatije koje vidamo kod teških infekcija (sepsi), naročito na diseminovanu intravaskularnu koagulaciju. Tačan mehanizam nastavka ovakvih komplikacija još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, ali je pokazano da neki faktori rizika, kao što su sistemska hiperinflamacija, hipoksija i komorbiditeti kod kritično oboljelih pacijenata značajno utiču na incidencu tromboembolijskih komplikacija. Patofiziološki, osnovu čini Virhovljeva trijada koja uključuje povredu endotelnih ćelija krvnog suda, abnormalna dinamika protoka krvi i nekontrolisana aktivacija trombocita. Značajno povećanje vrijednosti D-dimera je najvažnije obilježje poremećaja koagulacije kod teško oboljelih pacijenata sa COVID 19 infekcijom i predstavlja značajan prediktivni faktor. Za sada nema specifičnih pedijatrijskih vodiča za tromboprofilaksu kod ovih pacijenata. Prema preporukama Međunarodnog udruženje za trombozu i hemostazu koriste se djelimično modifikovane smjernice za tromboprofilaksu i liječenje koagulopatije u kod djece sa COVID-19 infekcijom.

Zaključak: Koagulopatija u COVID-19 infekciji predstavlja ozbiljnu i potencijalno vitalno-ugrožavajuću komplikaciju. Blagovremena dijagnostika, monitoring pacijenata, adekvatna antikoagulantna profilaksa i liječenje su osnova liječenja u cilju smanjenja morbiditeta i mortaliteta oboljele djece.

Ključne riječi: COVID 19 infekcija, djeca, koagulopatija.

COAGULATION DISORDER IN CHILDREN WITH COVID 19 INFECTION

Biljana Đurđević-Banjac^{1,3}, **Jelica Predojević-Samardžić**^{1,3}, **Dragana Malčić-Zanić**^{1,3}, **Dalibor Vranješ**^{1,2}

¹ University of Banja Luka, Medical faculty, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina,

² Children hospital, University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³ Ear, Nose and Throat Department, University Clinical Center of the Republic of Srpska, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina,

ABSTRACT

Introduction: Previous data from the literature indicate a significant association between the severe clinical picture of COVID-19 infection and the increased risk of thromboembolic complications. Unlike children, there are numerous documented data on coagulation disorders in adult patients with coronavirus infection that significantly contribute to increased morbidity and mortality. Most children with acute COVID 19 infection have a mild or moderate clinical picture, and coagulopathy is most commonly associated with multisystem inflammatory syndrome in critically ill children.

Pathophysiology, diagnosis and treatment: Coagulopathy that occurs in COVID 19 infection is clinically and laboratory similar to other systemic coagulopathies seen in severe infections (sepsis), especially disseminated intravascular coagulation. The exact mechanism of continuation of such complications has not yet been fully elucidated, but it has been shown that some risk factors, such as systemic hyperinflammation, hypoxia, and comorbidities in critically ill patients, significantly influence the incidence of thromboembolic complications. Pathophysiologically, the basis is the Virchow triad, which includes injury to the endothelial cells of the blood vessel, abnormal dynamics of blood flow and uncontrolled activation of platelets. A significant increase in D-dimer values is the most important feature of coagulation disorders in severely ill patients with COVID 19 infection and represents a significant predictive factor. There are currently no specific pediatric guidelines for thromboprophylaxis in these patients. According to the recommendations of the International Association for Thrombosis and Hemostasis,

partially modified guidelines for thromboprophylaxis and treatment of coagulopathy in children with COVID-19 infection are used. **Conclusion:** Coagulopathy in COVID-19 infection is a serious and potentially life-threatening complication. Timely diagnosis, patient monitoring, adequate anticoagulant prophylaxis and treatment are the basis of treatment in order to reduce morbidity and mortality in sick children.

Key words: COVID 19 infection, children, coagulopathy.

UVOD

Koronavirusna bolest 2019 (engl. Coronavirus disease 2019, COVID-19) uzrokovana je novim koronavirusom, nazvanim virusom teškog respiratornog sindroma (engl. Severe Respiratory Syndrome Coronavirus-2, SARSCoV-2) virusom. Kod većine pacijenata (do 82%) je asimptomatska ili sa blagim simptomima kao što su temperatura, kašalj, glavobolja, mialgija [1,2,3]. Kod manje od 5% pacijenata razvija se akutni respiratorni distres sindrom, septički šok, metabolička acidoza, koagulopatija uključujući diseminovanu intravaskularnu koagulaciju ili multisistemski inflamatorni sindrom, MIS [4,5,6].

SARSCoV-2 ulazi u ciljne ćelije preko angiotenzin-konvertujućeg enzim receptora 2 (engl. angiotensin-converting enzyme 2, ACE2 receptor), koji su široko prisutni na površini plućnih epitelnih ćelija, arterijskih i venskih endotelnih ćelije u više organa [7,8]. S obzirom da se ACE2 receptori nalaze u različitim organima i tkivima, može se razumjeti raznolikost kliničkih simptoma i višeorganske disfunkcije u COVID-19 infekciji kao što su respiratorna, bubrežna, jetrena, gastrointestinalna i srčana oštećenja [9]. Osim toga, ACE2 igra važnu ulogu u replikaciji i proliferaciji virusa.

Dosadašnjim iskustvom je pokazano da postoji značajna udruženost teške kliničke slike COVID-19 infekcije i povećanog rizika za tromboembolijske komplikacije (TE) i da blagovremena primjena antikoagulantne terapije dovodi do smanjena mortaliteta. [10]. Za razliku od djece, postoje brojni dokumentovani podaci o poremećajima koagulacije kod odraslih pacijenata sa korona virusnom infekcijom koji značajno doprinose povećanju morbiditeta i mortaliteta [11,12]. Poremećaj koagulacije se karakteriše povećanim stvaranjem trombina, smanjenom fibrinolizom, povećanim vrijednostima D-dimera i produženim protrombinskim vremenim (PV) [13]. Studije su pokazale visoku incidencu venskih TE kod odraslih pacijenata, do 21%, a čak i do 31% kod kritično bolesnih pacijenata u jedinicama intenzivne njege [14,15]. TE se značajno rjeđe javljaju u dječijoj populaciji, najčešće kod djece sa centralnim venskim kateterom (CVK), kod određenih anatomskih malformacija ili bolesti koje imaju predisponirajuće faktore za poremećaj koagulacije. Većina dece sa akutnim COVID-19 ima blagu bolest, ali koagulopatija je najčešće udružena sa multisistemskim inflamatornim sindromom (MIS-C).

Koagulopatija koja se dešava u COVID 19 infekciji klinički i laboratorijski liči na ostale sistemske koagulopatije koje vidamo kod teških infekcija (sepsi), naročito na diseminovanu intravaskularnu koagulaciju (DIC) [16]. Međutim, koagulopatija kod COVID 19 infekcije ima specifične kliničke i laboratorijske karakteristike koje se razlikuju

od klasične prezentacije DIC-a [18]. Tačan mehanizam nastavka ovakvih komplikacija još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, ali je pokazano da neki faktori rizika, kao što su sistemska hiperinflamacija, hipoksija i komorbiditeti kod kritično oboljelih pacijenata značajno utiču na incidencu tromboembolijskih komplikacija [19].

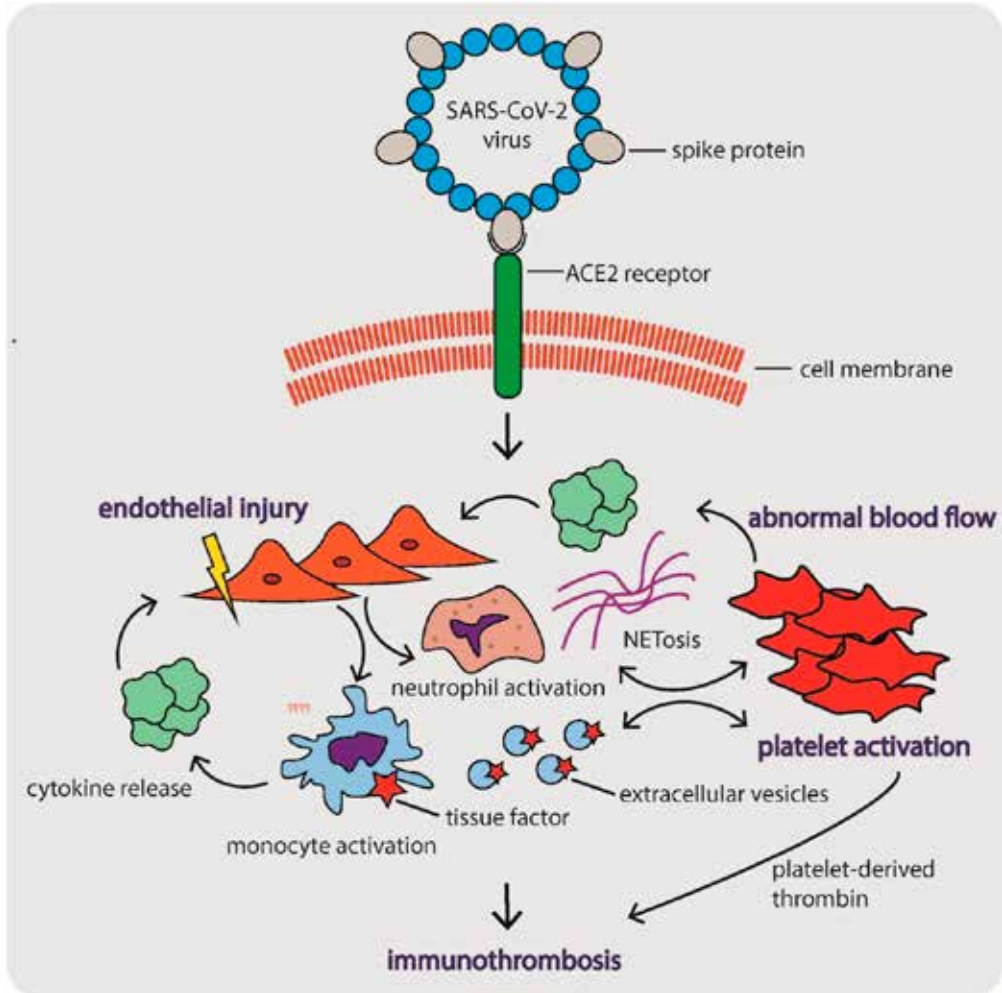
PATOFIZIOLOGIJA, DIJAGNOZA I LIJEČENJE

Patofiziološki mehanizmi koji su u osnovi koagulopatije povezane sa COVID19 sumirani su na Slici 1. Osnovu čini Virhovljeva trijada koja uključuje povredu endotel-nih ćelija krvnog suda, abnormalna dinamika protoka krvi i nekontrolisana aktivacija trombocita. Virusna infekcija direktno uzrokuje oštećenje endotela krvnog suda čime se pokreće kaskada koagulacije i fibrinolize. Istovremeno, indirektno aktivira urođeni imunološki sistem sa aktivacijom monocita i oslobađanjem proinflamatornih citokina koji dodatno doprinose oštećenju endotela krvnih sudova i dovode do mikrovaskularne tromboze, nazvane imunotromboza. Tkivni faktor (TF) i neutrofilni glavni su pokretači tromboze.

Značajno povećanje vrijednosti D-dimera je najvažnije obilježje poremećaja koagulacije kod teško oboljelih pacijenata sa COVID 19 infekcijom i predstavlja značajan prediktivni faktor loše prognoze [20,21]. U zavisnosti od težine kliničke slike nivo D dimera povećava se od tri do 40 puta više od normalne vrijednosti [22]. Takođe je pokazano da je vrijednost D-dimera iznad 2,0 mg/L ima pozitivnu prediktivnu vrijednost povećanja mortaliteta sa senzitivnošću od 92% i specifičnošću od 83%. [23].

U zavisnosti od godina i drugih udruženih faktora rizika, između 29 i 69% pacijenata sa težim oblikom koronavirusne infekcije doživi značajan nivo tromboza, mnogo viši nego kod infekcija uzrokovanim drugim virusima ili u standardnim jedinicama intenzivne njege. Takođe je primijećena i značajna učestalost tromboza i kod asimptomatskih pacijenata, tj onih koji imaju najblaže oblike bolesti [22].

Prva multicentrična, retrospektivna kohortna studija koja je analizirala incidencu tromboze kod djece sa COVID 19 ili MIS u odnosu na faktore rizika i demografske karakteristike djece (Hilari i saradnici) obuhvatila je 814 pacijenata, 426 sa COVID-19 infekcijom, 138 sa MISi 289 asimptomatskih pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom. Studija je pokazala da je 20 pacijenata (16,3%) imalo tromboembolijsku komplikaciju. Najveću incidencu TE su imali pacijenti sa multisistemskim inflamatornim sindromom (9/138, 6.5%). Najveći procenat djece sa TE (89%) su bila djeca starijeg uzrasta, iznad 12 godina. I ono što je interesantno, je da su se TE javile kod 71% pacijenata koji su bili na tromboprolaksi. Pokazano je da su najznačajniji faktori rizika bili: uzrast iznad 12 godina, maligna bolest, prisustvo CVK i MIS. I u ovoj studiji, kao i u studijama kod odraslih pacijenata je pokazano da su vrijednosti D-dimer > 5 x ULN statistički značajno udružene sa TE [24].



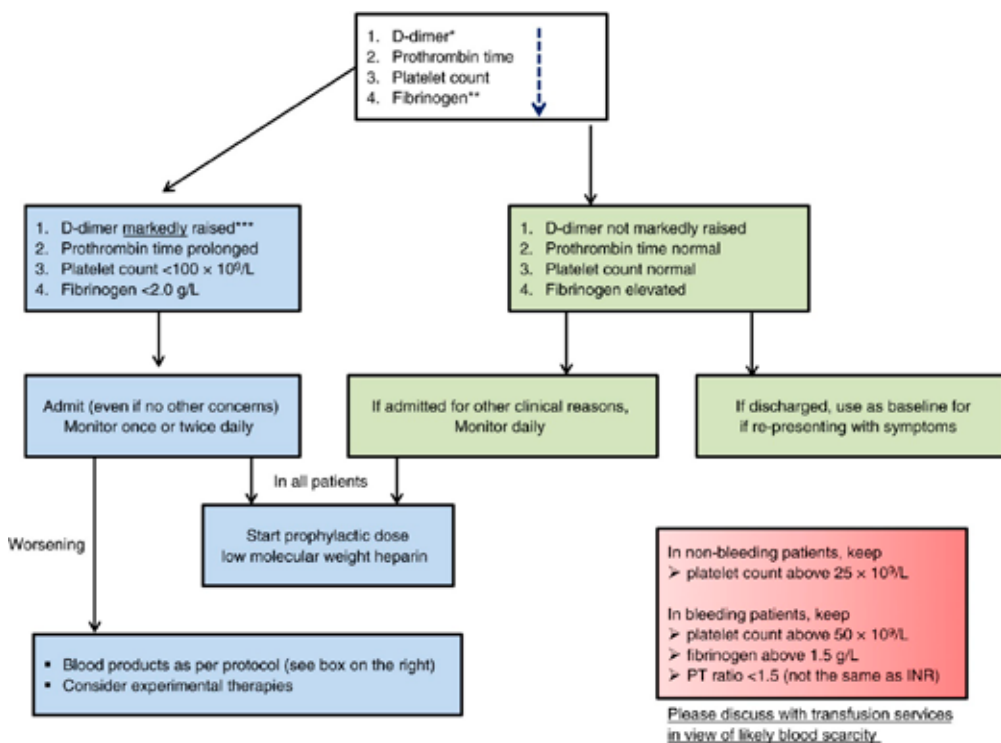
Slika 1. Patofiziološki mehanizmi u osnovi koagulopatije povezane sa COVID19. Čini se da ovi mehanizmi prate Virchovovu trijadu, uključujući (i) difuznu povredu endotelnih ćelija, (ii) abnormalnu dinamiku protoka krvi i (iii) nekontrolisanu aktivaciju trombocita.

Preuzeto iz: Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:54–67. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>.

Prema dosadašnjem iskustvu u praćenju kritično oboljelih pacijenata u jedinicama intenzivne njege uobičajeno je praćenje parametara koagulacije: PV, fibrinogena, D-dimer-a i trombocita kao pokazatelja poremećaja koagulacije u smislu razvoja DIC-a [25]. Grupa autora, Tang i ostali se primijetili da se kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom kod kojih se 4 dana bolesti razviju klinički i laboratorijski znakovi DIC-a, smrtni ishod javlja čak kod 71.4% pacijenata [21]. U istoj studiji je takođe primijećeno statistički značajno povećanje nivoa D-dimera i PV uz smanjenje fibrinogena kod pacijenata koji su umrli između 10. i 14. dana bolesti.

Na osnovu ove studije kao i iskustava iz objavljenije literature o koagulopatiji kod kritično oboljelih pacijenata, uključujući i pacijente sa COVID-19 infekcijom praćenje D-dimera, PV, fibrinogena i trombocita je od značajne pomoći u prognozi, kao i načinu liječenja takvih pacijenata.

Do sada ne postoje jasne smjernice za tromboprofilaksu i liječenje tromboembolijskih komplikacija kod djece sa COVID-19 infekcijom. Međunarodno udruženje za trombozu i hemostazu (engl. International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH) nedavno je objavilo privremene preporuke za tromboprofilaksu i liječenje koagulopatije u odraslih bolesnika sa COVID-19 koji su prikazani na Slici 2 [25] Slične, djelimično modifikovane smjernice za evaluaciju, prevenciju i liječenje pedijatrijskih pacijenata sa COVID-19 infekcijom dala je grupa autora, Loi i saradnici [27], što je prikazano u Tabeli 1.



Slika 2. Algoritam za praćenje i terapiju koagulopatije kod COVID-19 zasnovan na jednostavnim laboratorijskim markerima. Lista markera je navedena prema padajućem redosledu važnosti. Iako se određena granica ne može definisati, trostruko do četverostruko povećanje vrednosti D-dimera može se smatrati značajnim.

Preuzeto iz: Thachil J, Tang N, Gando S i sur. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 May;18(5):1023-1026.

Tabela1. Preporuke za dijagnostiku, prevenciju i tretman tromboembolijskih komplikacija kod djece sa COVID-19 infekcijom.

Klinički parametri	Preporuke za pedijatrijske pacijente	Druge preporuke
Laboratorijska dijagnostika i praćenje	KKS, trombociti, fibrinogen, PV, D-dimer	Najčešći nalazi: povišen nivo D-dimera povišen fibrinogen umjerena trombocitopenija DIC Povišen nivo D-dimera uz DIC značajni su indikatori pogoršanja bolesti
Radiografska dijagnostika	samo u slučaju prisustva kliničkih simptoma Radiografski pregledi nisu neophodni prije uključivanja antikoagulantne terapije kod pacijenata sa visoko suspektim kliničkim znacima TE	
Procjena faktora rizika za TE	za sve hospitalizovane pedijatrijske pacijente sa SARS-CoV-1 infekcijom preporučuje se dnevna evaluacija rizika za TE preporučuje se antikoagulantna profilaksa za sve pedijatrijske hospitalizovane pacijente sa SARS-CoV-2 infekcijom i faktorima rizika za trombozu	Faktori rizika koje treba razmotriti: pozitivna lična anamneza za trombofiliju ili prethodnu TE pozitivna porodična anamneza (roditelji ili brat ili sestra) sa TE prisustvo centralnog venskog katetera (CVK) postpubertetski period smanjena aktivnost opekotine aktivna maligna bolest gojaznost teška dehidracija prethodna trauma ili operacija
Liječenje – antikoagulantna terapija	Ako je indikovana, preporučuje se nisko molekularni heparin (engl. Low molecular weight heparin, LMWH) Preporučuje se za pacijente koji su prethodno bili na antikoagulantnoj terapiji ili kod koji je TE visoko suspektna	Ne preporučuje se oralna antikoagulantna terapija zbog limitiranih podataka kako za djecu, tako i za odrasle pacijente
Trombolitička terapija	razmotriti kod hemodinamski nestabilnih pacijenata sa plućnom embolijom i ugrožavajućom dubokom venskom trombozom ekstremiteta	Primjena alteplaze se razmatra kao prva terapijska mogućnost ukoliko je indikovana tromboliza, prije nego mehanička tromboliza. razmotriti i neželjene efekte i kontraindikacije za terapiju alteplazom.

S obzirom da dosadašnji podaci pokazuju da su značajno povišene vrijednosti D-dimera prediktor mortaliteta, preporuke ISTH su da pacijenti oboljeli od COVID-19 infekcije sa značajno povišenim D-dimerima (za 3-4 puta) razmotriti potrebu hospitalizacije, čak i ako pacijenti nemaju drugih simptoma bolesti. S toga, prema dosadašnjim

podacima iz literature, ISTH preporučuje obavezno određivanje i praćenje D-dimera, PV-a i trombocita kod svih pacijenata sa COVID -19 infekcijom, što može pomoći u stratifikaciji bolesnika koji trebaju hospitalizaciju, kao i promjenu terapije u smislu agresivnijeg liječenja u slučaju pogoršanja

ZAKLJUČAK

Koagulopatija u COVID-19 infekciji predstavlja ozbiljnu i potencijalno vitalno-ugrožavajuću komplikaciju. Većina dece sa akutnom COVID 19 infekcijom ima blagu ili umjerenu kliničku sliku, a koagulopatija je najčešće udružena sa multisistemskim inflamatornim sindromom kod kritično oboljele djece kao i kod djece sa drugim faktorima rizika. Značajno povećanje vrijednosti D-dimera je najvažnije obilježje poremećaja koagulacije kod teško oboljelih pacijenata sa COVID 19 infekcijom i predstavlja značajan prediktivni faktor loše prognoze. Do sada ne postoje jasne smjernice za tromboprofilaksu i liječenje tromboembolijskih komplikacija kod djece sa COVID-19 infekcijom.

Spisak skraćenih naziva u tekstu:

COVID 19 Koronavirusna bolest 2019 (engl. Coronavirus disease 2019)

SARSCoV 2 Virus teškog respiratornog sindroma (engl. Severe Respiratory Syndrome)

Coronavirus-2,

TE Tromboembolije (engl. thromboembolic complications)

PV Protrombinsko vrijeme (engl. Protrombin time)

MIS Multisistemski inflamatorni sindrom (engl. Multisystem inflammatory syndrome)

DIC Diseminovana intravaskularna koagulacija

CVK Centralni venski kateter

ISTH Međunarodno udruženje za trombozu i hemostazu (engl. International Society of Thrombosis and Haemostasis)

LMWH Nisko molekularni heparin (engl. Low molecular weight heparin)

ACE2 Angiotenzin-konvertujući enzim receptor 2 (engl. angiotensin-converting enzyme receptor)

TF Tkivni faktor

LITERATURA

1. Boccia M, Aronne L, Celia B. COVID-19 and coagulative axis: review of emerging aspects in a novel disease. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90:271–276. doi: 10.4081/monaldi.2020.1300.
2. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2. 2020; 1–21.
3. Arentz M, Yim E, Klaff L. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA.* 2020;323:1612–1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326.

4. Marietta M, Ageno W, Artoni A. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST) *Blood Transfus.* 2020;18:167–169. doi: 10.2450/2020.0083-20.
5. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
6. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7:e438–e440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
7. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020;126(10):1456–1474. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
8. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–7.
9. Adao R, Guzik TJ. Inside the heart of COVID-19. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):e59–e61. doi: 10.1093/cvr/cvaa086.
10. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020;192:152–160. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.039.
11. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Hemost.* 2020;18:1421–1424.
12. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–147.
13. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Hemost.* 2020;18:1324–1329.
14. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18 (6):1421–1424.
15. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18 (7):1743–1746.
16. Gando S, Levi M, Toh CH (2016) Disseminated intravascular coagulation. *Nature Rev Dis Prim* 2:16037
17. Levi M (2020) COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv* 4:2850.
18. Levi M, Thachil J (2020) Coronavirus disease 2019 coagulopathy: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy-either, neither, or both. *Semin Thromb Hemost* 46:781–784.
19. Marchandot B, Sattler L, Jesel L, Matsushita K, Schini-Kerth V, Grunebaum L, et al. COVID-19 Related Coagulopathy: A Distinct Entity? *J Clin Med.* 2020;9(6). <https://doi.org/10.3390/jcm9061651>.
20. Zhou F, Yu T, Du R et al (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395:1054–1062.
21. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 18:844–847.
22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He, J. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine.* 2020, 382(18),17081720. <https://doi.org/10.1056/NEJ->

- Moa2002032 treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2013. <https://doi.org/10.1111/jth.12155>
8. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towar
23. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. (2020) d-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020, 18:1324–1329.
24. Hilary W, Sarah E. S, Riten K, Katherine A, Lance B, Marisol B, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood*. 2021 Jul 15; 138(2): 190–198.
25. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2013. <https://doi.org/10.1111/jth.12155>.
26. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020, 18(5), 1023–1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.
27. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and Loi M, Branchford B, Kim J, Self C, Nuss R. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Sep;67(9):e28485. doi: 10.1002/pbc.28485.
28. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis.

UDK 616.1-053.2:[616.98:578.834
DOI 10.7251/SCEPED2001005Z
COBISS.RS-ID 134030081

ORIGINALAN RAD

KARDIOVASKULARNE MANIFESTACIJE KOD COVID-19 PEDIJATRIJSKIH PACIJENATA: ISKUSTVA U KLINICI ZA DJEČIJE BOLESTI UKC RS-A

**Boris Zec¹, Jelica Predojević Samardžić, Stojislav Konjević, Mirjana Starčević,
Maja Jovičić,**

Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

Sažetak

Od pojave SARS-CoV-2 virusa, novog člana koronavirusne porodice, krajem 2019. godine, te nepredviđene pandemije, različite su kliničke manifestacije COVID-19 pacijenata. Virus je ispoljio visoki morbiditet i mortalitet u svim starosnim grupama. Kardiovaskularni sistem predstavlja jedan od najzahvaćenijih organskih sistema. Različiti su mehanizmi kojima virus izaziva oštećenje kardiovaskularnog sistema. Sproveli smo istraživanje pacijenata hospitalizovanih u Klinici za dječije bolesti oboljelih od COVID-19 sa fokusom na kardiovaskularne manifestacije.

Uvod

Od pojave SARS-CoV-2 virusa, novog člana koronavirusne porodice, krajem 2019. godine, te nepredviđene pandemije, različite su kliničke manifestacije COVID-19 pacijenata. Virus je ispoljio visok morbiditet i mortalitet u svim starosnim grupama (1-3).

Centar za kontrolu bolesti u Kini prijavio je da su manje od < 1% od svih oboljelih, djeca ispod 10 godina (1). U jednoj drugoj velikoj, samo pedijatrijskoj, kohortnoj studiji u Kini autori su zaključili da djeca imaju tendenciju manje ozbiljnog oblika bolesti COVID-19 koji se uglavnom prezentuje sa blagim simptomima (2).

Virus invadira gornji respiratorni trakt uzrokujući uglavnom respiratorne tegobe. Novije studije ukazuju da virus ima sposobnost direktnog ataka na ciljane organe. Kardiovaskularni sistem je jedan od najzahvaćenijih organskih sistema sa teškom kliničkom formom bolesti (3-6).

SARS-CoV-2 oštećuje kardiovaskularni sistem pomoću tri mehanizma: 1. direktnim oštećenjem miokarda, 2. miokardnom ishemijom prouzrokovanom hipoksijom 3. preteranim nesvršishodnim inflamatornim odgovorom sa endotelnom aktivacijom (3-6).

Navedeno se klinički manifestuje kao miokarditis, srčana insuficijencija, aritmija. U pojedine djece SARS-COV-2 izaziva MIS-C (Multisystemic inflammatory syndrome in children), uz endotelnu disfunkciju sa multiorganskim zatajenjem i kliničkom slikom koja podsjeća na Kavasakijevu bolest. Interesantno je da većina djece sa MIS-C ima pozitivna antitijela na SARS-COV-2 virus, te se intezivno razmatra da se to definiše kao odložena komplikacija COVID-19 (4).

U Klinici za dječije bolesti UKC RS-a hospitalizovano je 75 pacijenata u periodu od aprila 2020. godine do maja 2021. godine.

Uzrast	Broj	%
0-1 godine	20	26
1-5 godine	25	34
5-11 godine	14	19
12-18 godine	16	21
Ukupno:	75	100

Na osnovu težine kliničke slike obavili smo klasifikaciju oboljenja na blagi oblik, srednje težak, težak oblik i na teško kritično oboljele pacijente.

Blagi oblik	Srednje težak oblik	Težak oblik	Kritičan oblik
Sy GRP	Blagi oblik +	Srednje težak oblik + progresija bolesti	Rapidno pogoršanje bolesti Respiratorna insuficijencija (MV)
Grlobolja	Pneumonia	Dispneja	Septični šok
PCR pozitivan	Povišena tjelesna temperatura	Hipoksija <93% So2	Multiorganska disfunkcija
Bez	Bez komplikacija	Plućni infiltrati >50%	ICU
RTG		Poremećaji koagulacije, miokardno oštećenje	Poremećaji koagulacije, miokardno oštećenje
0%	25%	67%	8%

Od ukupnog broja njih šestoro (8%) imalo je kliničku sliku koja se prezentovala zahvatanjem kardiovaskularnog sistema i pojavom MIS-C.

Svi su imali slične simptome: povišena tjelesna temperatura (86%), kašalj (70%), dispneja (45%), povraćanje (22%) i malaksalost (16%). Svi pacijenti su bili tahikardni sa izraženom hipotenzijom. PCR test na SARS-COV-2 je kod dva pacijenta bio negativan sa pozitivnim antitijelima a kod četiri pacijenta pozitivan.

U kasnijem toku bolesti, u kliničkoj slici, dolazi do pojave promjena na sluznicama konjunktiva (nepurulentni konjuktivitis), promjene na sluznici usta, polimorfan osip difuzno po tijelu. Na EKG-u se ne opisuju specifične promjene. Ehokardiografski nalaz registruje smanjenje kontraktilnosti miokarda (sistolna disfunkcija - pad ejskione frakcije), kod svih pacijenata, te pojavu perikardnog izliva (dva pacijenta).

U učinjenim laboratorijskim nalazima uočava se porast parametara inflamacije (SE, CRP, Pct), te specifičnih biomarkera CK, CK MB, cTnT i NT pro BNP koji dobro kolerišu sa težinom kliničke slike.

Svi pacijenti su zahtijevali liječenje u Odjelu intenzivne njege i terapije sa primjenom antibiotske terapije, oksigenoterapije (dva pacijenta su zahtijevala invazivnu i neinvazivnu mehaničku ventilaciju). Svi pacijenti su dobili kortikosteroidnu terapiju u pulsnoj dozi (30mg/kg tri dana terapije) i imunomodulatornu terapiju (Imunoglobulin 2g/kg u jednoj terapijskoj dozi).

Uz dobar odgovor na primijenjenu terapiju svi pacijenti, na otpustu, imali su dobar EKG zapis uz poboljšanje funkcije miokarda (EF) i povlačenje pleuralnih i perikardnih izliva.

Zaključak

Naši pacijenti su se javili sa karakterističnom kliničkom prezentacijom uz jako slične vrijednosti laboratorijskih i drugih dijagnostičkih pretraga. Sve kardiovaskularne manifestacije u sklopu COVID-19 oboljenja kod naših pacijenata prezentovale su se u sklopu MIS-C. Kod svih pacijenata zabilježen je dobar odgovor na imunomodulatornu terapiju.

Uprkos relativno malom broju hospitalizovanih pacijenata na našoj klinici, zaključci do kojih smo mogli da dođemo, u skladu su sa podacima iz brojne literature, jesu da nema adekvatnog lijeka za SARS-COV-2 i da postoji vrlo dobar odgovor na imunomodulatornu terapiju.

Svi pacijenti otpušteni sa naše klinike, u kratkoročnom praćenju, imali su potpuni oporavak funkcije miokarda uz normalizaciju vrijednosti u laboratorijskim nalazima.

Literatura:

1. WHO, World Health Organization Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report-113, WHO, Geneva, Switzerland, 2020. [4] N. K. Younis, R. O. Zare
2. Z. Wu and J. M. McGoogan, "Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID19) outbreak in China," JAMA, vol. 323, no. 13, pp. 1239-1242, 2020.
3. G. Giustino, S. P. Pinney, A. Lala et al., "Coronavirus and cardiovascular disease, myocardial injury, and arrhythmia," Journal of the American College of Cardiology, vol. 76, no. 17, pp. 2011-2023, 2020.
4. R. O. Zareef, N. K. Younis, F. Bitar, A. H. Eid, and M. Arabi, "COVID-19 in pediatric patients: a focus on CHD patients," Frontiers in Cardiovascular Medicine, vol. 7, Article ID 612460, 2020.
5. Akhmerov, A., Marbán, E.(2020).COVID-19 and the heart. Circulation Res.<https://doi.org/10.1161/circresaha.120.317055>
6. Abrams,J.,Godfred-Cato,S.,Oster,M.,Chow,E.,Koumans,E.,Bryant,B.(2020).Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2:A systematic review.J Pediatr.<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.003>

UDK 617.735-006.04-076.5
DOI 10.7251/SCEPED2001006M
COBISS.RS-ID 134030337

PREGLEDNI ČLANAK

RETINOBLASTOM

Malčić Zanić D1,2, Samardžić-Predojević J1,2, Đurđević-Banjac B1,2, Ljuboja O1,2.

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci, Republika Srpska

¹ Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

Sažetak

Retinoblastom je najčešći intraokularni maligni tumor kod djece koji vodi porijeklo iz embrionalnih ćelija mrežnice oka. Čini 2% svih maligniteta kod djece do 15 godina starosti. U 90% slučajeva dijagnostikuje se do pete godine života. Posljedica je gubitka funkcije oba alela tumorsupresorskog retinoblastom gena smještenog na dugom kraku hromozoma 13. Retinoblastom se javlja u nasljednom i nenasljednom obliku, što ima značaja za praćenje pacijenata i genetsko savjetovanje članova porodice. Karakterističan i najčešći znak tumora je pojava leukokorije, a dijagnoza se postavlja kliničkim ispitivanjem. Na osnovu provedenog ispitivanja oboljeli se stratifikuju u riziko-grupe koje su osnov za primjenu dalje terapije. Liječenje obuhvata primjenu hemioterapije, lokalne oftalmološke terapije, radioterapije i hirurško liječenje. Ranom dijagnozom i blagovremenim liječenjem postiže se procenat preživljavanja preko 95%. U cilju postizanja ovog procenta potrebno je podizanje svijesti o retinoblastomu kako kod pedijatra i oftalmologa tako i šire stručne javnosti.

Ključne riječi: retinoblastom, genetika, klasifikacija, terapija

Abstract

Retinoblastoma is the most common malignant tumor of the eye that originates from developing retina. It makes 2% of all malignancies in children under 15 years. About 90% cases are diagnosed before 5 years of age. Retinoblastoma is caused by mutation both alleles of tumor suppression gene of retinoblastoma located on long band of chromosome 13. Retinoblastoma has two forms: inherited and uninherited what is very important for follow up of patients and genetic counseling. Leukocoria is characteristic and the most common clinical presentation sign and diagnosis is made by clinical examinations. After the clinical workup and staging, patients are divided into

risk groups, on the basis of which therapy decisions are made. Therapy of retinoblastoma consists of chemotherapy, local ophthalmologic therapy, radiotherapy and surgery. Early diagnosis and timely intervention is key for high overall survival of patients over 95%. This can be potentially achieved through improved understanding of retinoblastoma among primary care providers, pediatricians, ophthalmologists, and the public.

Key words: retinoblastoma, genetic, classification, therapy.

Uvod

Retinoblastom (RB) je najčešći intraokularni tumor kod djece koji vodi porijeklo iz embrionalnih ćelija mrežnice oka. Javlja se kod 1/15 000 - 18 000 živorođene djece i čini 2% svih maligniteta kod djece do 15 godina starosti [1]. Obzirom da pripada grupi embrionalnih tumora njegova učestalost je tijesno vezana za uzrast. Prosječna dob javljanja tumora je do druge godine života, a 90% slučajeva se dijagnostikuje do pete godine života. Podjednako se javlja kod djece oba pola, a nisu uočene ni razlike u učestalosti u odnosu na rasu i etničku pripadnost [2]. Ukoliko se dijagnostikuje i liječi na vrijeme procenat petogodišnjeg preživljavanja oboljelih je preko 95% [3].

Etiopatogeneza

Retinoblastom je jedan od prvih tumora kod kojih je utvrđena mutacija gena kao osnov za nastanak bolesti. Do nastanka tumora dolazi usljed mutacije ili gubitka funkcije oba normalna alela tumor supresorskog RB1 gena smještenog na dugom q kraku hromozoma 13 (13q14) [4]. Osim mutacija i gubitka hromozoma postoje i drugi načini inaktiviranja RB-a, poput metilacije promotra RB1 gena sa posljedično smanjenom sintezom RB proteina. Gen upravlja normalnim prelazom ćelije iz G1 u G2 fazu ćelijskog ciklusa i vodi njenoj degradaciji. Osim toga, ima i ključnu ulogu u održavanju stabilnosti hromozoma i kontroliše specifikaciju i diferencijaciju ćelijskih linija. Gubitak funkcije oba alela RB1 gena vodi nekontrolisanom dijeljenju ćelija i nastanku tumora [5].

Prema Knudsonovoj teoriji nastanka tumora gubitak funkcije RB1 tumorosupresorskog genskog para dešava se u dva koraka [6]. Prvi korak, gubitak funkcije jednog alela može se desiti *in utero* u embrionalnim ćelijama ili se nasljeđuje od roditelja, a kasnije dolazi do gubitka funkcije i drugog alela. Oba koraka se mogu desiti i postnatalno u somatskim ćelijama. Obzirom na navedeno, razlikujemo dva oblika retinoblastoma: nasljedni (urođeni) i nenasljedni (stečeni).

U nasljednim oblicima poremećaj RB1 gena nasljeđuje se autosomno dominantno sa visokom penetrantnosti od 90%. Ovaj oblik čini 45% svih slučajeva retinoblastoma i 15% djece sa ovim oblikom ima pozitivnu porodičnu anamnezu. Kod ovog oblika tumor se javlja ranije, u prvih 12 mjeseci života, i češće je multifokalan. U 80% slučajeva nasljedni oblik retinoblastoma je bilateralan (zahvata oba oka), 15% unilateralan, a u

5% slučajeva je trilateralan (uz bilateralni retinoblastom prisutan je i pinaloblastom ili neki drugi neuroektodermalni tumor srednje linije) [7,8]. Pacijenti sa nasljednim oblikom retinoblastoma, tokom života imaju povećan rizik nastanka i druge maligne bolesti poput osteosarkoma, mekothkivnih sarkoma, melanoma [9]. Stopa rizika za razvoj drugog maligniteta iznosi od 0,5 do 1,0% na godinu. Prosječna dob javljanja drugog primarnog tumora kod ovih pacijenata je od 14 do 17 godina [10].

Nenasljedni oblik čini 55% svih slučajeva RB-a, uvijek je unilateralan i unifokalan. Dijagnoza se najčešće postavlja u dobi od dvije godine. Kod 1,4% unilateralnih retinoblastoma nastanak tumora je posljedica povećane amplifikacije MYCN onkogena, uz potpuno normalne RB1 alele [11]. Kod ove djece dijagnoza se obično postavlja znatno ranije, u dobi od 4,5 mjeseca [7].

Klinička prezentacija

Simptomi i znaci retinoblastoma zavise od lokalizacije i veličine tumora. U prvoj fazi bolesti tumorska masa se javlja u obliku čvorića na stražnjem dijelu mrežnice, odakle se širi po površini poput ploče (infiltrativni rast) ili raste u vidu pečurkaste prominencije prema staklastom tijelu (endofitni rast) ili subretinalno (egzofitni rast) [12]. U ovoj fazi javlja se leukokorija (bjeličasti refleks oka), što predstavlja karakterističan znak retinoblastoma (slika 1). Leukokorija se obično uoči na fotografijama snimljenim uz upotrebu blica (fotoleukokorija). Tumor se najčešće dijagnostikuje upravo u ovoj fazi bolesti. Leukokorija se može uočiti i kod manje tumorske mase ukoliko je ona inicijalno lokalizovana u području makule [12]. Zahvatanje makule vodi smanjenju oštine vida sa posljedičnom pojavom strabizma i/ili *žmirkanja*. U slučaju da dođe do intratumorskog krvarenja može se javiti i hemokorija (tamnocrveni pupilarni refleks) i nigrokorija (crni pupilarni refleks). Kod oko 17% pacijenata sa retinoblastomom javlja se heterohromija usljed neovaskularizacije irisa [13]. Pojava hifeme kod djeteta bez podataka o prethodnoj traumi takođe može biti jedan od znakova retinoblastoma i zahtijeva ispitivanje u tom pravcu. Daljim rastom tumora dolazi do povećanja intraokularnog pritiska i pojave sekundarnog glaukoma što dovodi do pojave bolova, cilijarne hiperemije i edema rožnjače. U uznapredovalim stadijumima bolesti tumor se širi na okolne strukture oka dovodeći do buftalmosa, proptoze ili pak znakova od drugih organskih sistema usljed metastatskog širenja tumora. Znaci uznapredovale bolesti mogu se vidjeti u nerazvijenim zemljama, dok se u razvijenim zemljama tumor dijagnostikuje u ranoj fazi pojave leukokorije, sa manje od 10% pacijenata sa uznapredovalim znacima bolesti [14].

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Prisustvo leukokorije dovoljan je znak da se postavi sumnja na retinoblastom, a dijagnoza se dalje potvrđuje dodatnim oftalmološkim i radiološkim ispitivanjem. Indirektna oftalmoskopija sa skleralnom indentacijom u maksimalnoj midrijazi u uslovima opšte

anestezije, standard je za dijagnostiku retinoblastoma [12]. Pregled mora da se obavi na oba oka zbog mogućnosti bilateralnog javljanja tumora. Pri pregledu, vizualizuje se tvorba bijele kremaste boje, koja može da se ulijeva u staklasto tijelo, sa velikim nepravilnim krvnim sudovima koji teku duž njegove površine i prodiru u tumor (slika 2). Na površini tumora mogu se uočiti i znaci krvarenja. Nalaz grupisanih tumorskih ćelija u staklastom tijelu (*diseminacija*) je patognomoničan za retinoblastoma [12].

Danas, kako bi se osigurala precizna i detaljna dijagnostička analiza koja sadrži podatke o lokalizaciji i veličini tumorske mase, njenom odnosu prema vidnom živcu, makuli ili ora serrati, prisustvu intratumorskih kalcifikacija, subretinalnog i intravitrealnog širenja tumora, primjenjuju se dodatna ispitivanja poput fluorescentne angiografije, ultrazvučne biomikroskopije i optičke koherentne tomografije (OCT) [3]. Primjena kompjuterizovane tomografije i nuklearne magnetne rezonance (NMR) ima značaja u dijagnostici kako intraokularnog tako i ekstraokularnog širenja tumorske mase, te u dijagnostici trilateralog retinoblastoma. Ispitivanje cerebrospinalnog likvora, aspiraciju kostne srži ili scintigrafiju kostiju potrebno je uraditi kod postojanja sumnje na metastatsku bolest [3,12].

Zbog rizika od oštećenja oka i optičkog živca, kao i mogućnosti rasijavanja tumorskih ćelija, retinoblastom je jedan od rijetkih tumora kod koga je dijagnoza klinička i ne preporučuje se biopsija radi patohistološke potvrde prirode bolesti prije donošenja odluke o daljem liječenju [12]. Upravo iz toga razloga, da bi se izbjegla eventualna bespotrebna enukleacija, potrebno je isključiti stanja koja takođe mogu biti praćena pojavom leukokorije ili promjenama na očnom dnu sličnim retinoblastoma poput kongenitalne katarakte, Koatsove bolesti, okularne toksokariaze, perzistentnog hiperplastičnog primarnog vitreusa (PHPV), retinopatije prematuriteta i displazije retine. Detaljno ispitivanje kod sumnje na retinoblastom kao i poznavanje ovih stanja usloveli su značajno smanjenje procenta bespotrebnih enukleacija oka koje je u prošlosti iznosilo i do 30% [12].

Genetsko testiranje i savjetovanje

Sva djeca sa pozitivnom porodičnom anamnezom ili postavljenom dijagnozom retinoblastoma zahtijevaju genetsko ispitivanje i savjetovanje članova porodice. Genetsko testiranje obuhvata testiranje tumora ukoliko je urađena enukleacija, i periferne krvi [10]. Ako se utvrdi mutacija germinativnih ćelija i roditelji bi se trebali podvrći testiranju na istu mutaciju. Kod porodičnog opterećenja danas postoji i mogućnost prenatalnog testiranja na mutacije RB1 gena kod fetusa putem amniocenteze ili horiocenteze [3,15]. Ukoliko nije urađeno prenatalno testiranje tu novorođenčad treba testirati po rođenju [3,10].

Klasifikacija

Klasifikacija retinoblastoma predstavlja poseban izazov jer je potrebno procijeniti intraokularnu i ekstraokularnu proširenost tumora i na osnovu toga predvidjeti ne samo mogućnost očuvanja oka, već i rizik širenja bolesti i preživljavanja oboljelih. Prediktivni faktori ishoda liječenja uključuju veličinu i lokalizaciju tumora, količinu subretinalne tečnosti, prisustvo intraokularnog i ekstraokularnog širenja tumora i prisustva patohistoloških karakteristika visokog rizika koje se utvrđuju po eventualnom operativnom zahvatu [7].

Prva klasifikacija RB-a, Reese-Ellsworth klasifikacija, razvijena je 1969. godine i temeljila se na procjeni mogućnosti očuvanja oka i vida primjenom radioterapije u odnosu na intraokularne karakteristike tumora (broj, veličina, položaj tumora). Prema ovoj klasifikaciji svi su bolesnici podijeljeni u pet skupina (Tabela 1). Veličina tumora tradicionalno se određuje veličinom optičkog diska, koja je 1,5 mm [12].

Razvojem drugih mogućnosti liječenja poput hemoterapije, ovaj klasifikacijski sistem je izgubio na važnosti. Klasifikacija koja bolje predviđa odgovor na hemioterapiju je Međunarodna klasifikacija intraokularnog retinoblastoma (*International Classification of Intraocular retinoblastoma - IIRC*) (Tabela 2) [16]. Ova klasifikacija na osnovu veličine i lokalizacije tumorske mase, prisustva vitrealnog rasijavanja i/ili ablacije retine, klasifikuje RB u pet grupa (A-E). Modifikacijom ove klasifikacije od strane Šiltsa i saradnika uvedena je Međunarodna klasifikacija RB-a (*International classification of retinoblastoma - ICRB*) [17]. IIRC i ICRB klasifikacije se razlikuju u definisanju uznapredovalih klasifikacijskih grupa D i E.

Dok su pomenute klasifikacije prevashodno procjenjivale mogućnost anatomske i funkcionalne očuvanja oka, Međunarodni sistem klasifikacije retinoblastoma (*International retinoblastoma staging system - IRSS*) na osnovu intraokularne, ekstraokularne proširenosti, te patohistoloških karakteristika tumora procjenjuje uticaj terapije i na ukupnu stopu preživljavanja oboljelih, (Tabela 3) [18]. Multivarijantnim statističkim analizama utvrđen je uticaj određenih patohistoloških karakteristika na prognozu bolesti. Faktore visokog rizika predstavljaju širenje tumora u prednji segment oka, infiltracija horoidee (masivna nasuprot fokalne), zahvatanje očnog živca (prelaminarno nasuprot postlaminarnog) te prisustvo tumorskih ćelija na resekcionim ivicama optičkog živca [19]. Sve pomenute klasifikacije, bile su jedoinstitucionalne, bez opšte prihvaćenosti, koristile su se na različite načine i nisu mogle biti osnov za međustudijsku komparativnu analizu [20].

U 2017. godini, Američki zajednički odbor za kancer (*American Joint Committee on Cancer*) izdao je osmo izdanje *Tumor, limfni čvor, metastaze i genetska predispozicija* (TNMH) klasifikacije koja se danas uvodi kao standard u procjeni uticaja ovih parametara na mogućnost očuvanja vida i ukupnog preživljavanja oboljelih [20].

Liječenje retinoblastoma

Glavni ciljevi liječenja RB-a su pored očuvanja života, očuvanje anatomskih struktura i funkcije oka, sprečavanja nastanka metastaza, recidiva, kao i rehabilitacija djece s gubitkom organa vida. Liječenje RB-a provodi se u specijaliziranim oftalmološkim ili onkološkim centrima uz multidisciplinarni pristup (oftalmolog, onkolog, radiolog, psiholog). Uz blagovremen i adekvatan tretman, petogodišnje preživljavanje iznosi preko 95% [3].

Izbor načina liječenja zavisi od veličine i lokalizacije tumora, intraokularne i ekstraokularne proširenosti, uni ili bilateralnog zahvatanja oka, prisustva metastaza, genetske predispozicije. Terapija može biti lokalna i sistemska, i obuhvata hirurško liječenje, primjenu hemioterapije (HT), fokalne oftalmološke terapije koja obuhvata krioterapiju, lasersku fotokoagulaciju i transpupilarnu termoterapiju. Transkutana radioterapija zbog lokalnih neželjenih efekata u polju zračenja te indukcije nastanka sekundarnih maligniteta više nije primarni modalitet liječenja i danas se primjenjuje samo u iznimnim slučajevima [12].

Lokalna oftalmološka terapija provodi se samo kod malih tumora do 3 mm, udaljenih najmanje 3 mm od fovee i 1,5 mm od papile vidnog živca. U kombinaciji sa sistemskom HT kod redukcije mase tumora može se prije svakog bloka HT-a provoditi i lokalna terapija [21].

Iako, sama hemioterapija nije djelotvorna u liječenju RB-a i još uvijek nema jedinstvenih stavova u pogledu hemioterapijskih protokola, njenim uvođenjem značajno je povećano preživljavanje oboljelih sa intraokularno uznapredovalim i/ili metastatskim RB-om. Kombinacijom hemioterapije sa fokalnom oftalmološkom terapijom značajno je smanjen i procenat enukleacija, te recidiva bolesti. [15, 22, 23]. Neoadjuvantna hemioterapija primjenjuje se radi smanjenja volumena tumora u cilju očuvanja oka i vida, te stvaranja uslova za primjenu fokalne oftalmološke terapije, sprečavanja prsnuća pri enukleaciji kod veoma uznapredovalih intraokularnih tumora [15]. Adjuvantna hemioterapija primjenjuje se nakon enukleacije jednog oka kod bilateralnih oblika, kod retinoblastoma sa metastazama i nakon enukleacije uznapredovalih unilateralnih tumora sa prisutnim rizičnim patohistološkim (PH) karakteristikama. Ovisno od toga da li se radi o umjereno ili visokorizičnim PH nalazima primjenjuju se dva, četiri ili šest ciklusa HT-a (vinkristin, ciklofosamid, etoposide, karboplatina) [24]. Citostatska terapija može se primijeniti i lokalno u vidu supraselektivne intraarterijske hemioterapije ili intravitrealne hemioterapije melfalanom [25, 26]. Visokodozna hemioterapija sa autologom transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze je terapijska opcija kod tumora u IV stadiju [24].

Hirurška terapija podrazumijeva enukleaciju i primjenjuje se kod unilateralnih intraokularno uznapredovalih retinoblastoma ili kod bilateralnih na više zahvaćenom oku. Može biti primarna ili sekundarna, ukoliko dođe na neuspjeha hemioterapije ili lokalne oftalmološke terapije. Manjak očne jabučice i gubitak vida ima za posljedicu visok stepen invaliditeta, nizak kvalitet života djeteta i njegove porodice. Ova djeca trebaju socijalnu

i medicinsku rehabilitaciju, kao i psihološku pomoć tokom razvoja i socijalnog prilagođavanja. Obvezni dio rehabilitacije djece s anoftalmijom je i okularna protetika [27].

Nakon liječenja neophodni su redovni pregledi koji se provode od strane oftalmologa i onkologa jednom mjesečno tokom prve godine praćenja, u drugoj i trećoj godini na tri mjeseca, potom jednom godišnje. Kod inicijalno bilateralnog oblika retinoblastoma NMR endokranijuma radi blagovremenog otkrivanja pinealoblastoma/tumora srednje linije je sastavni dio praćenja [28]. Nosioci germinativne mutacije RB1 gena zahtijevaju duže praćenje zbog predispozicije ka razvoju drugih primarnih tumora [9,28]. Redovni pregledi su neophodni i za svu novorođenčad sa pozitivnom porodičnom anamnezom u pravcu retinoblastoma. Oftalmološki pregledi kod se njih provode odmah nakon rođenja, potom mjesečno u prvoj godini života, a nakon toga na četiri mjeseca do navršene četvrte godine života [3].

Zaključak

Retinoblastom je rijedak tumor sa izuzetno visokim procentom preživljavanja oboljelih ukoliko se tumor prepozna i liječi na vrijeme. Stoga je od izuzetnog značaja podizanje svijesti o retinoblastomu kako kod pedijatra i oftalmologa tako i šire stručne javnosti.

Literatura:

1. Siegel R, et al.: Cancer Statistics 2021. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021 Jan; 71(1):7-33. doi/full/10.3322/caac.21654 (zadnji pristup Avgust 2021)
2. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. J Clin. 2014; 64: 83-103.
3. AlAli A, Kletke S, Gallie B, Lam WC. Retinoblastoma for pediatric ophthalmologists. Asia Pac J Ophthalmol (Phila) 2018;7:160-168
4. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. Nature. 1986;323:643-646.
5. Xu XL, Singh HP, Wang L, et al. Rb suppresses human cone-precursor-derived retinoblastoma tumours. Nature. 2014;514:385-388.
6. Knudson AG Jr, Meadows AT, Nichols WW, Hill R. Chromosomal deletion and retinoblastoma. N Engl J Med. 1976;295:1120-1123.
7. Soliman S.E., Racher H, Zhang C, MacDonald H, Gallie BL. Genetics and molecular diagnostics in retinoblastoma--an update. Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. 2017;6(2):197-207.
8. de Jong MC, Kors WA, de Graaf P, et al. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2014;15:1157-1167.
9. MacCarthy A, Bayne AM, Brownbill PA, et al. Second and subsequent tumours among 1927 retinoblastoma patients diagnosed in Britain 1951-2004. Br J Cancer. 2013;108:2455-2463.
10. Kamihara J, Bourdeaut F, Foulkes WD, Molenaar JJ, Mossé YP, Nakagawara A et al. Retinoblastoma and neuroblastoma predisposition and surveillance. Clinical Cancer Research. 2017;23:e98-e106. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0652.

11. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, White A, Zhao J, Munier FL et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;15021.
12. Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, Chavez-Barrios P, Gombos D, Hurwitz MY et al. Retinoblastoma. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th ed, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2011. p.809 – 837.
13. Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel MP, Boyd NW. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr* 1998;132:505–8.
14. Fabian ID, Stacey AW, Foster A, Kivelä TT, Munier FL, Keren-Froim N, et al. Travel burden and clinical presentation of retinoblastoma: Analysis of 1024 patients from 43 African countries and 518 patients from 40 European countries. *Br. J. Ophthalmol*. 2020 doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316613
15. Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, Cobrinik D, Kivelä TT, Lohmann D et al. Conservative management of 490 retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. 491 “Alive, with good vision and no comorbidity”. *Prog Retin Eye Res*. 2019;73:1007-64
16. Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005; 18(1):41–54.
17. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology* 2006;113:2276– 2280.
18. Chantada G, Doz F, Antoneli CB, Grundy R, Clare Stannard FF, Dunkel IJ, Grabowski E, Leal-Leal C, Rodríguez-Galindo C, Schwartzman E, Popovic MB, Kremens B, Meadows AT, Zucker JM. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:801-805.
19. Sastre X, Chantada GL, Doz F, Wilson MW, De Davila MT, Rodríguez-Galindo C, et al. Proceedings of the consensus meetings from the international retinoblastoma staging working group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(8):1199–1202.
20. Mallipatna A, Gallie BL, Chévez-Barrios P, Lumbroso-Le Rouic L, Chantada GL, Doz F et al. Retinoblastoma. *AJCC cancer staging manual*. 2017;8: 819-31.
21. Rodríguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, Merchant TE, Billups CA, Shah N et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *J Clin Oncol* 2003; 21(10): 2019–25
22. Stathopoulos C, Lumbroso-Le Rouic L, Moll AC , Parulekar M , Maeder P, Doz F et al. Current Indications of Secondary Enucleation in Retinoblastoma Management: A Position Paper on Behalf of the European Retinoblastoma Group (EURbG). *Cancers* 2021, 13, 3392. <https://doi.org/10.3390/cancers13143392> (zadnji pristup avgust 2021)
23. Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, Shelil A, Meadows AT, Shields JA. Chemoreduction for retinoblastoma: Analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004;102:35-44
24. Yanik O, Gündüz K, Yavuz K, Taçyıldız N, Ünal E. Chemotherapy in Retinoblastoma: Current Approaches. *Turk J Ophthalmol*. 2015;45:259–267.
25. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma: initial results. *Ophthalmology*. 2008;115:1398–404.
26. Munier FL, Gaillard M-C, Balmer A, Soliman S, Podilsky G, Moulin AP, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:1078–83.

27. Leclerc R, Olin J. An Overview of Retinoblastoma and Enucleation in Pediatric Patients. AORN Journal 2020;111(1):69-76
28. Blach LE, McCormick B, Abramson DH, Ellsworth RM. Trilateral retinoblastoma – incidence and outcome: a decade of experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29: 729–33.

Tabela 1. Reese-Ellsworth klasifikacija retinoblastoma**Table 1. Reese-Ellsworth classification**

I. grupa (veoma povoljna).
A. Solitarni tumor, manji od 4 promjera diska, smješten na ili iza ekvatora;
B. Višestruki tumori, nijedan veći do 4 promjera diska, svi smješteni na ili iza ekvatora.
II. grupa (povoljna)
A. Solitarni tumor, veličine 4 do 10 promjera diska, smješten na ili iza ekvatora;
B. Višestruki tumori, veličine 4 do 10 promjera diska, smješteni iza ekvatora.
III. grupa (neodređena)
A. Tumor ispred ekvatora.
B. Solitarni tumori, veći od 10 promjera diska, smješteni iza ekvatora
IV. grupa (nepovoljna)
A. Višestruki tumori, od kojih su pojedini veći od 10 promjera diska.
B. Bilo koja lezija lokalizovana naprijed do zupčaste linije (ora serrata)
V. grupa (veoma nepovoljna)
A. Tumori koji zahvataju više od pola mrežnice
B. Intravitrealno širenje tumora

Tabela 2. Međunarodna klasifikacija intraokularnog retinoblastoma**Table 2. International Classification of Intraocular retinoblastoma (IIRC)**

Grupa A (veoma nizak rizik)	Intraretinalni tumor veličine do 3 mm, smješten više 1,5 mm od optičkog nerva i više od 3 mm od foveole
Grupa B (nizak rizik)	Intraretinalni tumori bilo koje veličine i lokalizacije koji nisu klasifikovani u grupu A. Bez znakova intravitrealnog i subretinalnog rasijavanja, sa prisustvom subretinalne tekućine do 5 mm od baze tumora
Grupa C (umjereni rizik)	Intraretinalni tumori bilo koje veličine i lokalizacije. Sa prisutnim finim diskretnim vitrealnim ili subretinalnim rasijavanjem lako dostupnim lokalnoj terapiji. Sa vjerovlatnim nakupljanjem tekućine u subretinalnom prostoru do jednog kvadranta.
Grupa D (visok rizik)	Velike tumorske mase sa masivnim vitrealnim ili subretinalnim rasijavanjem, prisutna ablacija retine više od jednog kvadranta
Grupa E (veoma visok rizik)	Anatomska ili funkcionalna oštećenja oka tumorskom masom ili prisustvo jednog od sljedećih nepovoljnih faktora: zahvatanje sočiva; ireverzibilni neovaskularni glaukom; isušivanje/gubitak očne funkcije (ftthisis); masivno intraokularno krvarenje, tumor ispred prednje površine staklastog tijela, obuhvata cilijarno tijelo i prednji dio oka; nekrotični tumor s aseptičkim orbitalni celulitism; difuzni infiltrativni oblik retinoblastoma

Tabela 3. Međunarodni sistem klasifikacije retinoblastoma**Table 3. Interantional retinoblastoma staging system (IRSS)**

Stadij 0:	Intraokularni tumor koji se može konzervativno liječiti
Stadij I:	Enukleacija sa kompletno odstranjenim tumorom
Stadij II:	Enukleacija sa mikroskopski rezidualnim tumorom u orbiti
Stadij III:	Regionalno širenje tumora Ograničeno na orbitu U preaurikularne i cerviklane limfne čvorove
Stadij IV:	Metastaska bolest Hematogene metastaze (bez zahvatanja CNS-a) Metastaze u CNS (sa ili bez drugih metastaza) Širenje tumora do hijazme Intracerebralne mase Leptomeningealna diseminacija ili prisustvo malignih ćelija u cerebrospinalnom likvoru

CNS- centralni nervni sistem



UDK 576.316.08:575.224.23
DOI 10.7251/SCEPED2001007M
COBISS.RS-ID 134030849

PRIKAZ SLUČAJA

NOVI SLUČAJ IZOHROMOZOMA 18Q I DELECIIJE 18P U MOZAIČNOJ FORMI (Kratak naslov: Iso18q del18p mos)

Nina Marić, Olivera Ljuboja, Biljana Suzić

Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Bosna i Hercegovina

Apstrakt

Uvod: Izohromozom 18q je hromozomska aberacija kod koje je uduplan dugi, a nedostaje kratki krak hromozoma 18. Zbog trizomije 18q, sindrom izohromozoma 18q obično se posmatra kao Edvardsov sindrom. U literaturi su opisani i vrlo rijetki slučajevi sa izohromozomom 18q i delecijom 18p u mozaičnoj formi. Iako klinička slika kod ovakvog kariotipa nije jasno određena, smatra se da je ona, upravo zbog prisutne delecije 18p, blaža u odnosu na kliničku sliku kod trizomije 18 i prepliće se sa kliničkim karakteristikama sindroma delecije 18p. Prikazali smo novi slučaj izohromozoma 18q i delecije 18p u mozaičnoj formi i diskutovali o mogućem mehanizmu nastanka takvog mozaika i korelacijama genotip-fenotip.

Prikaz slučaja: Pacijentica koju smo prikazali je petogodišnja djevojčica sa novonastalim mozaičnim kariotipom 46,XX,del(18)(p11.2)[5]/46,XX,i(18)(q10)[45]. Kod nje se nalaze karakteristike sindroma Edwards, kao što su srčana anomalija, laringomalacija i poremećaj hranjenja, ali i mnoge karakteristike sindroma delecije 18p, među kojima se posebno izdvajaju facijalna dizmorfija i dostignuta životna dob. Najvjerovatniji mehanizam nastanka ovakvog mozaičnog kariotipa je poprečni prelom kratkog kraka hromozoma 18 u blizini centromere u najranijoj fazi razvoja zigota.

Zaključak: Kod mozaičnog kariotipa sa izohromozomom 18q i delecijom 18p klinička slika nije tipična za Edvardsov sindrom i životni vijek oboljelih, uz pravilan terapijski pristup i dobru njegu, može biti dug. Ovaj rad ažurira informacije o kliničkim karakteristikama kod navedenog kariotipa koje su značajne za planiranje terapijskog pristupa kod ove djece i za genetičko informisanje roditelja, posebno kod prenatalno otkrivenih slučajeva.

Ključne riječi: izohromozom 18q, delecija 18p, mozaik, sindrom

CASE REPORT

A NEW CASE OF ISOCHROMOSOME 18Q AND DELETION 18P IN MOSAIC FORM

(Short title: Iso18q del18p mos)

Nina Maric, Olivera Ljuboja, Biljana Suzic

Clinic for children's diseases, University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Abstract

Introduction: Isochromosome 18q is a chromosomal aberration in which long arm is doubled and short arm of chromosome 18 is missing. Because of trisomy 18q, isochromosome 18q syndrome is commonly reported as Edwards syndrome. Very rare cases with isochromosome 18q and deletion 18p in mosaic form have been described in the literature. Although the clinical picture of this karyotype is not clearly defined, it is considered that, due to the presence of 18p deletion, it is milder than the clinical picture in the case of trisomy 18 and intertwines with the clinical characteristics of 18p deletion syndrome. We presented a new case of isochromosome 18q and deletion 18p in mosaic form and discussed a possible mechanism for the origin of such mosaicism and genotype-phenotype correlations.

Case report: The patient that we presented is a five-year-old girl with a *de novo* mosaic karyotype 46,XX,del(18)(p11.2)[5]/46,XX,i(18)(q10)[45]. Her phenotype showed features of Edwards syndrome, such as heart anomaly, laryngomalacia and an eating disorder, and also many features of 18p deletion syndrome, among which facial dysmorphism and life expectancy stand out. The most probable formation mechanism for this mosaic karyotype is the transverse break of the short arm of chromosome 18 near the centromere at the earliest stage of zygote development.

Conclusion: In the mosaic karyotype with isochromosome 18q and deletion 18p, the clinical picture is not typical for Edwards syndrome and the life expectancy of patients, with proper therapeutic approach and good care, can be long. This paper updates information about clinical characteristics of this type of karyotype that are important for planning a therapeutic approach in these children and for genetic counselling their parents, especially in prenatally detected cases.

Keywords: isochromosome 18q, deletion 18p, mosaicism, syndrome

Uvod

Sindrom trizomije 18, poznat i kao Edvardsov sindrom, hromozomski je poremećaj kod koga postoji višak cijelog hromozoma 18 (trizomija 18) ili njegovog dugog kraka (parcijalna trizomija 18q). Druga je najčešća autozomna trizomija sa incidencom 1 na 6000-8000 živorođenih (1). Prepoznatljive karakteristike ovog sindroma su retardacija rasta, hipotonija, usporen psihomotorni razvoj, teška mentalna retardacija, dolihocfalija, mikrocefalija, hipertelorizam, mikroretrognatija, rascjep nepca, anomalije srca (90%), oka, gastrointestinalnog i urinarnog trakta, otežano gutanje, laringomalacija, karakterističan položaj prstiju i *peta planinara*. Životni vijek je najčešće kratak. Oko 50% djece sa ovim sindromom umre u prvih sedam dana od rođenja. Duže od godinu dana živi od 5 do 10% (2). Opisani su i rijetki slučajevi koji dožive odraslu dob.

Različita težina kliničke slike i dužina preživljavanja zavise prvenstveno od vrste hromozomske aberacije. U oko 94% slučajeva Edvardsovog sindroma prisutna je trizomija 18 u svim ćelijama. Kod ove forme nalazimo klasičnu kliničku sliku Edvardsovog sindroma. Trizomija u mozaičnoj formi se nalazi kod manje od 5% slučajeva. Iako se smatra da je ekspresija bolesti kod mozaične forme blaža, nije utvrđeno da postoji koleracija između procenta ćelija sa trizomijom 18 u krvi i fibroblastima kože i težine kliničke slike (3). Najrjeđe, kod oko 2% slučajeva Edvardsovog sindroma, prisutna je parcijalna trizomija 18q, kod koje je klinička slika vrlo raznolika i zavisi od veličine segmenta dugog kraka koji se nalazi u višku i od postojanja udruženih hromozomskih aberacija (4).

Izohromozom 18q je strukturna hromozomska aberacija kod koje je uduplan dugi, a nedostaje kratki krak hromozoma 18. Iz tog razloga se kod osoba sa izohromozomom 18q nalaze i karakteristike Edvardsovog sindroma, zbog trizomije 18q, i karakteristike sindroma delecije 18p, zbog monozomije 18p. Karakteristike sindroma delecije 18p su blaga do umjerena mentalna retardacija, nerazvijen ili slabo razvijen govor, nizak rast, okruglo lice sa kratkim filtrumom, ptoza, velike ušne školjke sa odvojenom resicom, problemi sa sluhom, skeletne i anomalije urogenitalnog trakta i, prema sadašnjim saznanjima, gotovo normalna dužina života (5). Iako zbog malog broja do sada opisanih slučajeva, klinička slika kod sindroma izohromozoma 18q nije jasno određena, smatra se da je ona, upravo zbog prisutne delecije 18p, blaža u odnosu na kliničku sliku kod trizomije 18.

U literaturi su opisani i vrlo rijetki slučajevi sa izohromozoma 18q i delecijom 18p u mozaičnoj formi sa različitom kliničkom slikom. Neki od ovih slučajeva su odrasle osobe sa blagom mentalnom retardacijom. U ovom radu ćemo prikazati novi slučaj izohromozoma 18q i delecije 18p u mozaičnoj formi i diskutovati o mogućem mehanizmu nastanka takvog mozaika i korelacijama genotip-fenotip.

Prikaz slučaja

Djevojčica je drugo dijete zdravih roditelja. Majka je u vrijeme poroda imala 34 godine. U osmom mjesecu trudnoće uočeno je zaostajanje u rastu fetusa, hiperehogenost crijeva i blagi polihidramnion. Djevojčica je rođena u terminu carskim rezom zbog karlične prezentacije. Na rođenju je imala je 1950g (ispod p3), dužinu 46 cm (p10) i obim glave 31,5 cm (p3-10). Apgar skor je u prvoj minuti iznosio 5, a u petoj 8. Po rođenju bila je hospitalizovana na odjeljenju intenzivne njege zbog respiratornog distresa i hipotonije, kada je utvrđeno da ima perimembranozni ventrikularni septalni defekt i restriktivni atrijalni septalni defekt. Ultrazvučnim pregledima mozga i abdomena nisu nađene udružene anomalije. U kliničkom nalazu preovladavala je hipotonija, a od dizmorfičnih crta zapaženo je da ima mikroretrognatiju. U dojenačkom uzrastu imala je apneje, srčanu insuficijenciju, učestale respiratorne infekcije i slabo napredovanje na težini, te je bila često hospitalizovana. Zbog pojave stridora urađena joj je fleksibilna bronhoskopija kojom su utvrđene laringomalacija i malacija inermedijarnog bronha. U uzrastu od 14 mjeseci operativno joj je zatvoren ventrikularni septalni defekt. Zbog problema sa gutanjem hranjena je pomoću nazogastrične sonde do četvrte godine. Nakon ugradnje perkutane endoskopske gastrostome počela je da bolje napreduje na težini i nije više imala česte respiratorne infekcije. Prije godinu dana prebolovala je infekciju COVID-19. Sada, u uzrastu od pet godina, ima indeks tjelesne mase 14,4 kg/m² (p15-50), visinu 102 cm (ispod p3), okruglo lice, ptozu, kratak filtrum, oborene uglove usana, blažu mikroretrognatiju, hiperelastične zglobove i snižen mišićni tonus (slike 1 i 2). Uz intenzivne neurorazvojne vježbe, djevojčica sada sjedi samostalno, puže i hoda uz pridržavanje. Nije naučila da govori. Voli da provodi vrijeme u igri, da sluša muziku uz koju se ponekad glasa i da gleda crtane filmove.

Citogenetička analiza

U ranom dojenačkom uzrastu kod nje je citogenetičkom analizom iz kulture limfocita periferne krvi, uz korišćenje GTG traka, utvrđen mozaični kariotip 46,XX,del(18)(p11.2)[5]/46,XX,i(18)(q10)[45]dn. Od 50 analiziranih ćelija, u 45 (90%) utvrđen je izohromozom 18q (slika 3). U preostalih 5 (10%) ćelija utvrđena je delecija 18p (slika 4). Budući da roditelji imaju normalan kariotip, smatra se da se kod djevojčice radi o novonastalog hromozomskoj aberaciji.

Diskusija

Među hromozomskim poremećajima vezanim za hromozom 18, najčešći i najpoznatiji je sindrom trizomije 18 ili Edvardsov sindrom. Osim trizomije 18, karakteristike sindroma Edwards nalazimo i kod nekih strukturnih aberacija hromozoma 18. Izohromozom 18q je rijedak poremećaj kod kog su uduplani dugi, a nedostaju kratki kraci

hromozoma 18. Zbog trizomije dugog kraka, za koji je utvrđeno da sadrži region odgovoran za karakteristike Edvardsovog sindroma, sindrom izohromozoma 18q se obično posmatra kao Edvardsov sindrom (6). Ipak, zbog istovremene delecije 18p, njegova klinička slika se razlikuje od slike tipične za Edvardsov sindrom i prepliće se sa slikom kod sindroma delecije 18p (7, 8). Iako zbog malog broja do sada opisanih slučajeva, klinička slika kod sindroma izohromozoma 18q nije jasno određena, smatra se da je ona, upravo zbog prisutne delecije 18p, blaža u odnosu na kliničku sliku kod trizomije 18.

U literaturi se nalaze vrlo rijetki opisi slučajeva sa izohromozomom 18q i delecijom 18p u mozaičnoj formi. Korišćenjem baze PUBMED, našli smo tri takva slučaja dijagnostikovana prenatalno (8, 9, 10) i šest postnatalno (7, 8, 12-15). Mi smo u ovom radu dali opis kliničkih karakteristika još jednog slučaja izohromozoma 18q i delecije 18p u mozaičnoj formi kod koga je dijagnoza postavljena nakon rođenja. Treba istaći da je, zbog malog broja opisanih slučajeva sa istim kariotipom, bilo teško dati informaciju roditeljima o očekivanom toku bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze. Iako se, zbog apneja, srčane insuficijencije i teških problema sa hranjenjem, u toku prve godine života moglo predvidjeti da njen životni vijek neće biti dug, zahvaljujući terapiji koja je uključivala i operativne intervencije, te dobroj roditeljskoj njezi, djevojčica danas ima pet godina i ima stalni napredak u psihomotornom razvoju.

Neke fenotipske odlike naše pacijentice, kao okruglo lice, ptoza, kratak filtrum, nizak rast i nerazvijen govor, karakteristične su za sindrom delecije 18p. S druge strane, srčana mana, laringomalacija i poremećaj hranjenja su karakteristični za sindrom Edwards. Usporen psihomotorni razvoj i mentalnu retardaciju nalazimo kod oba sindroma, s tim da su više izražene kod sindroma Edwards. Starost djevojčice bi se mogla objasniti postojanjem delecije 18p. Dok djeca sa sindromom Edwards umiru u polovini slučajeva u prvih sedam dana, a duže od godinu dana živi ih samo 5-10%, kod sindroma delecije 18p smatra se da je dužina života, u slučaju nepostojanja velikih anomalija, normalna (2, 5). Među slučajevima sa izohromozomom 18q i delecijom 18p u mozaičnoj formi nalazimo primjere sa životnim vijekom značajno dužim od onog kod sindroma Edwards. Jedan primjer je slučaj 22-ogodišnje žene koja ima blagu mentalnu retardaciju, nizak rast, oligomenoreju, hipoplastičan uterus i facijalne karakteristike sindroma delecije 18p (12). Drugi primjer je 11-ogodišnji dječak koji ima blagu mentalnu retardaciju, slabo razvijen govor, blago usporen motorički razvoj, nizak rast, alopeciju i hipopigmentacije (13). Kao najčešći neposredni uzrok smrti kod sindroma Edwards navode se infekcije (16). Zanimljivo je da je naša pacijentica uspješno prebolovala infekciju COVID-19, što do sada nije opisano u literaturi kod osoba sa Edvardsovim sindromom.

Na dužinu života značajno utiču i kvalitet zdravstvene zaštite i njege. Preživljavanje je duže kod onih kojima je urađena operativna korekcija srčane mane (17). Iz našeg primjera se vidi i značaj intervencija kao što je ugradnja perkutane endoskopske gastrostome zahvaljujući kojoj je napredovanje na težini kod naše pacijentice sada zadovoljavajuće. Takođe treba istaknuti i značaj intenzivne neurorazvojne terapije i dobre roditeljske njege, zahvaljujući kojima ova djevojčica ima stalni napredak u psihomotornom razvoju.

Pretpostavljamo da je najvjerojatniji mehanizam nastanka mozaičnog kariotipa 46,XX,del(18)(p11.2)/46,XX,i(18)(q10) poprečni prelom kratkog kraka hromozoma 18 u blizini centromere, u regionu p11.2, u najranijoj fazi razvoja zigota, koji je podijelio hromozom na veliki krak (18q) s funkcionalno kompletnom centromerom i kratki krak (18p). U procesu ćelijske diobe veliki krak se potom mogao spojiti u jedan hromozom s jednom centromerom (izohromozom 18q), a kratki krak bi se najčešće izgubio unutar nekoliko ćelijskih dioba (slika 5).

Zaključak

Za razliku od slobodne trizomije hromozoma 18, kod mozaičnog kariotipa sa izohromozomom 18q i delecijom 18p klinička slika nije tipična za Edvardsov sindrom i životni vijek oboljelih, uz pravilan terapijski pristup i dobru njegu, može biti dug. Ovaj rad ažurira informacije o kliničkim karakteristikama kod navedenog kariotipa koje su značajne za planiranje terapijskog pristupa kod ove djece i za genetičko informisanje roditelja, posebno kod prenatalno otkrivenih slučajeva.

Literatura:

1. Rasmussen SA, Wong L, Yang Q, May K, Friedman JM. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 2003;111:777-784.
2. Cereda A, Carey CJ. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:81.
3. Tucker ME, Garringer HJ, Weaver DD. Phenotypic spectrum of mosaic trisomy 18: two new patients, review of the literature and counseling issues. *Am J Med Genet* 2007;143:505-517.
4. Carey JC. Trisomy 18 and trisomy 13 syndromes. In *Management of Genetic Syndromes*, 3rd ed. Cassidy SB, Allanson JE, eds. New York: John Wiley & Sons 2010;807-823.
5. Turleau C. Monosomy 18p. *Orphanet J Rare Dis* 2008;19:3-4.
6. Wester U, Bondeson ML, Edeby C, Annerén G. Clinical and molecular characterization of individuals with 18p deletion: a genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet A* 2006;140(11):1164-71.
7. Turan S, Saka N, Guney I, Bereket A. A patient with hypopituitarism and isochromosome 18q mosaicism. *Horm Res* 2005;64:261-265.
8. Pal S, Siti MI, Ankathil R, Zilfalil BA. Two cases of isochromosome 18q syndrome. *Singapore Med J* 2007;48:146-150.
9. Sutton SD, Ridler MA. Prenatal detection of monosomy 18p and trisomy 18q mosaicism with unexpected fetal phenotype. *J Med Genet* 1986;23:258-259.
10. Vičić A, Hafner T, Wagner J, Stipoljev F. Prenatal diagnosis of 18p deletion and isochromosome 18q mosaicism in a fetus with a cystic hygroma. *Coll Antropo*. 2014 Sep;38(3):1059-62.
11. Qumsiyeh MB, Tomasi A, Taslimi M. Prenatal detection of short arm deletion and isochromosome 18 formation investigated by molecular techniques. *J Me Genet* 1995;32:991-993.
12. Peng D, Long P-P, Wen B, Yu RH. A study of a rare chromosomal disorder: mosaic 46,XX,del(18)(p11.2)/46,XX,i(18q). *J Genet* 2013;92:611-615.
13. Udayakumar AM, Al-Kindy A. A rare case of de novo mosaicism: Deletion 18p and isochromosome 18q syndrome. *J Pediatric Genet* 2013;2:141-146.

14. Badalian LO, Mutovin GR, Malygina NA, Petrukhin AS. Rare case of mosaicism for chromosome 18, karyotype: 46,XX,del(18)(p11)/46,XX,i(18q). *Genetika* 1983;19:1912-1915.
15. Bass H N, Sparkes RS, Miller AA. Features of trisomy 18 and 18p- syndromes in an infant with 46,XY,i(18q). *Clin Genet* 1979;16:163-168.
16. Kaneko Y, Kobayashi J, Yamamoto Y, Yoda H, Kanetaka Y, Nakajima Y et al. Intensive cardiac management in patients with trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet* 2008;146:1372-1380.
17. Lorenz JM, Hardart GE. Evolving medical and surgical management of infants with trisomy 18. *Curr Opin Pediatr* 2014;26(2):169-76.

Prilozi:

SLIKA 1. Djevojčica u uzrastu od 5 godina

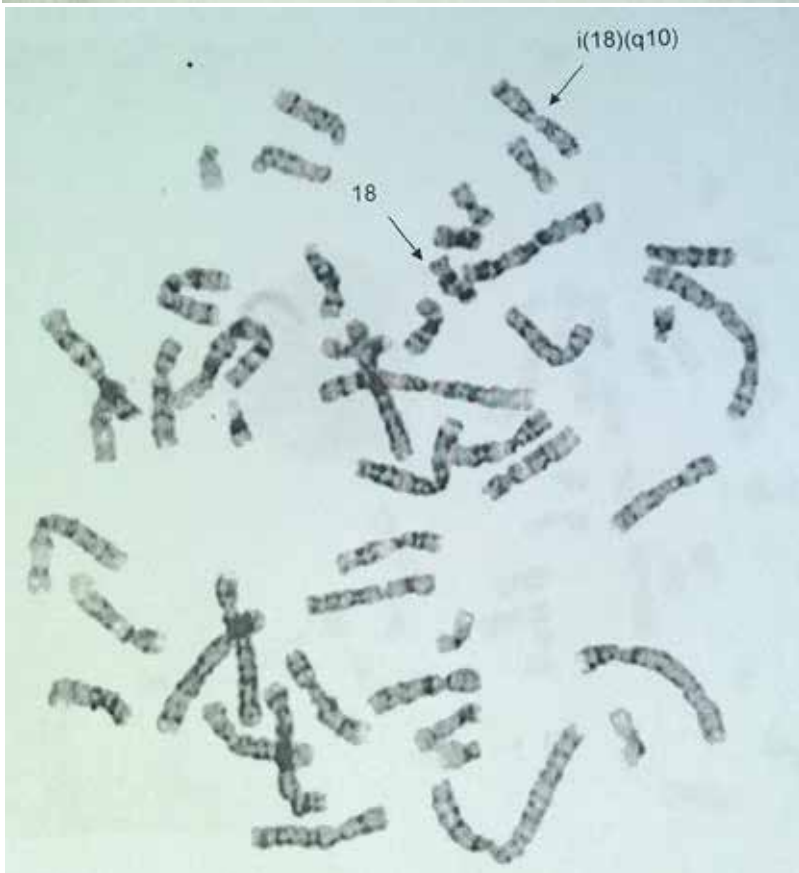
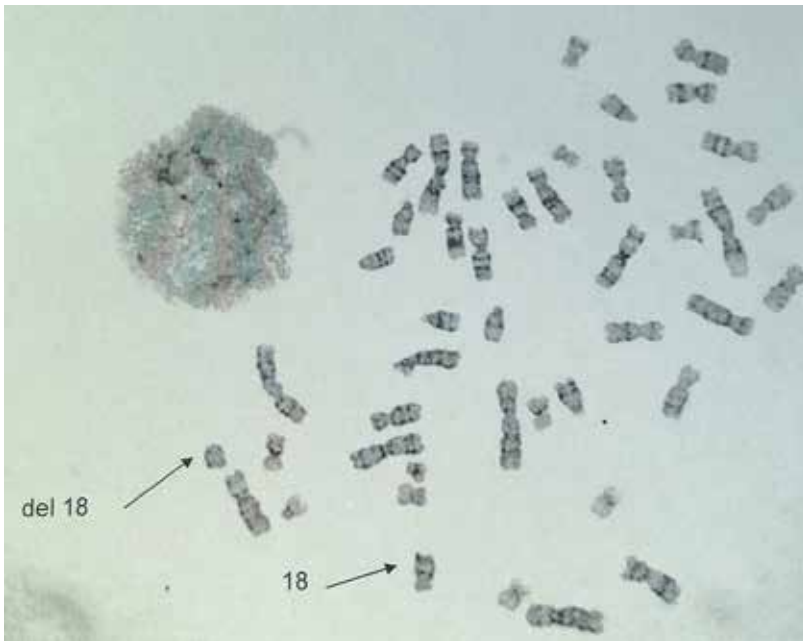
SLIKA 2. Facijalna dizmorfija: okruglo lice, ptoza, kratak filtrum, mikroretrognatija

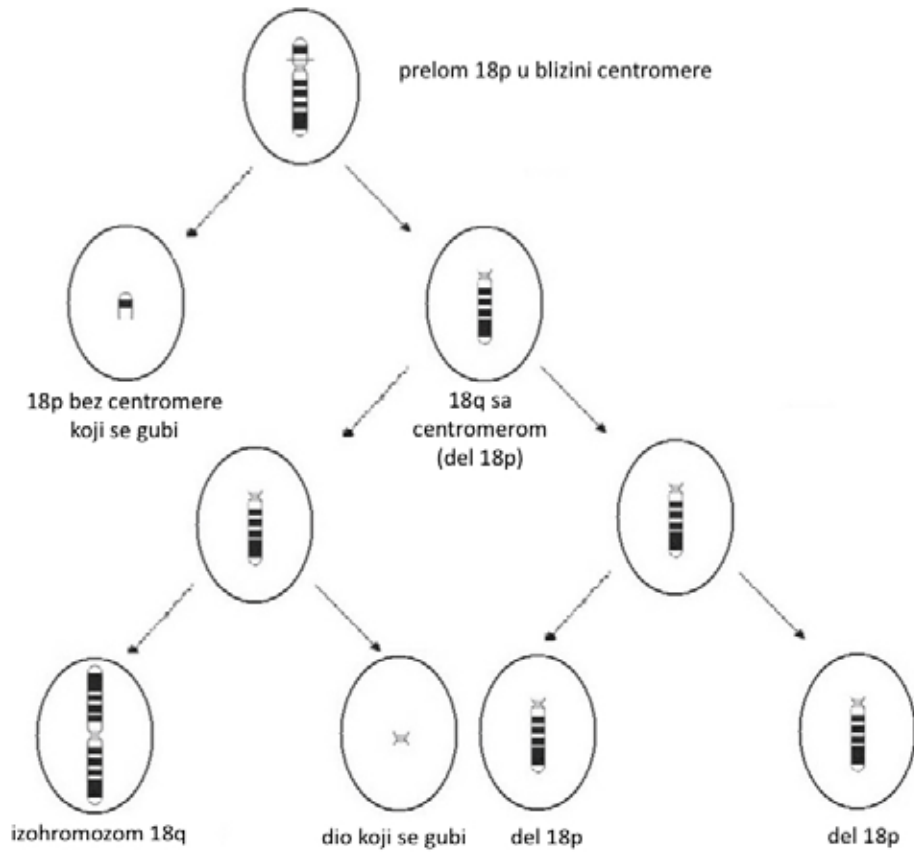
SLIKA 3. Kariotip 46,XX,i(18)(q10)

SLIKA 4. Kariotip 46,XX,del(18)(p11.2)

SLIKA 5. Šematski prikaz najvjerojatnijeg mehanizma nastanka mozaičnog kariotipa 46,XX,del(18)(p11.2)/46,XX,i(18q)







UDK 616.33-022.7:579.84-053.2
DOI 10.7251/SCEPED2001008E
COBISS.RS-ID 134031361

PREGLEDNI ČLANAK

HRONIČNA URTIKARIJA KOD DJECE

Želimir Erić

Klinika za dječije bolesti, UKC Republike Srpske, Bosna i Hercegovina

Sažetak

Hronična urtikarija (koprivnjača) se karakteriše kao migratorna, rekurentna kožna promjena sastavljena od eritematoznih papula i plakova, ponekad praćena angioedemom, u trajanju dužem od šest nedjelja. Urtike su promjene iznad nivoa kože, različite veličine, praćene eritemom i svrabom. Urtikarija se često koristi i kao deskriptivni termin kojim se opisuju kožne promjene koje liče na promjene koje nastaju u kontaktu kože sa listovima koprive. Urtikarija može biti akutnog ili hroničnog toka ukoliko traje duže od šest nedjelja. Incidencija hronične urtikarije kod djece je između 0.1% i 18%. Tek u 50% slučajeva otkriju se uzroci hronične urtikarije. Kod najvećeg broja djece uzroci urtikarije su idiopatski ili autoimune prirode.

Ključne riječi: hronična urtikarija, etiologija, djeca

REVIEW ARTICLE

CHRONIC URTICARIA IN CHILDREN

Želimir Erić

University Children's Hospital, University Clinical Centre of the Republic of Srpska Bosnia i Hercegovina

Summary

Chronic urticaria characterized by recurrent migrating skin lesions, called wheals or hives, angioedema or both lasting over 6 weeks. Wheals consist of a swelling area of different size and shape with a larger erythema, often pruritic. Urticaria is also often used as a descriptive term to describe skin changes that resemble changes that occur in skin contact with nettle leaves. Urticaria can be acute or chronic if it lasts longer than

6 weeks. The incidence of chronic urticaria in children is between 0.1% and 18%. Only in 50% of cases, the causes of chronic urticaria are discovered. In most children, the causes of urticaria are idiopathic or autoimmune.

Key words: chronic urticaria, etiology, children

Uvod

Hronična urtikarija kod djece je relativno često oboljenje i njeni uzroci su različiti u odnosu na urtikariju kod odraslih osoba. Učestalost hronične urtikarije u pojedinim zemljama prema različitim studijama je varijabilna. Studije na Tajlandu pokazuju da je učestalost hronične urtikarije 13%, dok studije u Španiji ukazuju na incidenciju od 18% (1,2). Hronična urtikarija se najčešće javlja u dobi od treće do 11 godine, mada može da se javi u bilo kom periodu djetinjstva (3). Smatra se da ne postoji razlika u incidenciji između dječaka i djevojčica, iako neke od zadnjih studija ukazuju na veću zastupljenost kod djevojčica (4). Postoji mnogo etioloških faktora koji se povezuju sa hroničnom urtikarijom, infekcije su češći uzrok kod djece nego kod odraslih, najveći broj njih je idiopatski.

Definicija i klasifikacija hronične urtikarije

Urtikarija (koprivnjača) se karakteriše kao migratorna, rekurentna kožna promjena sastavljena od eritematoznih papula i plakova, ponekad praćena angioedemom, u trajanju dužem od šest nedjelja. Urtike su promjene iznad nivoa kože, različite veličine, praćene eritemom i svrabom. Prema zadnjoj klasifikaciji Evropske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI) hronična urtikarija je podijeljena u dvije grupe: hroničnu spontanu urtikariju i hroničnu inducibilnu urtikariju (6). Hronična spontana urtikarija prema ranijim klasifikacijama nazvana je hronična idiopatska urtikarija poznatog (infekcija, hrana, lijekovi, autoimunost, stres) ili nepoznatog uzroka. Hronična inducibilna urtikarija ranije poznata kao fizička urtikarija karakteriše se promjenama koje su uzrokovane specifičnim spoljnim stimulusima.

Etiološki faktori hronične urtikarije u djetinjstvu

Etiologija hronične urtikarije kod djece je najčešće multifaktorska, a najčešća forma u djetinjstvu je hronična spontana urtikarija. U okviru kliničke obrade obično se sazna uzrok u 20% do 50% slučajeva hronične urtikarije (5). Uzrok hronične spontane urtikarije, često je nepoznat, idiopatski, čak u 75% slučajeva, prema nekim studijama (3,7). Poznati i najčešći uzroci hronične spontane urtikarije kod djece su obično infekcije respiratornog ili urinarnog trakta (najčešći uzročnici *Chlamydia* i *H. pylori*) (8). Alergija na hranu je drugi najčešći uzrok hronične spontane urtikarije (aditivi i kon-

zervansi u hrani) (7). Mnoga autoimuna oboljenja uključujući reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus, inflamatorne bolesti crijeva, oboljenja štitne žlijezde te celijakija udružene su sa hroničnom urtikarijom (9). Lijekovi kao i hrana obično izazivaju akutnu urtikariju kod djece. Međutim, lijekovi koji najčešće izazivaju hroničnu urtikariju su nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, penicilini i sulfonamidi (10). Spoljni, specifični stimuli, odnosno fizički agensi, uzrokuju hroničnu inducibilnu urtikariju. Dermografizam, produženi pritisak, sunčeva svjetlost, vibracije, sportska aktivnost su najčešći stimuli. Hronična inducibilna urtikarija obično podrazumijeva dermografizam (minorna trauma), urtikariju na hladno (kupanje u hladnoj vodi ili izloženost hladnom vjetru), solarnu urtikariju (izazvanu sunčanjem), urtikariju na toplo (kupanje vrelom vodom), vibratornu urtikariju (izazvanu vibracijom), kontaktnu urtikariju (izazvanu kontaktnim agensom), holinergičku urtikariju (izazvanu emotivnim stresom ili sportskom aktivnošću). U tretmanu hronične urtikarije osnovni postulat je izbjegavanje poznatih stimulusa - *trigerujućih* faktora. Lijekovi izbora u inicijalnom tretmanu su H1 antihistaminici, druge generacije (Cetirizin, Loratadin, Levocetirizin, Desloratadin, Rupatadin). Djeca kod kojih nema odgovora na antihistaminike, kao ni na maksimalno povećanje doze, a starija su od dvanaest godina, indikovano je davanje Omalizumaba (monoklonsko antitijelo za IgE) (11).

Zaključak

Hronična urtikarija kod djece ima različitu etiologiju. Idiopatska urtikarija je najčešća hronična urtikarija kod djece. Od poznatih uzroka alergija na hranu, infekcije, autoimunost i lijekovi igraju značajnu ulogu u nastanku hronične urtikarije.

Literatura:

1. Tuchinda M, Srimaruta N, Habanananda S, Varenil J, Assatherawatts A. Urticaria in Thai children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 1986;4(1):41-5.
2. Ibáñez MD, Garde JM. Allergy in patients under fourteen years of age in *Alergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19 (2):61-8.
3. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy.* 1992;69(1):61-5.
4. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, Barberi S, Dascola CP, Agostinis F et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(3):268-72.
5. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(5):631-50.
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2)

- LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87.
7. Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N, Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(3):508-14.
 8. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(2):102-8.
 9. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi D, Lospalluti ML et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):922-7.
 10. Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Sackesen C, Soyer OU. Challenge-proven aspirin hypersensitivity in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2015;70(2):153-60.
 11. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Duse M, Bergamini M, Simeone G et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):101.

UDK 616.831-005.1-053.31
DOI 10.7251/SCEPED2001009
COBISS.RS-ID 134123009

PREGLEDNI ČLANAK

INTRAKRANIJALNA HEMORAGIJA KOD TERMINSKIH NOVOROĐENČADI

Ljilja Solomun, Jelica Predojević-Samardžić, Dragica Jojić, Maja Radulović

Klinika za dječije bolesti, UKC Republike Srpske, Banjaluka, BiH

Uvod

Intrakranijalna hemoragija kod terminskih novorođenčadi je značajan problem u neonatologiji zbog relativno visoke učestalosti, mogućih težih neuroloških sekvela i smrtnog ishoda.

Klinički razlikujemo više tipova intrakranijalne hemoragije: 1. Subduralna hemoragija, 2. Primarna subarahnoidalna hemoragija, 3. Intracerebralna hemoragija, 4. Intraventrikularna hemoragija i 5. Različite intraparenhimske hemoragije.

Prema načinu nastanka intrakranijalna hemoragija može biti traumatska ili netraumatska. Najčešći uzroci traumatske intrakranijalne hemoragije terminskog novorođenčeta su relativno veliko novorođenče, mali porođajni kanal, karlična ili lična prezentacija, te porođaj dovršen forcepsom ili vakuumom. Uzroci netraumatske hemoragije najčešće su nepoznati (idiopatski), a od ostalih uzroka se navode poremećaji koagulacije, trombocitopenija, vaskularni defekti (AV malformacije, aneurizme..)

Klinički znaci intrakranijalne hemoragije variraju od pojave apnea, fokalnih neuroloških ispada, konvulzija do teških poremećaja svijesti pa i smrti.

Traumatska intrakranijalna hemoragija

Predisponirajući faktori za nastanak traumatske intrakranijalne hemoragije su: 1. relativna disproporcija veličine fetusa i porođajnog kanala žene, 2. rigidne pelvične strukture kod prvorođkinja ili starijih višerotkinja 3. trajanje porođaja: ili veoma kratko ili veoma dugo 4. karlična ili nožna prezentacija (nedovoljno adaptirana glavica) 5. porođaj koji zahtijeva završetak vakuumom ili forcepsom.

Traumatska intrakranijalna hemoragija se može ispoljiti kao subduralna hemoragija, primarno subarahnoidalna, intracerebralna ili intraventrikularna hemoragija.

Subduralna hemoragija

Dijagnoza subduralne hemoragije postavlja se na osnovu prepoznavanja kliničkih simptoma uz detaljno uzete porođajne anamneze. Od ostalih dijagnostičkih procedura koristi se UZ CNS-a koji je manje pouzdan ali zbog jeftinoće i lako dostupnog metoda može se orijentaciono koristiti. CT je siguran i pouzdan metod za dijagnozu. NMR je efikasniji metod od CT-a.

Primarna subarahnoidalna hemoragija predstavlja hemoragiju u subarahnoidalni prostor koja nije nastala širenjem subduralne, intraventricularne ili intracerebralne hemoragije. Kao najčešći uzrok ovakve hemoragije navodi se trauma. Klinički znaci zavise od veličine hemoragije. Za dijagnozu ove vrste hemoragije je najsenzitivniji CT glave.

Intracerebralna hemoragija se javlja u četiri oblika hemoragije. Posebno mjesto kao uzrok intracerebralne hemoragije predstavlja trauma. Najčešći početak kliničkih simptoma kod terminske djece je u prva 24 časa. Terapija je simptomatska, nekad neurohirurška.

Intraventricularna hemoragija je lezija koja je karakteristična za pretermijsku novorođenčad, ali se može javiti i kod terminskih novorođenčadi. Kod terminskih novorođenčadi najveći procenat intraventricularne hemoragije potiče iz krvarenja u horoidnom pleksusu. Oko 50% uzrok je trauma. Terapija je suportivna, održavanje adekvatne ventilacije, primjena fenobarbitona, sprečavanje razvoja hidrocefalusa (serijskelumbalne punkcije).

Netraumatska intrakranijalna hemoragija

Po mjestu nastanka, netraumatska intrakranijalna hemoragija kod terminskih novorođenčadi, može biti subduralna, subarahnoidalna, intracerebralna i intraventricularna hemoragija.

Po načinu nastanka intrakranijalna hemoragija može se podijeliti na 1. konverziju ishemijske encefalopatije ili 2. primarnu intrakranijalnu hemoragiju.

Najčešći uzrok primarne intrakranijalne hemoragije je nepoznat, zatim dolaze hemoragije povezane sa poremećajima koagulacije, vaskularne anomalije i rijetkogenska mutacija.

Poremećaj koagulacije kao uzrok intrakranijalne hemoragije – trombocitopenija i kongenitalni nedostatak faktora koagulacije može dovesti do intrakranijalne hemoragije kod terminskog novorođenčeta.

Vitamin K deficijencija – postoje tri neonatalna sindroma nedostatka vitamina K: rana hemoragijska bolest u prva 24 časa, klasična hemoragijska bolest sa početkom između prvog i sedmog dana života i kasna hemoragijska bolest sa početkom najčešće u drugom mjesecu života.

Vaskularni defekti – kongenitalne aneurizme i atriovenske malformacije su dva glavna defekta koja mogu prouzrokovati intrakranijalno krvarenje. Od svih atriovenskih malformacija najčešća je ona koja zahvata Galenovu venu. Intrakranijalna hemoragija se pojavljuje i kod koarktacije aorte a za njen nastajanje se pripisuje arterijska hiper-

tenzijakao uzrok. Cerebralni tumori udruženi sa hemoragijom su rijetki ali mogući u neonatalnom periodu.

Epidemiologija

Kod terminske novorođenčadi incidenca javljanja netraumatske intracerebralne hemoragije, po nekim studijama, kreće se od 0,27 do 0,49 na 1000 novorođenih terminskih beba.

Klinička slika

Klinička slika intracerebralne hemoragije je nespecifična i raznolika. Neki autori smatraju da je procenat intracerebralne hemoragije značajno veći od procijenjenog, jer manje hemoragije ne daju izražene simptome ili diskretne simptome koji ostaju neprepoznati. Klinička slika zavisi od vrste hemoragije, mjesta i veličine. U kliničkoj slici se mogu naći sljedeća stanja i poremećaji: konvulzije, fokalni neurološki ispadi, hipotonija, apnea, problemisahranjenjem, znaci povećanog intrakranijalnog pritiska, poremećeno stanje svijesti, koma i smrt.

Dijagnoza

Kod svake sumnje na intrakranijalnu hemoragiju treba uraditi UZ CNS-a (jeftin i jednostavan). Intrakranijalnu hemoragiju potvrđujemo CT-om ili NMR-om endokranijuma. Kad imamo dijagnozu intrakranijalne hemoragije potrebno je naći uzrok. Detaljno uzeti prenatalnu anamnezu, bolesti majke, porod, tok poroda. Obavezno je uraditi laboratorijske analize KKS-a, koagulacioni status, faktore koagulacije. Ako je uzrok hemoragije poremećaj koagulacije u liječenju uključuje i hematolog. Nakon obavljenih pretraga konsultuje se i neurohirurg radi odluke o operativnom liječenju. Za dalje praćenje i liječenje, posebno sekvela uključuje se i neuropedijatar. Preporučuje se i EEG kod djece sa intrakranijalnom hemoragijom, nekada i EEG monitoring.

Značaj lumbalnepunkcije u dijagnostici intrakranijalne hemoragije je predmet diskusija. Nalaz krvi u cerebrospinalnoj tečnosti se označava kao *traumatska lumbalnepunkcija*. Savremeni autori smatraju da je traumatska lumbalnepunkcija rjeđa nego što se obično misli, pa je nalaz krvi u cerebrospinalnoj tečnosti indikacija za dalju dijagnostiku zbog sumnje na intrakranijalnu hemoragiju. Karakteristike cerebrospinalne tečnosti koje ukazuju na intrakranijalnu hemoragiju su ksantohromija, povišen broj eritrocita i proteina.

Terapija

Terapija intrakranijalne hemoragije zavisi od uzroka. Ako je uzrok hemoragije hematološkeprirode neophodna je transfuzija trombocita ilisvježesmrznuteplazme, vitamin K ili nadoknada faktora koagulacije. Terapija same hemoragije je suportivna. Simptomatska terapija kod pojave edema mozga kao i terapija konvulzija. U slučaju razvoja hidrocefalusaneophodnaje ventrikularnadrenaža. U slučaju progresije neuroloških znakova, kompresijemoždanogstablaneophodna je i hiruškaintervencija.

Prognoza

Po nekimstudijama smrtnost iznosi od 2% do 20 %. Preživjeli mogu imati neurološke sekvele, razvijanjehidrocefalusa,cerebralnuparalizu, mentalnuretardaciju, epilepsiju.

Zaključak

Intrakranijalnokrvarenje kod terminskog novorođenčeta je važan problem u neonatologiji. Relativno često,samogučimteškimneurološkim sekvelama i smrtnim ishodom, neophodno je po mogućnosti smanjiti rizik od pojave intrakranijalnog krvarenja, prepoznati i dijagnostikovati na vrijeme, kao i adekvatnoliječiti. Veliki udio intrakranijalnih krvarenja, kod terminskih novorođenčadi, predstavljaju traumatska krvarenja. Zato je neophodno pažljivo vođenje rizičnih trudnoća, te pravovremeno postavljanje indikacija za carski rez. Prevencija traumatske intrakranijalne hemoragije je preventivajaperinatalneasfiksije. Sva novorođenčad po rođenju treba da prime vitamin K.

Važno je mislitiaintrakranijalnokrvarenje, jer je klinička slika raznolika i nekad nespecifična. Kod svake sumnje na postojanje intrakranijalne hemoragije neophodno je uraditi UZ CNS-a i nastaviti dalju dijagnostičku obradu.

Prevencija perinatalne asfiksije, pravovremena indikacija za carski rez, rano prepoznavanje, dijagnostifikovanje i liječenje intrakranijalne hemoragije smanjiće incidencu javljanja,poboljšati stepen preživljavanja i smanjiti procenat teških neuroloških sekvela.

Prikaz slučaja

Radilo se o ženskom terminskomnovorođenčetu,rođenomprirodnim putem;porod nije bio težak, GS 40 N, PTM 4040g,AS 9/9.Po rođenju,premještenoje naodjel intezivne njege zbog razvijanja simptoma RDS-a. Primijenjenaje oksigenoterapijaHood metodom uz infuziju tečnosti i ostalusuportivnu terapiju, sa pozitivnim kliničkim odgovorom.U trećemdanu životauradenje UZV CNS-a gdje se postavlja sumnja na intracerebralno krvarenja;ponovi se K vitamin.

Načini se CT endokranijumasupratentorijalno,parasagitalnookcipitalnolijevohiper denzna kolekcija unutar parenhima dijametraoko 2x1,3 cm sa prodorom u posteriorni

dio lijevog lateralnog ventrikula, izražen perilezioni intersticioni edem, mjeren kompresivni efekat na istostrani okcipitalni rog. Hemoragičansadržaj prisutan u tentorijumu i intrahemisferično-posteriorno u regiji falksa. Načinjenisu laboratorijski nalazi kao i koagulacioni status koji su oba bili uredni.

Konsultovanisu hematolog i oftalmolog; uredni nalazi.

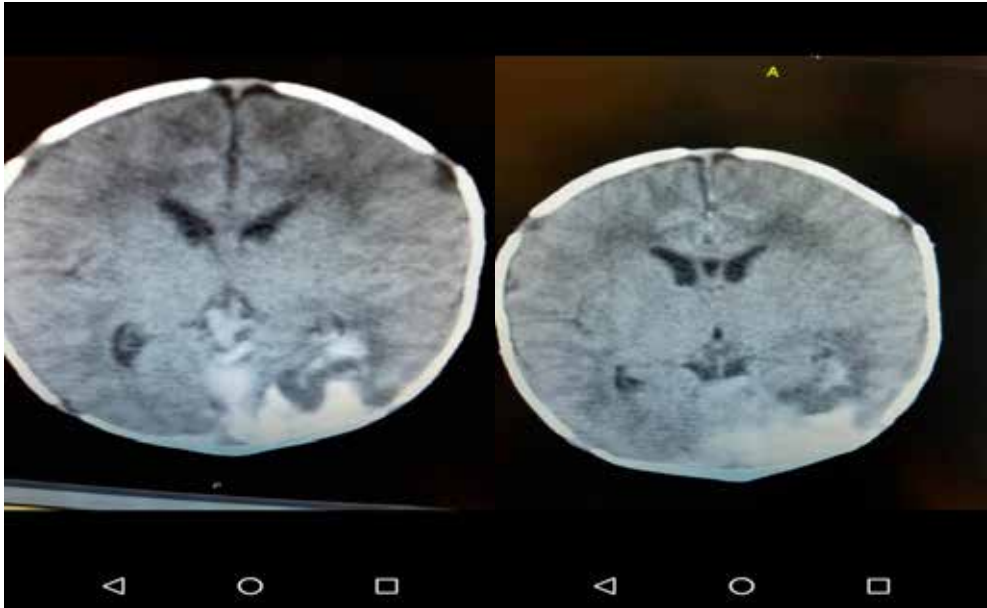
Konsultovanje neurohirurg koji je preporučio konzervativni tretman: antiedematозна terapija 20% manitol 1 gr/kg TT u dvije doze tokom pet dana, phenobarbiton 2,5mg/kg TM u dvije doze i praćenje kliničkog stanja djeteta.

Sve vrijeme hospitalizacije novorođenče je imalo uredan klinički tok. Kontrolni CT endokranijuma rađen nakon sedam dana: nalaz je u nepotpunoj regresiji. Kontrolni pregled neurohirurga - nema indikacija za neurohiruško operativno liječenje. Novorođenče je otpušteno kućisathphenobarbiton do pregleda neuropedijatra.

Kontrolna KKS na otpustu: Er 3,52; Hgb 118; Hct 0,34; Tr 572

Ambulantni pregled neuropedijatra EEG: tokom snimanjanije zabilježenapojava specifičnih grfoelemenata, kao niasimetrija aktivnosti. Predloženo je postepeno isključivanje phenobarbitona i kontrolni pregled za tri mjeseca. Kontrolni UZ CNS-a je uredan.

Prvi CT snimak





Kontrolni CT snimak





Literatura:

1. Vušurović Veselin, Intrakranijalno krvarenje kod terminskog novorođenčeta, Beograd 2004
2. Lara M Leijser, MD, PhD, MSc, Linda S de Vries, MD, PhD Germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage (GMH-IVH) in the newborn: Pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis ; www.uptodate.com
3. Porcari GS1, Jordan LC2, Ichord RN3, Licht DJ3, Smith SE4, Beslow LA5. Outcome Trajectories after Primary Perinatal Hemorrhagic Stroke. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
4. Christie J Bruno, DO, 1 Lauren A Beslow, MD MSCE, 2 Char M Witmer, MD MSCE, 3 Arastoo Vossough, MD PhD, 4 Lori C Jordan, MD PhD, 5 Sarah Zelonis, BA, 6 Daniel J Licht, MD, 6 Rebecca N Ichord, MD, 6 and Sabrina E Smith, MD PhD 6, 7 Hemorrhagic Stroke in Term and Late Preterm Neonates www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

UPUTSTVO ZA AUTORE

Časopis SCRIPTA PEDIATRICA objavljuje radove koji prethodno nisu objavljeni niti poslani u drugi časopis. U Časopisu mogu biti objavljeni radovi iz različitih oblasti pedijatrije i srodnih medicinskih grana, koji su namjenjeni ljekarima različitih specijalnosti.

U postupku prijave neophodno je da se pošalje saglasnost i izjava autora i svih koautora da rad nije djelimično ili u cjelini objavljen ili prihvaćen za štampu u drugom časopisu.

Autori ne bi smjeli da pošalju isti rad u više časopisa istovremeno. Ukoliko se to desi, glavni urednik časopisa ima pravo da rad vrati autorima bez prethodnog slanja rada na recenziju; da odbije štampanje rada; da se obrati urednicima drugih časopisa u koje je rad poslat ili da se obrati direktoru ustanove u kojoj su autori rada zaposleni. Primaju se samo radovi koji su napisani na srpskom jeziku, uz sažetak rada i naslov rada koji treba da budu napisani na engleskom i srpskom jeziku. Radove koji su pristigli u časopis pregleda jedan ili više članova Uređivačkog odbora Časopisa. Oni radovi koji su napisani prema pravilima Časopisa šalju se na anonimnu recenziju kod najmanje jednog recenzenta, stručnjaka iz odgovarajuće oblasti biomedicine. Načinjene recenzije radova pregleda glavni urednik ili članovi Uređivačkog odbora i one nisu garancija da će rad biti prihvaćen za štampu. Materijal koji je pristigao u časopis ostaje povjerljiv dok se rad nalazi na recenziji, a identitet autora i recenzenata su zaštićeni, osim u slučaju ako oni odluče drugačije. U časopisu objavljuju se: uvodnici, originalni članci, prethodna ili kratka saopštenja, pregledni članci, stručni članci, prikazi slučajeva, članci iz istorije medicine i drugi članci.

1. Uvodnici – do 4 strane. Sadrže mišljenja ili diskusiju o posebno značajnoj temi za Časopis, kao i o podacima koji su štampani u ovom ili nekom drugom časopisu. Obično ih piše jedan ili više autora po pozivu.

2. Originalni članci – do 12 strana. Predstavljaju rezultate istraživanja autora rada i njihovo tumačenje. Istraživanje treba da bude obrađeno i izloženo na način da se može ponoviti, a analiza rezultata i zaključci jasni da bi se mogli provjeriti.

3. Pregledni članci – do 10 strana. Predstavljaju sistematsko, sveobuhvatno i kritičko izlaganje problema na osnovu analiziranih i diskutovanih podataka iz literature, a koji oslikavaju postojeću situaciju u određenom području istraživanja. Literatura koja se koristi u radu mora da sadrži najmanje 1 rad autora članka iz uže naučne oblasti koja je opisana u radu.

4. Prethodna ili kratka saopštenja – do 4 strane. Sadrže izuzetno važne naučne rezultate koje bi trebalo objaviti u što kraćem vremenu. Ne moraju da sadrže detaljan opis metodologije rada i rezultata, ali moraju da imaju sva poglavlja kao originalni članci u sažetoj formi.

5. Stručni članci – do 8 strana. Odnose se na provjeru ili prikaz prethodnog istraživanja i predstavljaju koristan izvor za širenje znanja i prilagođavanja originalnog istraživanja potrebama postojeće nauke i prakse.

6. Prikaz slučaja – do 6 strana. Opisuju rijetke slučajeve iz prakse. Slični su stručnim člancima. U ovim radovima prikazuju se neuobičajeni oblici i tokovi oboljenja,

neočekivane reakcije na primjenjenu terapiju, primjene novih dijagnostičkih procedura ili rijetke i nove bolesti.

7. Članci iz istorije medicine – do 5 strana. Ovi članci opisuju događaje iz prošlosti sa ciljem da omoguće očuvanje medicinske i zdravstvene kulture. Imaju karakter stručnih članaka.

8. Ostali članci – U časopisu SCRIPTA PEDIATRICA objavljuju se feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izvještaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih organizacija, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novosti u medicini, pitanja i odgovori, stručne vijesti i članci napisani u znak sećanja (In memoriam).

Priprema rukopisa

Kompletan rukopis, uključujući tekst rada, sve priloge i prpratno pismo, treba poslati na elektronsku adresu koja je navedena.

Prpratno pismo:

- mora da sadrži izjavu svih autora da se radi o originalnom radu koji prethodno nije objavljen niti prihvaćen za štampu u drugim časopisima;
- autori svojim potpisom preuzimaju odgovornost da rad ispunjava sve postavljene uslove i da ne postoji sukob interesa
- autor mora navesti kategoriju članka (originalni rad, pregledni rad, prethodno saopštenje, stručni rad, prikaz slučaja, itd.).

Rukopis

Opšta uputstva

Tekst rada treba da bude napisan u programu Microsoft Word za Windows, na A4 formatu stranice (sve četiri margine 2,0 cm), proreda 1,5 (isto važi i za tabele), fontom Times New Roman, veličinom slova 12 pt. Neophodno je koristiti međunarodni sistem mjernih jedinica (SI), uz izuzetak temperature (° C) i vrijednosti krvnog pritiska (mmHg).

Rukopis treba da sadrži sledeće elemente:

1. Naslovna strana

Naslovna strana treba da sadrži: kratak i sažet naslov rada, bez skraćenica, imena i prezimena autora (ne više od 6) i afilijacije svih autora. Na dnu strane treba da piše ime, prezime i titula autora zaduženog za korespondenciju, adresa, elektronska adresa, broj telefona i faksa.

2. Sažetak

Sažetak ne može da sadrži više od 300 riječi, niti skraćenice. Treba da bude strukturisan, kratak i sažet, sa jasnim pregledom problema istraživanja, ciljevima, metodama, značajnim rezultatima i zaključcima.

- Sažetak originalnih i stručnih članaka treba da sadrži uvod (sa ciljevima istraživanja), materijale i metode, rezultate i zaključak.
- Sažetak prikaza slučaja treba da sadrži uvod, prikaz slučaja i zaključak.

- Sažetak preglednih članaka treba da sadrži uvod, podnaslove koji odgovaraju istima u tekstu i zaključak. Navesti do 10 ključnih riječi ispod sažetka. One su pomoć prilikom indeksiranja, ali autorove ključne riječi mogu biti izmjenjene u skladu sa odgovarajućim deskriptorima, odnosno terminima iz Medical Subject Headings, MeSH. Sažetak treba da bude napisan na srpskom i engleskom jeziku. Sažetak na srpskom jeziku treba da predstavlja prevod sažetka na engleskom, što podrazumjeva da sadrži jednake dijelove.

3. Tekst članka

- Originalni rad treba da sadrži sledeća poglavlja: Uvod (sa jasno definisanim ciljevima istraživanja), Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, spisak skraćena (ukoliko su korišćene u tekstu). Može se u posebnom poglavlju rada napisati zahvalnica onima koji su pomogli da se istraživanje uradi, kao i da se rad napiše.
- Prikaz slučaja treba da sadrži sledeća poglavlja: Uvod (sa jasno definisanim ciljevima), Prikaz slučaja, Diskusija i Zaključak.

Uvod

U poglavlju Uvod potrebno je jasno definisati predmet istraživanja (vrstu i značaj istraživanja), navesti značajne navode literature i jasno definisati ciljeve istraživanja i hipoteze.

Materijal i metode

Materijal i metode rada treba da sadrže podatke o vrsti studije (prospektivna/retrospektivna, uslove za uključivanje i ograničenja studije, trajanje istraživanja, demografske podatke, period praćenja). Detaljno treba opisati statističke metode da bi čitaoci rada mogli da provjere iznesene rezultate.

Rezultati

Rezultati predstavljaju detaljan prikaz podataka koji su dobijeni istraživanjem. Sve tabele, grafikoni, šeme i slike moraju biti citirani u tekstu rada i označeni brojevima po redosledu njihovog navođenja.

Diskusija

Diskusija treba da bude koncizna, jasna i da predstavlja tumačenje i poređenje rezultata studije sa relevantnim studijama koje su objavljene u domaćoj i međunarodnoj literaturi. U poglavlju Diskusija potrebno je naglasiti da li su postavljene hipoteze potvrđene ili nisu, kao i istaknuti značaj i nedostatke istraživanja.

Zaključak

Zaključci moraju proisteći isključivo iz rezultata istraživanja rada; treba izbjegavati uopštene i nepotrebne zaključke. Zaključci koji su navedeni u tekstu rada moraju biti u saglasnosti sa zaključcima iz Sažetka.

Literatura

Za tačnost liste referenci odgovorni su autori. Potrebno je da se literatura numerički arapskim brojevima redosledom kojim je u tekstu navedena, izbjegavati nepotrebno velik broj navoda literature. Časopise treba navoditi u skraćenom obliku koji se koristi u Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Pri citiranju literature koristiti **Vankuverski sistem**, vidjeti Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals. To su pravila koja su data od strane Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>). Broj se u tekstu navodi u superskriptu, poslije bilo kog znaka interpunkcije. Kada se citiraju dvije reference, one se odvajaju zarezom, bez razmaka (primjer 12,13). Ukoliko se navodi tri ili više referenci u nizu, razdvajaju se crtom (primjer 4-7). Treba navesti sve autore prezimenom, razmak, inicijali, zarez. Potrebno je da se navedu svi autori rada, osim ukoliko je broj autora veći od šest. U tom slučaju napisati imena prvih šest autora praćeno sa et al. Uputstvo za citiranje literature može se naći na internet stranici: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Primjeri navođenja literature:

-Naučni rad

Ginstag ST, Blade AV. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010;5:1844-47.

-Knjige i druge monografije; jedan ili više autora

Abey GB, Rosenberg TA, Miler GS, Pfaller OM. *Medical immunology*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 2008.

-Poglavlje u knjizi

Shwartz MA, Leed T. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1989. p. 433-98.

-Organizacija kao autor

Hypertension Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2004;51(5):723-34.

Prilozi (tabele, grafikoni, šeme i slike)

Broj priloga ne smije biti veći od osam! Tabele, grafikoni, šeme i slike se postavljaju kao posebni dokumenti.

- Tabele i grafikone treba pripremiti u formatu koji je kompatibilan programu u kojem je napisan tekst rada. Slike se moraju poslati u JPG formatu.
- Svaki prilog mora biti obilježen arapskim brojem prema redosledu po kojem se navodi u tekstu rada.
- Naslovi, tekst u tabelama, grafikonima, šemama i legende slika trebaju da budu napisani na srpskom i engleskom jeziku.
- Nestandardne priloge označiti u fusnoti uz korišćenje sledećih simbola: *, †, ‡, §, |, ¶, **, ††, ‡‡.

- Ako su tabele, grafikoni, šeme ili slike već objavljene, navesti originalni izvor i priložiti pisano odobrenje autora za njihovo korišćenje.
- Svi prilozi će biti štampani kao crno-bijele slike. Ukoliko autori žele da se prilozi štampaju u boji, obavezno treba da plate dodatne troškove štampanja.

Slanje i prijem rukopisa u redakciju

Rukopis pripremljen prema datom uputstvu sa potpisanim i skeniranim pratećim dokumentima isključivo slati elektronskim putem na adresu:

scriptapediatria@gmail.com