

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za pediatrijo
Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor
Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Katedra za pediatrijo
Zdravniško društvo Maribor



XXXIII.

SREČANJE PEDIATROV

Zbornik predavanj

**INFEKCIJSKE BOLEZNI
PRI OTROCIH**

**DEBELOST OTROK IN
MLADOSTNIKOV**

**PRAVNI POGLED NA (OBVEZNO)
CEPLJENJE V SLOVENIJI**

18. in 19. april 2024, Maribor, Hotel Habakuk, Maribor

Urednik:

Jernej Dolinšek

Avtor naslovnice srečanja:

Studio 8

Avtor logotipa:

Zlatan Turčin

Lektor za slovenščino:

Jože Faganel

Lektorica za angleščino:

Dianne Jones

Izdal in založil:

Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, Maribor

Priprava:

Dravski tisk, Maribor

Objava:

<https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

Predsednik srečanja

izr. prof. dr. Jernej Dolinšek, dr. med.

Častni odbor

prof. dr. Tadej Battelino, dr. med.

predstojnik Katedre za pediatrijo Medicinske fakultete v Ljubljani

izr. prof. dr. Nataša Bratina, dr. med.

predsednica Razširjenega strokovnega kolegija za pediatrijo

Ivica Brumec, dipl. m. s.

dolgoletna glavna medicinska sestra Klinike za pediatrijo

prof. dr. Vojko Flis, dr. med.

generalni direktor Univerzitetnega kliničnega centra Maribor

Milena Frankič, višja med. s.,

dolgoletna glavna sestra ZD Adolfa Drolca Maribor

prof. dr. Alojz Gregorič, dr. med.

zaslužni slovenski pediater

prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med.

strokovna direktorica Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, predstojnica Katedre

za pediatrijo Medicinske fakultete Univerze v Mariboru

prim. Danilo Maurič, dr. med.

strokovni direktor Zdravstvenega doma dr. Adolfa Drolca Maribor

zasl. prof. dr. Dušanka Mičetić-Turk, dr. med.

zaslužna slovenska pediatrinja

Peter Najdenov, dr. med.

predsednik Združenja za pediatrijo Slovenskega zdravniškega društva

Ksenija Pirš, dipl. m. s.

predsednica Društva medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Maribor

izr. prof. dr. prim. Jernej Završnik, dr. med.

direktor Zdravstvenega doma dr. Adolfa Drolca Maribor

Strokovni odbor

Vojko Berce, Martin Bigec, Jernej Dolinšek, Marko Fajfar, Petra Klemen, Nuša Kofalt,

Nataša Marčun Varda, Teja Mukenauer, Monika Pevec, Nina Šenica, Jernej Završnik

Predsednik organizacijskega odbora

Tomaž Krenčnik dr. med.

Organizacijski odbor

Vojko Berce, Martin Bigec, Jernej Dolinšek, Marko Fajfar, Rebeka Gerlič, Petra Klemen, Nuša Kofalt, Katja Leskovar,

Nataša Marčun Varda, Tatjana Mauko, Teja Mukenauer, Monika Pevec, Leon Radolli, Nina Šenica, Jernej Završnik

XXXIII. SREČANJE PEDIATROV V MARIBORU

- I. 1979 (2. - 3. marec),**
Pedagoška akademija Maribor
 Organizacijski del
 Strokovni del
- II. 1980 (23. - 24. maj),**
Pedagoška akademija Maribor
 Ob otvoritvi novega dispanzerja za otroke
 Strokovni prispevki
- III. 1982 (27. - 28. maj),**
 Pedagoška akademija Maribor
 Deontološka vprašanja ob bolnem otroku
 Novejše neinvazivne preiskave v pediatriji
 Nataliteta na Slovenskem
- IV. 1984 (7. - 8. junij),**
Izobraževalni center za SLO in DS Pekre
 Otrok v vojni in hudih naravnih nesrečah
 Novosti v otroški gastroenterologiji in prehrani
 Preventiva v otroškem zobozdravstvu in pediatriji
- V. 1986 (16. - 18. oktober),**
Tehniška fakulteta v Mariboru
 Nekateri problemi zdravstvenega varstva novorojenčkov
 Otrok in šport
 Vedenjske motnje v otroštvu
- VI. 1988 (9. - 11. junij),**
Tehniška fakulteta v Mariboru
 Zdravnica in njen poklic
 Vročinska stanja v otroški dobi in vloga antipiretikov
 Ultrazvočna diagnostika v pediatrični praksi
 Akceleracija v otroški dobi
- VII. 1990 (7. - 9. junij),**
Unionska dvorana Maribor
 SECOND PEDIATRIC ALPS - ADRIATIC SYMPOSIUM
 Etična vprašanja v pediatriji
 Pediatrična kardiologija
 Regionalne možnosti za diagnostično uporabo
 moderne tehnologije v pediatriji
 Ekologija, otroško zdravje in pediater
- VIII. 1992 (18. - 20. junij),**
Škofijska avla v Mariboru
 Otrok v prometu
 Debelost v otroški dobi
 Organizacijske novosti v pediatriji
- IX. 1996 (9. - 11. maj),**
Tehniška fakulteta v Mariboru
 Socialna pediatrija - aktualni problemi
 Preprečevanje ateroskleroze in hipertenzije
 Akutna diareja v otroštvu
 Alergijski rinitis v otroški dobi
- X. 1998 (23. - 25. april),**
Tehniška fakulteta v Mariboru
 Sodobni pogledi na prehrano otrok
 Dispanzer kot prva postaja stopenjske diagnostike na
 srcu bolnega otroka
 Nekatera urgentna stanja v pediatriji
- XI. 2000 (23. - 25. marec),**
Tehniška fakulteta v Mariboru
 Preventiva v otroškem in mladinskem zdravstvenem varstvu
 Celiakija v otroškem obdobju
 Klinična genetika v pediatriji
 Alergija na zdravila in diagnostična sredstva
 Izbrana poglavja iz intenzivne terapije otrok
 Otroci in mediji
- XII. 2002 (22. - 23. marec),**
Rektorat Univerze v Mariboru
 Glavobol pri otroku in mladostniku
 Mali športnik
- XIII. 2003 (4. - 5. april),**
Rektorat Univerze v Mariboru
 Nutritivna alergija
 Farmakologija perinatalnega obdobja
 Skrb za zdravje v prvem letu življenja
- XIV. 2004 (16. - 17. april),**
Kongresni center Habakuk, Maribor
 I. srečanje medicinskih sester
 Otrok s hipertenzijo
 Zastrupitve pri otrocih
 Prvi stik s hudo bolnim ali poškodovanim otrokom
- XV. 2005 (15. - 16. april),**
Kongresni center Habakuk, Maribor
 II. srečanje medicinskih sester
 Otrok s kronično črevesno vnetno boleznijo
 Bolečina pri otroku
 Zdravstveno varstvo otrok in mladine: organizacija,
 stroka, denar
- XVI. 2006 (7. - 8. april),**
Kongresni center Habakuk, Maribor
 III. srečanje medicinskih sester
 Prepoznava in obravnava duševnih motenj pri otrocih in
 mladostnikih
 Dolgotrajni kašelj pri otrocih
 Obravnava debelosti pri otrocih in mladostnikih na
 primarni zdravstveni ravni
- XVII. 2007 (13. - 14. april),**
Kongresni center Habakuk, Maribor
 IV. srečanje medicinskih sester
 Metabolični sindrom pri otrocih
 Sodobni način življenja in imunski odziv pri otrocih
 Racionalna uporaba zdravil v pediatriji

- XVIII. 2008 (11. - 12. april),
Kongresni center Habakuk, Maribor**
V. srečanje medicinskih sester
Bolečine v trebuhu pri otrocih
Sinkopa pri otrocih
Ustno zdravje otrok in mladostnikov
- XIX. 2009 (3. - 4. april),
Kongresni center Habakuk, Maribor**
VI. srečanje medicinskih sester
Pediatrična urologija - novosti
Epilepsija pri otrocih in mladostnikih
Slikovna diagnostika pljuč pri otrocih
- XX. 2010 (16. - 17. april),
Kongresni center Habakuk, Maribor**
VII. srečanje medicinskih sester
Otrok in šport
Obravnavanje otrok z drisko
Šokovna stanja v otroškem obdobju
- XXI. 2011 (8. - 9. april),
Kongresni center Habakuk, Maribor**
VIII. srečanje medicinskih sester
Aterosklerotična srčnožilna ogroženost
pri otrocih - nekatere novosti
Pristop k otroku z jetnimi boleznimi
- XXII. 2012 (13. - 14. april),
Kongresni center Habakuk, Maribor**
IX. srečanje medicinskih sester
Tuberkuloza otrok - čas za nove smernice?
Samopoškodovalno vedenje in depresija pri otrocih in
mladostnikih
Novosti v pediatrični gastroenterologiji
- XXIII. 2013 (5. - 6. april),
Kongresni center Habakuk, Maribor**
X. srečanje medicinskih sester
Bolezni in simptomi otrok kot odraz Slabega
družinskega ravnotežja
Zastrupitve v otroški dobi
Zdravstvena nega otroka nekoč in danes
- XXIV. 2014 (11. - 12. april),
Kongresni center Habakuk, Maribor**
XI. srečanje medicinskih sester
Pediatrična infektologija
Novosti v pediatrični alergologiji
Rehabilitacija možganskih poškodb
- XXV. 2015 (10. - 11. april),
Kongresni center Habakuk, Maribor**
XII. srečanje medicinskih sester
Kožne bolezni pri otrocih
Novosti v neonatologiji
Novosti na področju pediatrične gastroenterologije
Generacija R
- XXVI. 2016 (8. - 9. april),
Kongresni center Habakuk, Maribor**
XIII. srečanje medicinskih sester
Adolescentna medicina
Novosti v pediatrični pulmologiji
Hiperkinetična motnja ali pritisk sodobnega časa?
- XXVII. 2017 (7. - 8. april),
Kongresni center Habakuk, Maribor**
XIV. srečanje medicinskih sester
Smotrna uporaba antibiotikov
Nevrooftalmologija
Preventivno zdravstveno varstvo otrok in mladostnikov
- XXVIII. 2018 (13. - 14. april),
Kongresni center Habakuk, Maribor**
XV. Srečanje medicinskih sester
Vpliv gibanja na rast in razvoj otroka in mladostnika
Pediatrična nefrologija
Novosti na področju pediatrične gastroenterologije,
hepatologije in prehrane
- XXIX. 2019 (12. - 13. april),
Kongresni center Habakuk, Maribor**
XVI. Srečanje medicinskih sester
Ni vse epilepsija, kar se trese
Tranzicijska medicina
Ovisnosti pri otrocih in mladostnikih
- XXX. 2021 (9. - 10. april),
Virtualno srečanje**
- XXXI. 2022 (22. - 23. april),
MARIBOX, Maribor**
XVIII. Srečanje medicinskih sester
Simptomi in znaki v otroški nevrologiji
Bolezni jeter, žolčnika, žolčnih vodov in trebušne slinavke
pri otrocih in mladostnikih
Govorno-jezikovne motnje pri otrocih
- XXXII. 2023 (30. in 31. marec),
Hotel Habakuk, Maribor**
XIX. Srečanje medicinskih sester
Otroška hematologija v praksi
Obravnavanje duševnih motenj otrok in mladostnikov
Pomen zgodnje fizioterapevtske obravnave na primarni
ravni, od novorojenca do mladostnika
- XXXIII. 2024 (18. in 19. april),
Hotel Habakuk, Maribor**
XIX. Srečanje medicinskih sester
Infekcijske bolezni pri otrocih
Debelost otrok in mladostnikov
Pravni pogled na (obvezno) cepljenje v sloveniji

KAZALO

Zborniku na pot ...	9
Infekcijske bolezni pri otrocih	11
Debelost otrok in mladostnikov	129
Pravni pogled na (obvezno) cepljenje v sloveniji	209

ZBORNIKU NA POT ...

Dragi kolegi.

Živimo v zelo zahtevnem obdobju. Če smo si po pandemiji že skoraj oddahnili in zaživali normalno in predvsem bolj sproščeno, in če smo že skoraj otopeli ob tragičnih novicah iz vojnih žarišč in začeli celo razmišljati, da za zdravstvo končno prihajajo boljši časi, smo se soočili z velikim nerazumevanjem našega poklica in našega dela tako s strani odločevalcev kot s strani splošne javnosti. Tudi v pediatriji.

Čeprav so odločevalci z nerazumljivo lahkoto pozabili na vse obljube preteklih let, pa pediatri nismo pozabili na obljube, ki smo jih dali našim malim bolnikom in njihovim staršem. Gre za obljube, da bomo po svojih najboljših močeh in opremljeni z najboljšim znanjem skrbeli za njihovo zdravje.

Zato smo se tudi v letošnjem letu odločili, da na našem tradicionalnem srečanju v Mariboru predstavimo nekatere pomembne teme s področja pediatrije.

Kolegi različnih subspecialnosti bodo na srečanju osvetlili nekatere najpomembnejše infekcijske bolezni, s katerimi se srečujejo pediatri pri svojem vsakodnevem delu. Večino teh bolezni lahko učinkovito zdravimo z ustreznimi protimikrobnimi zdravili, veliko pa jih lahko celo preprečimo z ustreznim cepljenjem, ki se je izkazalo kot eden najpomembnejših ukrepov znanosti za preprečevanje velike umrljivosti otrok, zato temu posvečamo posebno pozornost. In če se zdi, da se znamo z okužbami sorazmerno uspešno soočati, pa pomeni velik izziv epidemija kroničnih bolezni, med katerimi je postala debelost vsekakor tista, ki že močno vpliva na obolevnost otrok in mladostnikov. Ti bodo kmalu postali odrasli, in sicer z vsemi težavami, ki jih debelost prinaša za zdravje posameznika in celotne družbe. Zato smo se odločili, da tudi tej temi posvetimo dodatno pozornost.

Prepričan sem, da se pri delu z otroki, ki so vam zaupani, vsak dan srečujete z vsaj eno od težav, ki smo se jih dotaknili letos. Želim si, da vam bodo nova znanja, pridobljena na našem srečanju, tudi tokrat pomagala pri soočanju in spoprijemanju z izzivi sodobne pediatrije.

Iskreno sem vesel, da smo vas lahko tudi letos povabili v goste v naš lepi Maribor.

izr. prof. dr. Jernej Dolinšek, dr. med.

XXXIII.

**SREČANJE
PEDIATROV
V MARIBORU**

INFEKCIJSKE BOLEZNI PRI OTROCIH

Smotrna uporaba preiskav pri otroku s sumom na okužbo

Rational use of diagnostic tests in a child with suspected infection

doc. dr. Marko Pokorn, dr. med.

Pediatrična klinika in Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana
Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Sum na okužbo je pogost razlog za obravnavo bolnega otroka. Obravnava vključuje natančen klinični pregled in anamnezo ter odločitve o uporabi laboratorijskih, slikovnih in mikrobioloških preiskav. Pri tem je smiselno narediti le tiste preiskave, katerih rezultat vpliva na nadaljnje odločitve pri obravnavi bolnega otroka.

Ključne besede: otrok, okužba, diagnoza, laboratorijske preiskave, mikrobiološke preiskave, smotrna raba

Abstract

Suspected infection is a common reason for treatment of a sick child. Management of a child with suspected infection includes a thorough clinical examination and detailed history followed by a decision regarding the use of laboratory, imaging and microbiological diagnostics. Only tests that influence further management of the sick child should be performed.

Key words: child, infection, diagnosis, laboratory tests, microbiological tests, rational use

Uvod

Vročinsko stanje je eden najpogostejših vzrokov, zaradi katerega starši pripeljejo otroka na pregled k zdravniku. V veliki večini primerov gre za nenevarne virusne okužbe, ki minejo same od sebe in razen simptomatskih ukrepov dodatno zdravljenje ni potrebno. Naloga zdravnika, ki obravnava otroka s sumom na okužbo, pa je, da pravočasno prepozna znake hude bakterijske okužbe ali drugega stanja, ki zahtevajo sprejem v bolnišnico in/ali protimikrobno zdravljenje.

Obravnava otroka s sumom na okužbo vključuje temeljito anamnezo in natančen klinični pregled. V pomoč pri opredelitvi, ali gre za virusno ali bakterijsko okužbo, so nam lahko, poleg kliničnih meril pri posameznih infekcijskih sindromih, laboratorijske preiskave, saj presoja zgolj na osnovi klinične slike pogosto ne zadostuje (1). Mesto okužbe ob kliničnem sumu lahko potrdimo z eno od slikovnih metod, ki so primerne za prizadeti organ. Za dokaz povzročitelja okužbe pa potrebujemo mikrobiološke preiskave.

Pri kliničnem delu se je vedno treba zavedati tudi svojega delovnega okolja in lastnosti bolnikov, ki pridejo na obravnavo. Tako je npr. verjetnost, da bo v ambulanto pediatra na primarni ravni prišel otrok s hudo bakterijsko okužbo, bistveno manjša od verjetnosti, da bo tak otrok prišel v sprejemno ambulanto pediatrične ali infekcijske bolnišnice, saj gre v slednjem primeru bodisi za že t. i. predizbrane bolnike ali pa za kronično bolne otroke, pri katerih je pojavnost hudih bakterijskih okužb večja kot pri sicer zdravih otrocih (2).

Pri obravnavi bolnika s sumom na okužbo moramo odgovoriti na dve vprašanji: ugotoviti moramo, kateri infekcijski sindrom ima bolnik (ali gre za vročinsko stanje brez umeščenosti okužbe, pljučnico, meningitis, encefalitis, ...) in kakšen je bolnik kot gostitelj povzročitelja bolezni, kar vključuje njegove klinične (starost, osnovne bolezni, ...) in epidemiološke značilnosti (izpostavljenost povzročiteljem, potovanja, ...). Glede na klinično sliko ter izvide slikovnih in laboratorijskih preiskav za prepoznani infekcijski sindrom in opredeljene klinično-epidemiološke značilnosti bolnika potem lahko sklepamo na možne povzročitelje in se odločimo za izbiro mikrobioloških preiskav in morebitno uvedbo izkustvenega protimikrobnega zdravljenja.

Laboratorijske preiskave

Nespecifične laboratorijske preiskave se pri obravnavi bolnika s sumom na okužbo redno uporabljajo. Najpogosteje določamo koncentracijo C-reaktivnega proteina (CRP), vse pogosteje pa se določa tudi koncentracija prokalcitonina (PCT), ki se ob bakterijski okužbi hitreje poviša kot koncentracija CRP, ob ustreznem zdravljenju pa tudi hitreje normalizira (3).

Koncentracija CRP se redno uporablja v klinični praksi na vseh ravneh, čeprav jasne ločnice oz. tiste koncentracije, ki bi zanesljivo ločevala med virusnimi in bakterijskimi okužbami, ne poznamo. V praksi se za razmejitev lahko uporablja koncentracija 60 mg/L (4).

Koncentracija levkocitov oz. koncentracija nevtrofilcev in pomik v levo (delež nezrelih oz. nesegmentiranih nevtrofilnih levkocitov več kot 10 %) so že desetletja eden od meril za prepoznavo resne bakterijske okužbe pri otroku s povišano telesno temperaturo (5). Pri otrocih v starosti 3–36 mesecev z vročino brez jasnega vzroka je bila verjetnost pnevmokokne bakteriemije pri tistih s koncentracijo nevtrofilcev $> 10 \times 10^9/L$ 8-odstotna ,

pri tistih s koncentracijo pod $10 \times 10^9/L$ pa le 0,8-odstotna (6). Toda ob tem je potrebno vedeti, da levkocitozo pogosteje povzročajo streptokoki in da je npr. pri stafilokoknih invazivnih okužbah praviloma ne ugotavljamo. Po uvedbi rednega cepljenja proti pnevmokoku se je pojavnost invazivnih pnevmokoknih okužb izrazito zmanjšala in med povzročitelji bakteriemije se je v dobro precepljeni populaciji na prvo mesto prebila *Escherichia coli*, ki ji sledita *Staphylococcus aureus* in *Salmonella*. *Streptococcus pneumoniae* pa je šele na 4. mestu (7). V takšni epidemiološki situaciji določanje koncentracije nevtrofilcev kot presejalna metoda za odkrivanje otrok s hudo bakterijsko okužbo med otroki z vročino precej izgublja na pomenu.

Zaradi prilagoditve novi epidemiološki situaciji v precepljenih populacijah se v ta namen ponekod uporablja trojni test oz. t. i. *lab score*, ki upošteva koncentracijo CRP, PCT in pregled urina (8). Omenjeni test je bil naknadno še dopolnjen, da bi se izboljšala občutljivost (9).

Vsi ti testi uporabljajo določanje koncentracij proteinov, za katerih sintezo je potreben čas. Zato gredo v zadnjem desetletju raziskave v smer, da bi se analiziral bolnikov transkriptom, pri katerem iščemo oz. določamo gene, ki se prepisujejo pri različnih okužbah oz. vročinskih stanjih in z analizo podpisa m-RNK poskušamo prepoznati morebitno bakterijsko okužbo že v zelo zgodnji fazi, ko drugi laboratorijski kazalniki vnetja še niso povedni (10). Tudi na tem področju so že prepoznali pomen podpisov m-RNK. Prvi test je že v klinični uporabi, verjetno pa bo širšo uporabo tovrstnih testov vsaj v začetku omejevala njihova precej visoka cena.

Mikrobiološke preiskave

Mikrobiološke preiskave so namenjene vzročni opredelitvi infekcijske bolezni. Kot vse ostale preiskave jih je smiselno narediti takrat, ko bo rezultat preiskave vplival na bolnikovo nadaljnjo obravnavo. Pretirana uporaba preiskav lahko povzroča diagnostično zmedo, pretirano rabo protimikrobnih učinkovin in zato povečano pojavnost neželenih učinkov (11). Pri racionalizaciji uporabe mikrobioloških preiskav lahko pomagajo klinični algoritmi (12).

Kulture

Ob sumu na bakteriemijo/sepsa oz. hudo bakterijsko okužbo je potrebno pred uvedbo antibiotičnega zdravljenja odvzeti hemokulturo (13). Trdnih indikacij oz. jasno določenih meril, kdaj je potrebno otroku z vročino odvzeti kri za hemokulturo, nimamo. Ker je diagnostična vrednost hemokulture odvisna od predtestne verjetnosti, da bo pozitivna, je zagotovo ni potrebno odvzeti pri vsakem otroku z vročino, saj se bomo takrat bolj verjetno srečali z lažno pozitivnim izvidom zaradi kontaminacije ob odvzemu, predvsem pri majhnih otrocih (14). Pri odločitvi za odvzem hemokulture je potrebno upoštevati tako klinične značilnosti bolnega otroka kot tudi epidemiološke in anamnestične podatke.

Hemokulturo je praviloma smiselno odrediti pri otroku s sumom na invazivno bakterijsko okužbo (sepsa, sum na prikrito bakteriemijo, gnojni meningitis, pljučnica, pielonefritis, endokarditis, osteoartikularno okužbo, peritonitis, fasciitis, ...). Načeloma pa je ob sumu na okužbo vedno potrebno odrediti preiskavo za hemokulturo pri bolnikih z oslabiljeno imunostjo, predvsem z asplenijo, in pri onkoloških bolnikih z nevtropenijo ob vročini. Pri bolniku s sumom na invazivno bakterijsko okužbo (pomeni prisotnost bakterij v sicer sterilnih telesnih tekočinah) je poleg hemokulture smiselno odvzeti tudi vzorec iz

prizadetega organa (sklepno tekočino ob septičnem artritisu, plevralno tekočino ob empiemu, peritonealno tekočino ob peritonitisu ...). Pri bolnikih, ki so pred odvzemom telesnih tekočin za mikrobiološke preiskave že prejeli protimikrobno zdravljenje, nam je ob negativnih kulturah pri opredelitvi povzročitelja v pomoč molekularna diagnostika (15).

Molekularne preiskave

Tovrstne preiskave se vedno bolj pogosto uporabljajo, zaradi velikih stroškov pa jih je treba uporabljati smotrno, to se pravi v situacijah, ko izvid vpliva na bolnikovo nadaljnjo obravnavo. Najpogosteje se uporabljajo molekularne preiskave brisov zgornjih dihal za opredelitev povzročitelja okužbe dihal. Pri interpretiranju pozitivnega izvida pri bolniku z znaki okužbe dihal se je potrebno zavedati dejstva, da se nekateri virusi skoraj enako pogosto pojavljajo pri bolnikih z znaki kot pri tistih brez znakov okužbe dihal in da je razmerje obolevnosti za pozitivni izvid največje pri respiratornem sincicijskem virusu, virusih influence in parainfluence ter pri človeškem metapneumovirusu (16). Poleg tega se virusna okužba po nekaj dneh lahko zaplete z bakterijsko superinfekcijo. Zato se torej pri obravnavi bolnika ob kliničnih in laboratorijskih znakih bakterijske okužbe ne smemo slepo zanašati zgolj na molekularni dokaz virusa v zgornjih dihalih.

Molekularne preiskave se uporabljajo tudi pri diagnosticiranju okužb prebavil, ko hitro dokažemo viruse, bakterijske povzročitelje pa je navadno potrebno potrditi s kultiviranjem in identifikacijo (17).

Pri okužbah osrednjega živčevja je molekularna diagnostika smiselna predvsem pri potrjevanju enterovirusnih okužb, pri katerih se s tem lahko izognemo nepotrebnemu rabi antibiotikov. Molekularni paneli vsebujejo poleg virusnih tudi bakterijske povzročitelje in lahko na ta način nekoliko hitreje pridemo do mikrobiološke potrditve okužbe osrednjega živčevja (18).

Antigenski testi

Se uporabljajo za hitro diagnosticiranje okužbe z betahemolitičnim streptokokom ter virusnih okužb dihal. Posebej se je njihova uporaba razmahnila med pandemijo covid-19. Za razliko od molekularnih metod imajo ti testi nekoliko nižjo občutljivost, ki pa v obdobju epidemije ne zmanjšuje njihove klinične uporabnosti. Predvsem so uporabni pri dokazovanju akutne okužbe (19).

Serološke preiskave

Serološke preiskave v kontekstu suma na okužbo uporabljamo za dokaz virusne okužbe oz. v primerih, ko je povzročitelja težko neposredno dokazati ali osamiti (20). V praksi s serološkimi preiskavami najpogosteje potrjujemo okužbe z Epstein-Barrovim virusom, citomegalovirusom, virusne izpuščajne bolezni in klopni meningoencefalitis. Med bakterijskimi okužbami pa prednjači Lymska borelijoza.

Sklep

Otrok s sumom na okužbo je pogost gost v pediatrični ambulanti na vseh ravneh zdravstvene oskrbe. V sklopu obravnave poleg natančnega kliničnega dela pogosto uporabljamo laboratorijske, slikovne in mikrobiološke preiskave, ki jih moramo uporabljati po pameti, predvsem pa moramo obvladati interpretiranje njihovih rezultatov.

Literatura:

1. Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet* 2010; 375:834–45.
2. Borensztajn DM, Hagedoorn NN, Rivero Calle I, Maconochie IK, von Both U, Carrol ED, et al. Variation in hospital admission in febrile children evaluated at the Emergency Department (ED) in Europe: PERFORM, a multicentre prospective observational study. *PLoS One* 2021; 16(1): e0244810.
3. Turgman O, Schinkel M, Wiersinga WJ. Host Response Biomarkers for Sepsis in the Emergency Room. *Crit Care* 2023; 27:97.
4. Nijman RG, Oostenbrink R, Moll HA, Casals-Pascual C, von Both U, Cunnington A, et al. A Novel Framework for Phenotyping Children With Suspected or Confirmed Infection for Future Biomarker Studies. *Front Pediatr* 2021; 9:688272.
5. Ishimine P. Fever without source in children 0-36 months of age. *Pediatr Clin N Am* 2006; 53:167–194.
6. Kuppermann N, Fleisher G, Jaffe D. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* 1998; 31:679–87.
7. Greenhow TL et al. Bacteremia in children 3 to 36 months old after introduction of conjugated pneumococcal vaccines. *Pediatrics* 2017; 139:e20162098.
8. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B, Bressan S, Lacroix L, Da Dalt L, et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 2010; 95:968-73.
9. Leroy S, Bressan S, Lacroix L, Andreola B, Zamora S, Bailey B, et al. Refined Lab-score, a risk score predicting serious bacterial infection in febrile children less than 3 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37:387-393.
10. Atallah J, Mansour MK. Implications of using host response-based molecular diagnostics on the management of bacterial and viral infections: A review. *Front Med* 2022; 9: 805107.
11. Claeys KC, Johnson MD. Leveraging diagnostic stewardship within antimicrobial stewardship programmes. *Drugs Context* 2023;12: 2022-9-5.
12. Jhaveri TA, Weiss ZF, Winkler ML, Pyden AD, Basu SS, Pecora ND. A decade of clinical microbiology: top 10 advances in 10 years: what every infection preventionist and antimicrobial steward should know. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol* 2024;4(1):e8.
13. Graaf S, Keuning MW, Pajkrt D, Plötz FB. Fever without a source in children: international comparison of guidelines. *World J Pediatr* 2023; 19:120-128.
14. Chappell-Campbell L, Schwenk HT, Capdarest-Arest N, Schroeder AR. Reporting and categorization of blood culture contaminants in infants and young children: A scoping review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9:110-117.
15. Simms LA, Davies C, Jayasundara N, Sandhu S, Pintara A, Pretorius A, et al. Performance evaluation of InfectID-BSI: A rapid quantitative PCR assay for detecting sepsis-associated organisms directly from whole blood. *J Microbiol Methods* 2023; 211:106783.

16. Shi T, McLean K, Campbell H, Nair H. Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5:1–10.
17. Steyer A, Jevšnik M, Petrovec M, Pokorn M, Grosek Š, Fratnik Steyer A et al. Narrowing of the diagnostic gap of acute gastroenteritis in children 0-6 years of age using a combination of classical and molecular techniques, delivers challenges in syndromic approach diagnostics. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35:e262–70.
18. Kadambari S, Feng S, Liu X, Andersson M, Waterfield R, Fodder H, et al. Evaluating the impact of the BioFire FilmArray in childhood meningitis: An observational cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2024 ahead of print.
19. Dalmat RR, Hao L, Prabhu R, Rechkina E, Hamilton D, Ikuma MH, et al. Rapid antigen and antibody microfluidic immunofluorescence assays compared to culture, PCR, and laboratory reference tests: performance in a longitudinal cohort. *J Infect Dis* 2023; 228:1066-1070.
20. Petrovec M. Vloga mikrobiološkega laboratorija pri diagnosticiranju infekcijskih bolezni. In: Tomažič J, Strle F, *et al.*, eds.: *Infekcijske bolezni*, 2. izd Ljubljana : Zdrženje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017: 33-40.

**OBRAVNAVA OTROKA Z AKUTNO VROČINO BREZ
ŽARIŠČA**

***MANAGEMENT OF ACUTE FEVER WITHOUT SOURCE
IN CHILDREN***

Maja Dorič

Enota za splošno pediatrijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Vročina pri otroku je telesna temperatura ≥ 38 °C, izmerjena rektalno. Obravnava akutne vročine pri otroku sodi k t. i. medicinski urgenci. Otroka z akutno vročino mora pregledati zdravnik. Razlogi vročine so lahko različni. Najpogostejši razlog so okužbe. Že ob prvem pregledu otroka z vročino, ki je posledica okužbe, v večini primerov lahko ugotovimo mesto okužbe oz. simptome in znake bolezni, ki so značilni za posamezno infekcijsko bolezen. V približno 20 % primerov pa tudi po opravljeni anamnezi in telesnem pregledu ne ugotovimo mesta okužbe. Ti otroci imajo, razen vročine, videz zdravega otroka. Obravnava teh otrok je poseben izziv za zdravnike, saj lahko imajo ti otroci kljub dobremu splošnemu izgledu resno bakterijsko okužbo. Obravnava se deli po starostnih skupinah, oblikovanih glede na stopnjo tveganja za invazivno bakterijsko okužbo (prikrito bakteriemijo in bakterijski meningitis). Od uvedbe cepljenja proti *Haemophilus influenzae tipa b* (Hib) in *Streptococcus pneumoniae* (pnevmokoku), se je tveganje za invazivne bakterijske okužbe bistveno zmanjšalo. Ob pregledu tuje literature lahko zasledimo predloge za spremenjeni pristop k obravnavi, predvsem z večjim poudarkom na iskanju prikrite okužbe sečil, ki je trenutno najpogostejša resna bakterijska okužba v starostni skupini otrok, starih od 1 meseca do 36 mesecev.

Ključne besede: akutna vročina, okužbe, otrok v starosti od 1 do 36 mesecev, obravnava.

ABSTRACT

Fever in a child is defined as a body temperature ≥ 38 °C, measured rectally. Treatment of acute fever in a child is a medical emergency. A child with an acute fever should be examined by a doctor. There are several reasons for fever. The most common reason for acute fever in children is infections. In most cases, even at the first examination of a child with a fever that is the result of an infection, the site of the infection can be determined. However, in approximately 20% of cases, even after the history and physical examination, the site of infection cannot be identified. These children have, with the exception of fever, the appearance of a healthy child. The management of these children represents a special challenge for doctors, because despite a good general appearance, they can have a serious bacterial infection. Their management is divided into age groups, which are formed according to the risk of invasive bacterial infection (latent bacteremia and bacterial meningitis). Since the introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae type b* (Hib) and *Streptococcus pneumoniae*, the risk of invasive bacterial infections has decreased significantly. When reviewing the foreign literature, we can see proposals for a changed approach to management, especially with greater emphasis on the search for hidden urinary tract infections, which are currently the most common serious bacterial infection in children aged one month to 36 months.

Key words: acute fever, infections, child aged 1 to 36 months, management

UVOD

Vročina je eden najpogostejših vzrokov, da starši z otrokom obišejo zdravnika (1-3). Večina teh otrok je mlajših od 3 let in imajo očiten vzrok za akutno povišano telesno temperaturo (4-5). Najpogostejši vzrok so samoomejujoče virusne okužbe. Kar pri 20% otrok, ki imajo vročino kot posledico okužbe, po opravljeni anamnezi in kliničnem pregledu ne najdemo mesta okužbe (6-7). Pri teh otrocih gre za t. i. vročino brez žariščnih simptomov in znakov bolezni. Razen vročine ti otroci ne dajejo vtisa bolnega otroka. Kljub temu pa je pri njih prisotno tveganje za resno bakterijsko okužbo, kot so okužba sečil, bakterijska pljučnica, prikrita bakteriemija in bakterijski meningitis (6-9).

O prikriti bakteriemiji govorimo, ko osamimo patogeno bakterijo iz krvi otroka, ki ima akutno vročino brez jasnega žarišča, a ni prizadet. Povzročitelji prikrite bakteriemije so *Escherichia coli* (E. coli), *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella spp.*, *Streptococcus pneumoniae* (pnevmokok) in *Hemofilusu influenzae tip B* (Hib). Pred uvedbo cepljenja proti Hib in proti pnevmokoku je znašala pogostost prikrite bakteriemije 3-11 %. V primeru bakteriemije, povzročene s Hib, je bilo tveganje za nastanek gnojnega meningitisa 26 %, v primeru bakteriemije, povzročene s pnevmokomom, pa 6 %. Po uvedbi cepljenja proti Hib se je pogostost prikrite bakteriemije znižala na 2 %, pojavljanje gnojnega meningitisa pa na 0,03 %. Po uvedbi dodatnega cepljenja proti pnevmokoku pa se je pogostost prikrite bakteriemije znižala na 0,4 %. V starostni skupini otrok pod 3 meseci starosti pa ostaja 6 %, kar je še vedno veliko (10-14). V Sloveniji imamo zaenkrat boljšo precepljenost za Hib kot za pnevmokoka, kar vpliva na pojav resnih in invazivnih bakterijskih okužb (9).

Že vrsto let se po svetu oblikujejo tako nacionalni kot tudi regionalni protokoli številnih medicinskih centrov, ki oblikujejo smernice za obravnavo otrok z akutno vročino. Njihova priporočila povzemamo tudi pri nas. Obravnavo otroka z vročino sodi pod medicinsko urgenco. V prvi vrsti se protokoli usmerjajo v čim hitrejšo prepoznavanje prizadetih oz. septičnih otrok, saj le-ti potrebujejo najhitrejšo ukrepanje. Nadalje je del njih namenjen za prepoznavanje specifičnih okužb, saj so le-te bistveno pogostejše (6-10). Približno 55-60 % otrok z akutno vročino, ki jih obravnava zdravnik, ima ob pregledu jasno prepoznano virusno ali bakterijsko okužbo (15-16). Največji izziv pa je še vedno obravnavo dojenčkov in malčkov z vročino, pri katerih po opravljeni anamnezi in kliničnem pregledu ne ugotovimo mesta okužbe. Vendar imajo lahko tudi ti otroci resne bakterijske okužbe, ki potrebujejo čim hitrejšo usmerjeno antibiotično zdravljenje, da se ne razvijejo zapleti, ki bi lahko imeli negativne posledice na zdravje oz. na kakovost življenja (6-10). Predstavljamo obravnavo teh otrok.

MERJENJE TELESNE TEMPERATURE IN VROČINA PRI OTROKU

Merjenje telesne temperature uporabimo za ugotavljanje prisotnosti ali odsotnosti vročine. Predstavlja osnovo merjenja vitalnih funkcij pri otroku in je bistven sestavni del za oceno fizičnega stanja otroka (17). Vročina je lahko namreč edini znak resne bakterijske okužbe (9). Telesno temperaturo lahko merimo na različnih delih telesa (pod pazduho, v zunanjem sluhovodu, rektalno, v ustih, nekontaktno), odvisno tudi od starosti otroka (17). V klinični praksi in v domačem okolju se srečamo z uporabo vseh prej omenjenih načinov.

Za klinične in raziskovalne namene se vročina pri otroku definirana kot telesna temperatura $\geq 38\text{ °C}$ ($T \geq 38\text{ °C}$), izmerjena rektalno (8, 9). Ta meja velja tudi za izmerjeno telesno temperaturo v zunanjem sluhovodu. Pri merjenju telesne temperature pod pazduho ali v ustih, je le-ta za $0,5\text{ °C}$ nižja (17).

Višina vročine se povezuje s stopnjo tveganja za resne bakterijske okužbe, vendar se v večini primerov ne uporablja kot neodvisni samostojni dejavnik tveganja. Običajno jo obravnavamo v povezavi tako z oceno, kako izgleda otrok, z ugotovitvami pri samem pregledu kot tudi v povezavi z rezultati laboratorijskih preiskav (6-10). Izjema pa je hiperpireksija ($T \geq 40\text{ °C}$, izmerjena rektalno), ki v starosti manj kot tri mesece že sama po sebi pomeni bistveno večje tveganje za resno bakterijsko okužbo (18).

ZAČETNI PRISTOP K OBRAVNAVI OTROKA Z AKUTNO VROČINO

Začetni pristop k obravnavi otroka z akutno vročino je pri vseh otrocih enak. Potrebno je opraviti natančno anamnezo in oceniti splošno stanje otroka, oceniti stanje hidriranosti, izmeriti vitalne funkcije ter otroka pregledati sistematično v celoti (otroka je obvezno treba sleči). Hkrati aktivno iščemo simptome in znake bolezni, ki so značilni za posamezne bolezni ter ocenjujemo, ali je otrokovo življenje ogroženo oz. hkrati iščemo znake za sepsa (9, 10, 19, 20). Na nadaljnjo obravnavo pa nato poleg stanja t.i. prizadetosti oz. neprizadetosti otroka in prisotnosti oziroma odsotnosti opozorilnih znakov in simptomov resne bolezni, vplivata starost otroka in stanje precepljenosti (8, 9, 13, 14).

V nadaljevanju se bomo osredotočili samo na obravnavo tistih otrok, pri katerih smo po začetnem pristopu (anamnezi, pregledu, meritvi vitalnih funkcij) zaključili, da otrok ni prizadet, razen vročine pa nismo našli drugih pomembnih kliničnih znakov in simptomov bolezni. Obravnava teh otrok se deli po starostnih skupinah. Starostne skupine so se oblikovale glede na resnost stopnje tveganja (nižja oz. višja stopnja tveganja) za možnost pojavljanja invazivnih bakterijskih okužb. Če pa smo po začetni obravnavi v dvomih, ali res imamo opravka z neprizadetim otrokom, pa ta priporočila ne veljajo. Upoštevati moramo smernice za pristop k prizadetemu otroku, kar pa ni tema tega prispevka.

OBRAVNAVA OTROKA Z AKUTNO VROČINO BREZ ŽARIŠČA

V želji po čim bolj kakovostni obravnavi otrok z akutno vročino brez žarišča so se po svetu oblikovali tako nacionalni kot tudi regionalni protokoli različnih medicinskih centrov, ki temeljijo tako na kliničnih kazalnikih kot tudi na laboratorijskih označevalcih. Njihov namen je najti tako otroke s povečanim tveganjem za resno bakterijsko okužbo kot tudi iskanje otrok z nizkim tveganjem, pri katerih se zmanjša število nepotrebnih preiskav ter število s tem povezanih hospitalizacij (6-9, 21).

Zaradi zmanjšanja tveganja za invazivne bakterijske okužbe po uvedbi cepljenja proti Hib in pnevmokoku zasledimo ob pregledu tuje literature predloge za spremenjeni pristop k obravnavi, predvsem z večjim poudarkom na iskanju prikritih okužb sečil, ki so danes najpogostejša resna bakterijska okužba v starostni skupini otrok, starih od 1 meseca do 36 mesecev (6, 8, 21-25).

POSEBNOSTI OBRAVNAVE PO STAROSTNIH SKUPINAH:

- ***Obravnava otroka v starosti 29- 90 dni (29- 60 dni in 61- 90 dni)***

Tveganje za pojav invazivnih bakterijskih okužb (prikrita bakteriemija in bakterijski meningitis) je odvisno od starosti in je večje pri nižji starosti, kar je posledica nezrelega imunskega sistema in odsotnosti stanja precepljenosti (8, 9, 21). Največje tveganje je tako pri novorojenčkih (otročih do 28 dni starosti), čeprav ti niso predmet obravnave v tem prispevku. Glede na obravnavane starostne skupine v tem prispevku, je tveganje tako največje v starostni skupini 29-60 dni in že nekoliko manjše v starostni skupini 61-90 dni (8, 26). Zato novi protokoli predlagajo nekoliko spremenjen pristop v okviru starostne skupine od 1 do 3 mesecev (8, 27). Obravnava se torej začne z anamnezo, kliničnim pregledom ter meritvijo vitalnih funkcij. V našem okolju se praviloma takšna obravnava začne na primarni ravni. Predpostavlja se pri tem, da razen vročine druga pomembna odstopanja ali znaki in simptomi bolezni, ki bi bili značilni za določeno bolezen, niso bili prisotni. Pred seboj imamo torej, razen vročine, neprizadetega otroka.

Nadalje moramo oceniti prisotnost oz. odsotnost pridruženih dejavnikov povečanega tveganja za invazivne bakterijske okužbe, saj le-ti vplivajo na nadaljnjo obravnavo. Dejavniki, ki povečajo tveganje za invazivno bakterijsko okužbo, so: nedonošenost in prisotne prirojene ali kronične bolezni ter tudi socialni dejavniki (prevelika oddaljenost od zdravniške službe, nemožnosti prevoza k zdravniku, nezanesljivost oz. neznanje staršev, da bi ustrezno opazovali otroka, ...) (9, 27). V starostni skupini 29-60 dni se kot dodatna dejavnika tveganja smatrata še $T \geq 38,5^{\circ}\text{C}$, če ni možnosti za odvzem krvi za prokalcitonin (PCT) in antibiotično zdravljenje v zadnjih treh dneh pred pregledom (27). V primeru prisotnosti dejavnikov za povečano tveganje za invazivno bakterijsko okužbo, takšnega otroka napotimo na nadaljnjo obravnavo v bolnišnico. V nasprotnem primeru nadaljujemo obravnavo, ki vključuje laboratorijske preiskave krvi, in sicer t. i. kompletna krvna slika z diferencialno krvno sliko (KKS+D), C-reaktivni protein (CRP), če imamo možnost za PCT, in preiskave urina (8, 9, 27). Mnenja, ali naj opravimo laboratorijske preiskave krvi pri vseh otrocih iz te skupine, so deljena. Nekateri jih priporočajo samo v starostni skupini 29-60 dni, drugi pa pri vseh otrocih v starosti od 1 do 3 mesecev. Glede na podatke, da imajo dojenčki stari od 1 do 3 mesecev v 8-12 % resno bakterijsko okužbo in med njimi 1-2 % invazivno bakterijsko okužbo, se zdi odvzem laboratorijskih preiskav vseeno priporočljiv (9, 10, 17, 28). Glede odvzema urina sicer ni nejasnosti in ga priporočajo vsi pri vseh otrocih v tej starostni skupini. Obstajajo pa razlike v mnenju glede hkratnega odvzema urinokulture. Nekateri urinokulturo priporočajo samo v primerih patološkega izvida nativnega urina, nekateri pa ne glede na izvid le-tega (8, 9, 21, 27, 29). Je pa res, da je možnost okužbe sečil v starosti pod 3 mesece pri otrocih z normalnim izvidom urina vendarle 6-10 odstotna (30, 31). Iz tega sledi, da lahko, če se ne odločimo za urinokulturo, lahko spregledamo

pomemben delež otrok s prirojenimi nepravilnostmi sečil in s tem povezanimi kasnejšimi zapleti. V večini tujih člankov je mogoče redno zaslediti, da je urin, namenjen za urinokulturo, priporočljivo odvzeti s katetrizacijo ali s suprapubično punkcijo (8, 21, 27). Pri nas se odvzem urina na ta način priporoča le izjemoma. Urin za preiskave pri nas praviloma odzvamemo z urinsko vrečko, kar pa upoštevamo pri interpretiranju rezultatov (32). Po prejemu izvidov teh preiskav nadaljujemo z obravnavo glede na rezultate.

V primeru nizkih kazalnikov vnetja in normalnega izvida urina lahko takšne otroke zdravimo ambulantno. V domače okolje jih odpustimo brez antibiotične terapije. Potrebno pa jih je ponovno pregledati v roku 24 ur, saj se začetno stanje lahko spremeni. Staršem je potrebno dati jasna navodila za spremljanje stanja otroka (tudi ponoči) in jim naročiti, da v primeru poslabšanja pripeljejo otroka nazaj k zdravniku še pred predvidenim dogovorjenim rokom. Vse ostale otroke pa napotimo na nadaljnjo obravnavo v bolnišnico (8, 9, 27).

Priporočila za obravnavo v bolnišnici se nato razlikujejo glede na prisotnost ali odsotnost prej omenjenih dejavnikov, ki predstavljajo povečano tveganje za invazivne bakterijske okužbe (8, 27).

V primeru prisotnih dejavnikov za povečano tveganje za invazivno bakterijsko okužbo, se v starostni skupini otrok od 29-60 dni svetuje obravnavo kot pri sepsi (8, 27). Odzame se kri za KKS+D, CRP, PCT, krvni sladkor (KS), odvzame urin, opravi se lumbalna punkcija in preiskava možganske tekočine (število in vrsta levkocitov, koncentracija beljakovin in glukoze). Opravijo se bakteriološke preiskave krvi, urina in možganske tekočine. Odvzem blata za bakteriološke preiskave opravimo samo, če je prisotna driska oz. sluz ali kri na blatu. Rentgensko slikanje prsnih organov (RTG p/c) opravimo ob sumu na pljučnico (8, 9, 27). V starostni skupini otrok od 61 - 90 dni prav tako opravimo laboratorijske preiskave krvi (KKS+D, CRP, PCT) in urina ter bakteriološke preiskave krvi in urina (27). Kadar izvid urina kaže na okužbo sečil, lahko odstopimo od lumbalne punkcije, sicer pa ne. Od lumbalne punkcije lahko odstopimo tudi v starostni skupini od 29-60 dni, kolikor so otroci brez dodatnih dejavnikov tveganja za invazivno bakterijsko okužbo in izvid urina kaže na okužbo sečil. Tveganje za pojav bakterijskega meningitisa ob okužbi sečil je namreč nizko. Kolikor pa lumbalno punkcijo vseeno želimo opraviti, se svetuje posvet s starši o pomenu punkcije (predstaviti jim je potrebno vse prednosti in slabosti) (8, 27, 33-35). Uvedba empiričnega antibiotičnega zdravljenja je odvisna od rezultatov opravljenih preiskav in je usmerjena na najpogostejše bakterijske povzročitelje v tej starostni skupini. V primeru okužbe brez žarišča uvedemo intravensko antibiotično zdravljenje (glej tabelo) (36).

- ***Obravnavo otroka v starosti od 91 dni do 36 mesecev***

V starostni skupini otrok od 91 dni do 36 mesecev je meja izmerjene telesne temperature, pri kateri se išče prikrita okužba, postavljena na $T \geq 39^{\circ}\text{C}$ (9, 37-39). Seveda ima lahko otrok resno okužbo tudi pod to stopnjo vročine, zato je višino izmerjene telesne temperature vedno potrebno oceniti v celotnem kliničnem kontekstu obravnave otroka, kot smo poudarjali že doslej.

V tej starostni skupini smo pri iskanju prikrite bakterijske okužbe usmerjeni predvsem na okužbo sečil, bakteriemijo in pljučnico (7, 39). Okužba sečil je tudi v tej starostni skupini

najpogostejša prikrita bakterijska okužba (40, 41). Tveganje za okužbo sečil je odvisno od spola, starosti in stanja obrezanosti pri fantkih. Okužba sečil je pogostejša pri nižji starosti, deklicah in neobrezanih fantkih (39). Kar zadeva stopnjo tveganja prikrita bakteriemije, je-le ta odvisna od stanja precepljenosti. O popolni precepljenosti govorimo, ko je otrok prejel 3 odmerke konjugiranega cepiva proti pnevmokoku (proti 7 ali proti 13 serotipom) in najmanj 2 ali 3 odmerke cepiva proti Hib, odvisno od formulacije cepiva (36, 39). Pri teh otrocih znaša tveganje za prikrito bakteriemijo < 1 % (10, 39). Slednje je tudi glavni razlog oblikovanja manj agresivnih pristopov k obravnavi in zdravljenju polno cepljenih otrok v tej starostni skupini. Še vedno pa to ne velja za nepopolno cepljene ali necepljene otroke (36, 39).

Pri nepopolno cepljenih in necepljenih otrocih se priporočena odvzem krvi za vnetne kazalnike (KKS+D, CRP, PCT) in odvzem urina. Odvzem urina za urinokulturo nekateri priporočajo pri vseh otrocih, nekateri pa le v primeru patološkega izvida urina (9, 10, 39). V primeru normalnih ravni vnetnih kazalnikov in normalnega izvida urina se vodi otrok ambulantno brez antibiotičnega zdravljenja. Prav tako spremljamo otroka ambulantno, če ima vnetne kazalnike nizke in patološki izvid urina. Toda v tem primeru uvedemo peroralno antibiotično zdravljenje po smernicah za okužbe sečil. Pred uvedbo antibiotične terapije je obvezen odvzem urina za urinokulturo, če tega še nismo odredili. V primeru ambulantnega vodenja otroka, je potrebno staršem podati natančna navodila za spremljanje otroka doma in ga naročiti na kontrolni pregled (39). Odvzem krvi za hemokulturo pa se priporoča pri povišanih vnetnih kazalnikih. RTG p/c opravimo v primeru levkocitoze, čeprav kliničen pregled ni neznačilen za pljučnico. Znana je namreč močna povezava med levkocitozo in bakterijsko pljučnico (42, 43). V primeru, da z RTG p/c dokažemo pljučnico, ki govori v prid bakterijski etiologiji, jo zdravimo po smernicah za bakterijske pljučnice. V primeru patološkega izvida preiskave urina in po odvzemu urinokulture otroku uvedemo empirično antibiotično zdravljenje za okužbe sečil. V primeru, da gre za povišane vnetne kazalnike, normalni izvid RTG p/c in normalni izvid, pa odvezamo kri za hemokulturo. Necepljenim uvedemo amoksiklav s klavulansko kislino ali cefuroksim, cepljenim proti Hib pa uvedemo penicilin intravensko (glej tabelo). Po kliničnem izboljšanju zdravljenje nadaljujemo z antibiotikom oralno (9, 10, 39). V primeru pozitivne hemokulture se pri večini povzročiteljev svetuje opraviti lumbalno punkcijo, izjemi sta le *E. coli* in *S. aureus*. Če je v hemokulturi prisoten *S. pneumoniae*, je obravnava in s tem potreba po lumbalni punkciji, odvisna od stanja febrilnosti. Če vročina in pozitivna hemokultura vztrajata, se lumbalna punkcija svetuje, sicer ni nujno potrebna (39). Glede na izvid lumbalne punkcije se nato antibiotično zdravljenje po potrebi ustrezno prilagodi. Če gre za meningitis, se zdravi po smernicah za bakterijski meningitis.

Pri obravnavi popolno cepljenih otrok (proti Hib in proti pnevmokoku) v tuji literaturi zasledimo, kot smo že omenili, da novi pristopi k obravnavi priporočajo manjšo agresivnost. Zaradi nizke stopnje prikrita bakteriemije ne priporočajo več odvzema krvi za laboratorijske preiskave, temveč samo odvzem urina in urinokulturo pri naslednjih skupinah otrok: pri deklicah, ki so mlajše od 24 mesecev, pri neobrezanih fantkih, mlajših od 12 mesecev, obrezanih fantkih, starih manj kot 6 mesecev, otrocih z že prebolelo okužbo sečil, s prirojenimi nepravilnostmi sečil ali s povišano telesno temperaturo prisotno, več kot 48 ur, in seveda pri vseh s simptomi, ki so sumljivi za okužbo sečil (39). Pri večjih otrocih, ki so že sposobni hotnega uriniranja, po natančnem očiščenju zunanjega spolovila prestrežemo srednji curek seča, začetnega pa zavržemo. Za prestrezanje seča pri dojenčkih in majhnih otrocih pa v Sloveniji

največkrat uporabljamo le urinsko vrečko. Invazivnih metod odvzema seča se poslužujemo le izjemoma (32). Če izvid urina kaže na okužbo sečil, uvedemo ustrezno empirično antibiotično zdravljenje.

V našem okolju zaenkrat ločimo samo cepljene otroke proti Hib od necepljenih glede izbire antibiotičnega zdravljenja (glej tabela). Cepljenje proti pnevmokoku še ne pomeni drugačnega načina obravnave. Poleg urina odvezamemo tudi kri za laboratorijske preiskave in nadaljujemo stopenjski pristop, že prej predstavljen za zdravljenje nepopolno cepljenih oz. necepljenih otrok.

Tabela: Priporočeni antibiotiki za intravensko zdravljenje otrok z akutno vročino brez žariščnih simptomov in znakov bolezni (36).

Starost	Najpogostejši povzročitelj	Antibiotik in dnevni odmerek mg/kg/dan razdeljeno na število odmerkov
starost > 1- 3 mesece	<i>E.coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S.agalactiae</i> , <i>N.meningitidis</i> , <i>H.influenzae</i>	ampicilin 200 mg/kg:4 + gentamicin 5-7,5 mg/kg:1 ali + cefotaksim 150 mg/kg:3
starost > 3 mesece; necepljen s cepivom Hib	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae tip B</i> , <i>N. meningitidis</i>	amoksi/klav 100/20 mg/kg:4 ali cefuroksim 200 mg/kg:3
starost > 3 mesece cepljen s cepivom Hib (vsaj 3-krat)	<i>S.pneumoniae</i>	penicilin 200.000 mg/kg:4

ZAKLJUČEK

Obravnava otroka z vročino brez žarišča zahteva celovit pristop. Vključuje skrbno oceno otrokovega stanja ob kliničnem pregledu in oceni anamneze, kar je podlaga za oceno o izbiri nadaljnjih korakov obravnave. Ne glede na priporočila, ki nam služijo kot osnovna usmeritev, mora biti obravnava individualna, ob zavedanju stopnje tveganja za pojav posameznih okužb v določeni starostni skupini. Kadar ambulantno obravnavamo takšnega otroka, je izrednega pomena dobro in jasno komuniciranje s starši, saj tovrstni otrok potrebuje natančno spremljanje, v primeru spremembe zdravstvenega stanja pa takoj ponovni pregled pri zdravniku.

LITERATURA

1. Piller S, Herzog D. The burden of visits for fever at a paediatric emergency room: a retrospective study on patients presenting at the cantons hospital of Fribourg, a peripheral public hospital of Switzerland. *Pediatric Health Med Ther.* 2019;10:147–152. doi: 10.2147/PHMT.S219759.
2. Bereznicki BJ, Tucker MG, Beggs SA, Zosky GR, Bereznicki LR. Emergency department presentations of febrile children to an Australian public hospital. *J Paediatr Child Health.* 2018;54:1308–1313. doi: 10.1111/jpc.14071.
3. Sands R, Shanmugavadivel D, Stephenson T, Wood D. Medical problems presenting to paediatric emergency departments: 10 years on. *Emerg Med J.* 2012;29:379–382. doi: 10.1136/emj.2010.106229.
4. Krauss BS, Harakal T, Fleisher GR. The spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 1991; 7: 67-71
5. Nelson DS, Walsh K, Fleisher GR. Spectrum and frequency of pediatric illness presenting to a general community hospital emergency department. *Pediatrics.* 1992; 90: 5-10.
6. Sanne G, Wietske Keuning M, Pajkrt D, Berend Plotz F. Fever without a source in children: international comparison of guidelines. *World Journal of Pediatrics (2023)* 19:120-128.
7. Baraff LJ, Management of Fever Without Source in Infants and Children. *Annals of emergency medicine* 2000; 36:6, 602-614
8. Pantell RH, Roberts KB, Adams WG. Clinical Practice Guideline: Evaluation and Management of Well-Appearing Febrile Infants 8 to 60 Days Old. *Pediatrics* 2021; 148(2): e2021052228.
9. Arnež M, Rožič M, Bizjak M, Dolenc, B. Akutna vročina pri otroku brez žariščnih simptomov in znakov bolezni. Infektološki simpozij 2019. Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2019, 104-110.
10. Arnež M, Nujna stanja v otroški infektologiji, ki potrebujejo zdravljenje z antibiotiki. *Slovenska Pediatrija* 2012; 19: 4-25.
11. Sur DK, Bukont EL, DO, University of California, Los Angeles, California. Evaluating fever of unidentifiable source in young children. *Am Fam Physician* 2007; 75: 185-11. 15.
12. Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KL. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics* 2000; 106: 505-11. 16.
13. Jhaveri R, Byington C, Klein JO, Shapiro ED. Management of the non-toxic-appearing acutely febrile child: a 21st century approach. *J Pediatrics* 2011; 159: 181-5. 17.
14. Waddle E, Jhaveri R. Outcome of febrile children without localising signs after pneumococcal conjugate vaccine. *Arch Dis Child* 2009; 94: 144-7.
15. Finkelstein JA, Christiansen CL, Platt R. Fever in pediatric primary care: occurrence, management, and outcomes. *Pediatrics* 2000; 105:260.
16. Greenses DS, Harper MB. Low risk of bacteremia in febrile children with recognizable viral syndromes. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:258
17. Barbi E, Marzuillo P, Neri E, Naviglio S, Krauss BS. Fever in children: pearls and pitfalls. *Children* 2017 Sep 1; 4 (9). Pii: E81. Doi:10.3390/children4090081.

18. Rosenfeld-Yehoshua N, Barkan S, Abu-Kishk I, et al. Hyperpyrexia and high fever as a predictor for serious bacterial infection (SBI) in children-a systematic review. *Eur J Pediatr* 2018; 177:337.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. CG160. Manchester: NICE:2013. Dostopno na <http://guidance.nice.org.uk/CG160>.
20. Mintegi S, Gomez B, Carro A, Diaz H, Benito J. Invasive bacterial infections in young afebrile infants with a history of fever. *Arch Dis Child* 2018; 103: 665–9.
21. Hamilton J. F, Evans S. G. Management of Fever in Infants and Young Children. *American Family Physician*, Volume 101, Number 12, June 15 2020; 721-729.
22. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B, et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*. 2010;95(12):968-973.
23. Lacour AG, Zamora SA, Gervais A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(7):654-656.
24. Markic J, Kovacevic T, Krzelj V, et al. Lab-score is a valuable predictor of serious bacterial infection in infants admitted to hospital. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(23–24):942-947.
25. Cioffredi LA, Jhaveri R. Evaluation and management of febrile children: a review. *JAMA Pediatr*. 2016;170(8):794-800.
26. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA* 2004; 291:1203.
27. Hannah F Smitherman, MD, Charles G Macias, MD, MPH. The febrile infant (29 to 90 days of age): Outpatient evaluation. (citirano 10.012024). Dostopno na <https://www.uptodate.com/contents/the-febrile-infant-29-to-90-days-of-age-outpatient-evaluation>
28. Woll C, Neuman MI, Aronson PL. Management of the febrile young infant: update for the 21st Century. *Pediatr Emerg Care* 2017; 33: 748–53.
29. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Reaffirmation of APP clinical practice guideline:the diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infant and young children 2-24 months of age. *Pediatrics*: 2016;138(6):e20163026
30. Tzimenatos L, Mahajan P, Dayan PS, et al. Accuracy of the Urinalysis for Urinary Tract Infections in Febrile Infants 60 Days and Younger. *Pediatrics* 2018; 141.
31. Schroeder AR, Chang PW, Shen MW, et al. Diagnostic accuracy of the urinalysis for urinary tract infection in infants <3 months of age. *Pediatrics* 2015; 135:965.
32. Vujović A, Kersnik Levart T. Pravilno diagnosticiranje akutne okužbe sečil pri otrocih. *Slovenska pediatrija* 2023; 30(4); 164- 168.
33. Mahajan P, VanBuren JM, Tzimenatos L, et al. Serious Bacterial Infections in Young Febrile Infants With Positive Urinalysis Results. *Pediatrics* 2022; 150.
34. Wang ME, Biondi EA, McCulloh RJ, et al. Testing for Meningitis in Febrile Well-Appearing Young Infants With a Positive Urinalysis. *Pediatrics* 2019; 144.
35. Nugent J, Childers M, Singh-Miller N, et al. Risk of Meningitis in Infants Aged 29 to 90 Days with Urinary Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr* 2019; 212:102.
36. Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah, dopolnjena izdaja. Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013; p. 105-13.

37. Ishimine P. Fever without source in children 0 to 36 months of age. *Pediatr Clin North Am.* 2006 Apr;53(2):167-94. doi: 10.1016/j.pcl.2005.09.012. PMID: 16574521.
38. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med* 1993; 22:1198.
39. Coburn HA. Fever without a source in children 3 to 36 months of age: Evaluation and management. (citirano 14. 01. 2024). Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/fever-without-a-source-in-children-3-to-36-months-of-age-evaluation-and-management>
40. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998; 102:e16.
41. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993; 123:17.
42. Brauner M, Goldman M, Kozer E. Extreme leucocytosis and the risk of serious bacterial infections in febrile children. *Arch Dis Child* 2010; 95:209.
43. Rutman MS, Bachur R, Harper MB. Radiographic pneumonia in young, highly febrile children with leukocytosis before and after universal conjugate pneumococcal vaccination. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25:1.

Kdaj moramo pri otroku pomisliti na sindrom toksičnega šoka?

When to think about toxic shock syndrome in a child?

Neža Repar, dr. med.,¹ dr. Minca Mramor, dr. med.¹

¹Otroški oddelek, Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

Izvleček

Sindrom toksičnega šoka (STŠ) je življenje ogrožajoče stanje, ki ga povzročajo toksini nekaterih sevov bakterij *Staphylococcus aureus* in *Streptococcus pyogenes*. Kaže se z vročino, izpuščajem in večorgansko prizadetostjo, ki lahko vključuje gastrointestinalne sindrome, mialgijo, konjunktivitis oz. prizadetost drugih sluzničnih membran in patološke vrednosti laboratorijskih preiskav krvi. V začetni fazi so znaki sindroma toksičnega šoka nespecifični, saj bolezen posnema druga pogostejša bolezenska stanja. Ker gre za hitro ali celo fulminantno potekajočo bolezen, je hitra prepoznavna stanja z ustreznim pričetkom zdravljenja še toliko pomembnejša. Zdravljenje vključuje nadomeščanje tekočin in antibiotično terapijo, v nekaterih primerih je potrebna kirurška oskrba nekrotičnega tkiva ali odstranitev tujkov, ki so lahko vir okužbe. Bolniki zaradi šokovnega stanja in hitrega napredovanja bolezni z večorgansko odpovedjo praviloma potrebujejo sprejem v enoto intenzivne nege in terapije.

Ključne besede: stafilokokni sindrom toksičnega šoka, streptokokni sindrom toksičnega šoka, kritično bolan otrok.

Toxic shock syndrome is a life-threatening multisystem disease caused by strains of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* that produce toxins. It is an acute-onset illness characterised by fever, chills, rash, and multisystem involvement manifested by gastrointestinal symptoms, myalgia, conjunctivitis and hyperaemia of other mucous membranes, and abnormal results of blood tests. In the early phase the clinical signs are non-specific and TSS can be mistaken for other more common illnesses. Since the progression of the diseases is rapid, early recognition and the institution of treatment with fluids and antibiotics is of vital importance. Surgical removal of foreign bodies or necrotic tissue may be required, as they can be the source of infection. Early admission to the intensive care unit is important in children with shock and rapidly progressive disease with multiorgan dysfunction.

Key words: Staphylococcal toxic shock syndrome, Streptococcal toxic shock syndrome, critically ill child

Uvod

Sindrom toksičnega šoka (STŠ) je hitro potekajoče in življenje ogrožajoče stanje, ki ga povzročajo toksini nekaterih sevov bakterij *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) in *Streptococcus pyogenes*. Tipična klinična slika vključuje vročino, izpuščaj oz. difuzno rdečico, prizadetost srčno-žilnega in več drugih organskih sistemov. Hitro lahko napreduje v šok, ki se lahko pokaže s pojavom hipotenzije. Postavitev diagnoze je klinična (1, 2).

Glede na povzročitelja delimo STŠ na stafilokokni in streptokokni (3,4). Ob klinični sliki postavimo delovno diagnozo sindroma toksični šok, ki jo poskusimo dokončno opredeliti z odvzemom ustreznih kužnin in opredelitvijo povzročitelja, kar pa vedno ni mogoče.

Etiologija, patofiziologija in epidemiologija

Vzrok za STŠ so v večji meri kot sami mikroorganizmi pravzaprav toksini, ki jih sproščajo toksine izločajoče bakterije *S. aureus* ali streptokoki. Ti toksini delujejo kot superantigeni, ki limfocite T aktivirajo neselektivno namesto preko normalnega antigenskega predstavitvenega mehanizma. Tako pride do masivnega aktiviranja limfocitov T, kar sproži močan citokinski odgovor in vnetje. Le-to se kaže z vročino, izpuščajem, hipotenzijo in odpovedjo organov zaradi povečane kapilarne prepustnosti (1,5).

Stafilokokni STŠ povzročajo sevi bakterije *S. aureus*, ki izločajo eksotoksin, imenovan toksin sindroma toksičnega šoka (*angl.* toxic shock syndrome toxin 1, TSST-1), enterotoksin B ali enterotoksin C. TSST-1 je vzrok za STŠ pri 75 % bolnikov, enterotoksin B pri 23 % in enterotoksin C pri 3 % bolnikov (3). Streptokokni STŠ povzročajo eksotoksini, ki jih izločajo invazivni tipi betahemolitičnega streptokoka skupine A. Najpomembnejša sta streptokokni pirogeni eksotoksin A in B (SPEA in SPEB). SPEA in SPEB sprožita kaskado vnetnih citokinov, kot so TNF-alfa, IL-2 in IL-6, kar vodi v večorgansko poškodbo in šok (1).

Stafilokokni STŠ je bil v preteklosti najpogosteje povezan z uporabo visoko vpojnih tamponov med menstruacijo. V zadnjih letih pa sta tako stafilokokni kot streptokokni STŠ največkrat povezana z opeklinami, okužbami mehkih tkiv, okužbami po operaciji ali zaradi tujkov, na primer po tamponadi nosu in okužbami z dializnimi katetri (5, 6).

V Združenih državah Amerike se skupna incidenca STŠ pri celotni populaciji ocenjuje s 5–10 primeri na 100.000 prebivalcev (1). V študiji, ki je zajemala pediatrično populacijo v dvoletnem obdobju v Veliki Britaniji, so ocenili, da sta bili pogostost streptokoknega STŠ in stafilokoknega STŠ primerljivi, skupno incidenco pa so ocenili na 0,38 na 100.000 otrok (7). Gaensbauer in sodelavci so ocenili, da STŠ predstavlja slabih 20 % septičnih šokov pri otrocih (4).

Klinična slika

Tako stafilokokni STŠ kot streptokokni STŠ potekata z **visoko vročino, izpuščajem in večorgansko prizadetostjo**, ki vključuje **gastrointestinalne simptome** (bruhanje, driska, slabost, bolečine v trebuhu), **mialgijo, prizadetost sluzničnih membran** (konjunktivitis, hiperemija vaginalne in orofaringealne sluznice), **prizadetost jeter ali ledvic** in **nevrološke simptome** (glavobol, somnolenca, zmedenost, agitiranost) (3, 7). Lahko je prisotna hipotenzija, ki pa je pri otrocih pozni znak šoka, zato je za postavitve diagnoze slabše povedna. (3)

Pri stafilokoknem toksičnem šoku se sprva v poteku bolezni pojavi **visoka vročina** s pridruženim **mialgijo, glavobolom, bruhanjem** ter **bolečinami v trebuhu**. Nato v nekaj urah sledi **izpuščaj v obliki difuzne rdečine po koži**, ki lahko zajame celo telo, **konjunktivitis, omotica**, lahko tudi zmedenost oziroma drugi znaki **prizadetosti centralnega živčnega sistema**. Izpuščaj je navadno makulopapulozen, lahko je prisotna zlivajoča se difuzna rdečica po trupu in udih, možne pa so tudi petehije. Značilen je nenaden potek bolezni, zbolijo pa sicer zdravi posamezniki. Prisotna je lahko rdečina na mestu vstopne rane, opekline ali okužbe. Pri STŠ, povezanim z menstruacijo, lahko ugotovljamo oteklo vaginalno sluznico in prisoten izcedek iz nožnice, otekla sta lahko tudi presredek in notranja stran stegen. (3, 5).

Streptokokni STŠ pa je najpogosteje zaplet okužbe mehkih tkiv, npr. ob sekundarni streptokokni okužbi kože ob prebolevanju noric, ob okužbi kirurških ran ali opeklin. Pri streptokoknem toksičnem šoku so zato lahko prisotni znaki okužbe mehkih tkiv, kot je npr. **celulitis, miozitis** ali **nekrotizirajoči fasciitis**, bolniki pa pogosto navajajo močno **bolečino na mestu minimalne poškodbe**, kot je npr. udarnina, topa poškodba, natrgana mišica, izliv v sklep, ki ga bolniki največkrat ne povezujejo z ostalimi težavami, vendar pa je mesto okužbe (1, 5, 9). Pojavi se lahko tudi diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) in akutni respiratorni distress sindrom (9). Redkeje je streptokokni STŠ zaplet streptokokne okužbe žrela ali pljučnice (npr. sekundarna streptokokna pljučnica ob prebolevanju gripe). Primerjava glavnih značilnosti STŠ, povzročenega s stafilokoki ali s streptokoki je prikazana v Tabeli 1 (povzeto po 1, 8).

Tabela 1: Primerjava značilnosti toksičnega šoka, povzročenga s stafilokoki in streptokoki

	Stafilokok aureus	Streptokok skupine A
Začetek	nenaden	počasnejši
Izpuščaj	pogosta generalizirana eritrodermija	občasen, podoben kot pri škrlatinki
Bruhanje/driska	pogosto	redko
Hiperesteziya	ponavadi ni prisotna	pogosta
Norice pred pojavom STŠ	redko	pogosto
Jasen izvor okužbe	občasno	pogosto
Okužba mehkih tkiv	redko	pogosto
Odziv hipotenzije na tekočinsko zdravljenje	odzivna	pogosto vztrajajoča kljub nadomeščanju tekočin
Hemokulture	po navadi negativne	pozitivne v 60 %
Smrtnost	3–5 %	30 %

Preiskave

Ob sumu na STŠ je pomembno opraviti razširjene laboratorijske preiskave krvi in urina – hemogram z diferencialno krvno sliko, CRP, elektroliti, dušični retenti, hepatogram, albumini, kreatin kinaza in koagulogram (1, 2, 8, 9). Pri kritično bolnem otroku odzamemo tudi kapilarno ali vensko kri za plinsko analizo in določitev laktata ter kri za določitev krvne skupine.

Od mikrobioloških preiskav odzamemo kri za hemokulture, brise ali vzorce tkiv iz vseh možnih okuženih mest (bris nožnice, materničnega vratu, ran) (1, 2). Kolikor je prisotno nekrotično tkivo (predvsem pri sumu na streptokokni STŠ), odzamemo tudi vzorce tkiva za mikrobiološke in histološke preiskave (1, 5).

V laboratorijskih izvidih najdemo naslednje znake, ki kažejo na okužbo in prizadetost več organov:

- levkocitozo z nevtrofilijo in pomikom v levo v diferencialni krvni sliki (v pribl. 50 %); značilna je limfopenija (3);
- značilna je trombocitopenija, prisotna v 60 %;
- povišane parametre vnetja;
- povišano vrednost kreatinina in/ali sečnine, kar kaže na prizadetost ledvic (v skoraj 70 %);

- povišane jetrne encime, hiperbilirubinemijo in hipoalbuminemijo, kar kaže na prizadetost jeter;
- najpogosteje hiponatremijo in hipokalcemijo, ki v kombinaciji s povišano vrednostjo kreatin kinaze kaže na možnost nekrotizirajočega fasciitisa ali miozitisa;
- podaljšan APTČ in podaljšan INR sta najpogostejši motnji v testih koagulacije;
- v plinski analizi je lahko prisotna metabolna acidoza;
- povišane vrednosti laktata govorijo za slabšo prekrvljenost organov;
- v laboratorijski analizi urina lahko najdemo sterilno piurijo, eritrociturijo in mioglobinurijo (1, 3, 8).

Ultrazvočna preiskava mehkih tkiv (UZ), računalniška tomografija (CT) ali magnetno resonančno slikanje (MRI) lahko pomagajo pri opredelitvi globine vnetja pri bolnikih z osteomielitisom ali nekrotizirajočim fasciitisom in znaki STŠ.

Diagnoza

Diagnoza sindroma toksičnega šoka temelji na klinični sliki v korelaciji s pripadajočimi abnormalnostmi, ki jih ugotavljamo v laboratorijskih izvidih ter na odsotnosti alternativnih diagnoz, ki bi pojasnile klinično stanje. Osamitev povzročitelja z mikrobiološkimi preiskavami za potrditev STŠ ni potrebna, a je v pomoč pri dokončni diagnozi. Iz hemokulture je *S. aureus* izoliran v približno 5 %. Kolikor je pri bolniku jasno vidno vstopno mesto okužbe (npr. rana ali okužena sluznica), pa je iz brisa *S. aureus* izoliran v 80–90 %. Če *S. aureus* uspemo izolirati, je smiselno z mikrobiološkimi metodami dokazati tudi prisotnost ev. toksina (8). Za razliko od stafilokoknega STŠ so pri streptokoknem STŠ hemokulture pozitivne v 60 % – izoliramo streptokoke skupine A. Zato je pomembno ob sumu na STŠ odvzeti vsaj 2 steklenički za hemokulturo in kužnine iz vseh klinično pomembnih mest (9).

Diagnostična merila

V Tabeli 2 so prikazana diagnostična merila, ki jih Ameriški Center za nadzor nad nalezljivimi boleznimi (*angl.* Center for disease control and prevention, CDC) navaja za stafilokokni STŠ, v Tabeli 3 pa so predstavljena merila za streptokokni STŠ. Diagnostična merila imajo številne pomanjkljivosti. Prvič, ne razlikujejo med STŠ pri otrocih in odraslih. Drugič, opisana diagnostična merila se lahko uporabljajo za potrditev diagnoze, nikakor pa niso primerna kot izključitveno orodje. Tretjič, nekatera merila se lahko pojavijo šele kasneje v poteku bolezni (npr. hipotenzija, ki je pri otroku pozni znak šoka, ali luščenje kože, ki se pojavi šele čez 1–2 tedna). Zato je izrednega pomena, da **v primeru, da postavimo močan sum na STŠ, takoj pričnemo zdravljenje, čeprav otrok (še) ne izpolnjuje navedenih meril**. Na voljo so tudi skrajšana diagnostična merila za prepoznavo STŠ pri otroku, glede na katera moramo na STŠ pomisliti pri vsakem otroku, ki ima povišano telesno temperaturo več kot 39 °C. To so: izpuščaj, pridružena driska ali bruhanje, razdražljivost otroka in limfopenija v laboratorijskih izvidih krvi. (10)

Tabela 2: Diagnostična merila, ki jih za definicijo stafilokoknega STŠ navaja CDC.

1. Vročina > 38,9 °C
2. Izpuščaj: difuzna makularna eritrodermija
3. Luščenje kože, ki se pojavi 1-2 tedna po izpuščaju (kasnejši znak)
4. Hipotenzija: Odrasli: sistolični krvni tlak < 90 mmHg; Otroci < 16 let: sistolični krvni tlak pod 5. percentilo za starost
5. Prizadetost več organskih sistemov (vsaj 3): <ul style="list-style-type: none"> - GIT: bolečine v trebuhu, bruhanje, driska; - mišice: hude bolečine v mišicah ali CK > 2-kratno normalno vrednostjo; - sluznične membrane: orofaringealna, vaginalna, konjunktivalna hiperemija; - ledvice: Sečnina in/ali kreatinin > 2-kratna normalna vrednost ali sterilna piurija; - jetra: bilirubin in transaminaze > 2-kratna normalna vrednost; - hematološka odstopanja: trombociti < 100.000/mm³; - centralni živčni sistem: kvantitativna ali kvalitativna motnja zavesti brez žariščnih nevroloških znakov ob odsotnosti vročine in hipotenzije.
Laboratorijska merila: prisotnost bakterij <i>S. aureus</i> iz odvzetih vzorcev, negativne kulture za ostale patogene, negativni serološki testi za ošpice in leptospirozo, glede na epidemiološko anamnezo tudi za mrzlico Skalnega gorovja.

Kot potrjen stafilokokni STŠ se šteje primer, ki doseže 5 kliničnih meril in laboratorijsko merilo, kot verjeten stafilokokni STŠ pa se šteje primer, ki doseže vsaj 4 od 5 kliničnih meril.

Tabela 3: Diagnostična merila za streptokokni STŠ (povzeto po 9).

<p>Izolacija streptokokov skupine A</p> <ul style="list-style-type: none"> • iz sterilnega mesta: kri, likvor, sklepna tekočina, plevralna tekočina, peritonealna tekočina, mehka tkiva; • iz nesterilnega mesta: nožnica, žrelo, koža.
<p>Hipotenzija: otroci < 16 let: sistolni krvni tlak pod 5. percentilo za starost; odrasli: sistolni krvni tlak < 90 mmHg;</p> <p>Prizadetost več organskih sistemov (2 ali več):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ledvična odpoved: kreatinin > 2-kratno normalna vrednost • Koagulopatija: trombociti < 100.000/mm³ ali diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), definirana kot podaljšan čas testov koagulacije krvi, prisotnost produktov razgradnje fibrinogena ali znižana vrednost fibrinogena. • Prizadetost jeter: ALT, AST in/ali celokupni bilirubin > 2-kratno normalno vrednostjo • Sindrom akutne dihalne stiske (<i>angl.</i> ARDS): akuten nastanek difuznih infiltratov nad pljuči ali hipoksemije brez znakov prizadetosti srca ali z znaki difuzne kaiparne prepustnosti, ki se kaže kot generalizirani edem, plevralni ali peritonealni izliv s hipoalbuminemijo. • Eritematozni makularni izpuščaj, ki se kasneje lahko lušči. • Nekroza mehkih tkiv (nekrotizirajoči fasciitis, miozitis, gangrena).

O potrjenem streptokoknem STŠ govorimo, če so izpolnjena vsa klinična merila in če izoliramo streptokok skupine A iz primarno sterilnega mesta. O verjetnem primeru pa govorimo, kadar bolnik izpolnjuje klinična merila (ob odsotnosti druge etiologije) in izoliramo streptokok skupine A iz primarno nesterilnega mesta.

Diferencialna diagnoza

Diferencialna diagnoza STŠ je široka, saj so nekateri znaki, kot so mialgija, slabost, bruhanje, vročina in izpuščaj precej nespecifični. Za razliko od običajne viroze ali gastroenteritisa pa so bolniki s sindromom toksičnega šoka običajno precej bolj prizadeti (5). Bolezni, ki jih lahko zamenjamo za STŠ:

1. sepsa,
2. meningokokcemija,
3. škrlatinka,
4. Kawasakijska bolezen,
5. ošpice,
6. leptospiroza,
7. okužba s hantavirusi,
8. adenovirusna okužba,
9. z zdravili ali okužbo povzročeni izpuščaj,
10. mrzlica Skalnega gorovja,
11. erlihioza,
12. sistemski lupus eritematodes. (1, 3)

Pomisliti moramo tudi na druge vzroke za hipovolemični šok (dehidracija, krvavitev) in na alergijsko reakcijo.

Zdravljenje

Tako stafilokokni kot streptokokni STŠ sta šokovno stanje, ki poleg antibiotičnega zdravljenja potrebuje tudi obilno nadomeščanje tekočin, po potrebi vazoaktivno podporo ter odstranitev vira okužbe. (1, 8)

Nadomeščanje tekočin in inotropi: ker gre za šokovno stanje, v prvi vrsti nadomeščamo tekočine, če je to potrebno. Priporočajo se balansirane kristaloidne tekočine, kot sta fiziološka raztopina in Ringerjev laktat (1, 13). Kolikor šokovno stanje vztraja kljub več bolusom tekočin, je potrebno razmisliti o dodatni podpori z vazopresorji in inotropi. Zaradi s STŠ povezanega razvoja večorganske prizadetosti je zgodnje premeščanje kardiorespiratorno nestabilnega otroka v enoto intenzivne terapije vitalnega pomena (13).

Odstranitev vira okužbe: potrebno je odstraniti ves obvezilni ali drug material, ki bi lahko predstavljal vir okužbe - npr. tamponada nosu, vaginalni tamponi ali drug tujek. Čimprej je potreben posvet s kirurgi za morebitno kirurško oskrbo vstopnega mesta oz. izvora okužbe. (1, 8)

Antibiotično zdravljenje pričnemo **intravensko, empirično s flukloksacilinom 200 mg/kg TT/dan v 4 odmerkih in s klindamicinom 40 mg/kg TT/dan v 3 odmerkih;** kasneje antibiotično zdravljenje lahko prilagodimo glede na izolirane povzročitelje. Betalaktamski antibiotiki delujejo baktericidno, zato zmanjšajo bakterijsko breme, ne delujejo pa na sintezo toksina. Zato se priporoča dodajanje klindamicina, saj le-ta inhibira sintezo toksina. (1,12)

Antibiotično zdravljenje po prejemu mikrobioloških izvidov:

- stafilokokni STŠ: flukloksacilin 200 mg/kg/dan v 4 odmerkih ali cefazolin 150 mg/kg/dan v 3 odmerkih ali vankomicin 40 mg/kg/dan v 4 odmerkih + klindamicin 40 mg/kg/dan v 3 odmerkih intravensko. Trajanje zdravljenja 10–14 dni (9).
- streptokokni STŠ: penicilin G 200 000 IE/kg/dan v 4 odmerkih ali cefazolin 150 ali vankomicin 40 mg/kg/dan v 4 odmerkih + klindamicin 40 mg/kg/dan v 3 odmerkih intravensko. Trajanje zdravljenja 10–14 dni (11).

Intravenski imunoglobulini (IVIG): čeprav ni randomiziranih kontroliranih študij, ki bi dokazale učinkovitost IVIG pri zdravljenju STŠ, so nekatere (predvsem observacijske) študije pokazale izboljšanje preživetja bolnikov s STŠ, ki so poleg antibiotikov prejeli IVIG (1, 13). IVIG naj bi s svojim delovanjem nevtralizirali delovanje toksinov. Večina smernic pa jih priporoča, kadar se šok ne odziva na tekočine in vazopresorje, in sicer v odmerku 2 g/kg TT v enkratnem odmerku. (14)

Zaključek

Ob hitri prepoznavi in začetku zdravljenja je napoved izida pri otrocih in mladostnikih s STŠ dobra. Ker pa je STŠ redko stanje, je nanj nujno treba vedno pomisliti pri otroku z visoko vročino, bolečinami v mišicah, izpuščajem po telesu, gastrointestinalnimi simptomi in/ali znaki hipovolemičnega šoka. Odvzem ustreznih laboratorijskih in mikrobioloških preiskav ter hitro začetno zdravljenje s tekočinami in antibiotiki je nujno, tudi če otrok (še) ne izpolnjuje diagnostičnih meril.

Viri

1. Vinod K Dhawan, MD. Pediatric Toxic Shock Syndrome Overview. In: Medscape, Steel RW (Ed). Dostop: 31.1.2024
2. Lukić M. Stafilokokni in streptokokni sindrom toksičnega šoka. In: Tomažič J., Strle F, eds. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo Ljubljana; 2017. p. 171-174
3. Ross A, Shoff HW. Toxic Shock Syndrome. [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [Citirano 21.1.2024] Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459345/>
4. Gaensbauer JT in sod. Epidemiology and Clinical Relevance of Toxic Shock Syndrome in US Children. *Pediatr Infect Dis J* 2018 Dec;37(12):1223-26. doi:10.1097/INF.0000000000002002.
5. Owen Hibberd, Costas Kanaris. Toxic shock syndrome, Don't Forget the Bubbles, 2023. Available at: <https://doi.org/10.31440/DFTB.53918>
6. Fisher, Randall G.; Boyce, Thomas G.; Correa, Armando G. *Moffet's Pediatric Infectious Diseases: A Problem-Oriented Approach*. Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2017
7. Adalat S, Dawson T, Hackett SJ, Clark JE; In association with the British Paediatric Surveillance Unit. Toxic shock syndrome surveillance in UK children. *Arch Dis Child*. 2014;99(12):1078-1082.
8. Vivian H Chu, MD, MHS. Staphylococcal toxic shock syndrome. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Dostop 21.01.2023.
9. Dennis L Stevens, MD, PhD. Invasive group A streptococcal infection and toxic shock syndrome: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Dostop 21.01.2023.
10. Cole RP, Shakespeare PG. Toxic shock syndrome in scalded children. *Burns*. 1990 Jun;16(3):221-4.
11. Čižman M., Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013
12. Dennis L Stevens, MD, PhD. Invasive group A streptococcal infection and toxic shock syndrome: Treatment and prevention. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Dostop 21.01.2023.
13. Mark Waltzman MD. Shock in children in resource-abundant settings: Initial management. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Dostop 21.01.2024
14. Kaul R, McGeer A in sod. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome--a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999 Apr. 28(4):800-7.

**PONAVLJAJOČE SE OKUŽBE PRI OTROKU -
SMISELNOST PROTIMIKROBNE ZAŠČITE IN
OSTALIH UKREPOV**

***RECURRENT INFECTIONS IN A CHILD – THE RA-
TIONALE FOR ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS AND
OTHER MEASURES***

Sibila Unuk

Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

V prispevku se bomo posvetili obravnavi otrok s ponavljajočimi se okužbami in z možnostjo preprečevati najpogostejše okužbe pri sicer zdravih otrocih s predpisovanjem protimikrobnih učinkovin in z ostalimi nefarmakološkimi ukrepi.

Ključne besede: ponavljajoče se okužbe, otrok, kemoprofilaksa, nefarmakološki ukrepi.

ABSTRACT

In this article, the management of children with recurrent infections and the possibility of preventing the most common infections in otherwise healthy children by prescribing antimicrobial agents and other non-pharmacological measures, will be discussed.

Key words: recurrent infections, child, chemoprophylaxis, non-pharmaceutical measures

UVOD

Večina otrok s ponavljajočimi se okužbami nima resnih zdravstvenih težav in bo odrasla v zdrave odrasle. Številni starši so sicer zaskrbljeni, zaradi česar z bolnim otrokom pogosto poiščejo zdravniško pomoč. Občasno jih osebni pediatri tudi usmerijo v pediatrične specialistične ambulante za nadaljnjo obravnavo. Na splošno pa so te okužbe del normalnega otroškega razvoja, saj lahko otrok v prvih šestih letih življenja preboli tudi do 8 virusnih okužb dihal na leto (1).

Okužbe se najpogosteje pojavljajo v zgodnjem obdobju, ko otroci pričnejo obiskovati vrtec, predvsem pa pozimi in spomladi. Pomembni dejavniki tveganja za pogoste okužbe so pri dojenčkih in majhnih otrocih starejši sorojenci, obiskovanje vrtca ter pasivno kajenje (2).

Otroke s ponavljajočimi se okužbami glede na njihovo splošno zdravstveno stanje razvrstimo v 4 skupine: zdravi otroci, otroci z atopijsko boleznijo, otroci z drugo kronično boleznijo (npr. cistična fibroza, gastroezofagealni refluks, kronične aspiracije idr.) in otroci z imunsko pomanjkljivostjo (3). Pri otrocih z atopijsko boleznijo je večja verjetnost za ponavljajoče se okužbe zgornjih dihal zaradi lažje adherence bakterij na vneti epitel dihal in povečane prepustnosti sluznic (4).

Ker pa so otroci na splošno pogosteje okuženi kot odrasli, je pri njih težje ločiti tiste s ponavljajočimi se okužbami, ki zaradi suma na prirojeno imunsko pomanjkljivost (PIP) potrebujejo nadaljnjo obravnavo, od tistih, pri katerih gre le za običajno pogostost okužb v otroštvu. Pri otrocih z zdravim imunskim sistemom so virusne okužbe kratkotrajne in samoomejujoče, bakterijske okužbe se hitro odzovejo na zdravljenje, otroci pa po okužbi popolnoma okreva in so med okužbami videti v bistvu zdravi. Telesni pregled in laboratorijski izvidi pri teh otrocih so namreč normalni, ko so zdravi, rast in pridobivanje na telesni teži pa nista zavrta.

Na PIP posumimo, kadar ima otrok okužbo z neobičajnim (oportunističnim) mikroorganizmom (npr. *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp.) nenavadno hudo in/ali dolgotrajno okužbo (meningokokcemija, sistemska okužba z netuberkulozno mikobakterijo, obsežne in trdovratne bradavice ali moluski, kronična virusna driska), nepričakovan zaplet (granulomatozno vnetje vranice in jeter ob boleznih mačje praske, klinična slika okužbe po cepljenju z živim cepivom) ali nenavadno pogoste okužbe (ponavljajoče se stafilokokne okužbe kože, abscesi, pljučnice) (2, 3). Večina PIP se odkrije v otroštvu. Najpogostejša klinično pomembna PIP, t.j. navadna spremenljiva imunska pomanjkljivost (*angl.* common variable immunodeficiency, CVID), pa se največkrat izrazi v drugem in tretjem desetletju življenja (5).

Prepoznavanje otrok, ki jih je na podlagi kliničnih težav treba dodatno obravnavati zaradi suma na PIP, je zahtevno in težavno. Za pomoč pri ugotavljanju PIP so razvili različna diagnostična orodja z opozorilnimi znaki, vendar je njihova učinkovitost zaradi slabe specifičnosti pač omejena (2). Kljub temu so pomembna, saj pomagajo zdravnikom pri ozaveščanju in prepoznavanju suma na PIP. V Tabeli 1 je 10 opozorilnih znakov za PIP, ki jih je oblikovala Fundacija Jeffrey Modell (6).

Tabela 1. Deset opozorilnih znakov Fundacije Jeffrey Modell za prirojeno imunsko pomanjkljivost (6).

1. <input type="checkbox"/> 4 epizode vnetja srednjega ušesa v enem letu
2. <input type="checkbox"/> 2 epizodi hudega sinusitisa v enem letu
3. <input type="checkbox"/> 2 meseca antibiotične terapije v enem letu
4. <input type="checkbox"/> 2 epizodi pljučnice v enem letu
5. nenapredovanje otroka na telesni teži in/ali v višini
6. ponavljajoči se globoki abscesi kože ali v notranjih organih
7. vztrajna kandidoza v ustih ali glivične okužbe kože
8. potreba po parenteralnem antibiotičnem zdravljenju okužb
9. <input type="checkbox"/> 2 epizodi invazivnih okužb (sepsa, meningitis) v življenju
10. obremenjujoča družinska anamneza za PIP

Ob prisotnosti 2 opozorilnih znakov je občutljivost tega diagnostičnega orodja 94 %, specifičnost pa 64 % (7).

V raziskavi, opravljene v Angliji, ki je primerjala skupino otrok s potrjeno PIP in skupino v kateri so bili ravno tako otroci s hudimi, ponavljajočimi ali nenavadnimi okužbami, vendar niso imeli PIP, je bil najmočnejši napovedni dejavnik obremenjujoča družinska anamneza (relativno tveganje 18). Ob tem je bilo nenapredovanje na rasti in pridobivanju telesne teže močan napovednik imunske pomanjkljivosti limfocitov T ter potreba po parenteralnem antibiotičnem zdravljenju močan napovednik imunske pomanjkljivosti nevtrofilcev (8).

Evropsko združenje za imunske pomanjkljivosti (*angl.* European Society for Immunodeficiencies, ESID) je l. 2006 objavilo smernice za diagnosticiranje PIP, ki so bile posodobljene v letu. 2011 (5). Smernice ESID so namenjene ozaveščanju vseh zdravnikov o PIP. Na podlagi bolničkove klinične slike usmerjajo zdravnika na enega od 3 algoritmov, ki so: ugotavljanje okvare protitelesnega imunskega odziva in komplementa, kombinirane pomanjkljivosti limfocitov T in B ter okvare fagocitoze. Tabela 2 prikazuje klinične slike, ki lahko napovedujejo PIP in možne okvare imunskega sistema. Poudariti pa je vendarle treba tudi, da lahko sicer številne od kliničnih težav, zlasti okužbe dihal in nenapredovanje otroka v rasti in telesni teži, povzročijo druga stanja in ne PIP.

Tabela 2. Bolezni, povezane s prirojeno imunsko pomanjkljivost (PIP), in možni tipi okvare imunskega sistema (5).

<i>Klinična slika</i>	<i>Okvara imunskega sistema</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ponavljajoče se okužbe zgornjih dihal ▪ ponavljajoče se okužbe z bakterijami s kapsulo ▪ angioedem 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pomanjkanja protiteles in komplementa
<ul style="list-style-type: none"> ▪ nenapredovanje na telesni teži in v rasti ▪ neobičajna okužba ali neobičajno huda okužba ▪ ponavljajoče se okužbe z glivicami, virusi in znotrajceličnimi bakterijami 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kombinirane pomanjkljivosti limfocitov B in T
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ponavljajoče se piogene okužbe. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ motnje fagocitoze
<ul style="list-style-type: none"> ▪ eponimni sindromi¹ ▪ avtoimune in kronične vnetne bolezni ▪ limfoproliferativne bolezni 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ individualna obravnava na podlagi klinične slike

¹npr. Di-Georgeov sindrom, Wiskott-Aldrichov sindrom, Chediak-Higashijev sindrom.

Obravnava otrok s PIP je kompleksna. Vanjo so vključeni pediatri, imunologi, hematologi, infektologi in mikrobiologi. Zdravljenje PIP se razvija in je učinkovitejše, če se začne zgodaj. Najtežja oblika PIP je težka kombinirana imunska pomanjkljivost (*angl.* severe combined immune deficiency, SCID), ki je nujno medicinska stanje, ker zgodnja presaditev krvotvornih matičnih celic izboljša preživetje, ostale PIP pa je mogoče zdraviti manj nujno (9). Cilj zdravljenja PIP je zmanjšati pogostost, resnost in zaplete okužb, preprečiti zaplete osnovne bolezni in popraviti imunsko pomanjkljivost, če je to možno. Ukrepi, ki izboljšajo preživetje in kakovost življenja bolnikov s PIP, so: presaditev krvotvornih matičnih celic, profilaktično predpisovanje antibiotikov, protiglivnih in protivirusnih zdravil, nadomeščanje imunoglobulinov, cepljenja, v zadnjih letih pa tudi že gensko zdravljenje (10).

Sledi oris osnov kemoprofilakse in razlogov za smiselnost preprečevanja nekaterih najpogostejših bakterijskih okužb pri zdravih otrocih s kemoprofilakso in ostalimi ukrepi. Osredinjamo pa se na preprečevanje ponavljajočega se akutnega vnetja srednjega ušesa, okužb sečil in streptokoknih tonzilitisov.

KEMOPROFILAKSA

Za preprečevanje infekcijskih bolezni uporabljamo aktivno imunizacijo (cepljenje), pasivno imunizacijo (vnos protiteles) ter kemoprofilakso (predpisovanje protimikrobnih učinkovin). Kemoprofilakso izvajamo pri osebah, ki so bile izpostavljene okužbi in/ali imajo okvarjeno obrambo pred okužbami (11). Za zaščito pred okužbami se predpisujejo antibiotiki, protivirusna in protiparazitna zdravila. Protimikrobne učinkovine, ki jih predpisujemo, se razlikujejo po številu odmerkov, ki jih sicer uporabljamo za zdravljenje iste okužbe. Kemoprofilakso razdelimo na primarno, ko želimo z njo preprečiti začetno okužbo, in sekundarno, kadar preprečujemo ponovitve ali reaktiviranje že obstoječe okužbe (12).

Kemoprofilakso pri zdravih osebah izvajamo ob velikem tveganju za hudo okužbo, in sicer:

- ob stiku z nalezljivimi boleznimi (meningokokna okužba, gnojni meningitis, povzročen s *Haemophilus influenzae*, oslovski kašelj, gripa idr.);
- pred določenimi kirurškimi posegi (kardiokirurške operacije, nevrokirurške operacije idr.);
- po živalskih ali človeških ugrizih;
- na potovanjih (malarija).

Zaradi vpliva na kakovost življenja in nevarnosti nastanka trajnih posledic kemoprofilakso uporabljamo tudi pri ponavljajočih se okužbah tako pri otrocih kot odraslih. Slovenska priporočila za kemoprofilakso bakterijskih okužb pri otrocih so izšla l. 2012, smernice za obravnavo otrok s ponavljajočimi se okužbami dihal, sečil in kože pa l. 2023 (13, 14).

Čeprav je učinkovitost kemoprofilakse pri nekaterih infekcijskih boleznih dokazana, to ne velja za mnoge okužbe, pri katerih pa se kljub temu izvaja. Ker je zaradi selekcijskega pritiska antibiotikov razvoj odpornih sevov bakterij pospešen, je potreben temeljit premislek glede predpisa kemoprofilakse, zlasti pri stanjih, kjer je potrebna dolgotrajna uporaba, kot je npr. preprečevanje ponavljajočega se vnetja srednjega ušesa in okužb sečil (15). Pri otrocih, zdravljenih zaradi akutnega vnetja srednjega ušesa, pride do selekcije odpornih pnevmokokov že 4 dni po pričetku antibiotičnega zdravljenja (16). Prav tako je korist kemoprofilakse omejena, če so v skupnosti zelo razširjeni mikroorganizmi, odporni na antibiotike, ki se uporabljajo za kemoprofilakso.

Zdravnik, ki predpiše kemoprofilakso, mora tehtati med koristjo profilaktične uporabe antibiotikov in tveganjem za pojav odpornosti bakterij, možne neželene učinke zdravljenja in upoštevati tudi možnost (ne)sodelovanja staršev, tj. preveriti njihovo complianco.

PONAVLJAJOČE SE AKUTNE OKUŽBE SREDNJEGA UŠESA

Akutno vnetje srednjega ušesa (AVSU) je najpogostejša bakterijska okužba in najpogostejša bolezen ušes v otroštvu, ki prizadene 75 % otrok do 5. leta starosti (17). Incidenca AVSU je najvišja v starosti 6–18 mesecev. Bolezen ima sezonski vzorec pojavljanja, in sicer kot virusne okužbe zgornjih dihalnih poti, ki se pogosto pojavijo pred ali hkrati z AVSU (18).

Streptococcus pneumoniae in *Haemophilus influenzae* (zlasti sevi, ki jih ni mogoče tipizirati) sta odgovorna za 80 % bakterijskih AVSU. AVSU je med glavnimi razlogi za predpisovanje antibiotikov v pediatričnih ambulantah. Številne države priporočajo pristop "počakaj in opazuj", saj so ugotovili, da se lahko v večini primerov varno uporablja simptomatsko zdravljenje brez predpisa antibiotika (19).

Podatki iz Anglije govorijo, da je pri 15 % otrok z AVSU bobnič perforiran (20). Hude okužbe, kot je mastoiditis, pa so redke. Incidenca mastoiditisa ob AVSU, zdravljenim z antibiotikom, je 1,8/10.000 epizod, kolikor pa antibiotik ni predpisan, je 3,8/10.000 epizod. Ocenili so, da je treba 4.831-krat zdraviti AVSU zato, da bi pri enem otroku preprečili mastoiditis (21).

Pri 6 % otrok se AVSU ponavlja (22). O ponavljajočem se AVSU govorimo, ko ima otrok vsaj 3 epizode v 6 mesecih ali vsaj 4 epizode v 12 mesecih, od tega vsaj 1 v zadnjih 6 mesecih (23). Dejavniki tveganja za ponovitev AVSU so: starost ob prvi epizodi (večje tveganje za ponovitve ob prvi epizodi pred 6 mesecem starosti), moški spol, anamneza ponavljajočih se AVSU v družini, odsotnost dojenja, neuspeh primarnega antibiotičnega zdravljenja, obojestransko vnetje, pasivno kajenje, obiskovanje vrca, zimski letni čas (24).

Zaradi ponavljajočih se AVSU ima otrok slabšo kakovost življenja, za trajno posledico pa lahko okvaro sluha, težave z ravnotežjem, razvojem govora, komunikacijo in socializacijo.

Ukrepi za preprečevanje AVSU so izobraževanje staršev o pomenu dojenja, izogibanje pasivnemu kajenju, kasnejše vključevanje otroka v vrtec in vsakoletno spodbujanje cepljenja proti gripi in cepljenja proti pnevmokoknim okužbam s konjugiranim pnevmokoknim cepivom. V ZDA se je po uvedbi cepljenja s 13-valentnim konjugiranim pnevmokoknim cepivom pojavnost ponavljajočih se AVSU pri otrocih, ki so mlajši od 6 let, znižala s 17 % v letu 2001 na 11 % v letu 2011 (25).

Obravnava otrok s ponavljajočim se AVSU se med različnimi centri razlikuje. Na voljo je kemoprofilaksa, vstavev timpanalnih cevč, odstranitev žrelnice ali pozorno spremljanje tako, da se predpiše antibiotik ob epizodi AVSU (26-28). Odločitev o vrsti obravnave otroka s ponavljajočimi se AVSU je odvisna od več dejavnikov. Ob odločitvi za predpis kemoprofilakse je treba pretehtati, ali korist odtehta tveganje za razvoj odpornosti bakterij proti antibiotikom in pa nevarnost stranskih učinkov predpisane terapije. L. 2013 so v ZDA izšla priporočila Ameriške akademije pediatrov in Ameriške akademije družinskih zdravnikov, ki so odsvetovala predpisovanje antibiotikov za profilakso pri ponavljajočem se AVSU in kot možnost zdravljenja ponuja vstavev timpanalnih cevč (29). L. 2022 pa je Ameriška akademija za otorinolaringologijo pri ponavljajočih se AVSU priporočala vstavev cevč le pri otrocih, ki imajo v srednjem ušesu prisoten izliv (30).

Pri zdravih otrocih, starejših od 2 let, je manj agresivno zdravljenje upravičeno. V tem primeru gre za spremljanje in zdravljenje akutnih epizod, saj se pojavnost AVSU po drugem letu življenja zmanjša. S pristopom aktivnega spremljanja se izognemo anesteziji in morebitnim zapletom ob vstavitvi timpanalnih cevč ter možnim stranskim učinkom antibiotičnega zdravljenja ob predpisu kemoprofilakse (kolonizacija nosno-žrelnega prostora z odpornimi bakterijami, z antibiotiki povezana driska, preobčutljivostne reakcije). Na odločitev glede ukrepov vpliva tudi letni čas (v poznih pomladanskih mesecih in poleti je pričakovati manj epizod), način dnevnega varstva otroka (obiskovanje manjše skupine ima manjše tveganje za prenos virusnih okužb dihal) in prisotnost bolezenskih stanj (razcepljeno nebo, Downov sindrom, pomanjkanje imunoglobulinov, primarna ciliarna diskinezija).

O predpisu kemoprofilakse razmislimo, če ima otrok ponavljajoče se AVSU in je mlajši od 2 let, je imel prvo epizodo pred 6 mesecem starosti, obiskuje vrtec, ima obremenjujočo družinsko anamnezo, ima ponavljajoče se spontane perforacije bobniča, ima anatomsko, genetsko ali imunološko predispozicijo za ponavljajoče se AVSU, je imel več težkih epizod AVSU (hude bolečine v ušesu, trajanje ušesne bolečinea > 48 ur, telesna temperatura > 39 °C), ima znake za izgubo sluha in/ali govorni zaostanek (22). Antibiotik izbire je amoksicilin v odmerku 20 mg/kg telesne teže 1-krat na dan (14).

Višji odmerek amoksicilina (40 mg/kg tel. teže) se predpiše, če je v lokalnem okolju visoka prevalenca povzročitelja *S. pneumoniae*, ki je občutljiv na penicilin ob povečani izpostavljenosti antibiotiku (22). V Sloveniji je bil opravljen pregled občutljivosti *S. pneumoniae* v izolatih dihal za l. 2003. Ugotovljeno je bilo, da je 16,6 % izolatov vmesno odpornih oz. občutljivih na penicilin ob povečani izpostavljenosti antibiotiku in 0,5 % izolatov odpornih na penicilin (31).

S kemoprofilakso zmanjšamo pojavljanje AVSU za 20–50 % (22). Predpišemo jo v času virusnih okužb dihal (od jeseni do pomladi) za največ 6 mesecev. Otroka v tem času redno spremljamo zaradi ocene učinkovitosti predpisanega zdravljenja. Z ukinitvijo kemoprofilakse zaščita preneha.

Miringotomije z vstavitvijo bobničnih cevk se poslužimo, ko ima otrok epizode AVSU kljub kemoprofilaksi ali ima znano preobčutljivost na betalaktamske antibiotike, zaradi česar jih ne moremo predpisati. Odstranitev žrelnice (adenoidektomija) prispeva k zmanjšanju epizod AVSU pri otrocih, ki imajo kljub že vstavljenim timpanalnim cevkam ponavljajoča se AVSU in zaradi povečane žrelnice znake obstrukcije v nosno-žrelnem prostoru, sicer pa se kot rutinski poseg pri otrocih s ponavljajočimi se AVSU ne priporoča. Učinkovitost adenoidektomije je bila največja pri otrocih, mlajših od 2 let. Ti so v prvem letu po posegu imeli ponovitev AVSU v 16 %, otroci brez adenoidektomije pa v 27 % (28).

PONAVLJAJOČE SE OKUŽBE SEČIL

Okužbe sečil so za okužbami dihal najpogostejše bakterijske okužbe v otroškem obdobju, pojavnost se razlikuje glede na starost in spol. Prizadenejo 8 % deklic in 2 % dečkov do 6. leta starosti, v dojenčkovem obdobju so pogostejše pri dečkih. Najpogosteje se pojavljajo v 1. letu starosti in nato v starosti 2-4 let, ko se otroci odvajajo od plenic (32). Odvzem ustreznega vzorca urina je ključen za postavitve diagnoze okužbe sečil. Razdelimo jih v okužbe spodnjih sečil (cistitis) in okužbe zgornjih sečil (akutni pielonefritis) (33). Zaradi načina zdravljenja, potrebne diagnostične obravnave po preboleli okužbi ter napovedi izida bolezni je pomembno, da določimo mesto okužbe. Pri otroku se okužba sečil pogosto razširi na celotna sečila. Ob tem je pri dojenčkih in zelo majhnih otrocih težko ločiti mesto okužbe, zato pri njih uporabljamo splošno poimenovanje okužba sečil (34).

Okužbe sečil so najpogostejše resne bakterijske okužbe pri dojenčkih in majhnih otrocih, pojavljajo se pri 10 % otrok z vročino (35). Parenteralna antibiotična terapija se predpiše pri otrocih, mlajših od 3 mesecev zaradi povečanega tveganja za urosepso, kritično bolnih otrocih, otrocih, ki niso zmožni peroralnega zdravljenja (npr. zaradi bruhanja) in pri neuspešnem peroralnem zdravljenju (vztrajanje vročine po 72 urah ustrezne antibiotične terapije) (32).

Ultrazvok ledvic in sečnega mehurja je indiciran pri vseh otrocih ob 1. epizodi akutnega pielonefritisa, da se izključi anomalija sečil. O dodatnih slikovnih preiskavah se odločamo, če ultrazvočni izvid kaže na dilatacijo votlega sistema ledvic, dilatacijo sečevoda, ledvično hipoplazijo ali drugo patologijo. Za identifikacijo povzročitelja okužbe sečil je potreben odvzem urinokulture. Najpogostejši povzročitelj prve okužbe sečil in ponavljajočih se okužb sečil pri otrocih je *Escherichia coli* (80-90 %) (33). Ostali povzročitelji (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp.) se pojavljajo predvsem v bolnišničnem okolju.

V tretjini primerov so okužbe sečil povezane z vezikoureteralnim refluksom (VUR) in pri 10-30 % otrok se okužba sečil ponovi (36). Pri otrocih govorimo o ponavljajočih se okužbah sečil, če imajo: 2 ali več epizod akutnega pielonefritisa, 1 epizodo akutnega pielonefritisa in vsaj 1 epizodo cistitisa ali 3 ali več epizod cistitisa (37).

Ugotovljeno je bilo, da ponavljajoče se okužbe sečil pri otrocih brez strukturne ali funkcionalne ledvične anomalije običajno ne povzročijo brazgotinjenja ledvic (38). Nedavne študije so pokazale, da je večina ledvičnih brazgotin, ki so jih prej pripisovali akutnemu pielonefritisu, povezana s prirojeno ledvično displazijo, VUR visoke stopnje ali obstrukcijo sečil. Kljub temu je bilo dokazano, da lahko zamuda pri zdravljenju akutnega ponavljajočega pielonefritisa povzroči brazgotinjenje ledvic. Pri otrocih z ledvično brazgotino je nevarnost, da se v 10 % v adolescenci ali zgodnji odrasli dobi razvije arterijska hipertenzija.

Za preprečevanje okužb sečil se uporabljajo nefarmakološki in farmakološki ukrepi (kemoprofilaksa). Nefarmakološki ukrepi so izobraževanje staršev o pravilni perinealni higieni (brisanje od sprednje strani perineja proti analnemu področju, redno izpiranje perineja pri deklicah ter presredka in spolovila pri dečkih), o skrbi za redno uriniranje in redno odvajanje blata oz. ukrepov proti zaprtju (hidracija, prehrana) pri otroku. Pri neobrezanih dojenčkih moškega spola je tveganje za okužbe sečil večje, vendar se rutinsko obrezovanje ne priporoča. Pri dečkih s fiziološko fimozo pa se lahko predpiše kortikosteroidna krema za distalni del spolovila. Kortikosteroidna krema sprošča fimozo, kar izboljša higieno ter posledično ugodno vpliva na preprečevanje okužbe sečil (39). Izdelki iz brusnic se vse pogosteje priporočajo za preprečevanje okužb sečil, ker ovirajo adhezijo *E. coli* na uroepitelij. Običajni izdelki iz brusnic vključujejo brusnični sok (zelo kisel), kapsule, želatinaste izdelke in sveže brusnice. V zadnjih raziskavah je bilo ugotovljeno, da brusnični izdelki najverjetneje ugodno vplivajo tudi na preprečevanje okužb sečil pri otrocih (40,41). Težava je, da optimalni odmerek pri otrocih ni določen. Vloga probiotikov pri preprečevanju ponavljajočih se okužb sečil temelji na njihovem tekmovanju z uropatogeni za zavzemanje uroepitelijskega prostora in na preprečevanju adherence uropatogenih bakterij. Izsledki raziskav so, da ni dovolj trdnih dokazov za njihovo učinkovitost (42). Brusnice in probiotiki se sicer lahko priporočajo kot naravna profilaksa za okužbe sečil, ker so varni in brez resnih neželenih učinkov. Potrebne pa so nadaljnje študije z zanesljivo metodologijo o njihovi vlogi pri preprečevanju okužb sečil pri otrocih.

Najučinkovitejši način preprečevanja okužb sečil je kemoprofilaksa. Kemoprofilaksa okužb sečil pri otrocih ni rutinsko upravičena, saj je število potrebnih zdravljenj (16 otrok na protimikrobni profilaksi 1 leto) za preprečitev ene epizode okužbe preveliko. Ob tem je potrebno upoštevati tudi možne neželene učinke antibiotikov in tveganje za pojav protimikrobne odpornosti (33). Skupine otrok pri katerih razmislimo o predpisu kemoprofilakse so: otroci s sumom na anomalijo sečil do izvedbe mikcijskega cistouretrograma (MCUG) ali druge slikovne diagnostike sečil, otroci s ponavljajočimi se okužbami sečil (tri ali več epizod /leto) in otroci z VUR IV.-V. stopnje ali drugo pomembno anomalijo sečil (32).

Antibiotik, ki ga predpišemo za kemoprofilakso okužbe sečil mora imeti nizko vsebnost v serumu in visoko v urinu, širok spekter delovanja, najmanjši vpliv na črevesno floro, minimalne neželene učinke in čim manjši vpliv na bakterijsko odpornost. Izbor najprimernejšega zdravila za profilakso je odvisen tudi od lokalne protimikrobne občutljivosti. Za profilakso predpišemo tretjino do polovico odmerka antibiotika, ki se priporoča za zdravljenje akutne okužbe, trajanje kemoprofilakse je največ 6-12 mesecev, nato je potrebna ponovna presoja o koristi.

Antibiotika izbire sta nitrofurantoin v nizkem odmerku (2-3 mg/kg telesne teže/dan) ali trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) v odmerku 1-2 mg/kg tel. teže/dan TMP in 5-10 mg/kg tel. teže/dan SMX. Ker nitrofurantoina in TMP-SMX pri dojenčkih, mlajših od 6 tednov, ne priporočamo, lahko do otrokovega dopolnjenega 6. tedna starosti predpišemo cefalosporin 1. generacije (cefadroksil v odmerku 10 mg/kg telesne teže) ali 2. generacije (cefaklor v

odmerku 10 mg/kg telesne teže) (14,32). Če je v urinokulturi izolirana bakterija, ki je odporna na antibiotike, ki so priporočeni za kemoprofilakso, se le-ta ne predpiše, ker ni učinkovita. Okužbe sečil, ki se pojavijo kljub kemoprofilaksi, je potrebno zdraviti z drugim antibiotikom na podlagi izvida urinokulture in občutljivosti izolirane bakterije

PONAVLJAJOČI SE STREPTOKOKNI TONZILITIS

Streptococcus pyogenes je najpogostejši bakterijski povzročitelj akutnega tonzilitisa pri otrocih in odraslih, obolenje je sicer najpogosteje posledica virusne okužbe. *S. pyogenes* je odgovoren za 20-30 % akutnih tonzilitisov pri šolskih otrocih (starostna skupina 5-11 let), izjemno redko pa povzroči okužbo pri otrocih, mlajših od 3 let (43,44). Streptokokni tonzilitis se najpogosteje pojavlja v zimskim mesecih in zgodaj spomladi, inkubacija je 2-4 dni.

Okužbe, ki jih povzroča *S. pyogenes* so zelo nalezljive. Do prenosa pride s kapljicami zgornjih dihal in s stikom rok z nosnim izcedkom ali posredno preko predmetov ali površin.

S. pyogenes lahko kolonizira žrelo, v tem primeru govorimo o brezsimptomnem nosilstvu. Te osebe redko prenašajo *S. pyogenes* na bližnje stike in nimajo tveganja za nastanek akutne revmatske vročine. Brezsimptomnih nosilcev pri otroci, starejših od 5 let je 11-15 % (44).

Pri obravnavi otroka z akutnim tonzilitisom so nam za oceno verjetnosti streptokoknega tonzilitisa v pomoč klinični točkovni sistemi. Centor s sodelavci je že l. 1981 pri bolnikih, starejših od 15 let določil štiri klinične znake, ki so najbolj značilni za streptokokni tonzilitis. Kasneje so izdelali modificirana Centorjeva merila oz. McIsaacova merila, ki so prilagojena na otroško populacijo, prikazana so v tabeli 3 (45). Sistemi točkovanja omogočajo le grobo oceno verjetnosti streptokoknega tonzilitisa, tako da je potrebno okužbo potrditi tudi mikrobiološko, če imajo bolniki visok seštevek točk (Centorjeva ocena 3-4 točke; McIsaacova ocena: 4-5 točke).

Tabela 3. Klinična točkovna sistema za oceno verjetnosti streptokoknega tonzilitisa pri bolnikih z bolečinami v žrelu (45).

	Centorjeva merila	McIsaacova merila
<i>Tarčna skupina, starost</i>	<i>Bolniki, starejši od 15 let</i>	<i>Bolniki, stari 3-14 let</i>
Telesna temp. > 38 °C	1 točka	1 točka
Odsotnost kašlja	1 točka	1 točka
Povečane vratne bezgavke	1 točka	1 točka
Povečane/obložene nebnice	1 točka	1 točka
Starost	/	< 15 let: 1 točka > 45 let: minus 1 točka
Seštevek točk in verjetnost (%) za streptokokno okužbo žrela.	0 točk: 2,5 % 1 točka: 6-7 % 2 točki: 15 % 3 točke: 30-35 % 4 točke: 50-60 %	0 točk: 2,5 % 1 točka: 4-5,7 % 2 točki: 11 % 3 točke: 28 % 4-5 točk: 38-63 %

Običajen pristop za potrditev streptokoknega tonzilitisa je izvedba hitrega antigeneskega testa brisa žrela, ki ima specifičnost 95 % in občutljivost 65-90 %. Kadar ima otrok negativen hitri antigeni test, vendar ustrezne klinične znake, odvezamo kulturo brisa žrela. V vsakem primeru pa je treba, če se otrokovo stanje poslabša, v 3 dneh razmisliti o ponovni oceni (45).

Streptokokni tonzilitis je samoozdravljiv, saj bolezenski znaki izzvenijo v 4-5 dneh (45). Za hitrejše izboljšanje težav, zmanjšanje nevarnosti za gnojne zaplete (peritonziliarni absces, retrofaringealni absces) in imunološke zaplete (revmatska vročina) ter zmanjšanje nalezljivosti se

zdravi z antibiotiki. Antibiotično zdravljenje ne vpliva na pojav poststreptokoknega glomerulonefritisa.

Zdravilo izbire za zdravljenje streptokoknega tonzilitisa je penicilin V, ki ga predpišemo za 10 dni. Zaenkrat še ni identificiran sev *S. pyogenes*, ki bi bil odporen proti penicilinu (46). V primeru alergije na penicilin predpišemo makrolidni antibiotik (midekamicin, klaritromicin, azitromicin) ali klindamicin, vendar se moramo zavedati, da je *S. pyogenes* na ti dve skupini antibiotikov lahko odporen. Slovenski podatki za l. 2004 govorijo, da je bil *S. pyogenes* iz vzorcev dihal, odvzetih pri otrocih, kar v 11,1 % odporen proti makrolidom (47). Kadar ne gre za preobčutljivostno reakcijo tipa 1 na penicilin, lahko zato predpišemo tudi cefalosporin 1. generacije (npr. cefadroksil) (48). Brezsíptomnega nosilstva pa ne zdravimo.

Pri posameznih otrocih se streptokokni tonzilitis ponavlja. O ponavljajočem se streptokoknem tonzilitisu govorimo, ko ima otrok 3 ali več epizod na leto. Prevalenca ponavljajočih se epizod streptokoknega tonzilitisa je 12 %. Vzroki za ponovitve še niso natančno opredeljeni. Verjetno igra pomembno vlogo genetska predispozicija in PIP, saj poročajo, da imajo bolniki, mlajši od 12 let s ponavljajočim se streptokoknim tonzilitisom določeno (subklinično) pomanjkanje protiteles in okvarjeno delovanje limfocitov T (49, 50). Možen vzrok za ponovitev je lahko tudi slabo sodelovanje bolnika oz. otrokovih staršev ob 10-dnevnem antibiotičnem zdravljenju. Ob izboljšanju težav jemanje predčasno kar zaključijo. V takem primeru priporočamo, da se benzatin penicilin G v enkratnem odmerku vbrizga v mišico (telesna teža < 27 kg: 60.000 IE, telesna teža > 27 kg: 1,2 milijona IE).

Razprava o optimalni obravnavi in kirurških indikacijah za ponavljajoči se streptokokni tonzilitis še vedno poteka. Odločamo se za zdravljenje z antibiotiki ali za kirurško odstranitev nebnic (tonzilektomijo). Pomemben parameter za odločanje je število epizod, ki jih je imel otrok v preteklem letu oz. v preteklih letih, upoštevanje teže bolezni, tj. trajanje odsotnosti iz šole, in spremembe kakovosti življenja pri vsaki epizodi.

Ob začetni obravnavi najprej predpišemo antibiotik. Zdravljenje s penicilinom V ali z benzatin penicilinom G je lahko neuspešno zaradi bakterij v žrelu, ki tvorijo β -laktamaze. V teh primerih predpišemo 10-dnevno zdravljenje s klindamicinom (20–30 mg/kg/dan) ali z amoksicilinom s klavulansko kislino (40/10 mg/kg/dan) oz. penicilin V (40.000 – 80.000 IE/kg/dan) za 10 dni, zadnje 4 dni pa dodatno še rifampicin (20 mg/kg/dan) (44). Zaradi učinkovitega prodiranja globoko v tkivo se klindamicin uporablja pri hipertrofičnih tonzilih, saj deluje tudi na *S. pyogenes*, ki je skrit v globokih kriptah tonzilarnega tkiva (51).

Tonzilektomija je na mestu, če je imel bolnik 7 ali več ustrezno zdravljenih epizod v preteklem letu, 5 ali več epizod v vsakem od preteklih 2 let ali 3 ali več epizod v vsakem od preteklih 3 let (45). Koristi operacije je treba pretehtati zaradi tveganj pri vsaki operaciji (splošna anestezija, zapleti po posegu). Pogostost ponovnega sprejema zaradi krvavitve po tonzilektomiji je od 2–7 %, pogostost ponovnih operacij zaradi hemostaze pa 1–2 % (52). Poleg tega gre pri tonzilektomiji za enega najbolj bolečih kirurških posegov.

Kot nefarmakološki ukrep za preprečevanje ponovitev akutnih tonzilitisov se lahko svetujejo oralni probiotiki. Ker probiotiki vplivajo na mikrobiom gostitelja in so koristni za zdravje ustne votline, lahko njihova uporaba ugodno vpliva na preprečevanje nastanka bolezni zgornjih dihal. Ena od omejitev bi lahko sicer bila priprava probiotičnega izdelka. Za komercializacijo je potrebno, da je izdelek stabilen, kar se doseže z začasnim inaktiviranjem živega probiotika s sušenjem ali liofiliziranjem. Čeprav se liofilizirani probiotiki lahko ohranijo v stanju mirovanja daljše obdobje, je ob uporabi lahko vprašljiva njihova vitalnost. Z nadaljnjimi kvalitativnimi raziskavami je potrebno še ugotoviti njihovo vlogo pri preprečevanju ponavljajočih se streptokoknih tonzilitisov (53, 54).

ZAKLJUČEK

Otroci s ponavljajočimi se okužbami predstavljajo diagnostični in terapevtski izziv. Večina otrok s ponavljajočimi se okužbami ima zdrav imunski sistem, vendar je v tej skupini bolnikov pomembno prepoznati otroka s primarno imunsko pomanjkljivostjo, da bi ga lahko pričeli pravočasno zdraviti in s tem izboljšali njegovo kakovost življenja. Pri nekaterih ponavljajočih se bakterijskih okužbah pri sicer zdravih otrocih pa lahko s kemoprofilakso ali drugimi (nefarmakološkimi) ukrepi zmanjšamo ponovitve bolezni in s tem izboljšamo kakovost bolnikovega življenja. Pred uvedbo kemoprofilakse je potrebno pretehtati koristi in morebitna tveganja, tako za bolnika (neželeni učinki antibiotika) kot za širšo družbo (tveganje za razvoj odpornih bakterij).

LITERATURA

1. Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V; MAS-90 Study Group. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(6):505-12.
2. Reilly L, Emonts M. Recurrent or unusual infections in children - when to worry about in-born errors of immunity. *Ther Adv Infect Dis.* 2023;10:20499361231162978.
3. Butte M, Stiehm ER. Approach to the child with recurrent infections. Uptodate; 2022 (cited 2024 Jan 22). Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-recurrent-infection>
4. Woroniecka M, Ballow M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47:1211-24.
5. de Vries E; European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(1):108-19.
6. Jeffery Modell Foundation. 10 warning signs of primary immunodeficiency (cited 2024 Jan 22). Available from: <https://info4pi.org/library/educational-materials>
7. Reda SM, El-Ghoneimy DH, Afifi HM. Clinical predictors of primary immunodeficiency diseases in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5:88-95.
8. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics.* 2011;127(5):810-6.
9. Alkhatir SA. Approach to the child with recurrent infections. *J Family Community Med.* 2009;16(3):77-82.
10. Kohn LA, Kohn DB. Gene therapies for primary immune deficiencies. *Frontiers in Immunology.* 2021;12:648951.
11. Zakotnik B, Čižman M, Strle F, Tomažič J. Preprečevanje nalezljivih bolezni: kemoprofilaksa In: Tomažič J, Strle F, ur. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014/2015. p. 601-3.
12. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. American Society of Health-System Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56(18):1839-88.
13. Rožič M, Čižman M, Arnež M. Kemoprofilaksa bakterijskih okužb pri otrocih. In: Beović B, Strle F, Tomažič T, ur. *Zbornik prispevkov: Novosti v infektologiji. Preprečevanje okužb: imunoprofilaksa in kemoprofilaksa. Infektološki simpozij 2012*. V Ljubljani: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD; 2012. p. 193-208.
14. Becner Potočnik B, Maxyuta V, Mrvič T. Vloga antibiotikov pri preprečevanju najbolj pogostih ponavljajočih se bakterijskih okužb pri otroci. In: Logar M, Beović B, Lejko Zupanc T, ur. *Zbornik prispevkov: Infektološki simpozij 2023*. V Ljubljani: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD; 2023. p. 206-15.

15. Antimicrobial Prophylaxis. In: Red Book: 2021–2024, Report of the Committee on Infectious Diseases (32nd Edition). Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics; Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, ur. American Academy of Pediatrics.
16. Dagan R, Leibovitz E, Greenberg D, Yagupsky P, Fliss DM, Leiberman A. Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal colonization during the first days of antibiotic treatment in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:880–5.
17. Liese JG, Silfverdal SA, Giaquinto C, Carmona A, Larcombe JH, Garcia-Sicilia J, et al. Incidence and clinical presentation of acute otitis media in children aged <6 years in European medical practices. *Epidemiol Infect*. 2014;142:1778–88.
18. Macintyre EA, Karr CJ, Koehoorn M, Demers P, Tamburic L, Lencar C, et al. Otitis media incidence and risk factors in a population-based birth cohort. *Paediatr Child Health*. 2010;15(7):437-42.
19. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;11:CD000219.
20. Smith L, Ewings P, Smith C, Thompson M, Harnden A, Mant D. Ear discharge in children presenting with acute otitis media: observational study from UK general practice. *British journal of general practice*. 2010; 60(571):101-5.
21. Thompson PL. Effect of antibiotics for otitis media on mastoiditis in children: a retrospective cohort study using the United Kingdom general practice research database. *Pediatrics*. 2009;123:424–30.
22. Pelton S, Marchisio P. Acute otitis media in children: prevention of recurrence. *UpToDate*; 2023 (cited 2024 Jan 22) Available from : <https://www.uptodate.com/contents/acute-otitis-media-in-children-prevention-of-recurrence>
23. Cheong KH, Hussain SSM. Management of recurrent acute otitis media in children: systematic review of the effect of different interventions on otitis media recurrence, recurrence frequency and total recurrence time. *J Laryngol Otol*. 2012;126:874–85.
24. Damoiseaux RA, Rovers MM, Van Balen FA, Hoes AW, de Melker RA. Long-term prognosis of acute otitis media in infancy: determinants of recurrent acute otitis media and persistent middle ear effusion. *Family Practice*. 2006;23(1):40-5.
25. Marom T, Tan A, Wilkinson GS, Pierson KS, Freeman JL, Chonmaitree T. Trends in otitis media-related health care use in the United States, 2001-2011. *JAMA Pediatr*. 2014;168(1):68-75.
26. Venekamp RP, Mick P, Schilder AG, Nunez DA. Grommets (ventilation tubes) for recurrent acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(5):CD012017.
27. Cheong KH, Hussain SSM. Management of recurrent acute otitis media in children: systematic review of the effect of different interventions on otitis media recurrence, recurrence frequency and total recurrence time. *J Laryngol Otol*. 2012;126:874–85.
28. Boonacker CW, Rovers MM, Browning GG, Hoes AW, Schilder AG, Burton MJ. Adenotomomy with or without grommets for children with otitis media: an individual patient data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2014;18:1–118.
29. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA et al. Clinical practice guideline: the diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131:e964–9.
30. Rosenfeld RM, Tunkel DE, Schwartz SR, Anne S, Bishop CE, Chelius DC, et al. Clinical practice guideline: tympanostomy tubes in children (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;166:S1-S55.
31. Štrumbelj I, Ribič H, Franko-Kancler T, Božanić V, Grmek-Košnik I, Sarjanović L, et al. Odpornost izolatov *Streptococcus pneumoniae* iz dihal v letu 2003. *Zdrav. varstvo*. 2005;44(2): 80-4.

32. Autore G, Bernardi L, La Scola C, Ghidini F, Marchetti F, Pasini A, et al. Management of pediatric urinary tract infections: a Delphi study. *Antibiotics*. 2022;11(8):1122.
33. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary tract infection in children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):2-18.
34. Okužbe sečil. Logar M, Zakotnik B. In: *Infekcijske bolzeni*. Tomažič J. Srle F in sod. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014/2015. p 379-87.
35. Nickavar A, Sotoudeh K. Treatment and prophylaxis in pediatric urinary tract infection. *Int J Prev Med*. 2011;2(1):4-9.
36. Williams G, Craig JC. Prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(1):72-6.
37. Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing. NICE guideline, 2018. (cited 2024 Jan 22) Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng112/resources/urinary-tract-infection-recurrent-antimicrobial-prescribing-pdf-66141595059397>
38. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R; Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee, Infectious Diseases and Immunization Committee. Prophylactic antibiotics for children with recurrent urinary tract infections. *Paediatr Child Health*. 2015; 20(1):45-51.
39. Chen CJ, Satyanarayan A, Schlomer BJ. The use of steroid cream for physiologic phimosis in male infants with a history of UTI and normal renal ultrasound is associated with decreased risk of recurrent UTI. *J Pediatr Urol*. 2019;15(5):472.e1-6.
40. Williams G, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;4(4):CD001321.
41. Harris E. Updated meta-analysis: Cranberry products reduced UTI risk. *JAMA*. 2023; 329(20):1730.
42. Hosseini M, Yousefifard M, Ataei N, Oraii A, Mirzay Razaz J, Izadi A. The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*. 2017;13(6):581-91.
43. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1279-82.
44. Sauve L, Forrester AM, Top KA. Group A streptococcal pharyngitis: A practical guide to diagnosis and treatment. *Paediatr Child Health*. 2021; 26(5):319-20.
45. Guntinas-Lichius O, Geißler K, Mäkitie AA, Ronen O, Bradley PJ, Rinaldo A, et al. Treatment of recurrent acute tonsillitis-a systematic review and clinical practice recommendations. *Front. Surg*. 2023; 10:1221932.
46. Yu D, Guo D, Zheng Y and Yang Y. A review of penicillin binding protein and group A Streptococcus with reduced-beta-lactam susceptibility. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2023; 13:1117160.
47. Cizman M, Beović B, Seme K, Paragi M, Strumbelj I, Müller-Premru M, et al. Macrolide resistance rates in respiratory pathogens in Slovenia following reduced macrolide use. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:537-42.
48. Wong T, Atkinson A, t'Jong G, Rieder MJ, Chan ES, Abrams EM. Beta-lactam allergy in the paediatric population. *Paediatr Child Health*. 2020. 25(1):62-3.
49. Kvestad E, Kvaerner KJ, Røysamb E, Tambs K, Harris JR, Magnus P. Heritability of recurrent tonsillitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131(5):383-7.
50. Dan JM, Havenar-Daughton C, Kendric K, Al-Kolla R, Kaushik K, Rosales SL, et al. Recurrent group A *Streptococcus* tonsillitis is an immunosusceptibility disease involving antibody deficiency and aberrant T_{FH} cells. *Sci Transl Med*. 2019;11(478):eaau3776.

51. Reshma A, Jain R. Recurrent group A streptococcus pharyngitis. *Consultant360*; 2015. (cited 2024 Jan 22) Available from: <https://www.consultant360.com/articles/recurrent-group-streptococcus-pharyngitis>
52. Li JC, Forer M, Veivers D. Reference rate for post-tonsillectomy haemorrhage in Australia—a 2000-2020 national hospital morbidity database analysis. *PLoS One*. 2022;17(8):e0273320.
53. Wilcox CR, Stuart B, Leaver H, Lown M, Willcox M, Moore M, Little P. Effectiveness of the probiotic *Streptococcus salivarius* K12 for the treatment and/or prevention of sore throat: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(6):673-80.
54. Van Holm W, Lauwens K, De Wever P, Schuermans A, Zayed N, Pamuk F, et al. Probiotics for oral health: do they deliver what they promise? *Front. Microbiol*. 2023;14:1219692.

***COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: DIAGNOSIS
AND TREATMENT***

Ivan Pavić

Zavod za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju,
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska;
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split, Hrvatska

Abstract

Community-acquired pneumonia (CAP) poses a significant global health threat, especially in developing countries. Croatia lacks specific guidelines for paediatric CAP, prompting the development of recommendations by the Croatian Society of Paediatric Pulmonology. The article covers the diverse aetiology, including bacteria, viruses, and atypical pathogens, with a focus on the impact of vaccination. Clinical manifestations vary, and the severity criteria are outlined. The diagnosis can be based on history and clinical signs and symptoms. Diagnostic procedures involve clinical assessment, radiological examination, and laboratory tests. The recommended treatment includes symptomatic measures and empirical antibiotic therapy, with specific recommendations based on the presumed cause of CAP. Importantly, the manuscript underscores the cautious approach to antibiotic use, highlighting that not all cases of pneumonia warrant antibiotic intervention. The significance of specific signs, appropriate antibiotic choices, and preventive measures in managing paediatric CAP are stressed. This paper presents the clinical recommendations of the Croatian Society of Paediatric Pulmonology to standardise the procedures for the diagnosis and treatment of children with CAP.

Key words: community- acquired pneumonia, aetiology, diagnosis, treatment, prevention

1. Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) in children is a widespread disease that is a major cause of morbidity and mortality in children worldwide. In industrialised countries, the annual incidence rate of pneumonia is five cases per 100 children aged up to five years, while the annual incidence rate in developing countries is up to six times higher (1). It is estimated that around 150 million children fall ill and over 900,000 children under the age of five years die from pneumonia each year, accounting for around 15% of all deaths in children in this age group (2).

There are numerous causes of CAP in children and despite the use of modern diagnostic methods, it is often not possible to determine the aetiology (3). In children with CAP, several pathogens can often be detected simultaneously using different diagnostic methods, and it is difficult to determine the true clinical significance of a single isolated pathogen (4). The age of the child, the development of the immune system and the season of the individual pathogens are the most important factors that determine the spectrum of the most important pathogens of CAP in children (5).

A prerequisite for the rational treatment of a child with CAP is the establishment of a reliable diagnosis, which is often not easy in children. As in all clinical medicine, the basis for the diagnosis of CAP in children is the history and clinical picture, i.e. a combination of symptoms and signs of the disease. However, it should be kept in mind that no single sign and symptom in itself is pathognomonic of CAP in children. It is also known that up to 20% of young children with fever without other signs and symptoms and with leucocytosis ($> 25000/\text{mm}^3$) have bacterial pneumonia (6).

The treatment of CAP in children involves the use of symptomatic treatment measures and, in most children, empirical antibiotic therapy if the clinical observation is in favour of a bacterial aetiology. The problem of the aetiological diagnosis and the application of therapy based on inadequate samples is frequently encountered in practice. Individual national guidelines are therefore being developed to rationalise the diagnosis and treatment of CAP in children. Croatia does not have its own guidelines for the treatment of CAP in children. Recently, the Croatian Society of Paediatric Pulmonology (HDPP; hrv. Hrvatsko društvo za pedijatrijsku pulmologiju) has developed recommendations for the diagnosis and treatment of CAP in children, taking into account our local specificities, especially the resistance of the pathogens to antibiotics (7). The main purpose of this paper is therefore to present the latest recommendations for the diagnosis and treatment of CAP in children for both general practitioners and hospital doctors with the aim of improving the treatment of CAP in children.

2. Aetiology

The aetiology of CAP in children is very diverse, and it can be caused by representatives of any of the known groups of living pathogens of the disease. The spectrum of pathogens detected in children with CAP depends on numerous factors, primarily the age of the child, then the season of the individual pathogens, the geographical location and the severity of the disease (5).

Despite the significant changes that have occurred following the introduction of bacterial vaccines into active immunisation programmes for children, *Streptococcus pneumoniae* (*pneumococcus*) is still the leading bacterial cause of CAP in children (8). *Pneumococci* as pathogens are more frequently detected in children with severe pneumonia, especially in children who are hospitalised (8). Systematic vaccination against *Haemophilus influenzae* type b has eliminated this pathogen from the population and it is no longer a significant cause of CAP in children. Therefore, if this pathogen is responsible for CAP in children, it is usually non-encapsulated strains of *Haemophilus* (9).

Bacterial pneumonia in children and adolescents also includes pneumonia caused by so-called atypical bacteria, which are found in about 20% of children and adolescents with CAP. Atypical causes of CAP in children and adolescents include *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydophila pneumoniae* as the most common causes of atypical pneumonia, while *Chlamydophila psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis* and *Chlamydia trachomatis* are less common (7).

The frequency of viral causes of CAP in children depends primarily on the age of the child and the time of year. In children up to two years of age, up to 80% of CAP in the winter months is caused by viruses, while this percentage is significantly lower in schoolchildren and adolescents (10). In children up to two years of age, the most common cause of CAP is *respiratory syncytial virus* (RSV). *Human metapneumoviruses* (hMPV), *influenza A* and *B* viruses, *parainfluenza viruses*, *adenoviruses*, *rhinoviruses*, *bocaviruses* and *coronaviruses* are less frequently detected as pathogens (10). Recent research shows that the new coronavirus (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) can also cause pneumonia in children (11). Pneumonia was detected in around half of the children suffering from the disease caused by the SARS-CoV-2 virus (coronavirus disease 2019, COVID-19) who had a chest X-ray (11). In most children, COVID-19 is a mild disease with extremely low mortality (11). Clinically, it is difficult to distinguish COVID-19 from other viral respiratory infections and the loss of sense of smell is the only symptom characteristic of COVID-19 (12). Up to one-third of children with viral CAP are simultaneously infected with two or more viruses (10).

3. Clinical manifestations

The clinical presentation of CAP in children is largely influenced by the age and general health of the patient, as well as the cause of the pneumonia itself, although it is important to emphasise again that there is no single pathognomonic sign or symptom of pneumonia in children (13).

A sudden onset in a previously healthy child is typical of bacterial pneumonia. Pneumonia is often preceded by symptoms of catarrhal inflammation of the upper respiratory tract and followed by symptoms more typical of pneumonia, such as fever, chills, vomiting, general malaise, loss of appetite and often abdominal pain that may mimic an acute abdomen (13), so it is common for such a child to be first seen by a surgeon. Cough may be absent at the onset of the disease. Fever and tachypnoea are highly sensitive but not very specific signs, which means that they have a good negative predictive value, i.e. if they are absent, it is unlikely to be bacterial pneumonia (14). In bacterial pneumonia, auscultation of the lungs is often normal, and localised crepitations, phenomena of parenchymal consolidation or weakened breathing are heard in less than half of the patients. Percussion reveals a normal lung sound, shortening of the lung sound or dullness.

The basic characteristics of atypical bacterial CAP in children are seasonal distribution, tendency to epidemic occurrence and rare complications and hospitalisation (15). It is more common in preschool and school-age children. Atypical bacterial CAP usually has an insidious course lasting 2 to 3 weeks. Initially, general symptoms such as fever, headache, muscle aches, diarrhoea and general weakness occur, and as the disease progresses, respiratory signs such as dyspnoea, tachypnoea, chest pain, wheezing, sore throat, dry cough and wheezing appear (15). The cough in atypical bacterial CAP is very frequent, almost continuous and exhausts the patient. Auscultation of the lungs is initially normal, later rales and bronchial obstruction can be heard, while crepitations are heard less frequently. The auscultatory findings are often bilateral or initially unilateral and then the other side is also affected. CAP caused by atypical bacteria in children is usually a mild disease with a favourable prognosis and a milder clinical course than typical bacterial CAP.

Viral CAP in children generally has a mild clinical course (13). It typically begins with symptoms of upper respiratory tract infection, runny nose or sore throat, followed gradually by a cough. The severe form is rare and is accompanied by tachypnoea, tachycardia, retraction of the intercostal spaces, wheezing, hypoxaemia, possible cyanosis and impaired consciousness (13). In viral CAP, auscultation findings may be normal, but crepitations and wheezing are usually heard diffusely on both sides.

The British Thoracic Society guidelines for the management of CAP in children clearly state the criteria for assessing the severity of CAP in children (14), which have been incorporated into the HDPP recommendations for the diagnosis and management of CAP in children (7) and are listed in Table 1.

Table 1. Criteria for assessing the severity of community-acquired pneumonia in children according to the guidelines of the British Thoracic Society (14).

	Mild to moderate	Severe
Infant	Temperature < 38.5°C Respiratory rate < 50/min Mild recession Taking full feeds	Temperature > 38.5°C Respiratory rate > 70/min Moderate to severe recession Nasal flaring Cyanosis Intermittent apnoea Grunting respiration Not feeding Tachycardia Capillary refill time ≥ 2 sec
Older child	Temperature < 38.5°C Respiratory rate < 50/min Mild breathlessness No vomiting	Temperature > 38.5°C Respiratory rate > 50/min Severe difficulty in breathing Nasal flaring Cyanosis Grunting respiration Signs of dehydration Tachycardia Capillary refill time ≥ 2 sec

4. Diagnostic procedures

Pneumonia is suspected on the basis of the clinical picture, i.e. the combination of the symptoms and signs of the disease described above, with particular attention being paid to the history and epidemiological data (7).

The diagnosis of CAP in children includes:

- a) a detailed history and clinical assessment, as previously described
- b) radiological examination
- c) laboratory tests

4.1. Radiological examination

Radiological methods play an important role in the diagnosis of CAP in children. Their main role is to determine the localisation and spread of the inflammatory process, to monitor the response to therapy, to detect complications in time, to detect any natural abnormalities that may be present and favour the occurrence of recurrent pneumonia, and as an aid in performing diagnostic and therapeutic punctures (16).

The most commonly used radiological method is conventional chest radiography, which does not need to be routinely performed in outpatients with clear clinical symptoms of pneumonia

(7). If a chest X-ray has been performed, it is not necessary to perform a follow-up examination in previously healthy and clinically recovered children (7). In the case of round pneumonia and in children with persistent symptoms, a repeat chest X-ray should be considered (7). A lateral radiograph of the thoracic organs does not need to be performed routinely (16).

Radiographs of the thoracic organs in bacterial CAP in children usually show isolated lobar or segmental infiltrates, i.e. alveolar consolidation, and sometimes bronchopneumonia (16). In viral CAP in children, infiltrates, which are usually diffuse and bilateral, less often interstitial, are seen radiologically, whereas in pneumonia caused by mycoplasma, all types of infiltrates can be found, including parapneumonic effusions (16).

Ultrasound (US) is a very useful method due to its non-invasiveness and safety. It is especially recommended in children, particularly in the diagnosis of complications of pneumonia such as pleural effusion, empyema, localised effusions and diagnostic and therapeutic punctures (17).

We rarely use computed tomography (CT) in children with CAP because of the ionising radiation, the use of iodine contrast agents and the need for anaesthesia in young children (18). Therefore, we use CT in children only when we cannot make an accurate diagnosis with conventional radiography and US and when it is necessary to precisely localise the pathological process (abscess, necrotising pneumonia, anomaly, tumour) in order to plan any surgical intervention that may be necessary (7).

4.2. Laboratory tests

Reactants of the acute inflammatory phase should not be routinely measured in children with CAP who are treated as outpatients, in contrast to hospitalised children, in whom they contribute to the monitoring of inflammatory dynamics, i.e. the effect of treatment and the decision on the choice of therapy (7,19-21).

Microbiological tests are not necessary in outpatients, whereas they must be performed in hospitalised patients (7). It is very important to ensure appropriate collection, transport, storage and laboratory processing of samples in accordance with the guidelines for microbiological diagnostics of the Croatian Society for Medical Microbiology (22).

Bacteriological cultures of swabs from the nose, nasopharynx and pharynx are not important, as isolates from these materials are often not causally associated with pneumonia (8).

A blood culture must be performed in all critically ill children with suspected bacterial infectious pneumonia, especially in children with parapneumonic effusion/empyema (7), although a large number of cases have a negative result. A recently published meta-analysis has shown that a positive blood culture is found in less than 10% of children hospitalised for CAP (23). The use of newer molecular methods, the polymerase chain reaction (PCR), has increased the number of aetiologically proven bacterial pneumonias with negative cultures (24). PCR is a rapid method for the identification of pathogen genomes. The samples taken for this method are pleural fluid, blood, swab or nasopharyngeal lavage. In addition to cytological and biochemical analysis, each pleural effusion must also be processed microbiologically (7). In addition to bacteriological culture, it is useful to use PCR as a very successful method for detecting numerous bacterial pathogens, especially pneumococci. If the child is able to cough up sputum, a bacteriological culture of the sputum should be performed (7). Invasive diagnostic methods, bronchoscopy, transthoracic needle aspiration and lung biopsy, are only used in exceptional cases.

5. Treatment of community-acquired pneumonia in children

The treatment of a child with CAP includes the application of symptomatic measures and, in most patients, antimicrobial therapy.

The majority of children can be treated on an outpatient basis, while the indications for hospitalisation are a more severe form of the disease, pneumonia in an infant under six months of age, concomitant diseases that are predisposing conditions for a more severe clinical course (immunocompromised patients, chronic heart and lung diseases, neuromuscular diseases, metabolic disorders), toxic appearance, hypoxaemia, apnoea, dehydration, poor response to oral antibiotics, pneumonia with complications (pleural effusion, pleural empyema, lung abscess, necrotising pneumonia), uncooperative patients/parents, i.e. the inability to provide adequate care at home (14).

Since it is not possible to quickly and accurately identify the causative agent of CAP in children, the pathogen itself is almost never known at the start of treatment. Therefore, the empirical choice of antibiotics is based on the assessment of clinical and laboratory and radiological parameters, if performed, together with data on the frequency of certain pathogens at the given age of the child. The child's immune status and knowledge of local epidemiological data can also help in decision-making.

Table 2. Empirical oral antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia in children according to HDPP recommendations (7).

ETIOLOGY	RECOMMENDED TREATMENT
Bacterial	Amoxicillin 90 mg/kg/day in 2 doses (up to 4 g/day) Alternatively: co-amoxiclav 90 mg/kg/day of amoxicillin in 2 doses Hypersensitivity to penicillin: cefepodoxime 8 mg/kg/day in 2 doses (up to 400 mg/day) Penicillin anaphylaxis: doxycycline ¹ 4 mg/kg/day in 2 doses (up to 200 mg/day) levofloxacin 16-20 mg/kg/day in 2 doses (6 months-5 years) (up to 750 mg/day) levofloxacin 8-10 mg/kg once daily (> 5 years) (up to 750 mg)
Atypical	azithromycin 10 mg/kg once daily (up to 500 mg) clarithromycin 15 mg/kg/day in 2 doses (up to 1 g/day) doxycycline ¹ 4 mg/kg/day in 2 doses (up to 200 mg/day)
Aspiration	co-amoxiclav 90 mg/kg/day of amoxicillin in 2 doses

¹ for children older than 8 years

Amoxicillin at a dose of 90 mg/kg/day, divided into two or three doses, is recommended as the antibiotic of first choice. Cephalosporins are the first choice in cases of hypersensitivity to penicillin, unless there is an anaphylactic reaction, in which case doxycycline and levofloxacin can be considered. Due to the high resistance of pneumococci in the Republic of Croatia, we do not recommend macrolide antibiotics for the empirical treatment of CAP in children (25). However, we recommend macrolides in cases where the clinical picture points to atypical respiratory pathogens as the cause of CAP (26). In addition, macrolides are added when there has been an unsatisfactory response to the first line of empirical therapy (7). If our clinical judgement is that it is viral pneumonia, antimicrobial treatment is not indicated unless the suspected or proven pathogen is the influenza virus when oseltamivir or zanamivir is administered (7).

If the likely aetiology of CAP in a child cannot be determined clinically, by laboratory and radiographically (viral, bacterial, atypical), antimicrobial treatment should be started as for bacterial pneumonia, and after 2-3 days the patient should be reassessed, and a decision made on how to proceed (7).

Parenteral administration of antibiotics is indicated in children with a more severe clinical disease picture and in children who cannot tolerate oral medication (7). According to the HDPP recommendations, ampicillin and penicillin for intravenous use are the first choice for the treatment of bacterial CAP in children (Table 3) (7). In areas with significant resistance of pneumococci to penicillin and in all children with severe and complicated forms of the disease, ceftriaxone or cefotaxime are recommended for initial empirical therapy (7). If *Staph. aureus* is suspected to be the causative agent of pneumonia, it is advisable to treat the child in hospital and to supplement the therapy with flucloxacillin or clindamycin (7). The proportion of methicillin-resistant *Staph. aureus* (MRSA) is still low in our country, so we only recommend vancomycin if there is a high probability that it is MRSA (7).

If aspiration pneumonia is suspected, the drug of choice for oral treatment is co-amoxiclav and for penicillin-allergic patients clindamycin, while the first choice for parenteral therapy is ampicillin-sulbactam (7).

Table 3. Empirical parenteral antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia in children according to HDPP recommendations (7).

ENTITY	RECOMMENDED THERAPY
Uncomplicated bacterial	ampicillin 150-200 mg/kg/day in 4 doses (up to 12 g/day) or penicillin G 200.000-250.000 IU/kg/day in 4-6 doses (up to 24 mil IU/day) or ceftriaxone 50-100 mg/kg/day in 1-2 doses (up to 4 g/day) or cefotaxime 150 mg/kg/day in 3 doses (up to 8 g/day)
Atypical	azithromycin 10 mg/kg once daily (up to 500 mg) or levofloxacin 16-20 mg/kg/day in 2 doses (6 months-5 years) (up to 750 mg/day) levofloxacin 8-10 mg/kg once daily (> 5 years) (up to 750 mg)
Severe	ceftriaxone 50-100 mg/kg/day in 1-2 doses (up to 4 g/day) or cefotaxime 150 mg/kg/day in 3 doses (up to 8 g/day) Possible atypical pathogens: azithromycin 10 mg/kg once daily (up to 500 mg) or doxycycline ¹ 4 mg/kg/day in 2 doses (up to 200 mg/day) Possible staphylococcal aetiology: cloxacillin 150-200 mg/kg in 4-6 doses (up to 12 g/day) or clindamycin 30-40 mg/kg/day in 3 doses (up to 2.7 g/day)
Complicated	ceftriaxone 50-100 mg/kg/day in 1-2 doses (up to 4 g/day) or cefotaxime 150 mg/kg/day in 3 doses (up to 8 g/day) AND (abscess, empyema) clindamycin 30-40 mg/kg/day in 3 doses (up to 2.7 g/day) or (possible MRSA pathogen) vancomycin 40-60 mg/kg/day in 4 doses (up to 4 g/day)
Aspiration	ampicillin-sulbactam 150-200 mg/kg/day in 4 doses (up to 8 g/day of ampicillin)

¹ for children older than 8 years; not available for parenteral use in the Republic of Croatia

The HDPP recommendations for targeted antimicrobial treatment of CAP in children are listed in Table 4 (7).

Antibiotic therapy for uncomplicated CAP in children is given for 7-10 days. For atypical CAP in children, azithromycin is given for 3-5 days, while clarithromycin is prescribed for 7-10 days. Bacterial pneumonia with effusion and pleural empyema should be treated with antimicrobials for 2-4 weeks, i.e. at least 10 days after the cessation of fever, and antimicrobial treatment of lung abscesses and necrotising pneumonia should last 4-6 weeks (7).

Clinical improvement in a child with CAP should be expected within 48-72 hours of starting treatment. If there is no improvement, possible causes for treatment failure should be identified: an incorrect choice or dosage of antibiotic; a resistant pathogen; the development of complications; an immunocompromised patient or other risk factor; and last but not least, that it is not CAP (27).

Table 4. Targeted antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia in children according to HDPP recommendations (7).

PATHOGEN	PARENTERAL THERAPY	ORAL THERAPY
<i>Streptococcus pneumoniae</i> sensitive to penicillin	Preferred: ampicillin 150-200 mg/kg/day in 4 doses (up to 12 g/day) or penicillin G 200.000-250.000 IU/kg/day in 4-6 doses (up to 24 mil IU/day) Other options: ceftriaxone 50-100 mg/kg/day in 1-2 doses (up to 4 g/day) or cefotaxime 150 mg/kg/day in 3 doses (up to 8 g/day)	Preferred: amoxicillin 90 mg/kg/day in 2 doses (up to 4 g/day) Other options: cefpodoxime 8 mg/kg/day in 2 doses (up to 400 mg/day)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistant to penicillin	Preferred: ceftriaxone 50-100 mg/kg/day in 2 doses (up to 4 g/day) Other options: ampicillin 300-400 mg/kg/day in 4 doses (up to 12 g/day) or levofloxacin* 16-20 mg/kg/day in 2 doses (6 months-5 years) (up to 750 mg/day) levofloxacin* 8-10 mg/kg once daily (> 5 years) (up to 750 mg)	Preferred: levofloxacin* 16-20 mg/kg/day in 2 doses (6 months-5 years) (up to 750 mg/day) levofloxacin* 8-10 mg/kg once daily (> 5 years) (up to 750 mg) or linezolid 30 mg/kg/day in 3 doses (<12 years) (up to 1.8 g/day) linezolid 20 mg/kg/day in 2 doses (≥12 years) (up to 1.2 g/day) Other options: clindamycin* 30-40 mg/kg/day in 3 doses (up to 2.7 g/day)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Preferred: penicillin G 100.000-250.000 IU/kg/day in 4-6 doses (up to 24 mil IU/day) or ampicillin 200 mg/kg/day in 4 doses (up to 12 g/day) Other options: ceftriaxone 50-100 mg/kg/day in 1-2 doses (up to 4 g/day) or cefotaxime 150 mg/kg/day in 3 doses (up to 8 g/day)	Preferred: amoxicillin 50-75 mg/kg/day in 2 doses (up to 4 g/day) penicillin V 50-75 mg/kg/day in 3-4 doses (up to 2 g/day) Other options: clindamycin* 40 mg/kg/day in 3 doses (up to 2.7 g/day)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Preferred: penicillin G 100.000-250.000 IU/kg/day in 4-6 doses (up to 24 mil IU/day) or ampicillin 200 mg/kg/day in 4 doses (up to 12 g/day) Other options: ceftriaxone 50-100 mg/kg/day in 1-2 doses (up to 4 g/day) or cefotaxime 150 mg/kg/day in 3 doses (up to 8 g/day)	Preferred: amoxicillin* 75-100 mg/kg/day in 3 doses (up to 4 g/day) or co-amoxiclav 90 mg/kg/day of amoxicillin in 2 doses Other options: cefpodoxime 8 mg/kg/day in 2 doses (up to 400 mg/day)
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	Preferred: cefazolin 150 mg/kg/day in 3 doses (up to 6 g/day) or	Preferred: cephalexin 75-100 mg/kg/day in 3-4 doses (up to 4 g/day) or

PATHOGEN	PARENTERAL THERAPY	ORAL THERAPY
	cloxacillin 150-200 mg/kg/day in 4-6 doses (up to 12 g/day) Other options: clindamycin* 30-40 mg/kg/day in 3 doses (up to 2.7 g/day)	cloxacillin 50-100 mg/kg/day in 4 doses (up to 4 g/day) Other options: clindamycin* 30-40 mg/kg/day in 3 doses (up to 2.7 g/day)
<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>	Preferred: vancomycin 40-60 mg/kg/day in 4 doses (up to 4 g/day) Other options: linezolid 30 mg/kg/day in 3 doses (< 12 years) (up to 1.8 g/day) linezolid 20 mg/kg/day in 2 doses (≥12 years) (up to 1.2 g/day)	Preferred: clindamycin* 30-40 mg/kg/day in 3 doses (up to 2.7 g/day) Other options: linezolid 30 mg/kg/day in 3 doses (< 12 years) (up to 1.8 g/day) linezolid 20 mg/kg/day in 2 doses (≥12 years) (up to 1.2 g/day)
<i>Mycoplasma pneumoniae;</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Preferred: azithromycin 10 mg/kg once daily (up to 500 mg) Other options: levofloxacin 16-20 mg/kg/day in 2 doses (6 months-5 years) (up to 750 mg/day) levofloxacin 8-10 mg/kg once daily (> 5 years) (up to 750 mg)	Preferred: azithromycin 10 mg/kg once daily (up to 500 mg) Other options: clarithromycin 15 mg/kg/day in 2 doses (up to 1 g/day) or doxycycline ¹ 4 mg/kg/day in 2 doses (up to 200 mg/day)
<i>Chlamydia trachomatis</i> (infant afebrile pneumonia)		Preferred: azithromycin 20 mg/kg once daily/3 days (up to 500 mg) Other options: clarithromycin 15 mg/kg/day in 2 doses through 10 days (up to 1g/day)
<i>Influenza virus</i>		Preferred: oseltamivir 2x3 mg/kg 5 days (up to 150 mg/day) Other options: zanamivir 2x2 inhalations (10 mg) ² 5 days

* if the pathogen is sensitive

¹ for children older than 8 years

² for children older than 7 years

6. Prevention

Prevention of CAP can be achieved by pharmacological and non-pharmacological measures in the healthy general population or in children with known risk factors for the onset of the disease and the occurrence of more severe clinical symptoms (28).

Vaccination and immunoprophylaxis are the most effective primary prevention measures, the effect of which can be seen in the reduction of morbidity and mortality (29). Vaccination against tuberculosis, *Haemophilus influenzae* type B and *B. pertussis* and, from 2019, also against pneumococci, is mandatory for all children in the Republic of Croatia, while vaccination against influenza and palivizumab prophylaxis against RSV is carried out in a selected population with defined risk factors (30). From the end of 2021, voluntary vaccination of children from the age of five years against COVID-19 will be carried out in the Republic of Croatia (31).

General preventive measures include frequent hand washing, breastfeeding, avoiding contact with sick people, avoiding exposure to tobacco smoke and increased hygiene measures in groups of children (7).

In summary, only a good knowledge and application of the recommendations for the diagnosis and treatment of CAP in children in daily practice with good cooperation between health professionals at all levels of the healthcare system can contribute to rationalisation of diagnostic-interventional procedures and effective implementation of CAP prevention measures.

7. Key messages

- The signs and symptoms most strongly associated with CAP in children are fever, tachypnoea, dyspnoea, crepitations and a general clinical impression.
- In outpatients with clear clinical symptoms of pneumonia, a chest X-ray does not need to be routinely performed.
- Chest ultrasound is particularly recommended for the diagnosis of CAP in children due to its non-invasiveness and safety.
- Amoxicillin is recommended as the antibiotic of first choice for the empirical treatment of CAP in children.
- Ampicillin and penicillin for intravenous use are the first choice for the treatment of bacterial CAP in children with a more severe clinical picture of the disease and in children who cannot tolerate oral medication.
- Vaccination against bacterial and viral pathogens significantly reduces the risk of CAP in children.

8. References

1. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008; 86(5): 408–416.
2. UNICEF. One Is Too Many: Ending Child Death from Pneumonia and Diarrhoea; UNICEF: New York, NY, USA, 2016; Available online: https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2016/11/UNICEF-Pneumonia-Diarrhoeareport2016-web-version_final.pdf (accessed on 11 January 2022).
3. The Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet* 2019;394:757-79.
4. Duke T. What the PERCH study means for future pneumonia strategies. *Lancet* 2019;394:714-6.
5. Rožmanić V. Upale pluća u djece. U: Pavlov N, Čulić S, Miše K, ur. Akutna stanja u pulmologiji. Split: KBC Split, 2011; 47-62.
6. Brauner M, Goldman M, Kozler E. Extreme leucocytosis and the risk of serious bacterial infections in febrile children. *Arch Dis Child* 2010; 95(3):209-12.
7. Pavlov N, Banac S, Bralić I, Čepin Bogović J, Goić Barišić I, i sur. Izvanbolničke upale pluća u djece Preporuke hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju Hrvatskoga liječničkog zbora. *Liječ Vjesn* 2021;143:349-66.
8. Rodrigues CMC, Groves H. Community-acquired pneumonia in children: the challenges of microbiological diagnosis. *J Clin Microbiol* 2018;56:e01318-17
9. Slack MPE. A review of the role of *Haemophilus influenzae* in community-acquired pneumonia. *Pneumonia (Nathan Qld)*. 2015;6:26-43.
10. Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. *Journal of medical virology*. 2008;80(10):1843-9.
11. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julían A, Lanaspá M, Lancella L, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child and Adolescent Health* 2020;4(9):653-61.
12. Dodig S, Čepelak I, Pavić I. Age and SARS CoV-2 infection. *Acta Medica Croat* 2020;72(2):135-43.
13. Barson W. Community-acquired pneumonia in children: Clinical features and diagnosis. [cited 29.12.2023.]. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/community-acquired-pneumonia-in-children-clinical-features-and-diagnosis>.
14. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66 Suppl 2:ii1-23. Epub 2011/10/19.
15. Shim JY. Current perspectives on atypical pneumonia in children. *Clin Exp Pediatr* 2020;63(12):469-76.
16. O'Grady KA, Torzillo PJ, Frawley K, Chang AB. The radiological diagnosis of pneumonia in children. *Pneumonia* 2014;5:38-51.
17. Berce V, Tomazin M, Gorenjak M, Berce T, Lovrenčić B. The Usefulness of Lung Ultrasound for the Aetiological Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia in Children. *Sci Rep* 2019;9:17957.
18. Andronikou S, Goussard P, Sorantin E. Computed tomography in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Radiol* 2017;47(11):1431-1440.
19. Usonis V, Ivaskevicius R, Diez-Domingo J, Esposito S, Falup-Pecucariu OG, et al. Comparison between diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children in various medical centres across Europe with the United States, United Kingdom and the

- World Health Organization guidelines. *Pneumonia* 2016;8;5. <https://doi.org/10.1186/s41479-016-0005-y>.
20. Haq IJ, Battersby AC, Eastham K, McKean M. Community acquired pneumonia in children. *BMJ* 2017;356:j686.
21. Principi N, Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb; 18(2): 447.
22. Pristaš I, Abram M, Bubonja Šonje M, Tićac B, Vučković D, Tambić Andrašević A. Bakteriološka dijagnostika infekcija dišnog sustava :smjernice za mikrobiološku dijagnostiku hrvatskog društva za kliničku mikrobiologiju Hrvatskog liječničkog zbora. Zagreb:Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju. 2015; Dostupno na: <http://www.hdkm.hr/wp-content/uploads/2015/03/Smjernice-HDKM-final-ver2.pdf>.
23. Iroh Tam PY, Bernstein E, Ma X, Ferrieri P. Blood Culture in Evaluation of Pediatric Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hosp Pediatr.* 2015;5(6):324-36.
24. Alcoba G, Keitel K, Maspoli V, Lacroix L, Manzano S, et al. A three-step diagnosis of pediatric pneumonia at the emergency department using clinical predictors, C-reactive protein, and pneumococcal PCR. *Eur J Pediatr* 2017;176(6):815-824.
25. Tambić Andrašević A, Tambić T, Žmak L, Obrovac M, Marina P, Debeleć D. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2018. g.: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2019 [citirano 10.1.2022]; Dostupno na: <http://www.amzh.hr/wp-content/uploads/2020/01/Knjiga-2018-za-WEB.pdf>.
26. Warris A. Macrolides (alone or in combination) should be used as first-line empirical therapy of community-acquired pneumonia in children: myth or maxim? *Breathe* 2021; 17: 210056.
27. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Tagarro García A, Escribano Montaner A, Figuerola Mulet J, et al. Community acquired pneumonia in children: Treatment of complicated cases and risk patients. Consensus statement by the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) and the Spanish Society of Paediatric Chest Diseases (SENP). *An Pediatr (Barc).* 2015;83:226.
28. Bralić I, Pivalica K. Kwartarna prevencija-izazov suvremene medicine. U Bralić I (ur).Kwartarna prevencija- racionalna dijagnostika i liječenje u pedijatriji 2, Medicinska naklada 2020, Zagreb str. 1-6.
29. Kinimi I, Shinde SS, Rao NM, Mahalingam A. Management of Children with Community-acquired Pneumonia: A Review of Literature. *Pediatr Inf Dis* 2020; 2 (3):99-106.
30. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. Trogodišnji program obveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj u 2022. - 2024. godini protiv protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubele, tuberkuloze, hepatitisa B, bolesti izazvanih s *Haemophilus infl.* tipa B i pneumokokne bolesti.2021; Dostupno na: [https://zdravstvo.gov.hr/UserDocsImages//2021Objave//Trogorodi%20C5%A1nji%20program_obvezno%20cijepljenje%202022.-2024_%20\(003\).pdf](https://zdravstvo.gov.hr/UserDocsImages//2021Objave//Trogorodi%20C5%A1nji%20program_obvezno%20cijepljenje%202022.-2024_%20(003).pdf).
31. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dobrovoljno cijepljenje djece protiv COVID-19 u dobi od 5 i više godina. 2021; Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/11/Dobrovoljno-cijepljenje-djece-protiv-COVID-19-u-dobi-od-5-i-vi%20C5%A1e-godina.pdf>.

Diagnosticiranje lymške borelioze

Diagnosis of Lyme disease

Izvleček

Lymška borelijoza je zoonoza, ki jo prenašajo klopi vrste Ixodes. Povzročitelj je *Borrelia burgdorferi* sensu lato, ki lahko sproži multisistemsko bolezen, ki se najpogosteje kaže s prizadetostjo kože, srca, živčnega sistema in sklepov. Spirohete lymške borelijoze so heterogene. Najpomembnejše vrste, ki okužijo ljudi v Evropi, so *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* in *B. afzelii*. Razen pri izpuščaju erythema migrans, ko je postavitve diagnoze klinična, moramo pri drugih kliničnih znakih in simptomih bolezni potrditi s serološkimi preiskavami. Serološko diagnosticiranje običajno poteka dvostopenjsko: encimski imunski test seruma je prvi korak, ki mu sledi imunoblot, kadar je prvi test reaktiven. Borelijska protitelesa so prisotna v 20–50 % pri lokalizirani, v 70–90 % pri diseminirani zgodnji in skoraj v 100 % pri pozni bolezni. Diagnoza lymške nevroborelijoze zahteva laboratorijsko preiskavo likvorja, vključno z dokazom intratekalnega tvorjenja borelijskih protiteles. Odkrivanje borelij s kulturo ali verižno reakcijo s polimerazo (PCR) se mora omejiti na specifične indikacije. Metode, ki pa niso priporočljive za diagnostični namen, so antigenski testi v telesnih tekočinah, PCR urina in testi transformacije limfocitov.

Ključne besede: Lymška borelijoza, *Borrelia burgdorferi*, testiranje protiteles, laboratorijska diagnoza, verižna reakcija s polimerazo, serologija.

Abstract

Lyme disease is a zoonosis transmitted by the Ixodes tick. The causative agent is *Borrelia burgdorferi* sensu lato, which can cause a multisystem disease most commonly manifested by skin, cardiac, nervous system and joint involvement. The Lyme disease spirochetes are heterogeneous, the most important species infecting humans in Europe being *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* and *B. afzelii*. Except in the case of erythema migrans, where the diagnosis is clinical, other clinical signs and symptoms require confirmation by serological tests. Serological diagnosis is usually a two-step process: a serum enzyme immunoassay as a first step, followed by an immunoblot if the first test is reactive. Borrelial antibodies are present in 20-50% in localised disease, 70-90% in disseminated early disease and almost 100% in late disease. The diagnosis of Lyme neuroborreliosis requires laboratory examination of the cerebrospinal fluid, including evidence of intrathecal production of borrelial antibodies. The detection of borrelia by culture or polymerase chain reaction (PCR) should be limited to specific indications. Methods that are not recommended for diagnostic purposes are antigen tests in body fluids, PCR of urine and lymphocyte transformation tests.

Key words: Lyme borreliosis, *Borrelia burgdorferi*, Antibody testing, Laboratory diagnosis, Polymerase chain reaction, Serology.

UVOD

Lymfska borelijoza (LB) je najpogostejša bolezen, ki jo prenašajo klopi na severni polobli. Povzročitelj te multisistemske bolezni je kompleks *Borrelia burgdorferi* sensu lato, ki obsega več patogenih vrst, med katerimi so v Evropi najpomembnejše *B. afzelii*, *B. garinii* in *B. burgdorferi sensu stricto*. LB je bolezen, ki lahko prizadene številne organe, kot so koža, živčni sistem, sklepi, srce in oko (1). Zaradi raznolikosti kliničnih simptomov je LB pogosto navajajo pri diferencialni diagnostiki različnih bolezenskih stanj. Preiskave za potrjevanje LB so zato zelo iskane in sodijo med najpogostejše zahtevane preiskave v mikrobioloških laboratorijih (2). Pri diagnozi si pomagamo z epidemiološkimi podatki, kliničnimi merili ter mikrobiološkimi preiskavami. Za lažje prepoznavanje in potrjevanje LB so v Evropi leta 2012 izdali kratke definicije glavnih kliničnih znakov in priporočene diagnostične pristope za potrditev LB v rutinski klinični praksi, kar prikazuje Tabela 1 (3).

Tabela 1. Povzetek definicij kliničnih primerov za lymsko boreliozo (3)

	Opredelitev kliničnega primera	Laboratorijski dokazi, ki so obvezni
Erythema migrans	Rdeča ali modrikasto rdeča lisa, ki se širi, (≥ 5 cm v premeru), ^a in lahko v sredini blede. Rob spremembe je ostro omejen od okolne kože, pogosto intenzivno obarvan, običajno na ravni ostale kože.	Noben.
Borelijski limfocitom (redok znak)	Neboleč modrikasto rdeč vozlič ali plak, ki je običajno v predelu ušesne mečice (pri otrocih), lahko tudi na prsni bradavici (pogosteje pri odraslih). Pogostejši je pri otrocih.	Serokonverzija ali pozitivna serologija. ^b Histologija v nejasnih primerih.
Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)	Rdeča ali modrikasto-rdeča koža, običajno na ekstenzornih površinah udov. Koža je sprva otekla, po več mesecih ali letih postane atrofična. V podkožju so možne zatrdline kože ali fibrozni vozlički nad kostnimi izboklinami (predvsem kolena, komolci).	Visoka raven specifičnih serumskih protiteles IgG.
Nevroborelioza	Pri odraslih predvsem meningoradikulitis, meningitis, periferna okvara obraznega živca; redko encefalitis, mielitis; zelo redko cerebralni vaskulitis. Pri otrocih večinoma meningitis in periferna okvara obraznega živca.	Pleocitoza in dokaz intratekalne sinteze specifičnih protiteles. ^c
Lyme arthritis	Ponavljajoče se otekanje ali vztrajajoča oteklina enega ali več velikih sklepov. Druge možne vzroke je treba izključiti.	Specifična serumska protitelesa IgG, običajno v visokih koncentracijah.
Lyme carditis (redok znak)	Akuten začetek preddvorno-prekatnih prevodnih motenj ritma (A-V blok I-III), včasih miokarditis ali pankarditis. Druge možne vzroke je treba izključiti.	Specifična serumska protitelesa.
Očesni pojavi (redko)	Konjunktivitis, uveitis, papilitis, episkleritis, keratitis.	Specifična serumska protitelesa.

^a Če je premer rdečine < 5 cm (podatki za diagnozo EM: predhoden vbod klopa in pojav rdečine, ki se širi, po 2 ali več dneh na mestu vboda klopa).

^b Praviloma je treba začetni in naknadni vzorec testirati hkrati, da se izognemo spremembam zaradi variacij med preiskavami.

^c Pri kratkotrajni bolezni so lahko intratekalno proizvedena specifična protitelesa še vedno odsotna.

Kljub tem definicijam se testiranje borelijskih protiteles še naprej pogosto uporablja v številnih kliničnih situacijah, kjer to ni priporočeno. Na Nizozemskem je imelo le 9 % testiranih bolnikov klinične simptome, navedene v smernicah, na Danskem je bilo 43 % vzorcev iz splošne prakse narejenih pri bolnikih s sumom na izpuščaj erythema migrans, ko testiranje sploh ni potrebno (4). Nepotrebno testiranje lahko podaljša postavitev pravilne diagnoze in odloži zdravljenje ter poveča stroške zdravljenja. V Nemčiji se letni strošek laboratorijskega testiranja za LB v ambulantnem sektorju ocenjuje na 51 milijonov EUR, pri čemer je velik del posledica čezmernega testiranja (4).

KLINIČNI MERILA ZA DIAGNOZO LYMSKA BORELIOZA

LB je bolezen. Zato diagnoze ne moremo postaviti, če niso prisotni klinični znaki. Okužba pogosto ne povzroči nikakršnih bolezenskih znakov. Ocenjujejo, da je v Evropi več kot polovica vseh okužb z *B. burgdorferi* brez simptomov (1,5). Edini klinični znak, ki v vsakdanji klinični praksi omogoča dokaj zanesljivo diagnozo LB, je erythema migrans tj. značilna kožna sprememba, ki nastane zgodaj v poteku bolezni. Zelo sumljivi za LB so limfocitom na ušesni mečici, meningoradikulonevritis (Garin-Bujadoux-Bannwarthov sindrom) in acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) (1,5). Večina številnih drugih simptomov in znakov diagnozo LB le nakazuje, imajo pa majhno diagnostično vrednost. Laboratorijska potrditev okužbe je praviloma potrebna pri vseh oblikah LB, razen pri erythema migrans (1,5). Priporočene diagnostične preiskave za posamezne pojave LB so navedene v Tabeli 1 (4). V Sloveniji so leta 2012 sprejeli klinična merila za diagnozo LB pri otrocih, kar prikazuje Tabela 2 (6).

Tabela 2. Klinična merila za diagnozo lymške borelioze pri otrocih v Sloveniji (6)

Lymška borelioza	Merilo za diagnozo
Potrjena	Solitarni in multipli erythema migrans
	Sumljiv klinični znak (limfocitom, periferna okvara obraznega živca, meningitis, meningoencefalitis, artritis, karditis) in mikrobiološka potrditev: <ul style="list-style-type: none"> • osamitev <i>B. burgdorferi</i> iz tkiva in/ali • serokonverzija specifičnih protiteles in/ali • intratekalna tvorba specifičnih protiteles).
	Vročina in/ali nespecifične težave po vbodu klopa in <ul style="list-style-type: none"> • osamitev <i>B. burgdorferi</i> iz tkiva in/ali • intratekalna tvorba specifičnih protiteles.
Verjetna	Sumljiv klinični znak (limfocitom, periferna okvara obraznega živca, meningitis, meningoencefalitis, artritis, karditis) in <ul style="list-style-type: none"> • pozitivni serološki testi na <i>B. burgdorferi</i>.
Možna	Vročina in/ali nespecifične težave po vbodu klopa in <ul style="list-style-type: none"> • pozitivni serološki testi na <i>B. burgdorferi</i> ali • serokonverzija specifičnih protiteles.
	<ul style="list-style-type: none"> • periferna okvara obraznega živca • brez mikrobiološke potrditve okužbe.

MIKROBIOLOŠKE PREISKAVE ZA LYMSKO BORELIOZO

Mikrobiološke preiskave, s katerimi dokazujemo borelijsko okužbo, delimo na posredne in neposredne. Z neposrednimi metodami dokazujemo *B. burgdorferi* v različnih tkivnih vzorcih z osamitvijo, dokazovanjem DNK in dokazovanjem bakterije v tkivu (npr. z mikroskopiranjem v temnem polju). Posredno pa borelijsko okužbo dokazujemo z dokazom specifičnih protiteles in dokazom stimulacije limfocitov T (7,8).

Kultura in verižna reakcija s polimerazo

Odkrivanje borelij s kulturo ali z molekularnimi metodami, kot je verižna reakcija s polimerazo (PCR) ima spremenljivo in nizko občutljivost, kar je posledica majhnega števila bakterij in njihove heterogene razporejenosti v kliničnih vzorcih (2,7,8). Kultura *B. burgdorferi* iz tkivnih vzorcev je še vedno zlati standard pri laboratorijskem diagnosticiranju LB, vendar je slabo občutljiva, dolgotrajna (kultivacija traja do 12 tednov) in zahtevna metoda, ki jo izvajajo samo v specializiranih laboratorijih (2,7). Občutljivost metod neposrednega odkrivanja patogena je najboljša v vzorcih sinovije ter kože, kar je prikazano v Tabeli 3 (2). PCR lahko odkrije borelijsko DNK v več kot 50 % vzorcev sinovijske tekočine nezdravljenih bolnikov, še boljše rezultate pa da preiskava sinovije (2,7,8). Odkrivanje borelijske DNK s PCR se lahko uporablja tudi za analizo kožnih biopsij ali likvorja, ne pa tudi vzorcev krvi ali urina (4). Z neposrednim dokazovanjem borelijske DNK ni mogoče ugotoviti, ali je okužba aktivna ali ne. Tudi po uspešnem zdravljenju lahko DNK ostane v koži ali sinovijski tekočini več mesecev (4). Smernice svetujejo kulturo ali PCR kot dopolnilni diagnostični metodi pri atipičnih kožnih spremembah, pri sumu na akutno nevroboreliozo, ko so borelijska protitelesa še negativna, ali pri bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo, ki sploh ne morejo tvoriti specifičnih protiteles (2).

Tabela 3: Občutljivost metod neposrednega odkrivanja patogena pri pri lymski boreliozii (2)

Vzorec	Občutljivost metod neposredne detekcije <i>B. burgdorferi</i>
Koža (erythema migrans, ACA)	50 –70 % pri uporabi kulture ali PCR
Likvor (nevroboreliozii, stadij II)	10 –30 % pri uporabi kulture ali PCR ^a
Sinovijska tekočina ^b (Lyme arthritis)	50 –70 % pri uporabi PCR (kultura je zelo redko pozitivna)

^a do 50 % pri bolnikih, pri katerih je bolezen trajala manj kot 2 tedna, v primerjavi s 13 % bolnikov, pri katerih je bolezen trajala več kot 2 tedna.

^b večja občutljivost neposrednega odkrivanja iz vzorca biopsije sinovije.

Serološke preiskave

Dokazovanje specifičnih protiteles je najpogostejši način potrjevanja borelijske okužbe. Serološke preiskave so slabo občutljive prve tedne po okužbi z *B. burgdorferi*, protitelesa IgM zasledimo šele 3–6 tednov po okužbi, IgG pa še kasneje, tj. med 1. in 3. mesecem (7,8). Praviloma se protitelesa razvijejo pri skoraj vseh nezdravljenih bolnikih (> 99 %) v 6 do 8 tednih po okužbi (4). Danes se za potrjevanje borelijske okužbe večinoma priporoča dvostopenjski pristop, ki uporablja presejalni encimski imunski test (ELISA, EIA) za odkrivanje protiteles in imunoblot kot potrditveni test. Serološko diagnosticiranje mora upoštevati heterogenost borelij, saj posamezne vrste izražajo različne antigene, poleg tega imajo borelije sposobnost spreminjanja površinskih antigenov, s čimer se izognejo imunskemu odzivu gostitelja (2,4,7). Testi ELISA vsebujejo specifične in občutljive rekombinantne antigene ali sintetične peptide iz različnih vrst *B. burgdorferi* sensu lato. Kot najbolj občutljiv

antigen za odkrivanje protiteles IgM se je izkazal OspC, za odkrivanje protiteles IgG pa antigen VlsE. Imunski odgovor na okužbo z *B. burgdorferi* je postopen, pri bolnikih z zgodnjimi pojavi bolezni je imunski odziv omejen na le nekaj beljakovin, bolniki s pozno boleznijo, kot sta ACA ali artritis, pa imajo protitelesa IgG proti širokemu spektru antigenov (2). Imunoblot omogoča razdelitev imunskega odziva na zgodnjo in pozno fazo okužbe, tako npr. protitelesa proti antigenom zgodnje faze (VlsE, OspC, p41) kažejo na zgodnje pojave LB (npr. periferna okvara obraznega živca) ali kratkotrajno latentno okužbo. V nasprotju s tem pa se prisotnost številnih različnih protiteles, vključno s protitelesi proti antigenom pozne faze (p100, p17/p18), dobro ujema s poznimi pojavi, npr. Lyme artritis in ACA (4).

Tabela 4. Testiranje na protitelesa proti *Borrelia burgdorferi* v podporo diagnozi suma na lymsko boreliozo (4)

Klinični sum na	Odkrivanje protiteles proti <i>B. burgdorferi</i>	Pričakovana občutljivost ^c	Incidenca na 100.000 prebivalcev ^č
Vbod klopa	ni pomembno	ni pomembno	visoka
Erythema migrans	ni priporočljivo	50 % (40–61)	10–100
Nevroboreliozna <6 tednov	likvor/serum indeks specifičnih protiteles	77 % (67–85)	<10
Neuroboreliozna >6 tednov	likvor/serum indeks specifičnih protiteles	>99 %	
Kronična nevroboreliozna >6 mesecev	likvor/serum indeks specifičnih protiteles	>99 %	<1
Lyme carditis	serum IgG in/ali IgM	>80 %	<1
Borelijski limfocitom	serum IgG in/ali IgM	>80 %	<1
Lyme artritis	serum IgG	96 % (93–100)	<1
Acrodermatitis chronica atrophicans ^a	serum IgG	98 % (84–100)	1
Očesni pojavi ^b	serum IgG	?	redka

^a Vključno s periferno nevropatijo, povezano z ACA.

^b Samo specialistična obravnava, upoštevajte tudi druge diagnoze.

^c Občutljivosti iz sistematičnega pregleda evropskih študij so navedene s 95-odstotnim CI za erythema migrans in lymsko nevroboreliozo ter z mediano in razponom za lymski artritis in kronični atrofični akrodermatitis.

^č Pojavnosti so približne velikosti in se razlikujejo v različnih delih Evrope.

Razlaga seroloških izvidov je zapletena. Rezultate je treba interpretirati skupaj s klinično sliko ter epidemiološkimi podatki o predhodni izpostavitvi okužbi. Odsotnost borelijskih protiteles ne pomeni odsotnosti borelijske okužbe, po drugi strani pa prisotnost protiteles ne pomeni bolezni (1,7). Na zgodnji odziv protiteles lahko vpliva učinkovito protimikrobno zdravljenje. Če se antibiotično zdravljenje predpiše zelo hitro, ostane do polovica bolnikov z lokalizirano kožno okužbo seronegativnih (8). Pri tistih, ki tvorijo protitelesa, pa so najvišji titri protiteles nižji v primerjavi z bolniki, ki niso bili zdravljeni takoj, protitelesa nastanejo proti manjšemu številu borelijskih antigenov in pogosto ne pride do preklopa protiteles razreda IgM na protitelesa razreda IgG (8). Titri specifičnih protiteles, ki jih zaznamo s presejalnim testom EIA (kvantitativni test), začnejo po antibiotičnem zdravljenju upadati; pri zgodnji okužbi pride do padca titrov protiteles hitro, v nekaj tednih, pri poznih oblikah LB pa po nekaj mesecih.

Potrditveni imunoblot, ki je kvalitativni test, se običajno s časom ne spreminja. Hitrost upadanja titra protiteles je odvisna od trajanja in obsega okužbe pred začetkom zdravljenja. Pri bolnikih z okužbo v pozni fazi se odziv protiteles IgG običajno zazna na nizki ravni več let, kar pa je znak imunskega spomina in ne aktivne okužbe (8).

Ker so borelijska protitelesa IgG in včasih tudi IgM prisotna še več mesecev ali celo let po uspešnem zdravljenju okužbe, s spremljanjem titra protiteles ne moremo ocenjevati uspeha zdravljenja (9). Pri bolnikih z dolgotrajnimi pojavi bolezni so za diagnosticiranje nujna protitelesa IgG. Izolirana prisotnost IgM brez IgG jasno govori proti dolgotrajni okužbi ali poznim pojavom LB (4). Protitelesa IgM so lahko lažno pozitivna zaradi navzkrižnih reakcij z drugimi povzročitelji, kot so druge spirohete, virus Epstein-Barr, citomegalovirus, virus humane imunske pomanjkljivosti in avtoprotitelesa (10, 1). Spremljanje seroloških testov je smiselno le pri seronegativnih bolnikih s kratkotrajno LB, saj serokonverzija lahko potrdi diagnozo LB (4).

Ponovne okužbe so pogostejše pri bolnikih, ki so bili zdravljeni zaradi EM in so redke pri bolnikih, ki so bili zdravljeni zaradi poznih oblik LB in imajo zato boljši imunski odziv (8). Če se bolniki, ki so bili v preteklosti zdravljeni zaradi EM, ponovno okužijo, do pojava protiteles IgM običajno ne pride, protitelesa IgG pa se pojavijo hitreje, včasih pa se pojavijo protitelesa IgG proti novim borelijskim antigenom, kar kaže na hitrejši imunski odziv pri prej že okuženih osebah (8).

V endemičnih področjih so borelijska protitelesa prisotna tudi pri zdravih ljudeh. Ocenjujejo, da v Evropi več kot polovica vseh okužb z *B. burgdorferi* poteka brez simptomov (1,5). Seroprevalenca protiteles IgG proti *B. burgdorferi* se v posameznih državah Evrope razlikuje in znaša od 2,7 % (Norveška) do 20 % (Finska). Višja je pri osebah z večjo izpostavljenostjo klopom kot v splošni populaciji (40,6 % v primerjavi s 3,9 %) (12). V slovenski nacionalni raziskavi o seroprevalenci LB iz leta 2005 so protitelesa IgG proti *B. burgdorferi* našli pri 9,7 % zdravih oseb in/ali delavcih, ki delajo v zaprtih prostorih, seroprevalenca pri gozdarskih delavcih pa je znašala 25,8 % (ELISA IgG) (13). Zdravniki se morajo zavedati lokalne seroprevalence, ko tolmačijo serološke teste ob neznačilnih kliničnih znakih. Čim bolj so simptomi nespecifični, tem manjša je napovedna vrednost pozitivnega serološkega testa (4,5).

Druge vrste diagnostičnih testov

Trenutno ni na voljo drugih zanesljivih in klinično pomembnih testov za diagnosticiranje LB. V zadnjem času se v komercialno usmerjenih laboratorijih uporabljajo različne metode, ki niso dovolj ovrednotene ali so premalo specifične, zato jih uradna priporočila odsvetujejo. Med take teste sodijo: dokazovanje borelijskih protiteles z imunoblotom brez prej izvedenega encimskega imunskega testa, dokazovanje borelijskih antigenov v tkivnih vzorcih, PCR urina in celični testi, kot so transformacija limfocitov in aktivacijski testi. Testi, kot so štetje celic CD57 in mikroskopija v temnem polju ali fazno kontrastna mikroskopija, nimajo utemeljitve in so se izkazali za nespecifične (4,8).

DIAGNOSTICIRANJE NEVROBORELIOZE

Nevroboreliozo ob značilni klinični sliki najpogosteje potrjujemo z likvorsko pleocitozo in dokazom intratekalne tvorbe borelijskih protiteles (indeks protiteles, AI). Ob sumu na lymsko nevroboreliozo je treba narediti lumbalno punkcijo in opraviti preiskave likvorja za znake vnetja in AI. V ta namen je treba hkrati odvzeti vzorce likvorja in seruma za analizo vrednosti albuminov, imunoglobulinov IgG in IgM ter specifičnih borelijskih protiteles (14). Formuli za izračun intratekalnih protiteles sta prikazani v Tabeli 5. Povišan AI lahko vztraja več let tudi po uspešnem zdravljenju nevroborelioze, zato je za potrditev aktivne bolezni potrebna prisotnost dodatnih znakov vnetja likvorja, kot je npr. pleocitoza (4,8). Diagnostična občutljivost AI je približno 80 % pri bolnikih s krajšim trajanjem (<6–8 tednov) klinične bolezni in skoraj 100 %, če je bolezen trajala dlje (4). Intratekalna IgM protitelesa so pogosta pri nevroboreliozii s kratkim trajanjem simptomov, zlasti pri otrocih (2,4), vendar so v nekaterih primerih z virusnim meningitisom opazili lažno pozitivno reaktivnost IgM borelijskih protiteles (2).

Likovski PCR je pozitiven na *B. burgdorferi* pri do 50 % bolnikov, pri katerih je bolezen trajala manj kot 2 tedna, v primerjavi s samo 13 % bolnikov, pri katerih je bolezen trajala več kot 2 tedna (2).

CXCL13 je kemokin, ki ga je mogoče zaznati v visokih koncentracijah v likvorju bolnikov z nevroboreliozo. CXCL13 lahko koristen pri zelo zgodnjih primerih (<2 tedna), če AI še ni pozitiven, in za razlikovanje med aktivno in umirjeno boleznijo (označevalec aktivnosti), pod pogojem, da se testiranje opravi pred zdravljenjem z antibiotiki. Vendar pa CXCL13 ni specifičen za nevroboreliozo, ker so povišane vrednosti v likvorju so zasledili tudi pri nekaterih drugih boleznih, kot so nevrosifilis, okužba s HIV ter pri limfomu. CXCL13 še ni v splošni uporabi (4,8).

Tabela 5: Formuli za izračun intratekalne tvorbe borelijskih protiteles (AI)

$$AI = \frac{\text{Lyme IgG likvor} / \text{Lyme IgG serum}}{\text{celokupni IgG likvor} / \text{celokupni IgG serum}}$$

ali

$$AI = \frac{\text{Lyme IgG likvor} / \text{Lyme IgG serum}}{\text{celokupni albumin likvor} / \text{celokupni albumin serum}}$$

AI > 1,5 potrjena intratekalna tvorba borelijskih protiteles

ZAKLJUČEK

LB lahko prizadene različne organe in ima zelo raznolik potek, zato je pogosto navedena v diferencialni diagnostiki različnih bolezenskih stanj. Na LB posumimo ob ustrezni klinični sliki in epidemioloških podakih ter jo potrdimo z mikrobiološkimi preiskavami, običajno s serološkimi. Ker polovica okužb z *B. burgdorferi* ne poteka s simptomi, v Sloveniji ima od 10–25 % ljudi v krvi prisotna borelijska protitelesa, zato je treba serološke izvide ustrezno tolmačiti in se opirati predvsem na klinično sliko. V ZDA in Evropi se še vedno prepogosto postavi diagnoza »kronična lymška borelioza«, čeprav ni ustreznih dokazov za to bolezen. Različne zdravstvene institucije nudijo samoplačniške storitve za potrjevanje kronične LB z različnimi testi (pogosto nezanesljivimi in odsvetovanimi s strani uradnih organizacij) ter predpisujejo dolgotrajno zdravljenje (tudi več mesecev) z različnimi protimikrobnimi učinkovinam, kar ima lahko za bolnike negativne zdravstvene, pa tudi ekonomske posledice. Avtorica nima navzkrižja interesov.

REFERENCE

1. Stanek G, Wormeser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012; (981a): 461-73.
2. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;49(1):13-21.
3. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(1):69-79.
4. Dessau RB, van Dam AP, Fingerle V, Gray J, Hovius JW, et al. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(2):118-24.
5. Strle F. In Lymška borelioza 2012. Klinični kriteriji za diagnozo lymške borelioze. Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center; Združenje za infektologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu. 2012; 157-63.
6. Arnež M. Značilnosti lymške borelioze pri otrocih. In Lymška borelioza 2012. Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center; Združenje za infektologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu. 2012; 123-33.
7. Ružič-Sabljić E, Cerar T. Mikrobiološka diagnostika borelijskih okužb. In Lymška borelioza 2012. Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center; Združenje za infektologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu. 2012; 151-5.
8. Branda JA, Steere AC. Laboratory Diagnosis of Lyme Borreliosis. *Clin Microbiol Rev.* 2021 Jan 27;34(2):e00018-9.
9. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2001 Sep 15;33(6):780-5.
10. Seriburi V, Ndukwe N, Chang Z, Cox ME, Wormser GP. High frequency of false positive IgM immunoblots for *Borrelia burgdorferi* in clinical practice. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(12):1236-40.
11. Hillerdal H, Henningsson AJ. Serodiagnosis of Lyme borreliosis-is IgM in serum more harmful than helpful? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(6):1161-1168.
12. Burn L, Pilz A, Vyse A, et al. Seroprevalence of Lyme Borreliosis in Europe: Results from a Systematic Literature Review (2005-2020). *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2023;23(4):195-220.
13. Rojko T, Ruzic-Sabljić E, Strle F, Lotric-Furlan S. Prevalence and incidence of Lyme borreliosis among Slovene forestry workers during the period of tick activity. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117:219–25.
14. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* 2010;17(1):8-16.

**OBRAVNAVA OTROK Z AKUTNIM IN
PONAVLJAJOČIM SE VNETJEM SREDNJEGA
UŠESA TER PREGLED POVZROČITELJEV
AKUTNEGA VNETJA SREDNJEGA UŠESA V
MARIBORSKI REGIJI V OBDOBJU 2019-2023**

***MANAGEMENT OF CHILDREN WITH ACUTE
AND RECURRENT OTITIS MEDIA AND REVIEW
OF THE CAUSATIVE AGENTS OF ACUTE OTITIS
MEDIA IN THE MARIBOR REGION IN 2019-2023***

Aleksandra Zorko Brodnik¹, Andrej Kraševac Glaser²

1. Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
2. Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor NLZOH, Prvomajska 1, 2000 Maribor
3. Avtor za dopisovanje / corresponding author:
4. Aleksandra Zorko Brodnik, dr. med., spec. pediater, Klinika za pediatrijo, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Izvleček:

V zadnjem desetletju veljavne evropske in ameriške smernice za obravnavo otrok z akutnim vnetjem srednjega ušesa zaradi omejevanja širjenja odpornih bakterij kot posledice čezmernega predpisovanja antibiotikov postavljajo v ospredje stroga diagnostična merila (perforacija bobniča ali prisotnost trojice simptomov – otalgija, visoka temperatura in izbočeni bobnič) ter pri obravnavi predvsem otrok, starejših od 2 let, predvidevajo simptomatsko zdravljenje z analgetiki in morebitno uporabo nosnih dekongestivov ter metodo odloženega antibiotičnega zdravljenja (*angl.* watchful waighting). V kolikor ni izboljšanja v 48–72h, pride v poštev antibiotik prve izbire (1, 2). Glede na območno občutljivost povzročiteljev se pri nas uporablja amoksicilin v odmerku 45 mg/kg t. t./dan:2.

Glede na mehanizem nastanka je od preventivnih ukrepov predvsem pomembno izogibanje virusnim okužbam in cepljenje proti gripi in pnevmokokom. Pri ponavljajočem se vnetju srednjega ušesa pride v poštev paracenteza z vstavitvijo bobničnih cevok ali antibiotična profilaksa.

Ključne besede: smernice, metoda odloženega antibiotičnega zdravljenja, vstavitve bobničnih cevok, preventiva, povzročitelji akutnega vnetja srednjega ušesa.

Abstract:

Current European and US guidelines for the management of children with acute otitis media to limit the spread of resistant bacteria due to the overprescribing of antibiotics over the last decade have emphasised strict diagnostic criteria (eardrum perforation or presence of a triad of otalgia symptoms, high temperature and a bulging eardrum) and provide for symptomatic treatment with analgesics and possibly nasal decongestants and watchful waiting in the management of children, especially those over two years of age. If there is no improvement within 48-72 h, the antibiotic of first choice is indicated (1,2). In our practice, amoxicillin is used at a dose of 45 mg/kg bw/day, given the local sensitivity of the pathogens:2.? (2-ref)

In light of the mechanism of occurrence, the most important preventive measures are avoidance of viral infections and vaccination against influenza and pneumococcus. Paracentesis with insertion of tympanostomy tubes (grommets) or antibiotic prophylaxis may be indicated for recurrent otitis media.

Key words: guidelines, delayed antibiotic treatment, tympanostomy tube insertion, prevention, causative agents of acute otitis media

UVOD

Akutno vnetje srednjega ušesa (AVSU) je ena najpogostejših okužb v otroštvu, drugi najpogostejši vzrok obiska pri pediatru zaradi okužb zgornjih dihal in najpogostejši vzrok za predpisovanje antibiotikov, hkrati pa tudi največkrat zlorabljena diagnoza za nekritično predpisovanje protimikrobnih zdravil.

80 % otrok do 5. leta starosti preboli vsaj eno epizodo AVSU, kar pri 40 % otrok pa se vnetje ponovi 6-krat ali več do 7. leta starosti (1, 3–5).

Zaradi vse večje razširjenosti odpornih bakterij je bilo v zadnjih 20 letih veliko napora vloženega v izogib nekritičnemu predpisovanju antibiotikov. Tako so z multidisciplinarnim pristopom pediatričnih infektologov, mikrobiologov in otorinolaringologov nastala prva priporočila za obravnavo otrok z AVSU v Skandinaviji, sledile so jim evropske smernice, kasneje pa posamezne evropske države s svojimi nacionalnimi smernicami. Leta 2013 sta tudi Ameriška akademija za pediatrijo in Združenje za družinsko medicino objavili revidirane smernice iz leta 2004. Vsem smernicam so skupna predvsem strožja diagnostična merila za opredelitev AVSU in ocena resnosti stanja. Ob postavljeni diagnozi pa je pri otrocih, starejših od 2 let, z lažjo obliko bolezni pomembna strategija odloženega antibiotičnega zdravljenja (*angl.* watchful waiting) za 48–72 ur ter nato ustrezna izbira antibiotičnega zdravljenja (6).

DEFINICIJE

AKUTNO VNETJE SREDNJEGA UŠESA (AVSU)

Z izrazom AVSU označujemo vnetje mukoperiostalnega epitela votline srednjega ušesa zaradi okužbe. Opredeljuje jo prisotnost tekočine v srednjem ušesu s pridruženimi simptomi in znaki vnetja srednjega ušesa, vključno z napetim in izbočenim bobničem (3).

IZLIVNO VNETJE SREDNJEGA UŠESA (SEROZNO, SEKRECIJSKO ALI NEGNOJNO VNETJE SREDNJEGA UŠESA)

Gre za obliko vnetja, pri katerem ni prisotno vnetje v pravem pomenu besede in ni znakov za akutno okužbo. Votlina srednjega ušesa je zapolnjena s serozno ali mukozno tekočino. Glavni bolezenski znak je prevodna naglušnost. Antibiotično zdravljenje ni potrebno (3, 7).

PONAVLJAJOČA SE VNETJA SREDNJEGA UŠESA (P-AVSU)

O njih govorimo, ko se AVSU ponovi 3-krat v 6 mesecih ali 4-krat v letu dni (3, 7).

KRONIČNO VNETJE SREDNJEGA UŠESA (KVSU)

Je dolgotrajen gnojni izcedek iz srednjega ušesa, ki traja 2–6 tednov, po navadi pa se pojavi pri otrocih z vstavljenimi bobničnimi cevki (3,7).

POVZROČITELJI

Pred pojavom AVSU so po navadi prisotni znaki virusne okužbe zgornjih dihal. V nosno-žrelnem prostoru so prisotnost respiratornih virusov dokazali pri 90 % otrok z AVSU (8). Najbolj pogosti bakterijski povzročitelji AVSU so *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae* ter *Moraxella catarrhalis*, od virusov pa predvsem RSV, virus gripe, adenovirus (3).

Spekter povzročiteljev KVSU je širši: najpogosteje ga povzročajo bakterije kot pri AVSU, poleg teh *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus spp.* in *Klebsiella spp.* (3,7).

DEJAVNIKI TVEGANJA

Za AVSU najpogosteje obolevajo otroci v starosti 6–18 mesecev (anatomska, fiziološka in imunološka nezrelost), nekoliko pogosteje dečki (8, 9). Pri otrocih s prvo epizodo AVSU pred 6. mesecem starosti se pričakuje večje tveganje za težji potek bolezni in ponavljajočo se AVSU (10). Po podatkih študije imajo otroci v starosti 6–11 mesecev 2- do 3-krat več epizod kot otroci, starejši od 2 let (11). **Skupinsko varstvo pomeni tveganje za** pogostejše zbolevanje za virusnimi okužbami dihal z zapletom AVSU, prav tako predstavljajo tveganje sorojenci, ki so v skupinskem varstvu (3,12). Otroci, **izpostavljeni kajenju**, pogosteje zbolevali, medtem ko naj bi bilo pri **dojenih otrocih** tveganje manjše (3, 12).

Posebej ogroženi so otroci z imunsko pomanjkljivostjo, in anatomskimi nepravilnostmi (Downov sindrom, razcep mehkega neba, sindrom negibnih cilij, vztrajajoča disfunkcija Evstahijeve cevi, pomanjkanje podrazredov imunoglobulinov itd.) (8).

Zadnje revidirane smernice evropskega združenja za pediatrijo kot tudi ameriškega združenja za pediatrijo in družinsko medicino so bile izdane leta 2013 in so bile podrobneje predstavljene na Srečanju pediatrov v Mariboru leta 2014. Slovenske nacionalne smernice so bile nazadnje objavljene leta 2017 (13).

SLOVENSKE SMERNICE ZA OBRAVNAVO OTROK Z AVSU

DIAGNOZA

Za uspešno zdravljenje AVSU je potrebna pravilna prepoznavna oz. postavitve zanesljive diagnoze (1, 3, 8,12). Merila za postavitve pravilne diagnoze so z leti postajala strožja.

Med anamnestičnimi podatki sta najznačilnejša **nenaden začetek** in **bolečina** v ušesu (1, 3, 8).

Pri dojenčkih in mlajših otrocih se kaže kot pogosto prijemanje za ušesa, nemir, razdražljivost, neutolažljiv jok, nespečnost, neješčnost.

Za **težji potek** bolezni je značilna povišana **telesna temperatura nad 39 °C** in huda bolečina (1, 3, 8).

Najbolj zanesljiv klinični znak, ki loči AVSU od seroznega vnetja, je **napet, močno izbočen bobnič** s prisotno **tekočino** v srednjem ušesu. Vedno pa gre za AVSU, kadar je prisoten gnojni izcedek v sluhovodu z vidno perforacijo bobniča ali brez nje (**otoreja**), a brez znakov vnetja zunanjega sluhovoda. (10).

Drugi znaki so manj zanesljivi. Tak bobnič je lahko bele, blede rumene, sive ali jantarne barve, moten ali neprosojen. Izrazito rdeč bobnič hemoragičnega videza ni tako značilen za AVSU, kot se velikokrat predvideva v praksi. V večji študiji so opazovali močno do zmerno pordeli bobnič brez izbočenja in brez motene mobilnosti. Za AVSU je šlo le v 15 % (14).

Za postavitve pravilne diagnoze je najbolj primerna uporaba pnevmatskega otoskopa za oceno podajnosti bobniča, čeprav se pri nas v praksi ne uporablja (14).

Laboratorijske preiskave niso potrebne (13).

ZDRAVLJENJE

Pomembno je ustrezno analgetično zdravljenje v kombinaciji paracetamol 10–15 mg/kg TT na 6 ur in nesteroidni antirevmatik ibuprofen 10 mg/kg TT na 8 ur.

Če je ob tem tudi hudo zamašen nos, pa kapljice za anemizacijo nosne sluznice 3–4 dni.

Indikacije za takojšnje antibiotično zdravljenje

Kadar so prisotni simptomi in znaki AVSU, in sicer:

- v primeru eksudativne faze (v celoti **pordel** in **zadebeljen, izbočen bobnič**) in
- v primeru supurativne faze **z gnojnim izcedkom** (otoreja) brez znakov vnetja sluhovoda.

Poleg tega se za takojšnjo antibiotično zdravljenje odločimo:

- pri mlajših od 6 mesecev;
- pri otrocih, mlajših od 2 let starosti, z obojestranskim AVSU;
- pri starejših od 6 mesecev z visoko vročino 39 °C ali več in hudo otalgijo;
- kadar ni izboljšanja po 48–72 urah simptomatskega zdravljenja.

Smernice predvidevajo tudi takojšnje antibiotično zdravljenje otrok s pridruženimi stanji, ki povečajo tveganje za hud potek bolezni (palatoshiza, Downov sindrom, imunska motnja, ponavljajoča se ali huda oblika AVSU, in operacija na ušesu v anamnezi) (1).

Antibiotik prve izbire je **amoksicilin** 45 mg/kg/dan v 3 odmerkih ali penicilin V 100.000–150.000 IE/kg/dan v 3–4 odmerkih peroralno.

Ob neuspešnem antibiotičnem zdravljenju z antibiotikom prve izbire ali pri ponovnem vnetju v roku 1 meseca po zdravljenju, se odločimo za amoksicilin s klavulansko kislino 45/6,4 mg/kg/dan v 2 odmerkih ali amoksicilin v visokem odmerku 90 mg/kg TT na dan peroralno.

Pri alergiji na penicilin izberemo makrolide starejše generacije – midekamicin 40 mg/kg/dan, razdeljen v 3 odmerke ali klaritromicin 15 mg/kg/dan v 2 odmerkih peroralno.

Pri mlajših od 2 let in bolnikih s povečanim tveganjem za težji potek se priporoča zdravljenje 7–10 dni, pri starejših od 2 let pa 5 dni (13).

V primeru suma na zaplete (mastoiditis, absces, okvara obraznega živca, labirintitis, znotrajlobanjski zapleti) se priporoča takojšnja hospitalizacija.

Indikacije za odloženo antibiotično zdravljenje

- Kadar gre za fazo hiperemije ali kataralno vnetje srednjega ušesa (s povišano temperaturo, rahlo bolečino, občutkom polnosti v ušesu, rdečino bobniča, kongestijo žil ob ročaju klavica in na periferiji bobniča, vbočenost bobniča zaradi negativnega tlaka ali izbočenost ob močni kongestiji in brez izliva v bobnični votlini, normalen sluh ali blago prevodno naglušnost) antibiotično zdravljenje odložimo;
- če diagnoza AVSU ni jasna, ker otrok nima sistemskih znakov okužbe, je star 6 mesecev in več z enostranskim vnetjem in nima otoreje, antibiotično zdravljenje odložimo.

Antibiotik predpišemo šele po 48–72 urah, če se v tem času težave ne umirijo.

Ob odloženem antibiotičnem zdravljenju sta potrebna skrbno spremljanje in otoskopija. Telefonski posvet in predpisovanje antibiotika vnaprej pa se odsvetuje (13).

Ko ugotovimo AVSU, nam pomagajo pri odločitvi, ali bomo takoj predpisali antibiotik ali ne, stopnja bolezni, trajanje simptomov, enostransko ali obojestransko vnetje, določene pridružene bolezni in starost otroka.

UVELJAVLJANJE SMERNIC PO SVETU

Kljub jasnim smernicam kasnejše študije kažejo, da v praksi večina družinskih zdravnikov in pediatrov po svetu še vedno sistematično predpisuje antibiotike za zdravljenje otrok z AVSU kljub dejstvu, da je vloga antibiotikov pri kliničnem izboljšanju omejena (12).

Uporaba antibiotikov za zdravljenje AVSU tako po svetu variira od 56 % na Nizozemskem do 95 % v ZDA, Kanadi in Avstraliji (15).

V evropski uniji je sprejelo priporočila za obravnavo otrok za AVSU 17 od 32 držav. Diagnostikiranje temelji na podobnih simptomih in znakih, glavna indikacija za antibiotično terapijo pa je otoreja (93 %). 88 % smernic priporoča strategijo odloženega antibiotičnega zdravljenja. Amoksicilin je antibiotik prve izbire v 14 državah (82 %). V 7 državah priporočajo zdravljenje z amoksicilinom z visokim odmerkom 70–90 mg/kg TT na dan peroralno, 7 držav pa je sprejelo nizek odmerek amoksicilina (30–60 mg/kg TT na dan peroralno). Manj kot 50 % smernic temelji na za to območje specifičnih rezultatih mikrobioloških izolatov in na protimikrobni odpornosti. Smernice so podobne po Evropi, kakovost pa je slaba, ker pogosto ne zrcalijo specifične odpornosti mikroorganizmov proti protimikrobnim zdravilom za svoje območje (2).

Finske nacionalne smernice so v skladu z evropskimi; metoda odloženega antibiotičnega zdravljenja je na Finskem uveljavljena v 44,8 % (družinski zdravniki jo upoštevajo v 54 %, pediatri v 38,8 %, otorinolaringologi pa v 39,8 %).

V Sloveniji bistveno pogosteje postavimo diagnozo AVSU kot v številnih državah in tudi pogosteje zdravimo z antibiotikom (13).

Italijani so v zadnjih nacionalnih smernicah sprejeli strategijo širše uporabe pnevmatskega otoskopa (16).

Omejena vloga protimikrobnega zdravljenja

Po študijah se 80 % otrok z akutnim vnetjem srednjega ušesa (AVSU) pozdravi brez antibiotičnega zdravljenja (17). Antibiotiki nimajo zgodnjega učinka na bolečino in le malo na število poznejših perforacij in nastanek obojestranskih okužb; prav tako ni razlik pri timpanometriji 6–8 tednov po okužbi. Na 14 zdravljenih otrok razvije en otrok stranske učinke (bruhanje, driska, izpuščaj) (17).

Od nastanka oz. izvajanja smernic se incidenca mastoiditisa kot zaplet AVSU ni bistveno povečala. Ker so zračne celice mastoida povezane z distalnim delom srednjega ušesa, je vsak AVSU povezan tudi z manjšim vnetjem mastoida. V redkih primerih pa pride do pravega mastoiditisa. V Veliki Britaniji so v retrospektivni raziskavi v letih 1990–2006 ugotavljali, da je incidenca mastoiditisa 1,8 na 10.000 epizod AVSU, če so se le-te zdravile z antibiotikom, in 3,8 na 10.000 epizod AVSU, če se niso zdravile. Da bi preprečili en primer mastoiditisa, bi morali z antibiotiki zdraviti 4.831 epizod AVSU (18). Glede na dejstvo o naraščanju odpornosti bakterij na antibiotike in v luči benignega poteka zdravljenega mastoiditisa v razvitem svetu pa rutinsko zdravljenje z antibiotiki za preprečevanje tako redkih zapletov AVSU ni upravičeno (3, 9, 18).

ZAPLETI AVSU

Poleg mastoiditisa (v približno 50 % se pojavi kljub antibiotičnemu zdravljenju) se lahko pojavijo zapleti v obliki dolgotrajnega izliva s prevodno naglušnostjo (izguba sluha za 25 db, ki pa se po resorpciji izliva normalizira), vztajajoče perforiranje bobniča, KVSU, petrozitis, labirintitis, okvara obraznega živca, meningitis, znotrajlobanjski zapleti (tromboza venskih sinusov, abscesi). Zapleti AVSU so redki, a nevarni in jih je treba pravočasno prepoznati in zdraviti v bolnišnici (3, 9).

PONAVLJAJOČA SE AKUTNA VNETJA SREDNJEGA UŠESA (p-AVSU)

Prevalenca p-AVSU pri otrocih, mlajših od 6 let, se je v Ameriki po vključitvi 13-valentnega pnevmokoknega konjugiranega cepiva znižala s 17 % na 11 % (2001 in 2011) (19). Odvisna je od tega, kdo in kako postavlja diagnozo. Družinski zdravniki so po ameriški študiji diagnosticirali 27 % AVSU, medtem ko so otroci, ki jih je pregledoval dober otoskopist, prejeli diagnozo v 14 % (20,21).

Revidirane ameriške smernice iz leta 2013, za razliko od 2004, vsebujejo priporočila za zdravljenje p-AVSU.

Za preprečevanje p-AVSU je priporočeno cepljenje s konjugiranim pnevmokoknim cepivom in sezonsko cepljenje proti gripi, spodbujanje dojenja, izogibanje kajenju in izobraževanje staršev (1).

Potrebno je antibiotično zdravljenje dokazanih epizod s peroralnimi antibiotiki po smernicah za AVSU, ki izhajajo iz območne odpornosti bakterij. V primeru neučinkovitosti svetujejo ceftriakson 50–100 mg/kg TT na dan intravenozno ali intramuskularno 1–3 dni. V Sloveniji se zaradi preprečevanja odpornosti sevov, zlasti pnevmokokov, svetuje amoksisicilin s klavulansko kislino 120 mg/kg TT na dan 3- do 4-krat intravenozno za 2–4 dni, nato nadaljevanje peroralno do 10 dni (1).

Da gre za neučinkovitost zdravljenja, ocenjujemo ponovno okužbo v manj kot enem mesecu po zaključenem zdravljenju. Vendar so raziskave pokazale, da gre pri večini p-AVSU tudi znotraj enega meseca po zaključenem zdravljenju za nove okužbe. Večina poslabšanj nastane znotraj 14 dni po zdravljenju, vendar gre tudi v tem intervalu pri večini AVSU za okužbo z novim povzročiteljem (22).

Glede na prisotnost dejavnikov tveganja za p-AVSU pride v poštev vstavitve bobničnih cevok ali antibiotična profilaksa.

Antibiotična profilaksa

V poštev pride, kadar gre za povečano tveganje za operacije ali anestezijo. Tedaj je zdravilo izbire amoksisicilin v odmerku 20 mg/kg TT na dan peroralno, ki ga prejemajo v zimskih mesecih, a največ za 6 mesecev (zmanjša število epizod s 3 na 1,5 na leto), učinek pa preneha po zaključenem jemanju antibiotika (3). Sicer se zaradi naglega razvoja odpornih bakterij zanjo odločamo redko in preiščeno. Poleg tega pa podaljšano antibiotično zdravljenje poveča tveganje za nastanek alergijskih reakcij, spremembo črevesne mikrobiote in s tem na porast drisk, povzročenih s *Clostridioides difficile* (23).

Vstavitev ušesnih cevk

Vstavitev ušesnih cevk je za preprečevanje p-AVSU v zadnjih letih pridobila na pomenu, saj omogoča dreniranje tekočine, prezračevnost in normaliziranje sluznice v srednjem ušesu. Lahko zmanjša pogostost in resnost epizod AVSU in olajša zdravljenje. Včasih pa pride v poštev pri otrocih, starejših od 4 let, ob potrebi po ponovni vstavitvi cevk s srednje težko in težko nazalno obstrukcijo tudi adenoidektomija ali adenotonzilektomija (3,24).

Še posebej so glede razvoja govora, jezika in s tem motenj v učenju ogroženi otroci s stalno izgubo sluha, z razvojnimi zaostankom, zaostankom v govornem razvoju, s spektrom avtistično motnjo ali motnjo vida. Zato se je pri teh otrocih potrebno prej odločiti za vstavljanje ušesnih cevk (tubulacijo) (24).

Po tubulaciji 10–20 % bolnikov razvije zgodnjo otorejo (do 2 tedna po tubulaciji) zaradi bakterijske okužbe, pri 30 % otrok pa je pričakovati vsaj eno epizodo pozne otoreje in 7 % ponavljajočih se vnetij. Najpogostejši povzročitelji otoreje po tubulaciji so enaki kot pri KVSU. Najučinkovitejše je zdravljenje s kapljicami antibiotika ciprofloksacina in deksametazona topično v uho za 5–7 dni. Če po tednu dni topične terapije otoreja ne izzveni, je potrebno preveriti prehodnost bobničnih cevk (24).

Težje potekajoča akutna vnetja z otorejo s sistemskimi znaki okužbe in težjimi simptomi (vročina, letargija, huda bolečina, pridruženi znaki okužbe zgornjih dihal) potrebujejo sistemsko zdravljenje s peroralnimi antibiotiki in sicer z visokimi odmerki amoksicilina ali amoksicilina s klavulansko kislino 10 dni peroralno. Ob tem je potrebno dnevno čiščenje sluhovodov za prehodnost bobničnih cevk.

Kolikor je le mogoče, je potrebno pred zdravljenjem odvzeti kužnine in sicer bris sluhovoda na patogene bakterije.

Pogosti vzroki za neuspeh zdravljenja pri otrocih, zdravljenih s topičnimi kapljicami, so nezadostna penetracija kapljic zaradi akumuliranih nečistoč v sluhovodu in nezadostnega čiščenja sluhovodov. Podaljšana uporaba topičnih antibiotičnih kapljic lahko vodi v razvoj glivične okužbe, v razvoj odpornih bakterij (Meticilin rezistenten *Staphylococcus aureus* – MRSA). Lahko pa gre za prisotnost granulacijskega tkiva, okultnega holesteatoma ali nenavadnih patogenov, kot so *Candida albicans*, *Actinomyces spp.* ali *Aspergillus spp.*, oziroma za imunsko pomanjkljivost. Nekateri potrebujejo topično antiglivično raztopino ali sistemsko terapijo z oralnim fluconazolom za 7 dni ali izkoreninjenje MRSA-e z oralnim trimetoprim sulfametoksazolom (TMP/SMX) in topičnim gentamicinom. V tem primeru je potrebna odstranitev bobničnih cevk. Pri otroku pa je treba izključiti prisotnost bolezni imunske pomanjkljivosti.

Zdravljenje izlivnega vnetja ušes

Od leta 2017 je sprejeto soglasje (konsenz) za zdravljenja izlivnega vnetja srednjega ušesa na mednarodnem ORL kongresu. Za zdravljenje se ne uporabljajo steroidi, antibiotiki, dekongestivi ali antihistaminiki zaradi stranskih učinkov in brez dokazov o učinkovitosti. Indikacije za vstavitev bobničnih cevk temeljijo na slušnem testu, starosti in pridruženih motnjah sluha. Te pa pomembno izboljšajo sluh in zmanjšajo število ponavljajočih se AVSU, dokler so vstavljene (25).

PREGLED OBČUTLJIVOSTI POVZROČITELJEV, IZOLIRANIH IZ BRISOV SLUHOVODA IN MASTOIDA PRI OTROCIH V UKC MARIBOR V OBDOBJU 2019 – 2023.

Zanimalo nas je, kako je z odpornostjo najpogostejših povzročiteljev AVSU pri otrocih v mariborski regiji. Iz podatkov Oddelka za medicinsko mikrobiologijo Maribor Nacionalnega laboratorija za zdravje, okolje in hrano (NLZOH) smo pregledali občutljivost t. i. primoizolatov na testirane antibiotike v letih 2019–2023 in jih primerjali z rezultati izpred 10 let. Pri tem je potrebno upoštevati, da gre za izolate hospitaliziranih bolnikov z najtežjimi oblikami p-AVSU in s potrebo po paranteralnem zdravljenju.

V tem obdobju smo beležili bistveno manj primoizolatov kot v predhodnem obdobju (*Streptococcus pneumoniae* – 27 izolatov, *Haemophilus influenzae* – 21 izolatov, *Streptococcus pyogenes* – 20 izolatov). Število vzorcev je nižje tudi zaradi obdobja epidemije covida 19, ko so otroci zaradi zaprtja šol in vrtcev bistveno manj zbolevali za virusnimi okužbami zgornjih dihal. Zato smo zabeležili manj vnetij srednjega ušesa.

V celotnem obdobju lahko primerjalno ocenjujemo, da gre za nižji delež odpornih pnevmokokov, tako za penicilin (22,2 % proti 35,21 %), kot ostale antibiotike, predvsem za TMP/SMX (22,23 % proti 40 %), za klindamicin (25,6 % proti 34,29 %) in za makrolide – eritromicin (37,04 % proti 42,8 6%). Še vedno beležimo visoko odpornost pnevmokokov proti cefalosporiom 2. generacije (54,55 %) in proti makrolidom (37,04 %).

Tabela 1:

Pregled občutljivosti za peroralni penicilin pri primoizolatih *Streptococcus pneumoniae* v obdobju 2019–2023 iz brisov zunanjšega sluhovoda in brisov mastoida pri otrocih, starih 0–18 let

Peroralni penicilin	N	S+I	R	DELEŽ ODPORNIH IZOLATOV (%)
2019	6	5	1	16,66
2020	3	2	1	33,33
2021	7	6	1	15
2022	8	6	2	25
2023	3	2	1	34
Celotna odpornost izolatov <i>S. pneumoniae</i> v obdobju 2019–2023	27	21	6	22,22
Celotna odpornost izolatov <i>S. pneumoniae</i> v obdobju 2009 –2013	71	46	25	35,21

Tabela 2:

Celokupni delež odpornosti pri izbranih antibiotikih za zdravljenje okužb srednjega ušesa, povzročene s *S. pneumoniae* v obdobju 2019–2023 iz brisov sluhovoda in brisov mastoida pri otrocih, starih 0–18 let

Antibiotik	Skupni delež odpornih izolatov <i>S. pneumoniae</i> v obdobju 2019–2023	Skupni delež odpornih izolatov <i>S. pneumoniae</i> v obdobju 2009–2013
Število primoizolatov	27	71
Peroralni penicilin	22,22	35,21
Eritromicin	37,04	42,86
Klindamicin	25,6	34,29
Trimetoprim-sulfametoksazol	22,23	40,0
Cefuroksim	54,55	ni podatka

Skupni delež odpornih izolatov *H. influenzae* proti ampicilinu je v zadnjem obdobju višji 23,81%, kar najverjetneje zrcali majhno število primoizolatov. Prav tako se pojavljajo odporni sevi na amoksisicilin s klavulansko kislino (23,81 %) in cefalosporine 2. generacije ter na TMP/SMX.

Vsi izolati so bili občutljivi za cefalosporine 3. generacije, medtem ko smo v obdobju 2009–2013 beležili 3 odporne izolate za cefotaksim.

Tabela 3: Celokupni delež odpornosti pri izbranih antibiotikih za zdravljenje okužb srednjega ušesa, povzročene s *H. influenzae* v obdobju 2019–2023 iz brisov sluhovoda in brisov mastoida pri otrocih, starih 0–18 let

Antibiotik	Skupni delež odpornih izolatov <i>H. influenzae</i> v obdobju 2019–2023	Skupni delež odpornih izolatov <i>H. influenzae</i> v obdobju 2009–2013
Število primoizolatov	21	70
Ampicilin	23,81	14,29
Amoksisicilin s klavulansko kislino	23,81	0
Cefuroksim	9,52	0
Trimetoprim-sulfametoksazol	14,29	11,43

Tabela 4: Celokupni delež odpornosti pri izbranih antibiotikih za zdravljenje okužbe srednjega ušesa povzročene s *S. pyogenes* v obdobju 2019–2023 iz brisov sluhovoda in brisov mastoida pri otrocih, starih 0–18 let

Antibiotik	Skupni delež odpornih izolatov <i>S. pyogenes</i> v obdobju 2019–2023
Število primoizolatov	20
Penicilin	0
Klindamicin	5
Eritromicin	10
Vankomicin	0

Zaradi manjšega števila pregledanih primoizolatov je nekoliko popačena slika deležev odpornih bakterij na testirane antibiotike, vendar govori v prid izboljšanja stanja z manj odpornimi izolati. V zadnjem desetletju smo se v bolnišnici trudili znižati predpisovanje predvsem cefalosporinov 2. in 3. generacije. Pri ponavljajočih se vnetjih smo, kolikor je to bilo mogoče, pred uvedbo antibiotičnega zdravljenja odvzeli kužnine in po prejetih izvidih antibiogramov sestopali na antibiotike ožjega spektra. Večkrat so bili otroci pred prihodom k nam, po neuspešnem zdravljenju z antibiotiki prvega reda, zdravljeni po priporočilih s cefalosporini 2. generacije. Pogosto so pri teh osamili odporne pnevmokoke, pri katerih so bile minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za cefalosporin 2. generacije vedno višje kot za penicilin. V teh primerih je bilo velikokrat uspešno zdravljenje z visokimi odmerki amoksicilina. Morda se pri p-AVSU prevečkrat odločamo za parenteralno zdravljenje z amoksicilinom s klavulansko kislino namesto, da bi izbrali peroralno terapijo z visokimi odmerki amoksicilina.

Zanimiva bi bila ponovna študija o izolatih v naslednjih letih ali čez 5 do 10 let. Predpisovanje antibiotikov se je povečalo v času zaprtja in po njem (COVID 19) zaradi zdravljenja na daljavo. Epidemije virusnih okužb v zadnjih dveh letih in čezmerna obremenitev zdravstvenega sistema pa sta prav tako privedli do pogostejšega predpisovanja antibiotikov za okužbe zgornjih dihal.

ZAKLJUČEK

Zanesljiva oz. pravilna diagnoza je pomembna za zagotovitev primerne zdravljenja za otroke z AVSU, ki potrebujejo antibiotično zdravljenje, in tistih, ki ga ne potrebujejo (izlivno vnetje srednjega ušesa) ali se lahko odloži in se vključi po 48–72 urah, če po simptomatskem zdravljenju ne pride do izboljšanja. Morda bi bilo tudi pri nas smiselno razmisliti o širši uporabi pnevmatskega otoskopa in edukaciji o tem.

Naraščanje odpornosti bakterij proti antibiotikom tudi za naše otroke včasih že pomeni, da smo izčrpali možnosti peroralnega antibiotičnega zdravljenja, kar vodi v nujnost parenteralnega antibiotičnega zdravljenja in s tem v dolgotrajne hospitalizacije.

Ob zavedanju le-tega postajata klinična presoja in odločitev o zdravljenju pri nezapletenih oblikah AVSU, pa tudi pri okužbah zgornjih dihal, ki jih pri mlajših otrocih

večinoma povzročajo virusi, še toliko bolj pomembna. Pri p-AVSU je zelo pomembno odvzeti kužnine pred vključitvijo antibiotika.

Odgovorno predpisovanje antibiotikov, ob tem pa čim večja precepljenost s pnevmokoknim cepivom in upoštevanje ostalih preventivnih ukrepov, bi morda vendarle še lahko zavrlo naraščanje odpornosti bakterij tudi pri nas.

VIRI

1. American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics* [Internet]. 2013. Dostopno na: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2013/02/20/peds.2012-3488.full.pdf>
2. Hijiri G Suzuki et al. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: A systematic review and appraisal of European national guidelines. *BMJ Open*. 2020.
3. Pokorn M, Fošnarič I. Antibiotično zdravljenje akutnega in kroničnega vnetja srednjega ušesa in zapletov. *Med Razgl*. 2012(51):63–9.
4. Heidi L. Gaddey, Matthew Thomas Wright, Tracy Nelson. Otitis Media: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 9/2019(106 (6)):350–6.
5. Rana E El Feghaly, Amanda Nedved, Sophie E Katz, Holly M Frost. New insights into the treatment of acute otitis media. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023(21/5):523–34.
6. Vergison A, Dagan R, Arguedas A, Bonhoeffer J, Cohen R, DHooge I, et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect Dis*. 2010(10(3)):195–203.
7. Morris PS, Leach AJ. Acute and chronic otitis media. *Pediatr Clin N Am*. 2009(56 (6)):1383–99.
8. Pokorn M. Akutno vnetje srednjega ušesa: ali naj ga (vedno) zdravimo z antibiotikom? *Med Razgl*. 2008(47):21–5.
9. Pokorn M, Gros A. Vnetje zunanega in srednjega ušesa. *Krka Med Farm*. 2004(25(37)):60–71.
10. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis*. 1989(160):83–94.
11. Hoberman A, Preciado D, Paradise JL et al. Tympanostomy Tubes of Medical Management for Recurrent Acute Otitis Media. *N Engl J Med*. 2001(384):1789.
12. Vergison A, Dagan R, Arguedas A, Bonhoeffer J, Cohen R, DHooge I, et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect Dis*. 2010(10 (3)):195–203.
13. Priporočila za predpisovanje antibiotikov. ZZS, Miklošičeva c. 24, Ljubljana; 2017.
14. Karma PH, Sipila MM, Kayaja MJ, Penttila MA. Pneumatic otoscopy and otitis media: The value of different tympanic membrane findings and their combinations. In: *Recent advances in otitis media: proceedings of the Fifth International Symposium*, Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, et al (Eds),. Decker Burlingt Ont. 1993:41.
15. Roderick P, Venekamp et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
16. Elena Chiappini, Martina Clarcia, Barbara Bortone et al. Update Guideline for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics: Diagnosis. *Pediatr Infect J*. 2019:S3–9.
17. D E Pappas, J Owen Hendley. Otitis media. A scholarly review of the evidence. *Minerva Pediatr*. 2003(55 (5)):407–14.
18. Thompson PL, Gilbert RE, Long PF, et al. Effect of antibiotic for otitis media on mastoiditis in children: a retrospective cohort study using the United Kingdom General Practise Research Database. *Pediatrics*. 2009(123 (2)):424–30.

19. Marom T, Tan A, Wilkinson GS et al. Trends in otitis media-related health care use in the United States 2001-2011. *JAMA Pediatr.* 2014;168:68.
20. Pichichero ME. Ten-Year Study on the Stringently Defined Otitis-prone Child in Rochester. *NY Pediatr Infect J.* 2016(35):1033.
21. Giebink GS. Otitis media prevention: non-vaccine prophylaxis. *Vaccine* 2000. (19 Suppl 1):S129.
22. Eugene Leiboitz, David Greenberg, Lolita Piglasky et al. Recurrent acute otitis media occurring within one month from completion on antibiotic therapy: relationship to the original pathogen. *Pediatr Infect J.* 2003(22 (3)):209–16.
23. Koivunen P, Uhari M, Luotonen J et al. Adenoidectomy versus chemoprophylaxis and placebo for recurrent acute otitis media in children aged under 2. years: randomised controlled trial. *BMJ.* 2004;328: 487.
24. M Rosenfeld. Executive Summary of Clinical Practice Guidelines on Tympanostomy Tubes in children (update). 2022.
25. F. Simon, M. Haggard, R R Rosenfeld et al. International consensus (ICON) on management of otitis media with effusion in children. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018(135 (1S)):S33–9.

**POGOSTNOST BORELIJSKE OKUŽBE IN DRUGIH
VZROKOV PRI PERIFERNI OKVARI OBRAZNEGA
ŽIVCA PRI OTROCIH – NAŠE IZKUŠNJE**

***FREQUENCY OF LYME DISEASE AND OTHER
CAUSES IN PERIPHERAL FACIAL NERVE PALSY IN
CHILDREN – OUR EXPERIENCES***

asist. Andreja Osterc Koprivšek,¹ dr. Peter Gradišnik¹

¹Enota za pediatrično nevrologijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor,
Maribor, Slovenija

asist. Andreja Osterc Koprivšek dr. med., spec. pediater, andreja.osterckoprivsek@ukc-mb.si

IZVLEČEK: Okvara obraznega živca v otroštvu ni tako redka motnja. Predstavlja resen klinični problem zaradi funkcionalnih in estetskih posledic, ki vplivajo na kakovost življenja malega bolnika. V preglednem prispevku obravnavamo klinično sliko, epidemiologijo, vzroke, in izhod periferne okvare obraznega živca. Bakterijske okužbe zdravimo usmerjeno z antibiotiki, idiopatski vzrok pa glede na stopnjo okvare s kortikosteroidi. Glede učinkovitosti kortikosteroidnega zdravljenja pri otrocih z idiopatsko periferno okvaro obraznega živca trenutno potekata 2 doslej največji randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani raziskavi, ki bosta zaključeni v letu 2024. Povzemamo slovenske smernice za obravnavo otrok s to patologijo, ki temeljijo na izhodišču, da je Slovenija visoko endemsko območje za boreliozo. Na koncu retrospektivno prikažemo obravnavo otrok z akutno periferno okvaro obraznega živca na Kliniki za pediatrijo Maribor v petletnem obdobju od 2018 do 2023.

Ključne besede: otroci, Bellova pareza, obrazni živec, neuroboreliosa, kortikosteroidi.

ABSTRACT: Facial nerve impairment in childhood is a more common disorder than one might think, posing a significant clinical challenge due to its impact on both functionality and aesthetics, ultimately affecting the overall quality of life of the young patient. This comprehensive review delves into the clinical manifestations, epidemiology, causes, and management strategies for peripheral facial nerve impairment. Targeted antibiotic therapy is employed for infectious causes, while corticosteroids are administered for idiopathic cases, the dosage being contingent on the extent of the impairment. Two currently ongoing, extensive randomised, double-blind, placebo-controlled studies are investigating the efficacy of corticosteroid treatment in children with idiopathic peripheral facial nerve impairment, with anticipated completion in 2024. We provide an overview of Slovenian guidelines for managing this condition in children, taking into account Slovenia's high endemicity for Lyme disease. Lastly, we present a retrospective analysis of the management of children with acute peripheral facial nerve impairment at the Paediatric Clinic Maribor over a five-year period from 2018 to 2023.

Key words: children, Bell's palsy, facial nerve, neuroborreliosis, corticosteroids

1. UVOD

Periferna okvara obraznega živca (POOŽ) se kaže kot šibkost obraznih mišic na prizadeti strani. Je lahko eno- ali obojestranska. Ne glede na starost s prizadetostjo obrazne mimike povzroča socialno stisko, govorne težave, spremembe v okusu in vpliva na vid. Je resen klinični problem zaradi funkcionalnih in estetskih posledic, ki vplivajo na kakovost življenja malega bolnika in povzročajo zaskrbljenost pri starših. Sir Charles Bell je leta 1821 prvič opisal enostransko obrazno šibkost kot sekundarno posledico motenj v delovanju obraznega živca. Pridobljena idiopatska ohromitev obraza se tako po njem imenuje Bellova pareza.

Obrazni, sedmi (VII) možganski živec izhaja iz večih jeder v možganskem deblu, ki so funkcionalno specializirana. Sestoji iz motoričnih vlaken za obrazne mišice (vlakna, ki oživčujejo čelo, izhajajo iz obeh kortikobulbarnih traktusov), eferentnih sekrecijskih vlaken za solzno žlezo (veliki petrozni živec), submandibularno in sublingvalno žlezo slinavko (horda timpani) ter aferentnih senzornih vlaken, ki prevajajo okus iz sprednjih dveh tretjin jezika in senzibiliteto iz zunanjega sluhovoda. Vlakna obraznega živca izhajajo iz možganskega debla na spodnjem robu ponsa in vstopajo v petrozni del temporalne kosti preko notranjega slušnega – facialnega kanala. Živec nato poteka vzdolž medialne stene sprednjega epitimpanalnega recesusa. Mastoidni segment obraznega živca poteka inferiorno in lateralno od jugularne jame. Iz lobanje izstopa skozi stilomastoidno odprtino, se razveja v obušesni žlezi in oživčuje mišice za obrazno mimiko. Zaradi zapletene sestave, poteka in funkcije obraznega živca so glede na mesto okvare ob šibkosti obraznih mišic lahko prizadeti še sluh, solzenje, izločanje sline in okus.

2. KLINIČNA SLIKA

Akutna okvara obraznega živca nastane v nekaj urah, se hitro slabša in doseže vrh v manj kot 3 tednih. Kaže se kot popolna (paraliza) ali nepopolna ohromitev (pareza) obraznih mišic. Že pri spontani mimiki se opazi asimetrija obraza. Pri pregledu, ko bolnik mrši čelo, dvigne obrvi, zatiska oči, šobi usta ali kaže zobe, na prizadeti strani opazimo izravnane gube čela, široko odprto očesno režo, ki je bolnik ne more aktivno zapreti (t.i. lagoftalmos), izravnana je nosno-ustnična guba, ustni kot zaostaja, usta pa so pomaknjena na zdravo stran. Zmanjša se solzenje, izločanje sline (salivacija) in ugasne kornealni refleks. Otroku lahko navaja parestezije in bolečino v uhlju. Glede na mesto okvare v facialisovem kanalu, se lahko pridruži t. i. hiperakuza (preobčutljivost na normalno glasnost) in/ali t. i. hipovgezija in avgezija (delna ali popolna izguba - občutka za okus na sprednjih dveh tretjinah jezika. Pri manjšem otroku, ki ni zmožen sodelovati med pregledom, aktivnost obraznih mišic ocenimo pri smehu ali joku.

Ohromelost mišic spodnjega dela obraza in ohranjena aktivnost mišic čela z zmožnostjo gubanja čela je zaradi obojestranskega oživčenja tega področja posledica centralne okvare na nasprotni strani osrednjega živčevja (zgornji motorični nevron).

3. EPIDEMIOLOGIJA IN RAZDELITEV PO VZROKIH

Letna incidenca akutne POOŽ pri otrocih znaša od 5–21 na 100.000 otrok (1-5), pri mlajših od 6 let tudi do 43/100.000 otrok (2). Vzroki za ohromitev obraznega živca pri otrocih so številni. Razdelimo jih na idiopatske, prirojene in pridobljene, kar podrobneje prikazuje Tabela 1. (1, 6, 7).

Tabela 1: Možni vzroki periferne OOŽ pri otroku (1, 6 ,7).

IDIOPATSKI			
Bellova pareza			
KONGENITALNI			
Obporodne poškodbe (dejavniki tveganja) Prvorojenost, porodna teža > 3500 g, carski rez, kleščni porod, nedonošenost.	Sindromi sindrom Möbius, sindrom Goldenhar, siringobulbija, sindrom Arnold-Chiari.	Genetski miotonična distrofija, miastenija, facioskapulohumeralna mišična distrofija.	
PRIDOBLENI			
Okužbe Sindrom Ramsay Hunt (ali zoster otikus), Epstein-Barr virus, Tuberkuloza, Lymska borelioza, VZV, HSV1, Citomegalovirus, Adenovirus, virus influence B, enterovirusi, virus covida-19, virus rdečk, virus mumpsa, Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae, HIV, akutno vnetje srednjega ušesa, kronično vnetje srednjega ušesa/holesteatom.	Vnetja Henoch-Schönleinova purpura, Kawasakijev sindrom, Guillain-Barréjev sindrom, multipla skleroza, sarkoidoza.	Novotvorbe švanom VII. možganskega živca, hemangiom, rabdomyosarkom, histiocitoza temporalne kosti, levkemija, tumorji obušesne slinavke.	Poškodbe zlomi temporalne kosti, iatrogene poškodbe.

Legenda: VZV (Varičela zoster virus), HSV1 (herpes simplex virus 1), HIV (angl. Human immunodeficiency virus).

Kljub ustreznemu diagnosticiranju v približno 50 % primerov ostaja vzrok nepojasnjen, t. i. idiopatski; te oblike so razvrščene kot Bellova pareza. Med prirojenimi vzroki so pogostejše obporodne poškodbe. Med pridobljenimi vzroki so najpogostejše okužbe, med katerimi je daleč najpogostejša Lymska borelioza (LB). Slovenija in večina centralnoevropskih in vzhodnoevropskih držav so endemsko področje, kjer se lahko okužba pojavlja vse leto z vrhom v zgodnjih poletnih mesecih. Bolezen prizadene številne organske sisteme; poleg kože, sklepov, mišic, srca in oči tudi živčevje. Pri prizadetosti osrednjega in/ali perifernega živčevja govorimo

o nevroboreliozi. V visoko endemskih področjih so poročali o nevroboreliozi kot vzroku za akutno POOŽ pri 23–65 % otrok, kar je bistveno pogostejše kot pri odraslih (1, 4, 6). Slovenska prospektivna raziskava, ki je potekala v letih 2004–2005 pri otrocih, mlajših od 15 let, je pokazala, da ima 56 % otrok z izolirano akutno POOŽ prav nevroboreliozo (8).

OBRAVNAVA OTROKA Z AKUTNO POOŽ

Obravnava otrok s prirojeno periferno OOŽ, ki se kaže ob rojstvu ali v prvih dneh po rojstvu, presega namen tega članka. V nadaljevanju podrobno prikazujemo obravnavo pridobljenih akutnih perifernih okvar. Natančno diagnosticiranje se začne s temeljito anamnezo ter kliničnim somatskim in nevrološkim pregledom. V anamnezi povprašamo o času začetka in o hitrosti napredovanja ohromitve, o pridruženih simptomih in znakih, npr. hiperakuza, izguba okusa, prehladni znaki, povišana telesna temperatura, glavobol, utrujenost, artralgijske in mialgijske, pa tudi o morebitnih sistemskih boleznih. Skrbna anamneza mora vključevati tudi podatek o ugrizu klopa in anamnezo glede kožnega izpuščaja, tj. o t. i. erythema migrans (EM).

Klinični somatski pregled ob oceni prizadetosti obraznih mišic vključuje natančen pregled ušesa s sluhovodom in bobničem, mastoidnega področja, obušesne žleze in vratu. Pri otroku, ki je zmožen sodelovanja, periferno OOŽ lahko ocenjujemo s stopenjsko lestvico po House-Brackmannu ; I – normalno, II – blaga, III – zmerna, IV – zmerno huda, V – huda in VI – popolna disfunkcija (9). Prisotnost meningealnih znakov, okvare drugih možganskih živcev, motnje ravnotežja in hoje ter izpadi mišične moči in senzibilitete, ki jih najdemo pri nevrološkem pregledu, kažejo, da gre za okužbo osrednjega živčevja, vnetne vzroke ali novotvorbe.

Slovenija je visoko endemsko območje za boreliozo, ki se pri otroku lahko kaže samo z izolirano POOŽ brez EM in brez podatka o vbodu klopa. Le-ta se po demografskih in kliničnih značilnostih ne razlikuje od POOŽ neznanega vzroka (10, 11). Brez specifičnih mikrobioloških preiskav periferne OOŽ zaradi LB ne moremo ugotoviti, zato se obravnava akutne POOŽ usmerja predvsem v potrjevanje oz. izključevanje LB. Nacionalne smernice za obravnavo otrok z akutno izolirano POOŽ za razliko od odraslih vključujejo lumbalno punkcijo. Pri vsakem bolniku je potrebno odvzeti parni vzorec venske krvi in likvorja. Vnetno dogajanje v osrednjem živčevju potrdimo s citološko in biokemijsko preiskavo likvorja, povzročitelja pa dokažemo z mikrobiološkimi preiskavami. Neposredni metodi določanja povzročitelja v telesnih tekočinah

in tkivih sta osamitev bakterije v gojišču in dokaz borelijske DNK s pomočjo verižne reakcije s polimerazo (*angl.* polymerase chain reaction; PCR). Obe metodi imata nizko občutljivost, ob čemer je prva tudi dolgotrajna in tehnično zahtevna, pri drugi pa so možni lažno pozitivni rezultati in je primerna le v obdobju zelo zgodnjih faz bolezni. Uporabnejše so serološke metode določanja specifičnih borelijskih protiteles v serumu in likvorju. V mariborskem Nacionalnem laboratoriju za zdravje, okolje in hrano ter na Mikrobiološkem inštitutu v Ljubljani določajo specifična protitelesa IgM in IgG proti *B. burgdorferi sensu lato* s testom LIAISON® Borrelia ki temelji na načelih imunoluminescenčne tehnologije (*angl.* chemiluminescence immunoassay, CLIA). Intratekalno tvorbo specifičnih borelijskih protiteles potrdimo z Reiberjevim izračunom indeksa protiteles (*angl.* antibody index, AI) razreda IgM in IgG. Vrednost indeksa več kot 1,4 pomeni nenormalen rezultat. Pri bolniku s sočasnim EM lumbalna punkcija in mikrobiološke preiskave krvi in likvorja niso potrebne, ker je LB potrjen. Odvzamemo torej le kri za hemogram, jonogram in hepatogram. Priporočila za diagnosticiranje in zdravljenje otrok z boreliozo v Sloveniji temeljijo na rezultatih kliničnih raziskav infektologov pediatrov Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani ter mikrobiologov Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo v Ljubljani in se nekoliko razlikujejo od evropskih in ameriških (12). Tabela 2 povzema klinična merila, vključno z mikrobiološkimi preiskavami, s katerimi si pomagamo pri diagnosticiranju LB pri otrocih v Sloveniji (10).

Tabela 2: Klinična merila za diagnosticiranje Lymske borelioze pri otrocih v Sloveniji (povzeto po Arnež (10)).

Lymska borelioza	Diagnostično merilo
Potrjena	1. solitarni in multipli EM
	Ali
	2. sumljiv klinični znak (limfocitom, periferna okvara obraznega živca, meningitis, meningoradikulitis, artritis, karditis)
	in
	A. osamitev <i>B. burgdorferi sensu lato</i> iz krvi in/ali možganske tekočine in/ali iz drugega prizadetega tkiva (koža, srce, sklepna tekočina, sinovija, drugo)
	in/ali
	B. dokazana intratekalna tvorba specifičnih protiteles
	in/ali
	C. serokonverzija specifičnih protiteles
	Ali
	3. vročina in/ali nespecifične težave po vbodu klopa
	in
	A. osamitev <i>B. burgdorferi sensu lato</i> iz krvi in/ali iz možganske tekočine in/ali iz drugega tkiva (koža, srce, sklepna tekočina, sinovija, drugo)
	in/ali
B. dokazana intratekalna tvorba specifičnih borelijskih protiteles,	
Verjetna	sumljiv klinični znak (limfocitom, periferna okvara obraznega živca, meningitis, meningoradikulitis, artritis, karditis)
	in
	Pozitivna protitelesa IgM in/ali IgG na <i>B. burgdorferi sensu lato</i> s testom LIAISON, a brez dinamike parnih serumov
Možna	1. vročina in/ali nespecifične težave po vbodu klopa
	in
	Pozitivna protitelesa IgM in/ali IgG na <i>B. burgdorferi sensu lato</i> s testom LIAISON, a brez dinamike parnih serumov
	ali
	serokonverzija specifičnih protiteles
	ali
2. periferna okvara obraznega živca in pleocitoza brez mikrobiološke potrditve okužbe	

Legenda: EM (*erythema migrans*); LIAISON (posredni kemiluminiscentni test); sensu lato (v širšem pomenu)

Bolnike z negativnimi rezultati mikrobioloških preiskav na LB spremljamo 6 mesecev in ob kontrolnih pregledih ob enem, treh in šestih mesecih ponovimo mikrobiološke preiskave krvi. Če v tem času ugotovimo serokonverzijo, bolnika zdravimo kot LB.

Če so akutni POOŽ pridruženi znaki in simptomi okužbe zgornjih dihal, povzročitelja poskušamo dokazati z metodo PCR v brisu nosnožrelnega prostora in/ali s serološkimi preiskavami specifičnih protiteles povzročitelja v krvi. Značilne kožne spremembe pri okužbi z virusom herpes simpleks (HSV) in pri reaktiviranju virusa varičela zoster (VZV), npr. herpes zoster v sluhovodu, mikrobiološke potrditve ne potrebujejo. Pri seroznem ali bakterijskem vnetju srednjega ušesa otroka obravnava specialist otorinolaringolog (ORL). Elektrofiziološke preiskave opravimo le izjemoma. Z elektronevrografijo (ENG) pri bolniku s popolno okvaro v 2. tednu obravnave ocenimo izid okvare. Z elektromiografijo (EMG) pri okvari, ki traja več kot 3 mesece, določimo stopnjo aksonske okvare in lahko spremljamo funkcionalno okrevanje. Pri akutni POOŽ zaradi kroničnega vnetja srednjega ušesa, akutnega mastoiditisa ter poškodbe glave s sumom na zlom temporalne kosti, je potrebno opraviti visoko ločljivo računalniško tomografijo (CT). Magnetno resonančno slikanje (MRI) s kontrastom je nevroslikovna preiskava izbire: ob sumu na možgansko novotvorbo zaradi nevroloških izpadov, na novotvorbo ali vnetje obušesne žleze, pri napredovanju simptomov okvare po 3 tednih, pri ponovitvah POOŽ in če se okvara opazno ne popravi po 4 mesecih.

6. ZDRAVLJENJE

Ne glede na vzrok okvare, je treba prizadeto oko zaradi pomanjkljivega zapiranja veke in zmanjšane tvorbe solz zaščititi pred izsušitvijo in možnimi ulkusi roženice. To vključuje dajanje umetnih solz večkrat čez dan, zvečer pa uporabo očesnega lubrikanta s hialuronsko kislino in, če je možno, uporabo vlažne komore preko noči. Priporočljivo je jemanje pripravkov vitamina B in izvajanje vaj za krepitev obraznih mišic.

Vzroke, kot so okužbe, zdravimo usmerjeno z antibiotiki in virostatiki, idiopatski vzrok pa glede na stopnjo okvare. Otroka pogosto obravnavamo multidisciplinarno, kar ob pediatru infektologu vključuje pediatričnega nevrologa, otorinolaringologa, oftalmologa, zelo redko tudi maksilofacialnega kirurga in kirurga plastične in estetske kirurgije. Potrjeno, verjetno in možno LB-nevroboreliozo kot vzrok akutne POOŽ pri otrocih v Sloveniji zdravimo z enim od priporočenih antibiotikov, ki so navedeni v Tabeli 3.

Tabela 3. Antibiotiki za zdravljenje diseminirane LB pri otrocih v Sloveniji (prirejeno po Arnež (10)).

Antibiotik	Doza	Način dajanja, čas zdravljenja (dni)
ceftriakson	70–100 mg/kg/dan: 1; največ 2 g/dan: 1	intravensko, 14 (10–30)
penicilin G	250.000–400.000 IE/kg/dan: 4; največ 5 milijonov IE/6 ur	intravensko, 14 (10–30)
cefotaksim	150–200 mg/kg/dan: 4; največ 1,5 g/6 ur	intravensko, 14 (10–30)
amoksicilin ²	100 mg/kg/dan: 3; največ 1 g/8 ur	peroralno, 14 (10–30)
doksiciklin ^{1,2}	4–8 /kg/dan: 2; največ 100–200 mg/12 ur	peroralno, 14 (10–30)

Legenda: ¹izjemoma pri otroku, ki je mlajši od 8 let, in/ali, ne glede na starost, sočasna okužba z drugimi povzročitelji bolezni, ki jih prenašajo klopi in so občutljivi na doksiciklin in/ali preobčutljivost na druge priporočene antibiotike; ² izjemoma pri artritisu in lymfski nevrobozeliozi.

Priporočljivo je intravensko zdravljenje s ceftriaksonom 14 dni. Izjemoma je možno peroralno zdravljenje z doksiciklinom, če je otrok star nad 8 let, in v primeru sočasne okužbe z drugimi povzročitelji, ki jih prenašajo klopi, kot npr. pri humani granulocitni anaplazmozi ali pri preobčutljivosti na druge priporočene antibiotike (10, 11). Nedavno revidirane ameriške smernice za zdravljenje nevrobozelioze pri otrocih nasploh prednostno predlagajo peroralno zdravljenje otrok v starosti nad 8 let z doksiciklinom zaradi lažjega načina dajanja, zaradi manj stranskih učinkov in zaradi dokazi podprtih enakovrednih rezultatov zdravljenja v evropskih raziskavah (13).

Za razliko od zdravljenja pri odraslih pa je za predpisovanje glukokortikoidov pri otrocih z idiopatsko POOŽ doslej premalo dokazov. Randomizirane, s placebom podprte klinične raziskave pri otrocih, so redke in pretežno vključujejo otroke z blago stopnjo okvare, pri katerih se pričakuje lahko tudi popolno spontano okrevanje (14, 15). Nedavna obsežna pediatrična raziskava, ki je vključevala 113 bolnikov, ugotavlja statistično pomembno razliko v času okrevanja pri otrocih, zdravljenih s kortikosteroidi ($p \leq 0,01$); več kot ena tretjina otrok, ki so bili zdravljeni s steroidi, je popolnoma okrevala v enem mesecu, medtem ko je v kontrolni primerljivi skupini brez kortikosteroidov tako okrevala le osmina otrok (16). Glede učinkovitosti kortikosteroidnega zdravljenja pri otrocih z idiopatsko POOŽ trenutno potekata 2 doslej največji randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani raziskavi, ki bosta zaključeni v letu 2024. Prva, imenovana FACE (*angl.* Facial nerve palsy and cortisone

evaluation) vključuje 500 otrok na Švedskem, starih od 1 do 17 let. Druga, imenovana BellPIC (*angl.* Bell's Palsy in Children) pa vključuje v Avstraliji in Novi Zelandiji 540 otrok, starih od 6 mesecev do 18 let. Bolniki jemljejo prednizolon ali placebo 10 dni (17, 18). Po mednarodnih in tudi slovenskih smernicah je pri otrocih z Bellovo parezo in stopnjo okvare V in VI po House-Brackmannovi lestvici možno kratkotrajno zdravljenje s kortikosteroidi v 3 dneh od pojava simptomov s peroralnim prednizolonom oz. metilprednizolonom v odmerku 1–2 mg /kg telesne teže/dan (največji odmerek je 50– 60 mg) 5 dni, nato pa 5 dni postopno dnevno zniževanje za 30 % začetnega odmerka na dan do popolne ukinitve (11, 15, 19). V času jemanja kortikosteroidov je potrebna zaščita želodčne sluznice z inhibitorji protonske črpalke. Previdnost pri dajanju kortikosteroidov je potrebna pri bolnikih s sladkorno boleznijo, hudo debelostjo, hipertenzijo, zmanjšano ledvično ali jetrno funkcijo, ulkusno boleznijo želodca in pri stanjih imunske pomanjkljivosti. Zdravljenje s kombinacijo kortikosteroida in virostatika tudi pri odraslih ni jasno utemeljeno. Zadnji pregled raziskav v bazi podatkov Cochrane iz leta 2019 (14 raziskav s skupno 2.488 odraslimi udeleženci) povzema, da kombinacija protivirusnih zdravil in kortikosteroidov verjetno zmanjša pozne posledice Bellove pareze v primerjavi z zdravljenjem samo s kortikosteroidi (20). V literaturi so le posamezni opisi zdravljenja otrok z Bellovo parezo, kjer so ob sumu na pridruženo virusno okužbo s HSV ali VZV dodali aciklovir ali valaciklovir v odmerku 30 mg/kg telesne teže/dan (21).

Zdravljenje zelo redkih trajnih prirojenih ali pridobljenih POOŽ pri otrocih je kirurško, in sicer s področnimi mišičnimi prenosi in prostimi mišičnimi presadki ter živčnimi presadki, kjer je učinek predvsem estetski in psihični, manj pa funkcionalen (22).

7. NARAVNI POTEK IN IZID ZDRAVLJENJA

Izid zdravljenja Bellove pareze v otroškem obdobju je odličen s popolno odpravo pareze v 85–97 % (3, 6, 7, 15, 23). Mlajši otroci z akutno POOŽ okrevajo hitreje ne glede na vzrok, bolniki z NB okrevajo hitreje glede na druge vzroke, po 12 tednih pa je splošna stopnja okrevanja ne glede na starost ali vzrok s popolno odpravo pareze v več kot 97 % primerov (1). Izjema so otroci s popolno okvaro V. in VI. stopnje po House-Brackmannovi lestvici in z vzroki, kot so prirojene sindromske okvare, novotvorbe in poškodbe. Možni kronični zapleti pri okrevanju so asimetrija obraznih mišic, ki je vidna pri spontani mimiki, pojav sinkinezij, mišičnih spazmov, avtonomnih motenj z zmanjšanim ali čezmernim solzenjem, t. i. krokodilje solze, ter okvara roženice. Ponovitev je redka, a vendar možna, v manj kot 10 % primerov, pojavlja pa se nekaj mesecev ali let po prvi epizodi lahko na isti ali na nasprotni strani (21).

8. NAŠE IZKUŠNJE

Otroke podravske in pomurske regije z okvaro obraznega živca sprejema in obravnava Enota za pediatrično nevrologijo Klinike za pediatrijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor. Pri vseh otrocih z akutno izolirano POOŽ je bila predvidena lumbalna punkcija. V parnem vzorcu krvi in likvorja smo opravili hematološke, biokemijske in imunološke preiskave. Mikrobiološko smo boreliozo potrdili v krvi in likvorju serološko z metodo LIAISON® in z neposrednim kultiviranjem likvorja na borelije Lyske borelioze. Intratekalno tvorbo specifičnih borelijskih protiteles smo izračunali z Reiberjevim izračunom AI razreda IgM in IgG, vrednost AI več kot 1,4 smo ocenili kot nenormalen rezultat. Ob znakih in simptomih okužbe zgornjih dihal smo odvzeli bris nosnožrelnega prostora za dokaz povzročitelja z metodo PCR, ob podatku o preboleli okužbi pa so bile opravljene serološke preiskave specifičnih protiteles na povzročitelje v krvi, kot so Epstein Barr virus, citomegalovirus, varičela zoster virus, herpes simpleks virus tip 1, Mycoplasma pneumoniae. Otroke z vnetjem srednjega ušesa je pregledal specialist ORL. Poškodbo glave je pred tem že obravnaval nevrokirurg. Diagnozo idiopatska POOŽ smo postavili, ko so bili vsi ostali možni vzroki izključeni. Med ostale vzroke smo šteli okužbe zgornjih dihal, okužbo z virusom herpes simpleks tip 1, vnetje srednjega ušesa, povezavo s cepljenjem in poškodbe. Potrjeno, možno in verjetno nevroborelioza smo zdravili s ceftriaksonom 14 dni intravensko, izjemoma oz. v posameznih primerih z doksiciklinom 14 dni peroralno. Po izključeni nevroboreliozi so otroci s stopnjo okvare po House - Brackmannovi lestvici IV do VI, z izjemo prisotnosti kontraindikacij, v roku 72 ur od nastanka okvare prejeli sistemski kortikosteroid metilprednizolon v odmerku 1mg /kg telesne teže /dan 5 dni

nato 5 dni v postopnem zniževanju intravensko ali peroralno. Vsi otroci, ne glede na vzrok, so prejeli lokalno zaščito za očesno veznico, dokler je bilo oko odprto. Po odpustu iz bolnišnice so se otroci spremljali še ambulantno. Pri idiopatskem vzroku je bil prvi kontrolni pregled predviden 1–3 mesece, drugi pa 6 mesecev od začetka težav. Ob kontrolnem pregledu smo ocenili hitrost popraviljanja okvare, morebitne posledice in odvzeli kri za kontrolne serološke preiskave z metodo LIAISON®. V primeru serokonverzije specifičnih borelijskih protiteles razreda IgG in/ali IgM v času ambulantnega spremljanja smo otroka zdravili kot pri LB, sicer smo smatrali, da gre za idiopatski vzrok. Otroci so bili napoteni na MRI ali CT glave, če so bili POOŽ pridruženi nevrološki simptomi na začetku ali v nadaljnjem poteku, nato če ob drugem kontrolnem pregledu poprava ni bila popolna (predvidoma v 4–6 mesecih) in če se je POOŽ ponovila. Ambulantno smo spremljali tudi otroke po zdravljeni nevroboreliozni zaradi možnih nevroloških zapletov (motnje koncentracije, motnje ravnotežja in gibanja, motnje spanja) predvidoma 3., 6. in 12. mesec.

8.1. Metode dela

Retrospektivno smo pregledali medicinsko dokumentacijo otrok z akutno POOŽ, ki so bili sprejeti na Kliniko za pediatrijo v petletnem obdobju od 1. septembra 2018 do 30. avgusta 2023. Zanimale so nas demografske in klinične značilnosti otrok s POOŽ, pogostnost posameznih vzrokov, število otrok po vzrokih glede na mesece v letu in pogostnost posameznih vzrokov glede na starost otrok. Ključna merila za pridobivanje podatkov iz bolnišničnega računalniškega sistema so bili starost otrok, starih od 1 meseca do 19 let, ter glavna ali spremljajoča diagnoza po Mednarodni klasifikaciji bolezni G51 Okvare facialisa (G51.0 Bellova pareza, G51.8 Druge okvare facialisa in G51.9 Okvara facialisa, neopredeljena). Tabela 4. prikazuje demografske in klinične podatke, podatke o dodatnih preiskavah, zdravljenju ter izidu zdravljenja POOŽ, ki smo jih povzeli iz medicinske dokumentacije.

Tabela 4. Demografske, klinične značilnosti, preiskave in zdravljenje otrok s POOŽ glede na vzrok v petletnem obdobju 2018 do 2023.

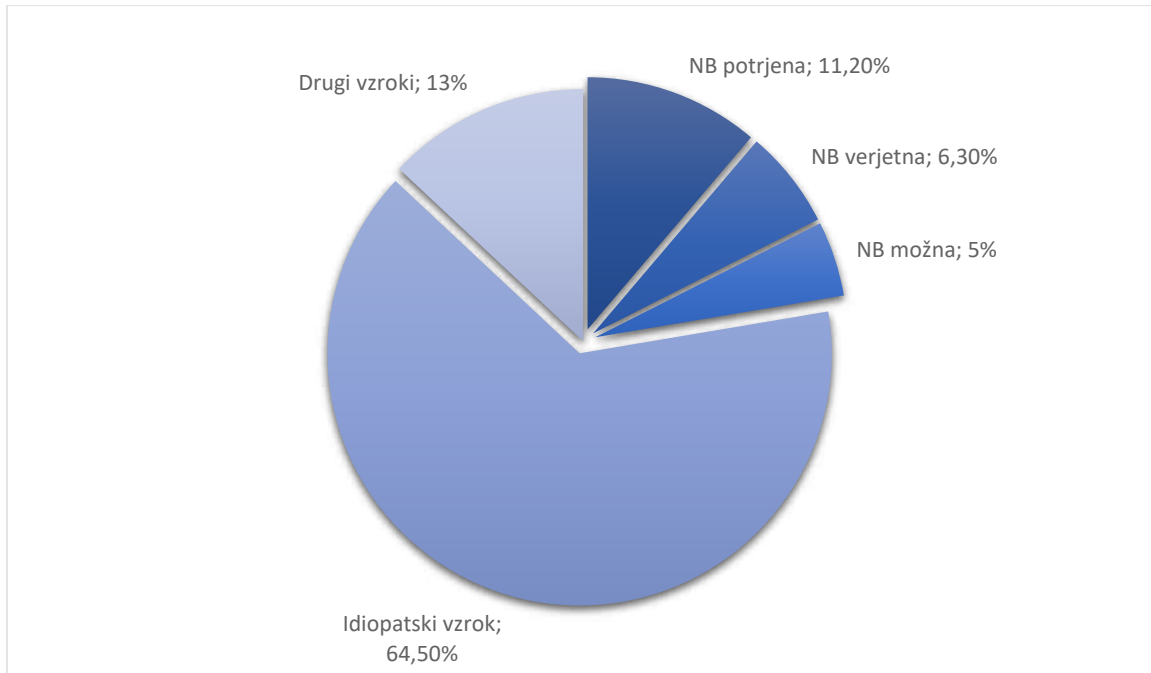
Značilnosti	Nevroborelioza	Idiopatski	Drugi	Vsi
Št. otrok	14 (22,5 %)	40 (64,5 %)	8 (13 %)	62 (100 %)
Povpr. starost (leta)	10,4	11,7	8,3	10,7
Spol (M/Ž)	7/7	19/21	5/3	31/31
Stran ohromitve D/L	5/6	20/19	2/6	27/31
Obojestranska ohromitev	3	1	0	4 (6,5 %)
Trajanje simptomov do sprejema (dnevi)	3,1	2,4	2,5	2,6
Vbod klopa v < 6 mes.	3	8	1	12 (19,3 %)
Dodatni simptomi	6 (42,8 %)	3 (7,5 %)	3 (37,5 %)	12 (19,3 %)
EM	2	0	0	2
Meningealni znaki	1	0	0	1
Sistemske znaki ¹	3	0	0	3
Drugi znaki ²	0	3	3	6 (9,7 %)
Lumbalna punkcija	12	36	5	53 (85,5 %)
Dodatne preiskave (MRI, CT, ORL)	1	3	2	6 (9,7 %)
Antibiotik	14 (100 %)	1 (2,5 %)	0	15 (24,2 %)
Kortikosteroidi	0	19 (47,5 %)	2 (25 %)	21 (33,8 %)
Čas do poprave (dnevi)	17	20	23	19,5
Ponovna ohromitev	0	5 (100 %)	0	5 (8 %)
Trajne posledice	0	2 (5 %)	1 (12,5 %)	3 (4,8 %)

Legenda:¹(glavobol, povišana tel. temperatura, slabost, utrujenost, mialgije);²(labialni herpes, bolečina v predelu uhlja ali lica, poškodba glave); M/Ž (moški/ženske); D/L (desno/levo); EM (erythema migrans); MRI (magnetnoresonančno slikanje); CT (kompjuterska tomografija); ORL (otroinolaringolog)

8.2.Rezultati

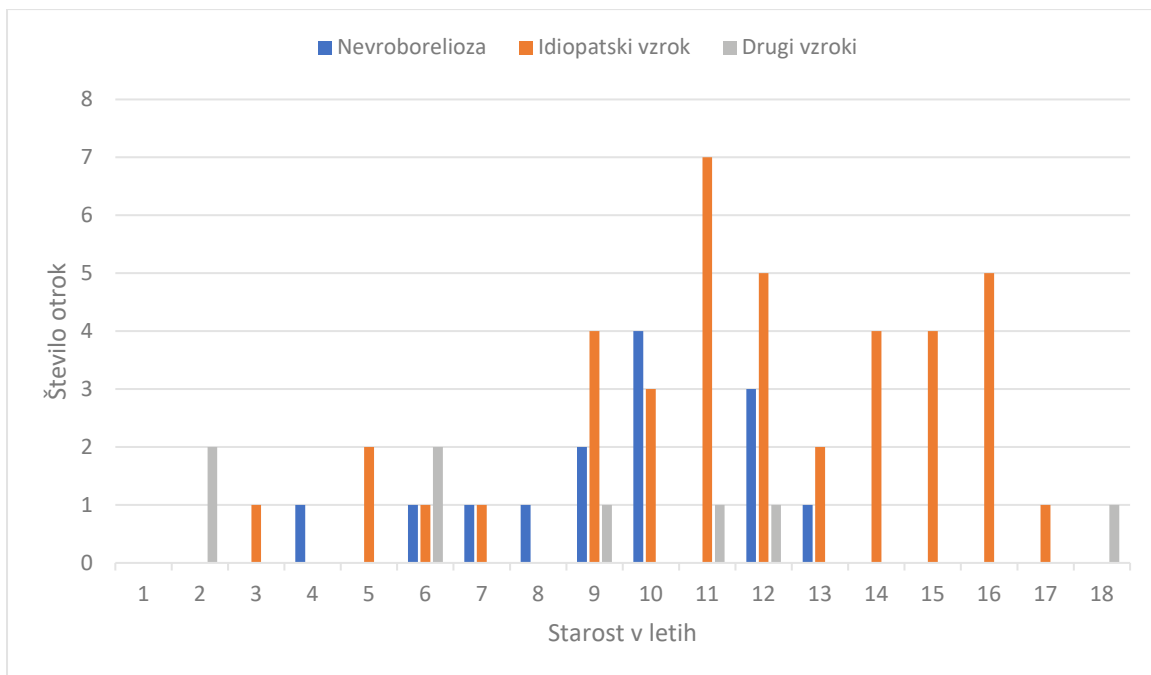
V petletnem obdobju je bilo obravnavanih 62 otrok z akutno POOŽ, ki smo jih glede na vzrok razdelili v 3 velike skupine, LB, idiopatski vzrok in drugi vzroki (Slika 1.).

Slika 1: Delež posameznih vzrokov POOŽ pri otrocih v petletnem obdobju 2018–2023.

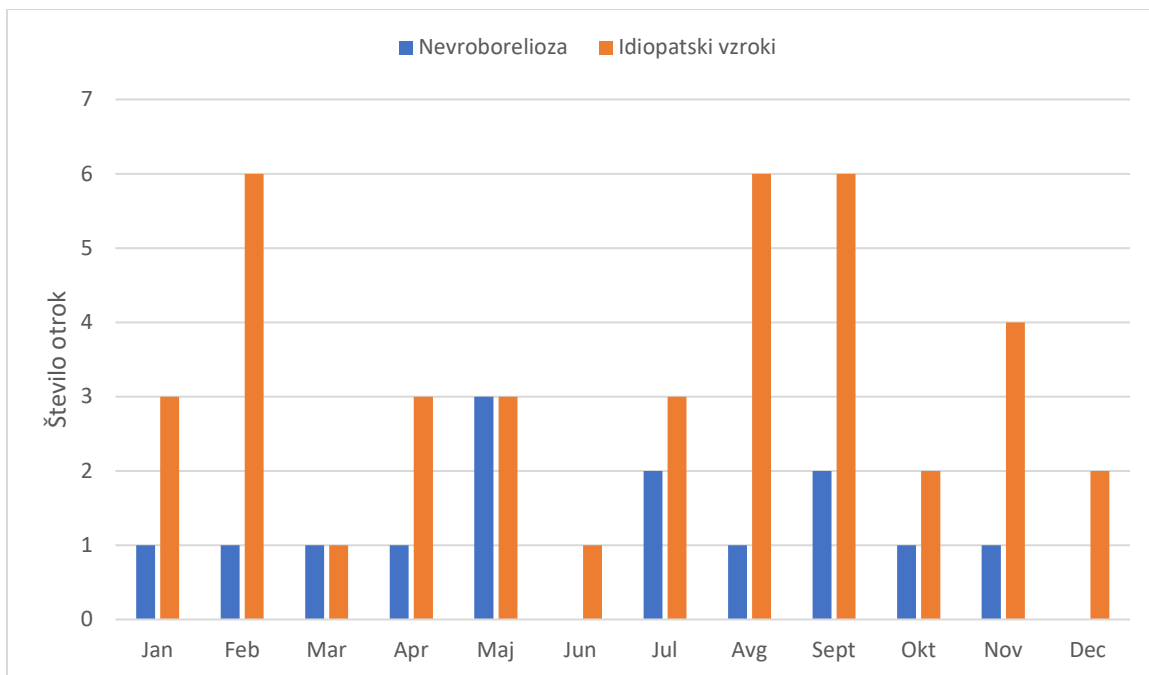


Legenda: NB (nevroborelioza)

LB smo diagnosticirali v 22,5 % (potrjena 50 %, verjetna 28,6 % in možna 21,4 %), idiopatski vzrok v 64,5 % otrok. V 13 % drugih vzrokov sta 2 otroka imela okužbo s virusom herpes simpleks tip 1, 2 otroka z okužbo povzročitelja covid-19, 2 otroka sta utrpela poškodbo glave (1 otrok težjo poškodbo z zlomom senčnične kosti, 1 otrok pa udarec v obraz), 1 otrok enterovirusno okužbo, 1 otrok pa je bil po cepljenju proti hepatitisu B. Povprečna starost vseh otrok je bila 10,7 let, najnižja v skupini drugi vzroki 8,3 let. Največ otrok z nevroboreliozo je bilo starih 9–12 let, z idiopatskim vzrokom pa v višji starosti 11–16 let (Slika 2.).

Slika 2: Starost otrok in vzroki POOŽ v petletnem obdobju 2018–2023

Zastopanost po spolu med moškimi in ženskami je bila približno enaka, razen med ostalimi vzroki (5/3). Z neuroborelioza jih je bilo 11/14 (78,5 %) diagnosticiranih od aprila do novembra, medtem ko idiopatski vzrok s pojavljanjem preko celega leta ne kaže sezonske razporeditve (Slika 3.).

Slika 3. Vzroki POOŽ po mesecih v petletnem obdobju 2018 do 2023

Obojestransko ohromitev so imeli 4/62 otroci (6.5 %), večinoma pri neuroborelijozi 3/4 (75 %). Podatek o vbodu klopa v zadnjih 6 mesecih je bil prisoten v približno 20 % tako pri LB kot pri idiopatskem vzroku. EM, meningealne znake in sistemske znake je imelo 42,8 % otrok z LB. Drugi znaki, kot so labialni herpes, poškodba ter bolečina v predelu uhlja ali lica, pa so bili pridruženi v 7,5 % pri idiopatskem in v 37,5 % pri ostalih vzrokih. Lumbalna punkcija je bila opravljena pri 53/62 otrocih (85.5 %). Razlogi za neopravljeno punkcijo v 9 primerih (14,5 %) so bili odklonitev preiskave staršev otroka, prisotnost EM, ko lumbalna punkcija za potrditev LB ni (bila) potrebna, in jasna diagnoza poškodbe. Dodatne nevroslikovne preiskave so bile opravljene pri 6 otrocih (9,7 %), večinoma pri idiopatskem in drugih vzrokih. Z antibiotikom so bili zdravljeni vsi otroci z LB in 1 otrok z domnevno idiopatskim vzrokom, pri katerem so starši odklonili lumbalno punkcijo, zahtevali pa so antibiotično zdravljenje. S sistemskim kortikosteroidom je bilo zdravljenih 47,5 % otrok z idiopatskim vzrokom in 9,5 % otrok z ostalimi vzroki. Povprečni čas do poprave POOŽ je bil 19,5 dni, najkrajši pri LB 17 dni in najdaljši pri ostalih vzrokih 23 dni. POOŽ se je ponovila v 8 % otrok, izključno pri idiopatskih vzrokih; 1 otrok je utrpel ponovitev kar 8-krat, 1 otrok 3-krat in 3 otroci 2-krat. Trajne posledice v obliki blage ohromitve in sinkinezij so ostale pri 4,8 % otrok.

8.3. Razpravljanje

V podravski in pomurski regiji po zadnjih podatkih Statističnega urada Republike Slovenije iz leta 2021 živi okrog 79.500 otrok, starih do 19 let. Predvidoma vsi otroci z okvaro obraznega živca iz obeh regij so se obravnavali na Kliniki za pediatrijo UKC Maribor. Na podlagi naših podatkov se tako letna incidenca akutne POOŽ v obeh teh slovenskih regijah ocenjuje na 15,6 /100.000 otrok, kar je v skladu z ugotovitvami predhodnih raziskav v visoko endemičnih območjih za boreliozo (1-7). Med ugotovljenimi vzroki je skoraj 3-krat pogostejši idiopatski vzrok – Bellova pareza v primerjavi z LB (64,5 % proti 22 %). V tem se razlikuje od edine slovenske raziskave, opravljene na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja v Ljubljani v letih 2004 in 2005, ki je zajela 52 otrok (44 % proti 56 %) (8). LB se kot vzrok pogosteje pojavlja pri mlajših otrocih in kaže sezonsko razporeditev v poletno-jesenskem času, ko je aktivnost klopotov največja. Podatek o vvodu klopa v zadnjih 6 mesecih je prisoten tako pri otrocih z LB kot pri otrocih z idiopatskim vzrokom v približno 1/5 primerov. Pri 8 otrocih s podatkom o vvodu klopa, ki niso imeli pleocitoze v likvorju, v času 6-mesečnega spremljanja v ambulanti ni prišlo do serokonverzije specifičnih borelijskih protiteles IgG in/ali IgM v serumu, zato smo jih opredelili kot idiopatski vzrok. Po kliničnih značilnostih se obojestranska prizadetost obraznega živca najpogosteje pojavlja pri LB, pri kateri pri skoraj polovici primerov opazimo pridružene meningealne in sistemske znake, kot so glavobol, povišana telesna temperatura, slabost, utrujenost in mialgije, česar pa nismo zasledili pri idiopatskem vzroku in pri drugih vzrokih. Dodatne nevroslikovne preiskave niso pomembno prispevale k ugotovitvi vzroka, razen pri 1 otroku, ki je utrpel jasno poškodbo glave z zlomom senčnične kosti. 2 otroka z LB sta bila zdravljeni peroralno z doksiciklinom, 1 na željo staršev in 1 zaradi alergijske reakcije na ceftriakson, preostali pa so bili zdravljeni s ceftriaksonom intravensko. V prihodnje bi bilo smiselno zdraviti otroke, starejše od 8 let, kar z doksiciklinom peroralno zaradi lažjega načina jemanja, manj stranskih učinkov in ker za to vrsto zdravljenja obstajajo z dokazi podprti enakovredni izidi zdravljenja v več evropskih raziskavah (13). Otroci, ki so bili zdravljeni s sistemskim kortikosteroidom, niso imeli stranskih učinkov. Glede učinkovitosti kortikosteroidnega zdravljenja pri otrocih bo potrebno počakati na izsledke 2 velikih še potekajočih raziskav (17, 18). Izid obravnave okvare s spontano popolno popravo pri vseh otrocih z LB in v približno 95 % pri otrocih z ostalimi vzroki ocenjujemo kot odličen. Trajne posledice pri 4,8 % otrok so blage. Okvara se je ponovila v 8 % otrok.

Naše ugotovitve so torej primerljive s podatki iz literature (1-6, 15, 21, 23).

9. ZAKLJUČEK

Kljub podatku, da je Slovenija visoko endemsko območje za boreliozo, se incidenca te bolezni med regijami in občinami zelo razlikuje, tudi aktivnost klosov je v sezoni odvisna predvsem od ugodnega vremena (24). S tem morda lahko pojasnimo naše ugotovitve, da je v podravski in pomurski regiji najpogostejši vzrok akutne POOŽ pri otrocih neinfekcijski vzrok, t. i. Bellova pareza. Pogostost LB pri približno četrtini otrok, podobno kot v naši raziskavi, beležita prospektivna nemška raziskava v desetletnem obdobju 1998–2008 (23,5 %) (1) in retrospektivna ameriška raziskava v petletnem obdobju 2013–2018 (28 %) (5), ki sta za boreliozo visoko endemski področji. Nadalje ugotavljamo demografske in klinične posebnosti pri vzroku LB: sezonsko pojavljanje, mlajši otroci, pogosto spremljajoči sistemski znaki in obojestranska prizadetost.

Literatura:

1. Jenke AC, Stoek LM, Zilbauer M, Wirth S, Borusiak P. Facial palsy: etiology, outcome and management in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15(3):209-13.
2. Tveitnes D, Oymar K, Natas O. Acute facial nerve palsy in children: how often is it lyme borreliosis? *Scand J Infect Dis.* 2007;39(5):425-31.
3. Sodermark L, Sigurdsson V, Nas W, Wall P, Trollfors B. Neuroborreliosis in Swedish children: a population-based study on incidence and clinical characteristics. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(11):1052-6.
4. Arnason S, Hulterantz M, Nilsson A, Laestadius Å. Peripheral facial nerve palsy in children in a *Borrelia* high-endemic area, a retrospective follow-up study. *Acta Paediatr.* 2020;109:1229-35.
5. Guez-Barber D, Swami S, Harrison J, et al. Differentiating Bell's Palsy From Lyme-Related Facial Palsy. *Pediatrics.* 2022;149(6):53-9.
6. Ciorba A, Corazzi V, Conz V, Bianchini C, Aimoni C. Facial nerve paralysis in children. *World J Clin Cases.* 2015; 3(12):973-9.
7. Karalok ZS, Taskin BD, Ozturk Z, Gurkas E, Koc TB, Guven A. Childhood peripheral facial palsy. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(5):911-17.
8. Arnež M, Ruzić-Sabljić E. Lyme borreliosis and acute peripheral facial palsy in Slovenian children. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(2):182-4.
9. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1985; 93(2):146-7.
10. Arnež M. Lymska borelijoza pri otrocih. In: Kržišnik C, Battelino T eds. *Izbrana poglavja iz pediatrije 24: pediatrična kardiologija, pediatrična epileptologija, vegetarijanska prehrana otrok in mladostnikov, aktualnosti v pediatriji, pediatrična infektologija.* Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, 2012;258-72.
11. Arnež M, Neubauer D, Jenko K. Stališča za obravnavo otrok, mlajših od 18 let, z akutno zgolj periferno okvaro obraznega živca. *Zdrav Vestn.* 2018;87(7-8):385-90.
12. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet.* 2012; 379:461-73.
13. Meissner HC, Steere AC. Management of Pediatric Lyme Disease: Updates From 2020 Lyme Guidelines. *Pediatrics.* 2022;149(3):e2021054980.
14. Salman MS, MacGregor DL. Should children with Bell's palsy be treated with corticosteroids? A systematic review. *J Child Neurol.* 2001;16(8):565-8.
15. Pitaro J, Waissbluth S, Daniel SJ. Do children with Bell's palsy benefit from steroid treatment? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(7):921-6.
16. Hanci F, Türoy S, Bayraktar Z, Kabakuş N. Childhood Facial Palsy: Etiologic Factors and Clinical Findings, an Observational Retrospective Study. *Journal of Child Neurology.* 2019;34(14):907-912.
17. Karlsson, S., Arnason, S., Hadziosmanovic, N. et al. The facial nerve palsy and cortisone evaluation (FACE) study in children: protocol for a randomized, placebo-controlled, multicenter trial, in a *Borrelia burgdorferi* endemic area. *BMC Pediatr.* 2021; 21(1):220.

18. Babl FE, Mackay MT, Borland ML, et al. Bell's Palsy in Children (BellPIC): protocol for a multicentre, placebo-controlled randomized trial. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):53.
19. Gronseth GS, Paduga R. American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: steroids and antivirals for Bell palsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2012;79:2209.
20. Gagyor I, Madhok VB, Daly F, Sullivan F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 9. Art. No.: CD001869.
21. Psillas G, Antoniadis E, Ieridou F, Constantinidis J. Facial nerve palsy in children: A retrospective study of 124 cases. *J Paediatr Child Health.* 2019;55(3):299-304.
22. Barr JS, Katz KA, Hazen A. Surgical management of facial nerve paralysis in the pediatric population. *J Pediatr Surg.* 2011;46(11):2168-76.
23. Chen WX, Wong V. Prognosis of Bell's palsy in children- analysis of 29 cases. *Brain Dev.* 2005;27(7):504-8.
24. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Tedensko spremljanje lymške borelioze in klopnega meningoencefalitisa [8. januar 2024]. Dostopno na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/spremljanje-nalezljivih-bolezni/tedensko-spremljanje-lymske-borelioze-in-klopnega-meningoencefalitisa/>.

**KLINIČNE IN LABORATORIJSKE ZNAČILNOSTI
OTROK S PERIFERNO LIMFADENOPATIJO**

***ASSOCIATION OF CLINICAL AND LABORATORY
CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH
PERIPHERAL LYMPHADENOPATHY***

Vojko Berce

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000
Maribor, Slovenija

Department of Paediatrics, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska 5, 2000
Maribor, Slovenia

IZVLEČEK

Uvod: Periferna limfadenopatija prizadene večino otrok vsaj enkrat v življenju in predstavlja pomemben razlog za zaskrbljenost njihovih skrbnikov. Zato smo želeli predstaviti najpogostejše vzroke periferne limfadenopatije pri hospitaliziranih otrocih ter opredeliti epidemiološke, klinične in laboratorijske značilnosti, ki omogočajo hitro, enostavno in natančno postavitev etiološke diagnoze.

Metode: Izvedli smo retrospektivno študijo, v katero smo vključili 139 otrok, ki so bili hospitalizirani zaradi periferne limfadenopatije in pri katerih je bilo mogoče ugotoviti etiologijo. Pri vseh otrocih so bile opravljene osnovne krvne preiskave, vključno s serologijo za virus Epstein-Barr, virus citomegalije in bolezen mačje praske, po klinični presoji pa tudi druge preiskave. Bolnike z najpogostejšimi etiologijami smo za namen statistične analize uvrstili v eno od 3 najpogostejših skupin – infekcijska mononukleoza, bakterijski limfadenitis, povzročen s piogenimi bakterijami, in bolezen mačje praske, pri čemer pa je slednja tudi bakterijska okužba, povzročena z *Bartonello (B) henselae*, ki je po Gramu negativen kokobacil.

Rezultati: Limfadenopatija je bila generalizirana pri 9 (6,5 %) bolnikih. Pri 114 (82,0 %), 6 (4,6 %), 6 (4,6 %) in 4 (3,1 %) bolnikih je bila prisotna lokalizirana limfadenopatija na vratu, v pazduhi, nad ključnico in v dimljah. Maligno etiologijo smo ugotovili le pri treh (2,2 %) bolnikih. Bakterijski limfadenitis, infekcijska mononukleoza (IM), in bolezen mačje praske so bili diagnosticirani pri 66 (47,5 %), 31 (22,3 %) oz. 29 (20,9 %) bolnikih. Bakterijski limfadenitis je bil pomembno povezan z nevtrofilijo ($p < 0,01$) in povišanimi vrednostmi C-reaktivnega proteina ($p < 0,01$). IM je bila povezana s faringitisom ($p < 0,01$), levkocitozo brez nevtrofilije ($p = 0,03$) in povišanimi vrednostmi jetrnih encimov v krvi ($p < 0,01$). bolezen mačje praske je bila povezana z nedavnim stikom z mačko ($p < 0,01$), odsotnostjo vročine ($p < 0,01$) in normalnim številom levkocitov v krvi ($p < 0,01$).

Zaključek: Temeljita anamneza in klinični pregled v kombinaciji z nekaj osnovnimi laboratorijskimi preiskavami omogočajo hitro in natančno razlikovanje med najpogostejšimi etiologijami limfadenopatije pri otrocih, kar omogoča zmanjšanje nepotrebnih posegov in hospitalizacij.

Ključne besede: periferna limfadenopatija, otroci, etiologija, infekcijska mononukleoza, bolezen mačje praske, bakterijski limfadenitis.

ABSTRACT

Introduction: Peripheral lymphadenopathy affects most children at least once in a lifetime and represents a major reason for concern for their caregivers. Therefore, we aimed to identify the most common causes of peripheral lymphadenopathy in hospitalised children and to determine the epidemiological, clinical and laboratory characteristics that enable fast, easy, and accurate aetiological diagnosis.

Methods: We performed a retrospective study of 139 children who were hospitalised because of peripheral lymphadenopathy and in whom the aetiological diagnosis could be ascertained. Blood tests, including serology for Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus and *Bartonella henselae* were performed in all children, and other investigations when clinically indicated. Patients with the most common aetiologies were classified for statistical analysis into one of the three most common groups - infectious mononucleosis, bacterial lymphadenitis caused by pyogenic bacteria and cat-scratch disease, the latter also being a bacterial infection caused by *Bartonella (B) henselae*, which is a Gram-negative coccobacillus.

Results: Lymphadenopathy was generalised in nine (6.5%) patients. 114 One hundred fourteen (82.0%), six (4.6%), six (4.6%) and four (3.1%) patients presented with localised lymphadenopathy in the cervical, axillary, supraclavicular and inguinofemoral areas, respectively. Malignant aetiology was established in only three (2.2%) patients. Bacterial lymphadenitis, infectious mononucleosis (IM) and cat scratch disease (CSD) was diagnosed in 66 (47.5%), 31 (22.3%) and 29 (20.9%) patients, respectively. Bacterial lymphadenitis was significantly associated with neutrophilia ($p < 0.01$) and increased C-reactive protein levels ($p < 0.01$). IM was associated with pharyngitis ($p < 0.01$), leucocytosis without neutrophilia ($p = 0.03$) and increased blood liver enzyme levels ($p < 0.01$). CSD was associated with recent contact with a cat ($p < 0.01$), absence of a fever ($p < 0.01$) and normal white blood cell count ($p < 0.01$).

Conclusion: A thorough history and clinical examination in combination with a few basic laboratory tests enable fast and accurate differentiation between the most common aetiologies of lymphadenopathy in children to avoid unnecessary procedures and hospitalisations.

Key words: peripheral lymphadenopathy, children, aetiology, infectious mononucleosis, cat scratch disease, bacterial lymphadenitis

UVOD

Periferna limfadenopatija je eno najpogostejših zdravstvenih stanj pri otrocih in pomemben razlog za zaskrbljenost njihovih skrbnikov. Limfadenopatija je sprememba v velikosti in/ali konsistenci bezgavk, medtem ko se izraz limfadenitis nanaša na limfadenopatijo, ki nastane zaradi okužb in drugih vnetnih procesov. Vendar se izraza "limfadenitis" in "limfadenopatija" pogosto uporabljata kot sopomenki. Lokalizirana limfadenopatija je sprememba bezgavk samo v enem predelu (npr. vratnem, dimeljskem, pazdušnem) in je lahko enostranska ali obojestranska. O generalizirani limfadenopatiji govorimo, kadar so bezgavke hkrati prizadete v dveh ali več nesosednjih območjih (1, 2).

Tudi pri zdravem otroku lahko tipamo bezgavke na vratu (do velikosti 1 cm v največjem premeru) in v dimljah (do 1,5 cm). Patološko pa je, če so bezgavke tipne v nadključnični kotanji ali nadlahtnem predelu (3, 4).

Akutni (razvije se v nekaj dneh) obojestranski limfadenitis na vratu je najpogostejša oblika limfadenopatije pri otrocih, običajno pa so prizadete bezgavke v sprednjem vratnem predelu, najpogosteje zaradi virusnih okužb ali drugih benignih stanj (5-7). Virusne okužbe se lahko kažejo tudi kot generalizirana limfadenopatija. Virus Epstein-Barr (EBV) in citomegalovirus (CMV) povzročata sindrom infekcijske mononukleoze, za katero sta značilna vnetje žrela in subakutna (trajanje nekaj tednov) obojestranska vratna ali generalizirana limfadenopatija (manj izraženo pri CMV). Limfadenitis, povezan s streptokoknim vnetjem žrela, je prav tako pogost vzrok akutnega vnetja bezgavk obojestransko na vratu. Akutni enostranski limfadenitis na vratu je redkejši od obojestranske prizadetosti bezgavk in ga običajno povzročajo piogene bakterije, kot sta *Staphylococcus aureus* ali beta hemolitični streptokok skupine A- *Streptococcus pyogenes* (8, 9, 10, 11).

Granulomatozne bolezni, kot so bolezen mačje praske, tuberkuloza in okužbe z netuberkuloznimi (oz. atipičnimi) mikobakterijami, so pogosti vzroki subakutne ali kronične (razvoj v tednih do mesecih) lokalizirane limfadenopatije (12, 13).

Tveganje za maligno bolezen bezgavk se poveča ob prisotnosti t. i. "alarmnih" znakov, kot so sistemski (B) simptomi (vročina > 1 teden, izguba > 10 % telesne teže, nočno potenje), velike, čvrste, nepremične in neboleče bezgavke, nenavadna mesta (npr. v nadključnični kotanji) in nepojasneni nenormalni laboratorijski izvidi, kot so bicitopenija ali pancitopenija, trajno povišana sedimentacija eritrocitov (SE) in močno povišana raven encima laktatna dehidrogenaza (LDH) (6, 12, 14, 15).

Pri otrocih z akutno in obojestransko limfadenopatijo vratnih bezgavk, povezano z očitno virusno okužbo, preiskave niso potrebne. Pri otrocih z nepojasnjeno limfadenopatijo se običajno opravijo krvne preiskave, kot so kompletna in diferencialna krvna slika (KKS in DKS), hitrost sedimentacije eritrocitov in C-reaktivni protein (CRP). Dodatne preiskave so odvisne od anamneze in kliničnega pregleda. Ultrazvočna preiskava (UZ) je koristna za razlikovanje limfadenopatije od drugih vzrokov za zatrdlino na vratu ali v dimljah in za diagnosticiranje nastanka nekroze oz. kolikvacije pri bakterijskem limfadenitisu. Natančnost UZ za razlikovanje med malignimi in vnetnimi vzroki za limfadenopatijo pa je omejena (16, 17).

Zlati standard za opredelitev etiologije limfadenopatije je ekscizija bezgavke s histološkim pregledom, ki se običajno opravi pri nepojasneni in dolgotrajni ali napredujoči limfadenopatiji ali že prej, če so prisotni drugi "alarmni" znaki (glej zgoraj). Namesto ekscizije se lahko opravi tankoigelna aspiracijska biopsija s citološko in mikrobiološko analizo (2, 6).

Najpogostejši vzroki boleznih bezgavk se v posameznih predelih sveta močno razlikujejo (18). Kolikor nam je znano, v Srednji Evropi v zadnjem desetletju ni bilo tovrstnih raziskav. Zato je bil namen naše raziskave opredeliti najpogostejših vzrokov za periferno limfadenopatijo pri hospitaliziranih otrocih v naši regiji. Poleg tega smo želeli določiti tiste epidemiološke, klinične in laboratorijske značilnosti, ki omogočajo enostavno, hitro in natančno razlikovanje med najpogostejšimi vzroki limfadenopatije pri otrocih. S tem bi se v prihodnje lahko izognili nepotrebnim preiskavam, posegom in hospitalizaciji ter hitro pričeli ustrezno in usmerjeno antibiotično zdravljenje, kadar je to potrebno.

MATERIAL IN METODE

Preiskovanci

Izvedli smo retrospektivno študijo, v katero smo vključili vse otroke, stare od 1 meseca do 18 let, ki so bili od 1. januarja 2016 do 31. decembra 2021 hospitalizirani na Kliniki za pediatrijo, UKC Maribor zaradi boleznih perifernih bezgavk.

Vključili smo vse bolnike z napotno diagnozo limfadenitisa ali limfadenopatije, ne glede na trajanje bolezni. Vključili smo tudi otroke, ki so bili napoteni z drugimi diagnozami (npr. tumor, oteklina ...) in pri katerih je bila med hospitalizacijo kot vzrok otekline diagnosticirana limfadenopatija. Vključili smo le bolnike s povečanimi perifernimi bezgavkami, ki so bile tipne ob sprejemu. Šteli smo, da so bezgavke povečane, če je njihova velikost presegala 1,5 cm v ingvinalnem predelu ali 1 cm v vratnem, pazdušnem ali femoralnem predelu. Vključili smo tudi bolnike s tipnimi bezgavkami v katerem koli drugem predelu (npr. nadlahtni, nadključnični), ne glede na njihovo velikost (3, 19). Zabeležili smo epidemiološke in klinične podatke. Klinično smo ocenili velikost bezgavk ter znake vnetja (bolečnost ob palpaciji, rdečina kože nad bezgavkami) in morebitno fluktuacijo.

Izključili smo otroke z že znanimi boleznimi, ki bi lahko vplivale na povečanje bezgavk, kot so (že znane) maligne in avtoimunske bolezni ali bolezni kopičenja. Prav tako smo izključili bolnike, pri katerih povečane periferne bezgavke niso bile glavni razlog za napotitev (npr. vnetje žrela in/ali nebnic, virusne bolezni dihal). Iz študije so bili izključeni tudi bolniki, pri katerih so bile med hospitalizacijo kot vzrok za zatrdlino ugotovljene alternativne diagnoze ali pri katerih ni bilo mogoče ugotoviti vzroka limfadenopatije. Izključili smo tudi bolnike z limfadenopatijo, ki so se že več kot 24 ur pred sprejemom zdravili z antibiotiki.

Etična odobritev

Študijo je odobrila Komisija za medicinsko etiko Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (sklic UKC-MB-KME-5/22) in je bila izvedena v skladu s Helsinško deklaracijo iz leta 1975, revidirano v Edinburgu leta 2000.

Metode

Vsem bolnikom smo odvzeli vzorec venske krvi za analizo KKS in DKS ter ravni CRP. Serumske vrednosti jetrnih encimov (transaminaz) in LDH smo prav tako določili pri vseh bolnikih in smo jih vrednotili z uporabo referenčnih vrednosti za otroke (20). Serološke preiskave smo izvedli pri večini bolnikov in sicer glede na anamnezo, klinično sliko in izvide osnovnih laboratorijskih preiskav in po presoji lečečega zdravnika. Določanje ravni specifičnih serumskih protiteles razreda IgM in IgG za EBV in CMV je bilo opravljeno z encimsko imunskim testom (ELISA) (21, 22). Za diagnozo

bolezni mačje praske smo določili prisotnost IgM in IgG protiteles na *Bartonella henselae* s posrednim imunofluorescenčnim testom (IFA) (23). Serološko testiranje na druge patogene (npr. *Toxoplasma gondii*) smo opravili, kadar je bilo to klinično upravičeno in po presoji lečečega zdravnika. Diagnozo Kawasakijske bolezni smo postavili glede na izpolnjevanje kliničnih meril (24). Zaradi nizke incidence HIV okužbe pri otrocih preiskave na HIV niso bile opravljene.

Pri 29 (20,9 %) naših bolnikov smo opravili incizijo in dreniranje (predvsem v primeru kolikvacije), vzorec pa smo poslali za kultivacijo bakterij ali na test pomnoževanja nukleinskih kislin s polimerazo (npr. za tularemijo, *B. henselae*, netuberkulozne mikobakterije). Tankoigelnna biopsija ali ekstirpacija bezgavke s citološko ali histološko preiskavo je bila opravljena pri 17 (12,2 %) bolnikih.

Razvrščanje bolnikov

Za nadaljnjo (inferenčno) statistično analizo smo bolnike z najpogostejšimi etiologijami razvrstili v tri skupine: infekcijska mononukleoza, bolezen mačje praske in bakterijski limfadenitis. Bolnike smo razvrstili glede na odpustno diagnozo.

Prisotnost IgM protiteles na kapsidni antigen (VCA) virusa EBV oz. IgM na CMV smo ob ustrezni klinični sliki opredelili kot dokaz akutne okužbe z EBV oz. CMV (21, 22). Ti bolniki so bili razvrščeni v skupino z infekcijsko mononukleozo.

Bolnike, pri katerih smo potrdili prisotnost protiteles IgM (ne glede na titer) ali IgG v titru $\text{IgG} \geq 1:256$ na *B. henselae* in/ali smo povzročitelja dokazali s testom pomnoževanja nukleinskih kislin s polimerazo v vzorcu bezgavke, smo ob ustrezni klinični sliki razvrstili v skupino z boleznijo mačje praske, čeprav je povzročitelj po Gramu negativni kokobacil in gre v formalnem smislu tudi za bakterijsko okužbo (23). V skupino bolnikov z bakterijskim limfadenitisom smo uvrstili bolnike, pri katerih smo v tkivu bezgavke dokazali prisotnost piogenih bakterij (beta hemolitični streptokok skupine A, zlati stafilokok) pa tudi bolnike, pri katerih sicer nismo opravili incizije ali punkcije bezgavke, vnetje bezgavke pa je izzvenelo ob antibiotičnem zdravljenju in pri njih nismo dokazali drugega možnega vzroka za limfadenopatijo.

Statistična analiza

Statistično analizo smo opravili s programsko opremo IBM SPSS 26.0 (IBM Inc., Chicago, IL, ZDA). Opisno statistično analizo smo opravili pri vseh 139 vključenih bolnikih, primerjalno statistično analizo pa smo izvedli pri tistih 126 (90,6 %) bolnikih, ki smo jih razvrstili v eno od 3 glavnih etioloških skupin (IM, bolezen mačje praske, bakterijski limfadenitis). Za oceno normalnosti porazdelitve podatkov smo uporabili test Kolmogorov-Smirnov. Za primerjavo kvantitativnih značilnosti med etiološkimi skupinami smo izvedli Mann-Whitneyev U-test. Povezavo etiologije z značilnostmi, ki imajo naravo atributivne spremenljivke, pa smo analizirali s Fischerjevim natančnim testom ali testom hi-kvadrat. Za statistično značilno smo smatrali ocenili vrednost $p < 0.05$.

REZULTATI

Epidemiološke, klinične in laboratorijske značilnosti

V času študije smo zaradi periferne limfadenopatije hospitalizirali 194 otrok, 139 (75,6 %) od teh jih je izpolnjevalo merila za vključitev v študijo. Starostni razpon vključenih bolnikov je bil od 2 meseca do 18 let (mediana 50 mesecev, interkvartilni rang 53 mesecev), 67 (48,2 %) jih je bilo ženskega spola. Samo 9 (6,5 %) bolnikov je imelo generalizirano limfadenopatijo, pri 31 (22,3 %) bolnikih je bila limfadenopatija prisotna obojestransko (pri vseh na vratu) in pri 99 (71,2 %) bolnikih pa umeščena enostransko. Od slednjih bolnikov je bila limfadenopatija pri 83 (83,8 %) bolnikih prav tako na vratu, pri 6 (6,1 %) pod pazduho, pri 6 (6, %) nad ključnico in pri 4 (4,0 %) v dimljah ali femoralno. Simptomi B so bili prisotni pri samo 4 (2,9 %) bolnikih.

Etiologija

Etiologija limfadenopatije pri naših bolnikih je prikazana v Tabeli 1.

Tabela 1: Etiologija periferne limfadenopatije pri otrocih.

Etiologija	Število bolnikov (N)	Delež (%)
<i>Bakterijski limfadenitis</i>	66	47,5
<i>Infekcijska mononukleoz (virus Epstein-Barr)</i>	29	20,9
<i>Bolezen mačje praske</i>	29	20,9
<i>Limfadenitis, povzročen z netuberkuloznimi mikobakterijami</i>	4	2,9
<i>Limfom</i>	3	2,2
<i>Kawasakijeva bolezen</i>	2	1,4
<i>Infekcijska mononukleoz (citomegalovirus)</i>	2	1,4
<i>Druge virusne okužbe (Herpes simplex, adenovirus)</i>	2	1,4
<i>Toksoplazmoza</i>	1	0,7
<i>Tularemija</i>	1	0,7

Za kar 90,6 % vseh vključenih bolnikov smo kot vzrok za limfadenopatijo ugotovili eno od 3 najpogostejših etiologij: bakterijski limfadenitis pri 66 (47,5 %), infekcijsko mononukleozo pri 31 (22,3 %) in bolezen mačje praske pri 29 (20,9 %) preiskovancih. Primerjava epidemioloških, kliničnih in laboratorijskih značilnosti med temi 3 najpogostejšimi etiologijami je prikazana v Tabeli 2.

Tabela 2: Primerjava epidemioloških, kliničnih in laboratorijskih značilnosti otrok s periferno limfadenopatijo glede na etiologijo.

Značilnost [n (%)]*	Bolezen mačje praske (n=29)	Infekcijska mononukleza (n=31)	Bakterijski limfadenitis (n=66)	p vrednost**
<i>Ženski spol</i>	15 (51,7)	11 (35,5)	34 (51,5)	CI = 0.297, BC = 1.000, BI = 0.191.
<i>Vročina (> 38⁰ C)</i>	9 (31,0)	23 (74,2)	48 (72,7)	CI = 0.002, BC < 0.001, BI = 1.000.
<i>Nedavni stik z mačko</i>	18 (62,1)	5 (16,1)	20 (30,3)	CI < 0.001, BC = 0.006, BI = 0.213.
<i>Bivanje v kmečkem okolju</i>	18 (62,1)	21 (67,8)	30 (45,5)	CI = 0.788, BC = 0.182, BI = 0.051.
<i>Generalizirana limfadenopatija</i>	1 (3,4)	8 (25,8)	0 (0)	CI = 0.029, BC = 0.305, BI < 0.001.
<i>Znaki vnetja (rdečina in/ali fluktuacija)</i>	7 (24,1)	0 (0)	21 (31,8)	CI = 0.004, BC = 0.626, BI < 0.001.
<i>Bolečnost bezgavk (na otip)</i>	23 (79,3)	17 (54,8)	58 (87,8)	CI = 0.058, BC = 0.348 BI = 0.001.
<i>Vnetje žrela</i>	4 (13,8)	22 (71,0)	27 (40,9)	CI < 0.001, BC = 0.009, BI = 0.006.
<i>Povišane vrednosti transaminaz v serumu***</i>	1 (3,4)	20 (64,5)	3 (4,5)	CI < 0.001, BC = 1.000, BI < 0.001
<i>Atipični limfociti (>10% v DKS)</i>	0 (0)	25 (75,8)	0 (0)	CI < 0.001, BI < 0.001
Značilnost [mediana (IQR)]				
<i>Starost (meseči)</i>	78 (90)	45 (61)	45 (35)	CI = 0.089, BC = 0.01 BI = 0.358
<i>Trajanje težav (dnevi)</i>	5 (13)	3 (5)	3 (4)	CI = 0.197, BC = 0.011, BI = 0.139
<i>Velikost bezgavk</i>	3 (3,1)	3 (2)	4 (2)	CI = 0.945,

Značilnost [n (%)]*	Bolezen mačje praske (n=29)	Infekcijska mononuklezoza (n=31)	Bakterijski limfadenitis (n=66)	p vrednost**
(cm)				BC = 0.043, BI = 0.019
Levkociti v krvi (x 10 ⁹ /L)	9.9 (4,9)	15.9 (9,8)	15.1 (9.3)	CI = 0.002, BC < 0.001 BI = 0.634
Nevtrofilci v krvi (x 10 ⁹ /L)	5.6 (4,5)	4.0 (3,7)	9.7 (7.4)	CI = 0.030, BC < 0.001 BI < 0.001
CRP (mg/L)	9 (21)	14 (34)	34 (48)	CI = 0.124, BC < 0.001 BI = 0.002
LDH (μkat/L)	4.1 (1,6)	7.2 (4,3)	4.4 (1.0)	CI < 0.001, BC = 1.000 BI < 0.001

* Število preiskovancev z določeno značilnostjo (odstotek v oklepaju)

** p vrednost se nanaša na primerjavo med bolniki z boleznijo mačje praske in bolniki z infekcijsko mononukleozo (CI), z bakterijskim limfadenitisom in boleznijo mačje praske ter med bakterijskim limfadenitisom in infekcijsko mononukleozo (BI)

*** povišane vrednosti jetrnih encimov (transaminaz) v krvi glede na referenčne vrednosti pri otrocih (20)
IM – infekcijska mononuklezoza; IQR – interkvartilni rang; CRP - C-reaktivni protein; LDH – laktatna dehidrogenaza

RAZPRAVA

Rezultate naše študije smo objavili tudi v tuji literaturi (25). V naši raziskavi smo ugotovili, da je bil bakterijski limfadenitis (povzročen s piogenimi bakterijami) najpogostejši vzrok periferne limfadenopatije pri hospitaliziranih otrocih, sledila sta mu sindrom infekcijske mononukleoze (EBV ali CMV) in bolezen mačje praske (*B. henselae*). Te 3 etiologije so predstavljale kar 90.6 % vseh etiološko opredeljenih primerov. Malignom (limfom v vseh primerih) kot vzrok za periferno limfadenopatijo smo dokazali le pri 3 (2.2 %) bolnikih, kar je podobno kot, kar so ugotovili Bozlak in sod., namreč 2.7 % (26), vendar precej manj kot 24.3 %, kar so ugotovili Oguz in sod. Vendar so Oguz in sod. vključili samo otroke, ki so bili zaradi suma na maligno bolezen že napoteni na oddelek za otroško onkologijo, medtem ko je naša raziskava potekala na splošnem pediatričnem oddelku (14). Okužba s piogenimi bakterijami je bila v naši študiji najpogostejši vzrok limfadenopatije (47.5 % vseh primerov), kar je podobno rezultatom Dajanija in sod. ter Bartona in sod., ki so raziskovali vzroke limfadenitisa na vratu (27, 28). V naši študiji smo ugotovili, da je IM drugi najpogostejši vzrok periferne limfadenopatije (22.3 % vseh primerov). Ta delež je podoben kot v študiji Bozlaka in sod., v kateri so ugotovili, da je EBV odgovoren za 27 % vseh infekcijskih vzrokov limfadenopatije (26).

Tudi Deosthali in sod. so ugotovili, da je okužba z EBV drugi najpogostejši vzrok cervikalne limfadenopatije pri otrocih, čeprav z veliko nižjo prevalenco, 8.9 %. V tej metaanalizi pa je s 67.8 % prevladovala nespecifična benigna etiologija. V isti metaanalizi je bila granulomatozna etiologija s 4.1 % na četrtem mestu, takoj za malignomom, med granulomatoznimi boleznimi pa je prevladovala tuberkuloza (18). Ta

ugotovitev je v močnem nasprotju z našimi rezultati, saj smo ugotovili, da je *B. henselae* odgovorna za večino granulomatoznih vnetij bezgavk, bolezen mačje praske pa je v naši raziskavi predstavljala 20.9 % vseh etiološko opredeljenih limfadenopatij. Tuberkuloznega vnetja bezgavk nismo odkrili, le 4 primere (2.9 %) pa so v naši študiji povzročile netuberkulozne mikobakterije. Ta razlika verjetno odslilkava regionalne razlike v etiologiji limfadenopatij pri otrocih, saj je metaanaliza, ki so jo opravili Deosthali in sod., temeljila predvsem na študijah, opravljenih v nerazvitih državah, kjer je prevalenca tuberkuloze še vedno visoka (14). Vendar je celo študija iz Italije, ki so jo opravili De Corti in sod. pokazala, da so netuberkulozne mikobakterije vzrok granulomatoznega vnetja perifernih bezgavk dvakrat pogosteje kot bolezen mačje praske (29).

Glede etiološke diagnoze najpogostejših vzrokov limfadenopatije pri otrocih smo ugotovili, da so bili naši bolniki z boleznijo mačje praske bistveno starejši od bolnikov z IM ali bakterijskim limfadenitisom. Nedavni stik z mačko je bil prav tako pomembno povezan z boleznijo mačje praske, medtem ko je bila vročina pri bolnikih z boleznijo mačje praske bistveno manj pogosta kot pri drugih dveh glavnih etioloških skupinah. Bolniki z boleznijo mačje praske so poročali tudi o daljšem trajanju simptomov pred hospitalizacijo (mediana 5 dni) kot bolniki z bakterijskim limfadenitisom (mediana 3 dni), ne pa tudi v primerjavi z bolniki z IM. Vnetje žrela je bilo bistveno pogostejše pri bolnikih z IM (pri 71.0 %), čeprav smo ga zabeležili tudi pri 40.9 % bolnikov z bakterijskim limfadenitisom. Generalizirana (v 25.8 %) ali obojestranska vratna (54.8 %) limfadenopatija je bila bistveno pogostejša pri bolnikih z IM kot pri bolnikih z boleznijo mačje praske ali bakterijskim limfadenitisom, pri katerih je bila limfadenopatija pri veliki večini primerov enostranska. Pri bolnikih z bakterijskim limfadenitisom so bile bezgavke značilno večje (mediana 4 cm) kot pri bolnikih z IM, vendar ne tudi značilno večje kot pri bolnikih z boleznijo mačje praske. Rdečino in/ali fluktuacijo je imela skoraj polovica bolnikov z bakterijskim limfadenitisom, četrtnina bolnikov z boleznijo mačje praske in nihče z IM, občutljivost bezgavk pa je bila pri bolnikih z IM značilno manj pogosta kot pri bolnikih z drugimi etiologijami, čeprav je bila še vedno prisotna pri več kot 50 % bolnikov.

Epidemiološke in klinične ugotovitve pri naših bolnikih so večinoma v skladu z usmeritvami diagnostičnega algoritma za limfadenopatijo pri otrocih, ki so ga predlagali Gaddey in sod., saj so prav tako smatrali prisotnost vročine in bolečih bezgavk za značilnost virusne okužbe ali okužbe s piogenimi bakterijami, generalizirano limfadenopatijo za značilnost IM, nedavni stik z mačko in pazdušno (ali dimeljsko) lokacijo za značilnost boleznijo mačje praske ter rdečino, toploto in fluktuacijo bezgavk za značilnosti bakterijskega limfadenitisa (30). V nasprotju z Gaddeyjem in sod. pa v naši študiji nismo ugotovili, da bi bila limfadenopatija pri boleznijo mačje praske subakutna ali kronična, čeprav je trajala dlje (mediana 5 dni) kot bakterijski limfadenitis (vendar ne dlje v primerjavi z IM). Poleg tega smo ugotovili, da je bila najpogostejša prezentacija boleznijo mačje praske lokalizirana enostranska cervikalna limfadenopatija (v 55.2 %), kar je tudi v nasprotju z rezultati Gaddeyja in sod. in z rezultati drugih podobnih študij, v katerih je bila najpogostejša prezentacija boleznijo mačje praske lokalizirana pazdušna limfadenopatija. Podatki o odsotnosti vročine (pri 69.0 %), lokalizirani enostranski limfadenopatiji (pri 93.1 %) in občutljivosti bezgavk (pri 79.3 %) pri naših bolnikih z boleznijo mačje praske pa so se ujemali s podatki iz prejšnjih podobnih študij (13, 30, 31).

Če upoštevamo epidemiološke podatke, kot so nedavni stik z mačko, življenje na podeželju in odsotnost levkocitoze in/ali povišanega CRP, naši rezultati kažejo, da lahko z veliko verjetnostjo postavimo diagnozo boleznj mačje praske tudi brez zahtevnih mikrobioloških preiskav, zlasti če je tveganje za malignost ob odsotnosti opozorilnih znakov majhno.

Četrtna naših bolnikov z IM je imela generalizirano limfadenopatijo, kar je podobno kot v drugih študijah. Skoraj četrtna naših bolnikov z IM pa je imela enostransko prizadetost vratnih bezgavk. To pa je veliko pogostejše, kot bi pričakovali na podlagi dosedanjih študij, v katerih so skoraj pri vseh bolnikih z limfadenopatijo, povzročeno z EBV, ugotovili obojestransko cervikalno limfadenopatijo ali generalizirano limfadenopatijo (32, 33). Zanimivo je, da so bili naši bolniki z IM mlajši (mediana starosti 45 mesecev) od bolnikov z boleznijo mačje praske (mediana starosti 78 mesecev) in so bili podobne starosti kot bolniki z bakterijskim limfadenitisom. Ta ugotovitev je tudi v nasprotju z ugotovitvami prejšnjih epidemioloških študij, v katerih so ugotavljali, da IM najpogosteje prizadene mladostnike in mlajše odrasle (33). Verjetna razlaga za to neskladje je, da starejši otroci in mladostniki z IM ne potrebujejo hospitalizacije.

V laboratorijskih izvidih smo pri bolnikih z bakterijskim limfadenitisom in IM ugotavljali levkocitozo. Vendar je bilo absolutno število nevtrofilcev v krvi povečano le pri bakterijskem limfadenitisu, pri bolnikih z IM pa je bilo normalno. Atipični limfociti (> 10 %) so bili v DKS prisotni pri 80.1 % naših bolnikov z IM in pri nobenem z drugo etiologijo, čeprav so v nekaterih študijah poročali, da se lahko atipični limfociti pojavljajo tudi pri boleznj mačje praske. Vendar je za oceno razmaza periferne krvi potreben izkušen pregledovalec, ki v primarnem in ambulantnem okolju pogosto ni na voljo (34). Raven LDH je bila povečana pri več kot 90 % naših bolnikov z IM in pri le 5 % otrok z bakterijskim limfadenitisom ali boleznijo mačje praske. Podobno so bile povišane vrednosti jetrnih encimov v krvi pri 65 % naših bolnikov z IM in pri manj kot 5 % bolnikov z bakterijskim limfadenitisom ali boleznijo mačje praske. Laboratorijski rezultati pri naših bolnikih z IM so torej skladni s podatki iz literature (33).

Samo pri enem (16.6 %) izmed naših preiskovancev z nadključnično limfadenopatijo smo ugotovili maligno bolezen (limfom), čeprav smo pri vseh opravili tankoigelnno ali klasično biopsijo s citološko ali histološko analizo. Pri ostalih 5 preiskovancih z nadključnično lokacijo povečanih bezgavk smo diagnosticirali bolezen mačje praske. Glede tega so naši rezultati v nasprotju z ugotovitvami Sena in sod, ki so ugotovili močno povezavo med nadključnično limfadenopatijo in maligno boleznijo, vendar je bila ta študija opravljena na oddelku za pediatrično onkologijo (35). Naš vzorec je glede tega daleč premajhen za zanesljivo sklepanje, vendar lahko tudi pri nadključnični limfadenopatiji pomislimo na bolezen mačje praske, če za to govorijo epidemiološki podatki in po izključitvi vzroka za maligno bolezen.

Naša študija ima številne omejitve. Izključili smo znaten delež otrok, pri katerih limfadenopatije nismo zanesljivo etiološko opredelili. Razen tega smo diagnozo bakterijskega limfadenitisa pri znatnem deležu bolnikov postavili tudi brez mikrobiološke detekcije bakterij, ker pri polovici teh bolnikov ni bilo klinične potrebe za incizijo ali igelno aspiracijo in smo jih razvrstili v skupino z bakterijskim limfadenitisom na podlagi meril, ki so predstavljeni v podpoglavju Metode. Tretjič, vključili smo le malo bolnikov z maligno etiologijo, zato naš napovedni model ni namenjen izključevanju maligne boleznj bezgavk.

ZAKLJUČEK

V zaključku poudarjamo, da lahko z natančno anamnezo in kliničnim pregledom, ki ju dopolnimo z nekaj osnovnimi laboratorijskimi preiskavami (KKS, DKS, CRP, LDH) pri večini otrok z limfadenopatijo dokaj zanesljivo opredelimo njen vzrok. Ob tem pa moramo vedno aktivno iskati opozorilne znake za maligno bolezen. Tak pristop lahko zmanjša nepotrebne hospitalizacije in številna drage in za otroka obremenjujoče preiskave, hkrati pa je tudi podlaga za racionalno in usmerjeno antibiotično zdravljenje pri otrocih z vnetjem bezgavk.

LITERATURA

1. Sahai S. Lymphadenopathy. *Pediatr Rev.* 2013;34(5):216–27. <https://doi.org/10.1542/pir.34-5-216>.
2. Chang SSY, Xiong M, How CH, Lee DM. An approach to cervical lymphadenopathy in children. *Singapore Med J.* 2020;61(11):569-77. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020151>.
3. Ataş E, Kesik V, Kürşat Fidancı M, Kismet E, Köseoğlu V. Evaluation of children with lymphadenopathy. *Turk Pediatr Ars.* 2014;49(1):30-5. <https://doi.org/10.5152/tpa.2014.847>.
4. Slap GB, Brooks JSJ, Schwartz JS. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients. *JAMA.* 1984;252(10):1321-6.
5. Weinstock MS, Patel NA, Smith LP. Pediatric cervical lymphadenopathy. *Pediatr Rev.* 2018;39(9):433-43. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0249>.
6. Locke R, Comfort R, Kubba H. When does an enlarged cervical lymph node in a child need excision? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(3):393-401. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.12.011>.
7. Williamson HA. Lymphadenopathy in a family practice: A descriptive study of 249 cases. *J Fam Pract.* 1985;20(5):449-52.
8. Leung AKC, Davies HD. Cervical Lymphadenitis: Etiology, diagnosis, and management. *Curr Infect Dis Rep.* 2009;11(3):183-9. <https://doi.org/10.1007/s11908-009-0028-0>.
9. Ebell MH. Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis. *Am Fam Physician.* 2004;70(7):1279-87.
10. Gosche JR, Vick L. Acute, subacute, and chronic cervical lymphadenitis in children. *Semin Pediatr Surg.* 2006;15(2):99-106. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2006.02.007>.
11. Hamilton W, Pascoe J, John J, Coats T, Davies S. Diagnosing groin lumps. *BMJ.* 2021;372:578. <https://doi.org/10.1136/bmj.n578>.
12. Celenk F, Gulsen S, Baysal E, Aytac I, Kul S, Kanlikama M. Predictive factors for malignancy in patients with persistent cervical lymphadenopathy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;73(1):251-6. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3717-3>.
13. Carithers HA. Cat-scratch disease: an overview based on a study of 1,200 patients. *Am J Dis Child.* 1985;139(11):1124-33. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140130062031>.
14. Oguz A, Karadeniz C, Temel EA, Citak EC, Visal OF. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23(7):549-61. <https://doi.org/10.1080/08880010600856907>.
15. Ling RE, Capsomidis A, Patel SR. Urgent suspected cancer referrals for childhood lymphadenopathy. *Arch Dis Child.* 2015;100(11):1098-9.

- <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309094>.
16. Rebolj J, Balon P, Kokol P, Lanišnik B, Takač I, Dovnik A, et al. Early detection of neck lymph node metastases in breast cancer patients: the role of ultrasound and fine needle biopsy. *Acta Medico-Biotechnica*. 2019;12(2):21–28. <https://doi.org/10.18690/actabiomed.183>.
 17. Pattanayak S, Chatterjee S, Ravikumar R, Nijhawan VS, Sharma V, Debnath J. Ultrasound evaluation of cervical lymphadenopathy: Can it reduce the need of histopathology/cytopathology? *Med J Armed Forces India*. 2018;74(3):227-34. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2017.04.005>.
 18. Deosthali A, Donches K, DelVecchio M, Aronoff S. Etiologies of pediatric cervical lymphadenopathy: A systematic review of 2687 subjects. *Glob Pediatr Health*. 2019; 6: 2333794X19865440. <https://doi.org/10.1177/2333794X1986544019>.
 19. Spijkers S, Littooij AS, Nievelstein RAJ. Measurements of cervical lymph nodes in children on computed tomography. *Pediatr Radiol*. 2020;50(4):534-42. <https://doi.org/10.1007/s00247-019-04595-y>.
 20. Heiduk M, Päge I, Kliem C, Abicht K, Klein G. Pediatric reference intervals determined in ambulatory and hospitalized children and juveniles. *Clin Chim Acta*. 2009;406(1-2):156-61. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.06.021>.
 21. Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Diagnosis of cytomegalovirus infections. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11(5):466-74. <https://doi.org/10.2174/187152611797636703>.
 22. De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. *World J Virol*. 2012;1(1):31-43. <https://doi.org/10.5501/wjv.v1.i1.31>.
 23. Allizond V, Costa C, Sidoti F, Scutera S, Bianco G, Sparti R, et al. Serological and molecular detection of Bartonella henselae in specimens from patients with suspected cat scratch disease in Italy: A comparative study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211945>.
 24. Son MBF, Newburger JW. Kawasaki Disease. *Pediatr Rev*. 2018 Feb. 39 (2):78-90.
 25. Berce V, Rataj N, Dorič M, Zorko A, Kolarič T. Association between the Clinical, Laboratory and Ultrasound Characteristics and the Etiology of Peripheral Lymphadenopathy in Children. *Children (Basel)*. 2023;10(10):1589. doi: 10.3390/children10101589.
 26. Bozlak S, Varkal MA, Yildiz I, Toprak S, Karaman S, Erol OB, et al. Cervical lymphadenopathies in children: A prospective clinical cohort study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;82:81-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.01.002>.
 27. Dajani AS, Garcia RE, Wolinsky E. Etiology of cervical lymphadenitis in children. *N Eng J Med* 1963;24:147-51. <https://doi.org/10.1056/NEJM196306132682403>.
 28. Barton LL, Feigin RD. Childhood cervical lymphadenitis: a reappraisal. *J Pediatr*. 1974;84(6):846-52. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(74\)80761-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(74)80761-4).
 29. De Corti F, Cecchetto G, Vendraminelli R, Mognato G. Fine-needle aspiration cytology in children with superficial lymphadenopathy. *La Pediatr Medica e Chir*. 2014;36(2):80-2. <https://doi.org/10.4081/pmc.2014.15>
 30. Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained lymphadenopathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2016;94(11):896-903.

31. Zangwill KM. Cat Scratch Disease and Bartonellaceae: The known, the unknown and the curious. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(5S):11–5.
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002776>.
32. Bilal JA. Prevalence and clinical characteristics of primary Epstein–Barr Virus infection among children presented with cervical lymphadenopathy. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(7):8-10. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13768.6265>.
33. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;390:211-40. doi: 10.1007/978-3-319-22822-8_9.
34. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med.* 2005;353(5):498–507.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra043442>.
35. Şen HS, Ocak S, Yılmazbaş P. Children with cervical lymphadenopathy: reactive or not? *Turk J Pediatr.* 2021;63(3):363-71.
<https://doi.org/10.24953/turkjpel.2021.03.003>.

DEBELOST OTROK IN MLADOSTNIKOV

Projekt Bio-Streams – Velika priložnost za digitalizacijo obravnave debelosti pri otrocih in mladostnikih

The Bio-Streams Project – A great opportunity to digitise the treatment of childhood and adolescent obesity

Izidor Mlakar^{*A,1}, Urška Smrke^{A,2}, Vojko Flis^{B,3}, Jernej Dolinšek^{B,4}, Martin Bigec^{B,5}

A Univerza v Mariboru, Fakulteta za elektrotehniko, računalništvo in informatiko, Maribor, Slovenija

^B Univerzitetni Klinični Center Maribor, Maribor, Slovenija

^{1,*} Izidor Mlakar (I. M.), izidor.mlakar@um.si

Povzetek

V zadnjih desetletjih sta prekomerna telesna teža in debelost v EU dosegli epidemične razsežnosti. Razširjenost v otroštvu je še posebej zaskrbljujoča, kar ima psihološke posledice in povečuje tveganje za nenalezljive bolezni. Čeprav so raziskave, povezane z debelostjo, dale zanimive rezultate, se zaradi pomanjkanja sistematičnih pregledov in narave zbranih podatkov pojavljajo številna vprašanja. Cilj projekta Bio-Streams je podpreti optimalno uporabo (in ponovno uporabo) zdravstvenih podatkov (npr. bioloških, demografskih, epigenetskih itd.) za ustvarjanje metapodatkov/znanj ter zagotavljanje novih dokazov, metodologij in orodij za: a) vzpostavitev in uporabo biobanke Bio-Streams, ki bo delovala kot znanstvena platforma za raziskave debelosti ter boljše diagnostične in terapevtske pristope; b) razumevanje prehoda iz presnovno zdravega v nezdravo telo, preprečevanje debelosti pri mladostnikih; c) oblikovanje boljših strategij za izobraževanje in opolnomočenje mladih državljanov za samoupravljanje telesne teže; d) usklajevanje z odločevalci in oblikovalci politik k razvoju medsektorskih rešitev za spodbujanje zdravja in preprečevanje debelosti pri mladostnikih. V okviru projekta Bio-Streams bodo razvita digitalna orodja namenjena pomoči in ozaveščanju mladih pri spreminjanju življenjskega sloga, ki temeljijo na umetni inteligenci, preverjena v 12 pilotnih projektih (7 kliničnih in 5 šolskih).

Ključne besede: debelost in prekomerna teža mladih, preventiva, digitalna orodja, umetna inteligenca, Obzorje Evropa

Abstract

In recent decades, overweight and obesity have reached epidemic proportions in the EU. Of particular concern is the prevalence in childhood, which has psychological consequences and increases the risk of non-communicable diseases. Although obesity-related research has produced interesting results, many questions arise due to the lack of systematic reviews and the nature of the data collected. The goal of the Bio-Streams project is to support the optimal use (and re-use) of health data (e.g. biological, demographic, epigenetic, etc.) to design metadata/knowledge and provide new evidence, methodologies and tools for: a) establishing and using a biobank Bio-Streams, which will act as a scientific platform for obesity research and better diagnostic and therapeutic approaches; b) understanding the transition from a metabolically healthy to an unhealthy body, prevention of obesity in adolescents; c) creating better strategies for educating and empowering young citizens to self-manage their body weight; d) coordinating with decision makers and policy makers to develop cross-sectoral solutions to promote health and prevent obesity among adolescents. As part of the Bio-Streams project, the digital tools developed to help and raise awareness among young people in changing their lifestyle, based on artificial intelligence, will be tested in 12 pilot projects (7 clinical and 5 school).

Key words: obesity and overweight in young people, prevention, digital tools, artificial intelligence, Horizon Europe

1. Uvod

Razširjenost debelosti pri otrocih v Evropi predstavlja velik problem za javno zdravje. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) skoraj vsak tretji šoloobvezen otrok v evropski regiji živi s prekomerno telesno težo ali debelostjo, pri čemer je razširjenost med dečki večja kot med deklicami (

1, 2). Zaskrbljujoča je tudi razširjenost prekomerne telesne teže in debelosti med 15-letniki v državah Evropske unije (EU), ki se med državami razlikuje tudi do trikrat (3). Evropsko regionalno poročilo SZO o debelosti za leto 2022 razkriva, da je stopnja prekomerne telesne teže in debelosti dosegla epidemične razsežnosti po celotni EU in se še vedno stopnjujejo, pri čemer nobena od 53 držav članic trenutno ni na dobri poti do dosege globalnega cilja SZO glede nenalezljivih bolezni, ki pravi, da bi do leta 2025 zaustavile naraščanje debelosti (2). Zaskrbljujoča je predvsem napoved, da se bo med letoma 2020 in 2035 v regiji občutno povečalo število otrok z debelostjo. Razširjenost debelosti v otroštvu in mladostništvu je še posebej zaskrbljujoča, saj poleg pomembnih psiholoških in psihosocialnih posledic pomembno povečuje tveganje za debelost v odrasli dobi in druge nenalezljive bolezni (4), ki povečujejo neposredne sistemske kot tudi življenjske stroške posameznika in družbe (5). Glede na epidemiološko razsežnost debelosti po vsem svetu ter s tem povezano veliko obolevnost in umrljivost je pomembno, da se preventivni ukrepi izvajajo že v zgodnjem življenjskem obdobju (6,7).

Debelost pri otrocih je kompleksno vprašanje, saj na njen nastanek vplivajo različni dejavniki, kot so genetika, okolje in socialno-ekonomski status (8,9). Odločilni družbeni dejavniki, kot so negativni učinek globalizacije, rast supermarketov, hitra nenačrtovana urbanizacija, sedeči način življenja in družbeno-ekonomski položaj, namreč bistveno pripomorejo k razvoju vedenjskih vzorcev, ki bistveno zvišajo tveganje razvoja debelosti, predvsem pri otrocih (10). Nezdave navade, nepravilna prehrana in telesna nedejavnost namreč lahko ustvarijo fiziološke razmere za razvoj prekomerna telesna teže, kasneje tudi debelosti (11).

Debelost in prekomerna telesna teža sta ena od glavnih bolezni življenjskega sloga, ki vodi do drugih zdravstvenih stanj, kot so bolezni srca in ožilja, kronična obstruktivna pljučna bolezen, rak, sladkorna bolezen tipa II, hipertenzija in depresija (12). Čeprav se debelost lahko pojavi v celotnem življenjskem obdobju, se lahko pojavi že v razvoju ploda in otroštvu, saj jo uravnavajo spremembe v epigenetski regulaciji ali razvojnem programiranju izražanja genov (13,14). Preventiva je torej ključnega pomena predvsem v starostnih skupinah do 18 let, kjer so možnosti za pozitivne dolgoročne spremembe bistveno večje, prav tako pa doprinos k boljšim zdravstvenim rezultatom in posledično nižjim osebnim in družbenim bremenom (15,16). V projektu Bio-Streams naslavljamo kompleksnost prekomerne teže in debelosti mladostnikov z integriranim ekosistemom, ki zagotavlja izboljšano uporabo in dostopnost podatkov, meta-analitično in na z dokazi podprtemu znanju, z umetno inteligenco podprtih in prilagojenih poti k spremembi vedenjskih tveganj, ter multidisciplinarno mrežo, ki povezuje raziskave, zdravstvene odločevalce in družbo.

2. Ozadje

Življenjski slog, povezan s telesno težo (tj. vnos hrane in telesna dejavnost), se od otroštva do odraslosti običajno spreminja. Zato lahko pravočasno prepoznavanje prekomerne telesne teže in debelosti pri otrocih pripomore k zgodnjemu ukrepanju in zmanjšanju s tem povezanih spremljajočih zdravstvenih stanj (17,18). V zadnjih letih je bilo na evropski in mednarodni ravni vložena veliko truda in sredstev v razjasnitev dejavnikov prekomerne telesne teže skozi celotno življenjsko obdobje ter učinkovitih strategij in tehnik za preprečevanje in zdravljenje prekomerne telesne teže (19). V splošnem se avtorji predhodnih študij strinjajo, da ima ključno vlogo pri preprečevanju in uravnavanju debelost in prekomerne teže posameznikovo upoštevanje vedenjskih priporočil podanih s strani ključnih akterjev v (javnem) zdravstvu, bistveno pogojeno s sprejemljivostjo in izvedljivostjo le-teh (20). Pri čemer pa je tudi sprejemljivost večplasten in kompleksen konstrukt. Sprejemljivost namreč odraža, v kolikšni meri ljudje, ki izvajajo ali prejemajo zdravstveni poseg, menijo, da je ta primeren na podlagi pričakovanih ali izkušenih kognitivnih in čustvenih odzivov na intervencijo (21,22).

Bio-Streams, za razliko od sorodnih rešitev, predstavlja celostno rešitev, ki obravnava vse kontrolne točke relevantne za preventivo in kurativo; a) upravljanja zdravstvenih podatkov (zbiranje, hranjenje, deidentifikacija, harmonizacija, vzdrževanje, regulativa), b) ravnanja z znanjem (dostop, analiza, prenos, izkoriščanje/pospeševanje), c) ocena tveganja (biomarkerji presnove), d) preprečevanje in intervencije za zdravo življenje (prehrana, gibanje, duševno zdravje), ter e) ozaveščanje in mobilizacija skupnosti (razširjanje smernic, zdravstvena pismenost, sodelovanje družbe skozi žive laboratorije). Še več, v projektu Bio-Streams želimo nasloviti vedenjske spremembe, tudi in predvsem z vidika vedenja potrošnika skozi mikromomente. Mikromomenti se pojavijo, ko ljudje pred nakupom refleksno uporabijo mobilno napravo, da bi raziskovali, odkrivali, raziskovali in kupovali (23). Projekt smo v tem pogledu oblikovali na hipotezi, »čeprav se javnost na splošno zaveda zdravih poti - impulzivne odločitve glede prehrane/aktivnosti skozi dan kot ključni dejavnik ne-upoštevanja priporočil in smernic«. Ta dejavnik je pogosto ojačan s socialnim konteksti in strahom pred stigmo. V projektu BioStreams bodo zato dnevne aktivnosti bodo oblikovane na podlagi mikrotrenutkov, zbranih s pomočjo sledenja aktivnostim na mobilnih napravah. Spoznanja bodo pretvorjena v presonalizirana priporočila in strategije. Z elementom igre (»gamifikacijo«) pa bomo skušali zagotoviti enostavno vključevanje različnih deležnikov in dvig motivacije za aktivno sodelovanje, kar bo bistveno pripomoglo k dolgoročni uporabi rešitve BioStreams.

3. Metode

3.1 BioStreams ekosistem

Ekosistem BioStreams vključuje več komponent. Decentralizirana Bio-banka zagotavlja varno in interoperabilno upravljanje podatkov. Bio-banka je podprta s sistemom za zagotavljanje varnosti, ki vključuje storitve za revizijo podatkov, psevdonomizacijo, anonimizacijo in usklajevanje. Bio-banka je dodatno podprta z generatorjem sintetičnih podatkov, ki se uporablja za dodatno zagotavljanje polne anonimnosti podatkov. Digitalno središče znanja v katerem bomo zbirali podatke o kazalnikih in prognostičnih biomarkerjih (»Bio-Streams Inventory«), objavljenih raziskavah (»Bio-Streams Lexicon«), smernicah in intervencijah (»Bio-Streams Directives & Intervention Library«). Odprta zbirka orodij Bio-Streams bo izkoristila znanje zajeto v Bio-banki za izvajanje personaliziranih ocenjevanj tveganja in oblikovanja priporočenih življenjskih slogov z uporabo strojno naučenih modelov. Bio-Streams digitalna tržnica bo ponudila posebno mobilno aplikacijo (»ActiveHealth App«), ki bo omogočala dostop do storitev Bio-Streams in intervencije s pomočjo iger, ter ustvarila Bio-Streams skupnost, ki bo povezovala ključne deležnike z namenom ustvarjanja raziskav in inovacij na področju zdravljenja in zmanjševanja tveganja prekomerne teže in debelosti.

3.2 BioStreams pilotne študije

3.2.1 *Pilotna študija 1: Vseevropska bio-banka in sistem za podporo pri odločanju na področju preprečevanja in zdravljenja debelosti*

V prvi pilotni študiji bomo združili in uskladili podatke iz retrospektivnih kohort otrok z prekomerno težo/debelostjo in mladostnikov ter otrok in mladostnikov z normalno težo in iz šestih držav EU: Belgije, Bolgarije, Grčije, Slovenije, Španije in Švedske. S temi podatki bomo naučili strojne modele, ki bodo na osnovi medsebojnega delovanja genetskih, epigenetskih, okoljskih, socialno-ekonomskih dejavnikov in dejavnikov življenjskega sloga pri prehodu iz normalne v prekomerno težo ali debelost ocenili faktorje tveganja in priporočili optimizirano klinično pot.

Pričakovani rezultati: (1) Kako genetski, epigenetski, okoljski, socialno-ekonomski dejavniki in dejavniki življenjskega sloga vplivajo na nastanek ali preprečevanje debelosti. (2) Nabor orodij s podporo umetne inteligence za odkrivanje znanja (raziskave), novo oceno tveganja na podlagi dokazov (preventivno vedenje). (3) Smernice za preprečevanje in zdravljenje (klinična praksa).

3.2.2 *Pilotna študija 2: Sistem personaliziranih priporočil za preprečevanje debelosti*

V drugi pilotni študiji bodo orodja razvita v okviru Bio-Streams projekta uporabljena za (1) opolnomočenje otrok in staršev k informiranim odločitvam, (2) opredelitev bioloških poti, ki omogočajo učinkovito preventivno vedenja, in (3) opredelitev dejavnikov, s katerim lahko razlikujemo med presnovno zdravimi, presnovno nezdravimi otroci z debelostjo/prekomerno težo in tistimi, pri katerih obstaja tveganje za razvoj motenj v pesnovi. Za validacijo orodij in pristopa bomo izvedli prospektivno študijo z otroci in mladostniki, ki trpijo zaradi debelosti, iz šestih držav EU: Belgije, Bolgarije, Grčije, Slovenije, Španije in Švedske. Udeleženci bodo vključeni v štirimesečno študijo, v kateri bodo podprti z mobilninimi rešitvami, ki jih ponuja, tržnice Bio-Streams, in ki bodo ustvarjala prilagojena družinska priporočila glede telesno dejavnosti in prehranjevalnih navad.

Pričakovani rezultati: (1) nova, na otroke in družine osredotočena orodja in digitalne storitve za opolnomočenje pri sprejemanju z dokazi podprtih odločitev glede izbire življenjskega sloga, (2) nova z dokazi podprta in učinkovita priporočila za opolnomočenje otroke in družine pri izboljšanju preventivnega vedenja, (3) nova orodja za zgodnjo prepoznavo posameznikov s presnovnimi težavami in tistih s tveganjem za presnovno disfunkcijo, (4) tveganjem prilagojenje klinične poti obravnave.

3.2.3 *Pilotna študija 3: Družinska intervencije na ravni skupnosti za preprečevanje debelosti*

Za razliko od druge pilotne študije, v tretji naslavljam o otroke in mladostnih ne glede na težave z debelostjo. V tej študiji želimo orodja razvita v okviru BioStreams uporabiti za (1) opolnomočenje otrok in staršev pri preprečevanju debelosti z informiranimi odločitvami glede življenjskega sloga, (2) spodbujanje zdravega prehranjevanja in ustrezne telesne aktivnosti, (3) povečanje zaupanja v priporočila zdravnikov in javnih institucij, ter (4) promocijo in spodbujanje sodelovanja v vseevropski bio-banki Bio-Streams. V študijo bomo vključili 2000 otrok (starih od 5 do 14 let) in staršev iz petih evropskih držav, in sicer Grčije, Nizozemske, Portugalske, Danske in Slovenije. Študija se bo izvedla v enem šolskem letu, vključno s šestmesečno udeležbo na štirih delavnicah v razredu (skupne dejavnosti staršev in otrok v razredu) na temo zdrave prehrane in telesne dejavnosti z namenom spodbujanja preventivnega vedenja.

4. Zaključek

Da bi izboljšali preventivo in zmanjšali debelost med otroci in mladimi nameravamo v projektu Bio-Streams izkoristiti uporabo (in ponovno uporabo) zdravstvenih podatkov (npr. bioloških, demografskih, epigenetskih itd.) ter jih zbrati v veliko bazo odprtega znanja. Le-ta bo omogočila odkrivanje novih dokazov, in razvoj metodologije ter orodij za boljše diagnosticiranje in terapevtsko podporo, boljše razumevanje prehoda iz metabolično zdravega do bolnega, za bolj učinkovito preprečevanju prekomerne telesne teže pri mladoletnikih in oblikovanje boljših strategij za izobraževanja in opolnomočenje mladih, ter medevropsko usklajevanje organov odločanja in oblikovalcev politik za razvoj medsektorskih rešitev za promocijo zdravja in preprečevanje debelosti pri mladostnikih. Z uporabo naprednih metod analitike in s pomočjo strojnega učenja pa bomo skušali in uporabniške zgodbe prilagoditi predvidevanim potrebam uporabnikov. Na ta način bomo proaktivno zagotovili privlačne alternative za preprečevanje in uravnavanje prekomerne teže in debelosti tako za otroke/mladostnike kot za starše.

Literatura

- 1 WHO (b. d.). *Childhood obesity in European Region remains high: New WHO report presents latest country data*. Pridobljeno 15. februar 2024, s <https://www.who.int/europe/news/item/08-11-2022-childhood-obesity-in-european-region-remains-high--new-who-report-presents-latest-country-data>.
- 2 WHO (b. d.). *New WHO report: Europe can reverse its obesity "epidemic"*. Pridobljeno 15. februar 2024, s <https://www.who.int/europe/news/item/03-05-2022-new-who-report--europe-can-reverse-its-obesity--epidemic>
- 3 Moschonis G, Siopis G, Anastasiou C, Iotova V, Stefanova T, Dimova R, Rurik I, Radó AS, Cardon G, De Craemer M, Lindström J, Moreno, LA, De Miguel-Etayo P, Makrilakis K, Liatis S, Manios Y, & On Behalf Of The Feel Diabetes-Study Group. Prevalence of Childhood Obesity by Country, Family Socio-Demographics, and Parental Obesity in Europe: The Feel4Diabetes Study. *Nutrients*, 2022;14(9), 1830. <https://doi.org/10.3390/nu14091830>
- 4 Di Cesare M, Sorić M, Bovet P, Miranda JJ, Bhutta Z, Stevens GA, Laxmaiah A, Kengne A-P, Bentham, J. The epidemiological burden of obesity in childhood: A worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Medicine*, 2019;17(1), 212. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1449-8>
- 5 Onyimadu O, Violato M, Astbury NM, Jebb SA, Petrou S. Health Economic Aspects of Childhood Excess Weight: A Structured Review. *Children (Basel, Switzerland)* 2022;9(4), 461. <https://doi.org/10.3390/children9040461>
- 6 Jackson JK, Jones J, Nguyen H, Davies I, Lum A, Grady A, Yoong SL. Obesity Prevention within the Early Childhood Education and Care Setting: A Systematic Review of Dietary Behavior and Physical Activity Policies and Guidelines in High Income Countries. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022;18(2), 838. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020838>
- 7 Lanigan J. Prevention of overweight and obesity in early life. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2018;77(3), 247–256. <https://doi.org/10.1017/S0029665118000411>
- 8 Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, 2021;12. <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.706978>

-
- 9 Vrijheid M, Fossati S, Maitre L, Márquez S, Roumeliotaki T, Agier L, Andrusaityte S, Cadiou S, Casas M, de Castro M, Dedele A, Donaire-Gonzalez D, Grazuleviciene R, Haug LS, McEachan R, Meltzer HM, Papadopoulou E, Robinson O, Sakhi AK, Chatzi L. Early-Life Environmental Exposures and Childhood Obesity: An Exposome-Wide Approach. *Environmental Health Perspectives*, 2022:128(6), 067009. <https://doi.org/10.1289/EHP5975>
 - 10 Chatterjee A, Gerdes MW, Martinez SG. Identification of Risk Factors Associated with Obesity and Overweight-A Machine Learning Overview. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 2022:20(9), 2734. <https://doi.org/10.3390/s20092734>
 - 11 Al-Jawaldeh A, & Abbass MMS. Unhealthy Dietary Habits and Obesity: The Major Risk Factors Beyond Non-Communicable Diseases in the Eastern Mediterranean Region. *Frontiers in Nutrition*, 2022: 9, 817808. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.817808>
 - 12 Kopp W. How Western Diet And Lifestyle Drive The Pandemic Of Obesity And Civilization Diseases. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2019:12, 2221–2236. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S216791>
 - 13 Mahmoud AM. An Overview of Epigenetics in Obesity: The Role of Lifestyle and Therapeutic Interventions. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022:23(3), 1341. <https://doi.org/10.3390/ijms23031341>
 - 14 Wu FY, Yin RX. Recent progress in epigenetics of obesity. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2022:14(1), 171. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00947-1>
 - 15 Brero M, Meyer CL, Jackson-Morris A, Spencer G, Ludwig-Borycz E, Wu D, Espinosa De Candido, AF, Ferre Eguiluz MI, Bonvecchio Arenas A, Jewell J, Nugent R. Investment case for the prevention and reduction of childhood and adolescent overweight and obesity in Mexico. *Obesity Reviews*, 2023:24(9), e13595. <https://doi.org/10.1111/obr.13595>
 - 16 Ma G, Meyer CL, Jackson-Morris A, Chang S, Narayan A, Zhang M, Wu D, Wang Y, Yang Z, Wang, H, Zhao L, Nugent R. The return on investment for the prevention and treatment of childhood and adolescent overweight and obesity in China: A modelling study. *The Lancet Regional Health – Western Pacific*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100977>
 - 17 Gannon J, Pollock A J, Allen DB, Kling PJ. A Practical Screening Tool to Predict Early Childhood Obesity Risk: Examining a Birth Cohort. *Clinical pediatrics*, 2021:60(3), 178–183. <https://doi.org/10.1177/0009922820971006>
 - 18 Verduci E, Bronsky J, Embleton N, Gerasimidis K, Indrio F, Köglmeier J, de Koning B, Lapillonne A, Moltu SJ, Norsa L, Domellöf M, & ESPGHAN Committee on Nutrition, 2021. Role of Dietary Factors, Food Habits, and Lifestyle in Childhood Obesity Development: A Position Paper From the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2021:72(5), 769–783. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003075>

- 19 Cuschieri S, & Mamo J. Getting to grips with the obesity epidemic in Europe. *SAGE Open Medicine*, 2016:4, 2050312116670406. <https://doi.org/10.1177/2050312116670406>
- 20 Zhang S, Wang Y, Wei Y. Follow or not? Descriptive norms and public health compliance: Mediating role of risk perception and moderating effect of behavioral visibility. *Frontiers in Psychology*, 2022:13, 1040218. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1040218>
- 21 Safi S, Thiessen T, Schmailzl KJ. Acceptance and Resistance of New Digital Technologies in Medicine: Qualitative Study. *JMIR Research Protocols*, 2018: 7(12), e11072. <https://doi.org/10.2196/11072>
- 22 Sekhon M, Cartwright M, & Francis JJ. Acceptability of healthcare interventions: An overview of reviews and development of a theoretical framework. *BMC Health Services Research*, 2017:17(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2031-8>
- 23 Wu S, Tan Y, Chen Y, Liang Y. How Is Mobile User Behavior Different? A Hidden Markov Model of Cross-Mobile Application Usage Dynamics. *Information Systems Research*, 2022:33(3), 1002–1022. <https://doi.org/10.1287/isre.2021.1093>

Epigenetics of obesity - is gene remodulation possible?

Pedro Soares^{1,2}, João Guimarães^{1,2}, Teresa Rito^{1,2}

¹Centre of Molecular and Environmental Biology (CBMA), University of Minho,
Portugal

²Institute of Science and Innovation for Bio-Sustainability (IB-S) - ÉonGenetics,
University of Minho, Portugal

Abstract

Childhood obesity is a pressing public health concern with multifaceted etiology encompassing genetic predisposition, environmental factors, and epigenetic influences. Despite advancements in understanding the genetic underpinnings of obesity, the exact role of epigenetic mechanisms remains underexplored. This paper delves into the complex relationship between epigenetics and childhood obesity, raising relevant questions about the nature of epigenetic modifications and their implications for obesity management. By examining the role of DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNAs, alongside key metabolic pathways implicated in childhood obesity, we elucidate the potential of epigenetic changes as both biomarkers and active contributors to alter obesity pathogenesis. This examination highlights the need for comprehensive studies to unravel the complex interplay between genetics, environment, and epigenetics in shaping childhood obesity.

Main Text

Obesity is a chronic health problem that is continuously increasing across Europe, including on children and adolescents. According to World Health Organization (WHO), more than 390 million children and adolescents between 5–19 years old were considered overweight in 2022, with 160 million of those living with obesity, a value that increased from 340 million in 2016. Factors contributing to obesity prevalence in European populations include changes in dietary habits, sedentary lifestyles, urbanization, socioeconomic factors, and cultural influences.

Most forms of obesity are polygenic, meaning that these are multifactorial with genetics of the individual, epigenetic status and environmental factors interacting and contributing to the development of obesity. While one individual's genetics have a high impact in determining susceptibility to obesity, as it is the case of various well-established obesity-associated variants in genes as FTO (fat mass and obesity-associated) [1] or MC4R (Melanocortin-4 Receptor) [2], ultimately it is the gene expression of specific proteins that will dictate biochemical and metabolic aspects of one individual that can lead to obesity. This gene expression is regulated by epigenetics and can be programmed according to environmental signals and behavioral aspects. The capacity to understand this epigenetic landscape, associated with childhood obesity, could both provide valuable insights into the molecular processes contributing to the development of childhood obesity but more importantly in practical terms, its alteration.

In this paper, we aim to address a few aspects of epigenetics in childhood obesity, namely: a) what type of epigenetic mechanisms exist and how these are measured; b) a quick look at some biochemical pathways have been associated with epigenetic modifications in childhood obesity; and c) interpretations of epigenetic modifications as biomarkers of childhood obesity and/or actively contributing to changes in obesity parameters, namely in lifestyle modification interventions.

Epigenetic mechanisms

Epigenetic mechanisms include DNA methylation, histone modifications, and the expression of non-coding RNAs. The three mechanisms play pivotal roles in regulating gene expression but they represent regulation at three different levels with different levels of long-term status change. The same gene is subject to regulation by multiple types of epigenetic mechanisms, which interact with one another to modulate gene expression (Figure 1).

DNA methylation:

DNA methylation involves the addition of a methyl group to the cytosine base of DNA, typically occurring at CpG dinucleotides, which can modulate gene expression by affecting chromatin structure and accessibility to transcriptional machinery. These methyl groups are often added by DNA methyltransferase enzymes. Importantly, DNA methylation patterns are heritable and can be transmitted from parent to offspring. During cell division, maintenance DNA methyltransferases ensure that newly synthesized DNA strands are methylated at the same sites as the original DNA strand, thereby perpetuating the methylation patterns across generations, at least until, environmental signals alter those patterns.

Specific CpG sites within genes related to metabolism, appetite regulation, and adipogenesis show altered methylation levels in children displaying obesity compared to their normal counterparts. For instance, genes involved in insulin signaling, such as insulin receptor substrate 1 (IRS1) gene locus [3] and IRS2 [4], often exhibit altered methylation patterns in obese individuals, contributing to impaired insulin sensitivity.

An optimal analysis of the epigenome would involve longitudinal studies or intervention studies, which track the same individuals over time, allowing for the assessment of changes in epigenetic markers, while eliminating the background noise on the individuals' genetic architectures, allowing to focus on how environmental changes could have altered the epigenetic landscape. These studies may focus on a select few pre-determined markers or employ genome-wide approaches to comprehensively analyze epigenetic modifications. Genome-wide studies often utilize high-throughput technologies such as microarray chips or bisulfite genomic sequencing to analyse hundreds of thousands of sites across the genome.

Unfortunately, there is a scarcity of these epigenome-wide association studies (EWAS) investigating childhood obesity [5], virtually lacking in Europe (despite some studies in adults), and EWASs are often characterized by small sample sizes [6,7]. This lack of research presents three significant issues: firstly, many potentially relevant epigenetic sites associated with childhood obesity might remain undiscovered, secondly, studies focusing on single epigenetic variants may be driven by discoveries made in EWASs performed in adults only, and third, results from studies focusing on single epigenetic variants may also be biased towards publishing positive correlations, potentially perpetuating associations even when they are not consistently observed in all the clinical scenarios. Additionally, the aggregation of findings in EWASs through meta-analyses could enhance the robustness of results in the field [8].

Histone modifications:

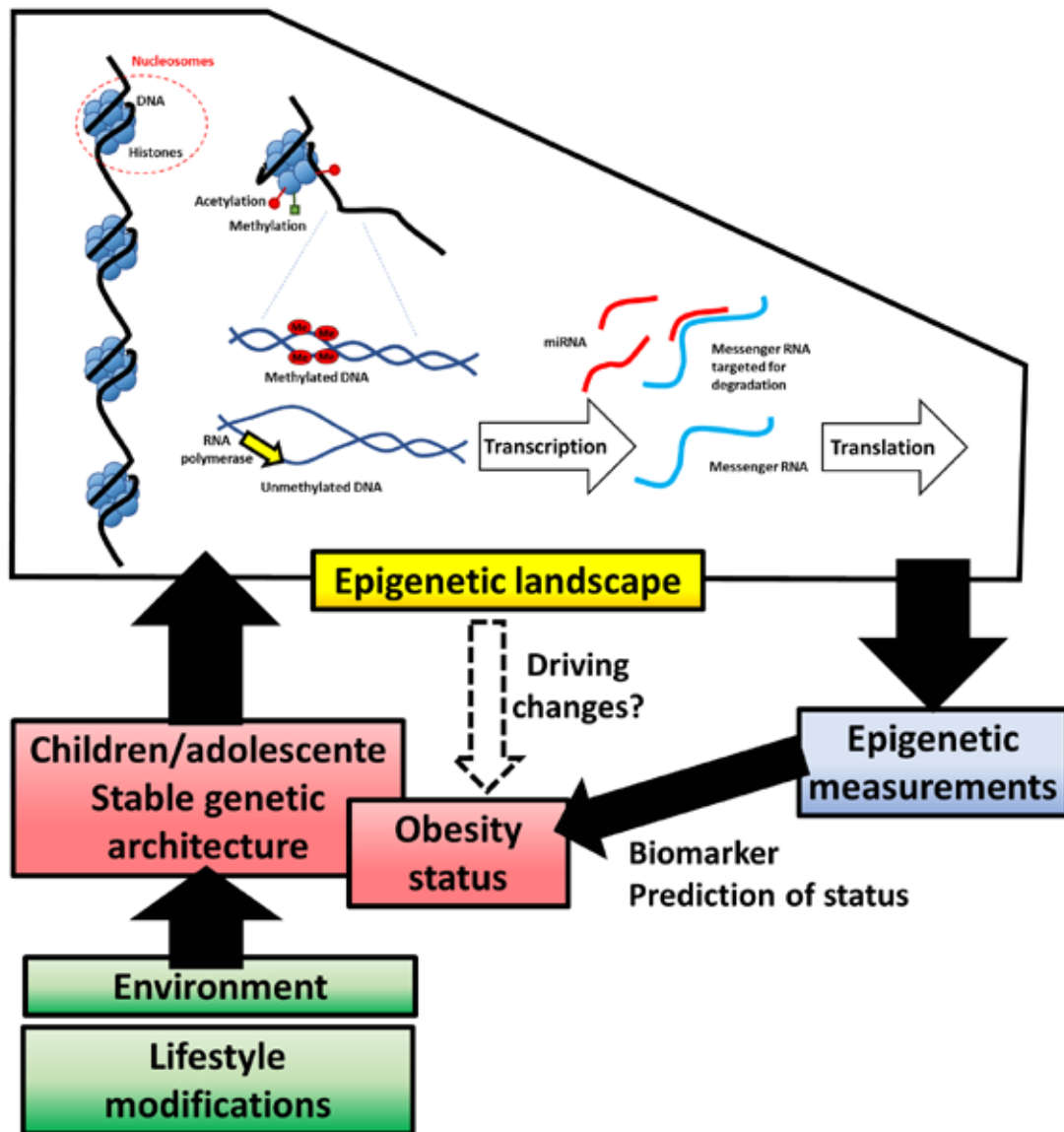
Chemical modifications as acetylation and methylation, dynamically regulate chromatin structure and gene accessibility. Several studies showed associations of histone modifications with obesity. For example, acetylation of histone 3 at lysine 9 (H3K9ac) has been associated enhanced transcriptional activity of adipogenic genes in obese individuals [9]. The study of histone modifications is by far the less studied type of epigenetic regulation. It involves methodologies less likely to be analysed in a high-throughput way, like chromatin Immunoprecipitation, Western Blotting, or Immunofluorescence among others. Studies on children/adolescent obesity are extremely rare and global analyses are basically inexistent [10]. Histone modifications can be maintained across cell divisions and are often heritable.

Non-coding RNAs:

Non-coding RNAs, including microRNAs (miRNAs), play crucial roles in post-transcriptional gene regulation, influencing various cellular processes involved in obesity-related metabolic disturbances. miRNAs are short RNA molecules with about 20 nucleotides that function as negative regulators of gene expression by binding to target mRNAs, leading to their degradation or translational repression. Dysregulation of miRNAs has been implicated in the pathogenesis of obesity and related metabolic disorders. These non-coding RNAs can modulate key pathways involved in adipogenesis, lipid metabolism, insulin signaling, and inflammation, contributing to the development and progression of obesity-associated complications such as insulin resistance, dyslipidemia, and fatty liver disease. Several studies have identified miRNAs associated with childhood obesity, providing insights into their roles in adipocyte differentiation as miR-143, miR-27a, and miR-519d [11]. miRNAs are most commonly studied using quantitative Polymerase Chain Reaction following transformation into complementary DNA (cDNA) using Reverse Transcription. miRNA can also be studied using RNAseq and are captured by sequencing technologies. While miRNA analyses are becoming more preponderant in the literature regarding childhood obesity studies, their presence, together with the transcriptome, provides a snapshot of gene expression at a given moment, while DNA methylation helps establish the regulatory framework that governs gene expression patterns over longer timescales.

In summary, studying methylation profiles, miRNAs, and histone modifications offers complementary insights into the epigenetic regulation of gene expression and disease processes. While DNA methylation and histone modifications provide stable and long-term epigenetic marks, miRNAs might offer more dynamic regulatory mechanisms that respond to cellular signals and immediate environmental stimuli. Understanding the advantages and relative longevity of these epigenetic modifications is essential for deciphering their roles in health and disease and developing targeted interventions.

Figure 1. The epigenetic landscape of one organism and its interaction with environmental factors and



the genetics of one individual.

Evidence of metabolic pathways involved in childhood obesity

Various metabolic pathways and genes have been implicated in the pathogenesis of Childhood obesity, reflecting the complex interplay between genetic susceptibility and environmental exposures. There is a wide number of literature reviews attempting to summarize these findings. We will just point some major finding that will allow to drive the discussion later on.

One key pathway associated with childhood obesity is the adipocytokine signaling pathway, which includes genes such as adiponectin (ADIPOQ), leptin (LEP), and tumor necrosis factor-alpha (TNF). Dysregulation of adipocytokine signaling disrupts energy balance and metabolism, contributing to obesity-related metabolic disturbances [12]. Leptin is a protein hormone primarily synthesized and secreted by adipose tissue, playing a crucial role in the

regulation of body weight by suppressing appetite. Leptin resistance, common in obesity, contributes to dysregulated energy balance and metabolic dysfunction.

Another crucial pathway is the insulin signaling pathway, involving genes like insulin receptor substrate (IRS) and phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) [13]. Insulin resistance, characterized by impaired insulin signaling, is commonly observed in childhood obesity and contributes to metabolic dysfunction.

The AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway, governed by genes like PRKAA1 and PRKAA2, regulates cellular energy homeostasis. Dysregulation of AMPK signaling is linked to obesity-induced metabolic dysfunction, including impaired glucose metabolism and dysregulated lipid metabolism [14].

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), including PPARG, PPARA, and PPARD, play critical roles in lipid metabolism and adipogenesis. Altered PPAR signaling contributes to adipose tissue dysfunction and insulin resistance in childhood obesity [15]. Furthermore, dysregulated glucose metabolism, characterized by aberrant glycolysis and gluconeogenesis pathways, contributes to insulin resistance and obesity-associated metabolic complications. Genes such as hexokinase 2 (HK2) and phosphofructokinase (PFK) are involved in these pathways [16].

Fatty acid metabolism, regulated by genes like fatty acid synthase (FASN), acetyl-CoA carboxylase alpha (ACACA), and stearoyl-CoA desaturase (SCD), also plays a crucial role in childhood obesity. Dysregulation of fatty acid metabolism leads to lipid accumulation and adipose tissue dysfunction in obesity [17].

Chronic low-grade inflammation, mediated by inflammatory signaling pathways involving genes such as TNF-alpha (TNF), interleukin-6 (IL-6), and NF-kappaB, is a hallmark of obesity. Inflammation contributes to insulin resistance and metabolic dysfunction in childhood obesity [18].

Sirtuin signaling pathway genes regulate cellular stress response and metabolism. Dysregulation of sirtuin signaling is implicated in obesity-related metabolic disorders. SIRT1, a member of the sirtuin family, has emerged as a promising candidate for the treatment of obesity and serves as a metabolic sensor for glucose and lipids in the liver through its interaction with short carbon fragments [10].

There is a number of other pathways that have shown connections with childhood and adolescence obesity in specific studies but this list highlights the major pathways that have been shown to be under at least one type of epigenetic regulation in more than one study. Understanding the regulation of these metabolic pathways and genes in childhood obesity is essential for developing targeted interventions and therapies. One point that is hardly addressed in EWASs or specific epigenetic variants' studies is the fact that different tissues have different epigenetic landscapes. Studies are usually focused on saliva samples, whole blood and sometimes in the case of obesity studies in adipose tissue. It is clear that different tissues express genes differently. Figure 2 displays the gene expression per tissue of two of the genes previously involved in childhood obesity (according to GTex - <https://www.gtexportal.org/home/>).

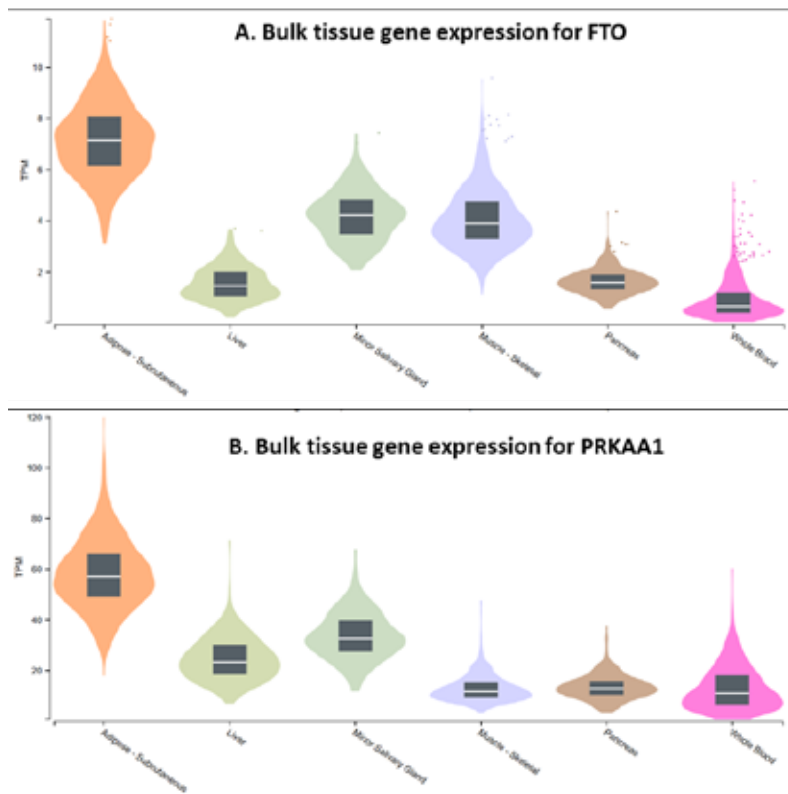


Figure 2. Gene expression of genes FTO (A) and PRKAA1 (B) in different tissues of the human organism according to the sampling in GTex. TPM stands for transcription per million.

The analysis indicates a higher expression of the two genes related to obesity in adipose tissue, highlighting its relevance in obesity-related research. Conversely, whole blood exhibits notably lower expression levels, despite its common use in epigenetic studies for obesity. This raises questions about the tissue specificity of epigenetic variations and their impact on gene expression across different tissues, but one would expect that tissues mostly expressing a gene are the ones most affected by epigenetic variations for those genes. What does this tell us about the validity of studies? The limited understanding of constitutive epigenetic alterations across tissues and the lack of consensus on the suitability of various tissues as biomarkers' profilers [19] underscore the challenges in conducting comprehensive studies. Saliva, however, is a promising alternative. The absence of scientific evidence either against or in favor of saliva (against whole blood for example) as a viable material supports its potential utility, particularly in studies involving children, where non-invasive sample collection methods are preferable, allowing for easier implementation in school settings.

Interpreting epigenetic modifications in the context of childhood obesity

The relationship between epigenetic changes and childhood obesity is multifaceted and bidirectional. While epigenetic modifications can indeed act as biomarkers reflecting the obesity status, they may also play an active role in either driving the development and progression of obesity or influencing its reversal. This pivotal question warrants thorough examination, especially in the context of implementing lifestyle modifications for childhood obesity management. Epigenetic changes, primarily DNA methylation, introduces a programming within the organism that could either exacerbate or improve the obesity condition, highlighting their significant impact on metabolic health.

According to certain researchers, epigenetic changes primarily serve as biomarkers reflecting an individual's current obesity status [20]. These modifications may result from environmental exposures, dietary habits, physical activity levels, and other factors associated with obesity. Studies suggested that DNA methylation exhibited limited predictive power for future Body Mass Index (BMI) [21]. These findings suggest that fluctuations in DNA methylation do not necessarily drive subsequent changes in BMI. However, intriguingly, there were indications that BMI could predict alterations in DNA methylation over time.

In light of the paper's title, the possibility of gene remodulation in childhood obesity is evident. However, the core question lies in discerning whether the reshaping of the epigenetic landscape, particularly through stable DNA methylation, merely reflects the changing biochemistry and metabolic state of the individual, serving solely as a biomarker, or if these alterations represent a programmed response aimed at attaining positive changes. Environmental factors linked to obesity can induce epigenetic changes that manifest as stress signals in the body, such as elevated sugar levels, which may decrease with dietary modifications independently of epigenetics. Conversely, the metabolic and inflammatory repercussions of obesity can exacerbate epigenetic dysregulation, perpetuating a feedback loop that reinforces the obesity phenotype.

DNA methylation data has emerged as a crucial resource for biomarker development due to its dynamic nature, contrasting with static genetic risk assessments. DNA methylation levels fluctuate in response to various external and internal factors, encompassing environmental exposures and intricate disease processes. Understanding the plasticity of the epigenome becomes particularly significant in the context of positive lifestyle modifications [22]. Studies have revealed that dietary changes, emphasizing balanced nutrition with increased intake of fruits, vegetables, and omega-3 fatty acids, may induce favorable alterations in DNA methylation patterns. Regular physical activity, a cornerstone of obesity management, has been associated with positive changes in both DNA methylation and histone modifications, particularly in skeletal muscle. Furthermore, interventions focusing on weight loss through a combination of dietary modifications and increased physical activity have demonstrated promising outcomes in positively influencing epigenetic profiles, contributing to improvements in insulin sensitivity, adipose tissue function, and inflammation.

Would putative changes in the epigenetic landscape mimicking the positive changes observed within lifestyle modifications in children/adolescents with obesity produce beneficial alterations even in the absence of those lifestyle changes? While not entirely, evidence suggests it could be positive in various aspects. Epigenetic mechanisms actively drive positive alterations, with certain genes linked to appetite regulation, increased metabolic rate, and predisposition to physical activity playing pivotal roles in orchestrating these changes. For example, genes like FTO (Fat Mass and Obesity Associated), MC4R (Melanocortin-4 Receptor), and POMC (Proopiomelanocortin) are key players in appetite regulation and energy balance. Variants within these genes, along with their epigenetic regulation, can significantly influence an individual's susceptibility to obesity and their response to dietary and lifestyle interventions. Furthermore, genes encoding proteins involved in energy expenditure, such as UCP1 (Uncoupling Protein 1) and PPARGC1A (PPARG Coactivator 1 Alpha), contribute to differences in metabolic rate and propensity for exercise, thereby impacting obesity risk and its management. The crucial aspect to consider is that epigenetic changes should extend beyond serving solely as biomarkers; instead, they have the potential to predispose individuals to ongoing improvement within lifestyle modification programs.

In conclusion, the complex interplay between genetics, behavior, and environment underscores the intricate nature of childhood obesity. Epigenetic changes, as dynamic mediators of this interaction, provide valuable insights into the metabolic regulation status. Leveraging these epigenetic changes as biomarkers not only enhances our understanding of childhood obesity but also illuminates the transformative potential of lifestyle modifications in fostering positive metabolic health outcomes.

References

- [1] Chen J, Xiao WC, Zhao JJ, Heitkamp M, Chen DF, Shan R, Yang ZR, Liu Z. FTO genotype and body mass index reduction in childhood obesity interventions: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2024 Feb 6. doi: 10.1111/obr.13715.
- [2] Bryl E, Szcześniewska P, Dutkiewicz A, Słopień A, Dmitrzak-Węglarz M, Hanć T. FTO and MC4R polymorphisms, and selected pre-, peri- and postnatal factors as determinants of body mass index and fatness in children: a thorough analysis of the associations. *J Physiol Anthropol*. 2023 Dec 8;42(1):29. doi: 10.1186/s40101-023-00344-1.
- [3] Rohde K, Klös M, Hopp L, Liu X, Keller M, Stumvoll M, Dietrich A, Schön MR, Gärtner D, Lohmann T, Dreßler M, Kovacs P, Binder H, Blüher M, Böttcher Y. IRS1 DNA promoter methylation and expression in human adipose tissue are related to fat distribution and metabolic traits. *Sci Rep*. 2017 Sep 28;7(1):12369. doi: 10.1038/s41598-017-12393-5
- [4] Krause C, Geißler C, Tackenberg H, El Gammal AT, Wolter S, Spranger J, Mann O, Lehnert H, Kirchner H. Multi-layered epigenetic regulation of IRS2 expression in the liver of obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2020 Oct;63(10):2182-2193. doi: 10.1007/s00125-020-05212-6
- [5] Zhao J, Fan B, Huang J, Cowling BJ, Au Yeung SLR, Baccarelli A, Leung GM, Schooling CM. Environment- and epigenome-wide association study of obesity in 'Children of 1997' birth cohort. *Elife*. 2023 May 19;12:e82377. doi: 10.7554/eLife.82377.

- [6] Ren Y, Huang P, Huang X, Zhang L, Liu L, Xiang W, Liu L, He X. Alterations of DNA methylation profile in peripheral blood of children with simple obesity. *Health Inf Sci Syst.* 2024 Mar 18;12(1):26. doi: 10.1007/s13755-024-00275-w.
- [7] Patel P, Selvaraju V, Babu JR, Wang X, Geetha T. Novel Differentially Methylated Regions Identified by Genome-Wide DNA Methylation Analyses Contribute to Racial Disparities in Childhood Obesity. *Genes (Basel).* 2023 May 17;14(5):1098. doi: 10.3390/genes14051098.
- [8] Do WL, Sun D, Meeks K, Dugué PA, Demerath E, Guan W, Li S, Chen W, Milne R, Adeyemo A, Agyemang C, Nassir R, Manson JE, Shadyab AH, Hou L, Horvath S, Assimes TL, Bhatti P, Jordahl KM, Baccarelli AA, Smith AK, Staimez LR, Stein AD, Whitsel EA, Narayan KMV, Conneely KN. Epigenome-wide meta-analysis of BMI in nine cohorts: Examining the utility of epigenetically predicted BMI. *Am J Hum Genet.* 2023 Feb 2;110(2):273-283. doi: 10.1016/j.ajhg.2022.12.014.
- [9] Morral N, Liu S, Conteh AM, Chu X, Wang Y, Dong XC, Liu Y, Linnemann AK, Wan J. Aberrant gene expression induced by a high fat diet is linked to H3K9 acetylation in the promoter-proximal region. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2021 Mar;1864(3):194691. doi: 10.1016/j.bbagr.2021.194691.
- [10] Taghizadeh N, Mohammadi S, Yousefi Z, Golpour P, Taheri A, Maleki MH, Nourbakhsh M, Nourbakhsh M, Azar MR. Assessment of global histone acetylation in pediatric and adolescent obesity: Correlations with SIRT1 expression and metabolic-inflammatory profiles. *PLoS One.* 2023 Oct 20;18(10):e0293217. doi: 10.1371/journal.pone.0293217.
- [11] Williams MD, Mitchell GM. MicroRNAs in insulin resistance and obesity. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:484696. doi: 10.1155/2012/484696. Epub 2012 Jul 18.
- [12] Smith ENL, Chandanathil M, Millis RM. Epigenetic Mechanisms in Obesity: Broadening Our Understanding of the Disease. *Cureus.* 2023 Oct 28;15(10):e47875. doi: 10.7759/cureus.47875.
- [13] Barberio MD, Nadler EP, Sevilla S, Lu R, Harmon B, Hubal MJ. Comparison of visceral adipose tissue DNA methylation and gene expression profiles in female adolescents with obesity. *Diabetol Metab Syndr.* 2019 Nov 27;11:98. doi: 10.1186/s13098-019-0494-y.
- [14] Rojas J, Arraiz N, Aguirre M, Velasco M, Bermúdez V. AMPK as Target for Intervention in Childhood and Adolescent Obesity. *J Obes.* 2011;2011:252817. doi: 10.1155/2011/252817. Epub 2010 Dec 22.
- [15] Lima RS, de Assis Silva Gomes J, Moreira PR. An overview about DNA methylation in childhood obesity: Characteristics of the studies and main findings. *J Cell Biochem.* 2020 Jun;121(5-6):3042-3057. doi: 10.1002/jcb.29544. Epub 2019 Nov 10.
- [16] Yang H, Li Y, Huang L, Fang M, Xu S. The Epigenetic Regulation of RNA N6-Methyladenosine Methylation in Glycolipid Metabolism. *Biomolecules.* 2023 Feb 1;13(2):273. doi: 10.3390/biom13020273.
- [17] Asif S, Morrow NM, Mulvihill EE, Kim KH. Understanding Dietary Intervention-Mediated Epigenetic Modifications in Metabolic Diseases. *Front Genet.* 2020 Oct 15;11:590369. doi: 10.3389/fgene.2020.590369.

- [18] Marti A, Morell-Azanza L, Rendo-Urteaga T, García-Calzón S, Ojeda-Rodríguez A, Martín-Calvo N, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA, Azcona-San Julián MC. Serum and gene expression levels of CT-1, IL-6, and TNF- α after a lifestyle intervention in obese children. *Pediatr Diabetes*. 2018 Mar;19(2):217-222. doi: 10.1111/pedi.12561.
- [19] Andrade S, Morais T, Sandovici I, Seabra AL, Constância M, Monteiro MP. Adipose Tissue Epigenetic Profile in Obesity-Related Dysglycemia - A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 29;12:681649. doi: 10.3389/fendo.2021.681649.
- [20] Heikkinen A, Bollepalli S, Ollikainen M. The potential of DNA methylation as a biomarker for obesity and smoking. *J Intern Med*. 2022 Sep;292(3):390-408. doi: 10.1111/joim.13496. Epub 2022 Apr 19.
- [21] Reed ZE, Suderman MJ, Relton CL, Davis OSP, Hemani G. The association of DNA methylation with body mass index: distinguishing between predictors and biomarkers. *Clin Epigenetics*. 2020 Mar 30;12(1):50. doi: 10.1186/s13148-020-00841-5.
- [22] Mahmoud AM. An Overview of Epigenetics in Obesity: The Role of Lifestyle and Therapeutic Interventions. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 25;23(3):1341. doi: 10.3390/ijms23031341.

**Obravnava debelosti pri otrocih in mladostnikih s pomočjo
Taborske metode in digitalnih pripomočkov v UKC Maribor**
*Treatment of obesity in children and adolescents with the help of
the Tabor method and digital tools at the University Medical
Center Maribor*

Martin Bigec, Univerzitetni klinični center Maribor, Endokrinološka ambulanta, Klinika za pediatrijo Maribor, Slovenija

Delovna skupna: Aram Urška, CBT, Bergoč Špela, Zavod RS za šolstvo Območna enota Maribor, TeleAkt; Bertalanč Nika, TeleAkt; Bigec Matic, Fizis d.o.o., RačInfo; Bratuša Maruška, EU razpisi; Ekart Ksenija, UKC – Oddelek za prehrano in dietetiko, Preh; Horvat Valerija, UKC – Klinika za pediatrijo, PedSes; Kokol Peter, UM – Fakulteta za elektrotehniko, računalništvo in informatiko, RačInfo; Kokol Marko, Semantika d.o.o., RačInfo; Koler Huzjak Mirjana, UKC – Oddelek za prehrano in dietetiko, Preh; Komel Kaja, CBT; Marčun Varda Nataša, UKC – Klinika za pediatrijo, PedZdr; Pavlin Špela, UKC – Klinika za pediatrijo, MedijiPog; Perčič Kristijan, Zavod Anton Martin Slomšek, RačInfo; Romih Petra, Europark Maribor; Skačej Bigec Barbara, ZD Maribor – Razvojna ambulanta s Centrom za zgodnjo obravnavo, TelAkt; Šober Hojka Ana, TeleAkt; Vidmar Jernej, UKC - Klinika za pediatrijo, CBT.

Legenda: CBT – kognitivno vedenjska terapija; TeleAkt: telesna aktivnost; PedSes – diplomirana medicinska sestra v pediatriji; PedZdr: pediater; MedijiPog – mediji in pogodbe; RačInfo – digitalni pripomočki in informacijska podpora.

Izvleček

Problem debelosti pri otrocih in mladostnikih je povsod po svetu javnozdravstveni problem. Kljub temu da v državah z višjim bruto nacionalnim prihodkom beležijo ustavitev ali celo upad trenda naraščanja debelosti pri otrocih in mladostnikih, je njihovo število zastrašujoče. Kljub znanimi zapletom, ki čakajo na te otroke, obstaja malo učinkovitih sistemov pristopa in zgodnje obravnave in s tem zmanjševanje tveganja nastopa zapletov, ki se sčasoma združijo v metabolni sindrom, PCO sindrom, tip 2 diabetes mellitus in druge. Na Kliniki za pediatrijo smo v okviru Endokrinološke ambulante ustanovili Delovno skupino za timski pristop k obravnavi otrok in mladostnikov z debelostjo, ki so imeli indeks telesne mase (ITM) > 98. percentile oziroma $z > 2,0$. Iz literature smo uporabili Taborsko metodo v okviru Šole za zdravo prehranjevanje in življenjski slog. Izvedli smo jo z enkratno donacijo Europark Maribor v Vzgojno Izobraževalnem in Rekreativnem Centru (VIRC) Zveze prijateljev mladine Maribor (ZPM) v Poreču, Hrvaška med 4. in 15. avgustom 2016.. Delo smo po programu kot Obnovitvena šola nadaljevali v Domu Miloša Zidanška na Pohorju skupaj s starši in ambulantno na Kliniki za pediatrijo UKC Maribor. Sodelovali so ugledni strokovnjaki iz različnih strokovnih področij: zdravniki, dietetiki, kinezioterapevti, fizioterapevti, psihologi (kognitivno vedenjska terapija), računalniški informatiki, kulturno umetniški animatorji. Prvič smo uporabili digitalne pripomočke, ki bi lahko animirale otroke in njihove družine za sodelovanje v terapevtskem programu, jim dnevno posredovale navodila za izvajanje programa in obratno, otroci in njihovi starši bi dnevno posredovali podatke o doseganju ciljev terapevtskega programa. V nasprotnem primeru bi to sprožilo opozorilni signal, ki bi terapevtom narekoval takojšnje ukrepanje, zakaj družina ne dosega zastavljenih ciljev terapevtskega programa, na katerih področjih so neuspešni in jih povabili na kontrolni pregled oziroma dodatno obravnavo. V terapevtski skupini je sodelovalo 10 deklet in 12 fantov, v povprečju so izgubili na teži 2,59 kg. Pri Fantih smo izmerili minimalno izgubo 2,0 kg, maksimalno 4,3 kg, povprečno 2,9 kg s standardno devijacijo 0,7 kg. Pri dekletih je bila minimalna izguba 1 kg, maksimalna izguba je bila 4,1, srednja vrednost med dekletimi je bila 2,3 kg in standardna devijacija 1,0. Nihče ni pridobil na teži ali ostal na enaki teži, kot jo je imel pri vstopu v terapevtski program. Zaradi premalega števila vključenih otrok in prekratkega opazovanja, ne morem resneje zaključevati o učinkih in prednostih predlagane Taborske obravnave otrok. Glede na njihovo odzivnost in sodelovanje pa menimo, da je načrtana pot prava, predvsem so bili dobro sprejeti digitalni pripomočki in program v obliki medsebojnega sodelovanja in tekmovanja. Predvsem pa verjamemo, da bi izdelava spletne strani (platforme) z sportnim monitoriranjem vedenja, hranjenja in gibanja ter zabavne aplikacije na tablicah ali telefonih lahko odprla popolnoma novo dimenzijo dolgotrajne obravnave otrok in mladostnikov s težjo obliko debelosti. Tako bi lahko ustavili napredovanje bolezni ali celo pozdravili komorbidne zaplete brez uporabe medikamentozne ali bariatrične terapije.

Ključne besede: otrok, mladostnik, debelost, timska obravnava, taborska šola, digitalni pripomočki

Abstract

The problem of obesity in children and adolescents is a public health problem all over the world. Despite the fact that in some countries with a higher gross national product (GDP) a halt or even a decline in the trend of increasing obesity in children and adolescents has been recorded, the trends around the world are frightening. Although the complications awaiting these children are well-known, there are currently few effective approaches and early treatment systems in place to mitigate the risks of complications, such as those leading to metabolic syndrome, PCO syndrome, type 2 diabetes mellitus, and others.. At the Clinic for Pediatrics, within the Endocrinological Outpatient Clinic, we established a Working Group for a team approach to the treatment of children and adolescents with obesity, who had a body mass index (BMI) > 98 percentile or $z > 2.0$. From the literature, we used the Camp method within the framework of the School for Healthy Eating and Lifestyle. We implemented it with a one-time donation from Europark Maribor to the Educational and Recreational Center (VIRC) of the Association of Friends of Youth Maribor (ZPM) in Poreč, Croatia in August 4. – 15.2016. We continued our work according to the program as a Renewal School in the Miloš Zidanšek Home in Pohorje together with the parents and as outpatients at the Pediatric Clinic of the UKC Maribor. We involved prominent experts from various professional fields: pediatricians, dieticians, kinesiotherapists, physiotherapists, psychologists (for cognitive behavioral therapy), computer informatics specialists, cultural and artistic animators. We implemented digital tools for the first time, aimed at encouraging children and their families to actively participate in the therapeutic program by providing them with daily instructions. What is more, the devices provided daily feedback from the children and their parents about achieving the goals of the therapeutic program. Otherwise, a warning signal was triggered, which would dictate the therapists to take immediate action and investigate why the family has not achieved the goals of the therapeutic programs, in which areas they are unsuccessful and invite them to a control examination or provide additional treatment. 10 girls and 12 boys participated in the therapy group, and they lost an average of 2.59 kg. For boys, we measured a minimum loss of 2.0 kg, a maximum of 4.3 kg, an average of 2.9 kg with a standard deviation of 0.7 kg. In girls, the minimum loss was 1 kg, the maximum loss was 4.1, the mean among girls was 2.3 kg and the standard deviation was 1.0. No one gained weight or stayed at the same weight they had when they entered the therapy program. Due to the insufficient number of children involved and the observation being too short, I cannot seriously conclude about the effects and advantages of the proposed Camp treatment of children. Considering their responsiveness and cooperation, we believe that the path outlined is the right one, especially the digital tools and the program in the form of mutual cooperation and competition were well received. Above all, we believe that the creation of a website (platform) with sports monitoring of behavior, nutrition and movement, as well as a fun application on tablets or phones, could open a completely new dimension in the long-term treatment of children and adolescents with a severe form of obesity. Thus, it would be possible to stop the progression of the disease or even cure comorbid complications without the use of medication or bariatric therapy.

Key words: child and adolescent, obesity, team treatment, camp school, digital gadgets

Nivojska obravnava otrok/mladostnikov ogroženih zaradi čezmerne prehranjenosti/debelosti v Republiki Slovenija

Navodila so objavljena v uradni publikaciji Nacionalnega inštituta za varovanje zdravja kot produkt dolgoletnega dela številnih strokovnjakov različnih strokovnih področij v okviru projekta ZDAJ in Norveškega sklada.

Kriteriji za vodenje pri pediatru na primarni ravni:

- čezmerna prehranjenost (ITM med 91. in 98. percentilom): o konzervativna obravnava za obdobje 6 mesecev
- otroci, katerih ITM je še v normalnem območju, vendar je v času med dvema preventivnima pregledoma prišlo do povišanja ITM za dve percentilni krivulji.
- debelost (ITM nad 98. percentilom): o priprava pred napotitvijo na sekundarno ali terciarno raven o nadaljnja obravnava po obravnavi na sekundarni ali terciarni ravni o obravnava debelih otrok in mladostnikov, ki odklanjajo obravnavo na sekundarni ali terciarni ravni
- čezmerna prehranjenost ali debelost z zapleti: o nadaljnja obravnava debelosti po obravnavi na sekundarni ali terciarni ravni

Kriteriji za napotitev na sekundarno raven obravnave (regionalne bolnišnice z ustrežno strokovno in tehnično podporo ter Center za zdravljenje bolezni otrok v Šentvidu pri Stični):

- debelost (ITM > 98. p) 31
- čezmerna prehranjenost z zapleti
- čezmerna prehranjenost (ITM med 91. in 98. percentilom), kjer 6-mesečna obravnava na primarnem nivoju ni bila uspešna – ni prišlo vsaj do stabilizacije telesne teže.

Kriteriji za napotitev na terciarno raven obravnave (Klinični oddelek z endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana in Klinika za pediatrijo, UKC Maribor):

- sum na hormonski ali genetski vzrok debelosti
- sum na zaplete debelosti:
 - motnja v presnovi glukoze (sladkorno bolezen, hiperinzulinizem)
 - motnja menstrualnega cikla in/ali čezmerna poraščenost
 - hiperlipidemija (celokupni holesterol nad 6,0 mmol/l)
 - hipertenzija
 - maščobna infiltracija jeter
 - motnje dihanja
 - motnje spanja
 - ortopedski zapleti

Skupni imenovalec predvidenih ukrepov je, da zdravstveni sistem za potrebe izvajanja uspešnega preventivnega programa nujno potrebuje digitalizirano platformo, ki mora zadostiti naslednjim kriterijem:

- Biti mora kompatibilna na vseh nivojih zdravstvene obravnave in znotraj celotne države. Po možnosti naj bo enotna.
- Omogočati mora omejen in varen dostop tudi uporabnikom, predvsem z vidika pridobitve podatkov še pred načrtovanimi preventivnimi (tudi kurativnimi) pregledi, kar bo skrajšalo čas, ki ga zdravstveno osebje porabi za diagnostiko in povečalo čas, ki ga porabi za svetovanje.
- Biti mora tako fleksibilna, da bo omogočeno tudi povezovanje z drugimi elektronskimi platformami (npr. digitalizirano obliko »športnovzgojnega kartona«).
- Podatki, ki bodo zabeleženi v tej platformi morajo biti v anonimni obliki dosegljivi za analizo stanja in načrtovanje konkretnih ukrepov s strani ustreznih strokovnih služb.

Obravnavanje otrok in mladostnikov z debelostjo v Kliniki za pediatrijo UKC Maribor

Obravnavanje otrok in mladostnikov z debelostjo in sumom na komorbidnimi boleznimi poteka v okviru Endokrinološke ambulante Klinike za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor (UKC). Po smernicah, sprejetih v projektu ZDAJ (Zdravje danes za jutri) - Program preventivnega zdravstvenega varstva otrok in mladostnikov, Norveškega sklada in Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) (1) se na terciarni ravni obravnavajo otroci in mladostniki z Indeksom telesne mase (ITM), ki imajo $z > 2,0$ (pc >98). Najpogostejši zapleti, s katerimi se ti otroci srečujejo, je motena glukozna toleranca, hiperinzulinemija, hipertenzija, slaba samopodoba in težave pri navezovanju stikov s sovrstniki, hirtutizem, sekundarna amenoreja, PCOS.

Na Kliniki za pediatrijo smo v juniju 2015 sestavili Strokovno skupino za pripravo gradiv in protokolov za timsko obravnavo otrok z debelostjo in komorbidnimi boleznimi. Vanjo so vključeni pediatri, psihologi, dietetiki, medicinske sestre, športni pedagogi in kinezioterapevti in informatiki. Z nami so sodelovali Zavod za šolstvo in šport, Inštitut za športno medicino MF Mb, Fakulteta za elektroniko, računalništvo in informatiko, Društvo za boljši svet in Zveza prijateljev mladine Maribor. Sredstva smo pridobili od sponzorja Evropark Maribor, kot enkratno donacijo.

Ustanovili smo **Taborsko Šolo za zdravo prehranjevanje in življenjski slog**, ki bo imela glavno nalogo pri celostni obravnavi otrok z debelostjo in komorbidnimi boleznimi v okviru družine in njene širše okolice. Za razliko od podobnega, stacionarnega programa, ki ga izvaja Center za bolezni otrok Šentvid pri Stični (2), bomo uporabili taborsko metodo, ki je uveljavljena v nekaterih državah in je dobro opisana v strokovni literaturi. (3,4)

Obravnavanje poteka v petih zaporednih sklopih.

Prvi sklop *Sistematični pregledi pri izbranih pediatrih, pregledi v Endokrinološki ambulanti in diferencialno diagnostična obravnava na Kliniki za pediatrijo UKC Maribor*

V okviru sistematičnih pregledov otrok v predšolskem in šolskem obdobju najdemo s pomočjo merjenja telesnih mer, otroke in mladostnike, ki imajo povišan indeks telesne mase nad 95. oziroma 98. percentilo. S strani svojih izbranih pediatrov so napoteni v Endokrinološko ambulanto Klinike za pediatrijo, kjer jih podrobneje pregledamo. Starši izpolnijo vprašalnik o boleznih v družini, poteku nosečnosti in poroda, otrokovih prehranjevalnih navadah, gibalnih navadah in telesni aktivnosti. Otroke in mladostnike s sumom na pridružene bolezni napotimo na diagnostično obravnavo na Kliniko za pediatrijo, ostale spremljamo ambulantno, naročimo jih k dietetičarki in na redne kontrole telesne teže k svojim izbranim pediatrom. Tiste, ki imajo pridružene zaplete, naročimo v nadaljnjo obravnavo v drugem sklopu zdravstvene obravnave.

Drugi sklop *Taborska šola zdravega prehranjevanja in življenjskega sloga* poteka v dveh zaporednih fazah.

Faza A: otroka ali mladostnika vključimo v **Taborsko šolo za zdravo prehranjevanje in življenjski slog**. Namen šole je pridobiti znanje in veščine za spremembe prehranjevalnih navad in telesnega gibanja. Otroke in mladostnike izoliramo iz družinskega okolja med 4. In 15 avgustom 2016. V obravnavo se vključijo terapeuti in animatorji 24 ur na dan. Izolacija je pomembna zaradi uravnavanja dnevnega ritma vedenja in spanja, organizacija dnevnih aktivnosti, telesna aktivnost, preživljanje prostega časa z omejenim časom uporabe elektronskih pripomočkov (screen watching time), izbiro jedilnika in vodenje zaužitih kalorij, usmerjene obravnave s psihologom. Novost je bila 24 urno spremljanje telesne aktivnosti s pomočjo pedometra in tehtanje z elektronsko tehtnico na brezžično povezavo. V ta namen bodo pripravljene programi (FERI), kjer smo skrbno spremljali sodelovanje otroka in njegove družine v programu obravnave na daljavo. Uporabili smo tudi elektronsko tablico s za sprejemanje sporočil in pošiljanje podatkov o prehojenih korakih, izmerjenih telesnih težah in doseganju "zdravih točk". Pripomočke so prejeli na Taborski šoli kot učni pripomoček. S tem smo hoteli doseči za vse enake možnosti za sodelovanje v obravnavi. Nismo pa imeli nekakšne elektronske platforme (spletne strani), kjer bi se zbirali in distribuirali podatki, spremljala aktivnosti in s tem izvajanje terapevtskega program na daljavo (telemedicina).

Taborsko šolo zdravega prehranjevanja smo izvedli v okviru Varstveno Izobraževalnega in Rekreativnega Centra v Poreču, ki ga upravlja Zveza prijateljev mladine Maribor. Terapevtsko ekipo so sestavljali: zdravnik – pediater, dietetičarka, 2 kinezioterapevki, športna pedagoginja, fizioterapevka, 2 kognitivno vedenjski terapevki, pomočnik za digitalne pripomočke.

Otroci in mladostniki so bili razdeljeni v dekleško in fantovsko skupino. Imeli so svoja vzgojitelja, ki jih je organizirala Zveza prijateljev mladine. Ko niso bili vključeni v terapevtski program, so se udeleževali športnih in zabavnih aktivnosti, kot ostali udeleženci letovanja. Zanje je veljal tudi enak hišni red, kot za ostale udeležence. Prikazujemo ga v obliki Urnika šole na Tabela 1.

URNIK ŠOLE




Ura	TABOR VIRC	ŠZPŽS	ZDRAVNIK - NUTRICIONIST	PSIHOLOG - BIOPSIHOLOG	KINEZIO TERAPEVT FIZIO TERAPEVT
7,15	sestanek ekipe				
7,00		bujenje			
7,15 -8,15		telesna aktivnost			
8,00	bujenje				
8,15		tehtanje			
8,30	zajtrk	zajtrk			
9,00-10,00		učne delavnice			
9,30	odhod na plažo	odhod na plažo			
12,00	odhod s plaže	odhod s plaže			
12,30	kosilo	kosilo			
13,15-13,45	telefon	telefon			
14,00-15,00	ustvarjalne delavnice				
14,00-14,45		učne delavnice			
14,45-15-30		učne delavnice			
15,30	odhod na plažo				
17,30		odhod s plaže			
18,00	odhod s plaže				
18,00-18,45		telesna aktivnost			
19,00	večerja	večerja			
19,15-19-45	ambulanta				
19,45-20-30		sest. terap. tima			
20,00	večerna prireditev	večerna prireditev			
22,00	(počitek/diskoteka)	spanje			

Tabela1. Urnik Taborja VIRC in Taborske šole zdravega prehranjevanja in življenjskega sloga (ŠZPŽS).

Otroci so ob sprejemu v šolo prejeli Dnevnik, v katerem je bil pojasnjen namen Šole, nekaj teoretičnih vsebin za otroke in njihove starše in vložni listi, ki so jih otroci vsak dan izpolnjevali in spremljali svoje aktivnosti. Te smo na jutrnji sestankih vseh udeležencev šole redno prediskutirali (Tabela 2).

Dan: PON TOR SRE ČET PET SOB NED

Datum: _____

Ura	PREHRANA	POPITA TEKOČINA	DODATKI	TELESNA DEJAVNOST
6,00	Zajtrk			
7,00				
8,00				
9,30	Malica			
10,00				
10,30				
12,30	Kosilo			
13,00				
13,30				
15,00	Malica			
15,30				
16,00				
18,00	Večerja			
18,30				
19,00				
20,00	Spanje			
21,00				
22,00				

Teža	Včeraj	Danes	Razlika

POČUTJE	SAMOCENA	ODVAJANJE	MOJ PRESEŽEK
Želja po hrani	Prehrana	Da	Ne
Zadovoljstvo	Gibanje	VSTAJANJE Ob:	ZDRAVE TOČKE
Utrujenost	Tekočina	ODHOD SPANJE Ob	
Razdražljivost	Dolžina spanca	Opombe	

Tabela 2. Stran v Dnevniku.

Ker smo budno spremljali počutje in razpoloženje udeležencev, smo v ta namen pripravili barvne nalepke. Pomen barv prikazuje naslednja Tabela 3.

Legenda barv nalepk za oceno počutja v dnevniku

	Zelja po hrani	Zadovoljstvo	Utrujenost	Razdražljivost
Modra	Močna	Zelo nizko	Zelo utrujen	Zelo razdražljiv
Zelena	Manj močna	Nizko	Utrujen	Razdražljiv
Oranžna	Šibka	Visoko	Spočit	Malo razdražljiv
Roza	Je ni	Zelo visoko	Poln energije	Miren

Tabela 3. Pomen barve glede na razpoloženje, ki se ocenjuje vsaki dan.

Uvodoma v Moj dnevnik, ki nosi podnaslov “Skozi smeh in solze do zdravja in veselja” smo predstavili 10 zapovedi Taborske šole zdravega prehranjevanja in življenjskega sloga, Slika 1:

10 Šolskih zapovedi

1. Ne kradi hrane iz hladilnika ali skritih rezerv
2. Ne laži, če si jedel skrivaj
3. Spoštuj jedilnik in pravila pri mizi
4. Uporabljaljaj noge za prevozno sredstvo
5. Izvajaj predpisane vaje vsaki dan
6. Zbiraj Zdrave točke
7. Vsako jutro se pohvali za rezultat, ki si ga dosegel včeraj
8. Večkrat dnevno ponovi: Hočem, Zmorem, Bom! (dosegal cilje Šole)
9. Ko ne gre, se posvetuj, ne se skrivaj
10. Pazi na opremo kot punčico svojega očesa

Slika 1. 10 Zapovedi Taborske Šole zdravega prehranjevanja in življenjskega sloga.

Digitalni pripomočki

Otroci in mladosntiki so dobili na posodo digitalne šolske pripomočke: Akcelerometer (pedometer), za sprmelajnje opralvjenih korakov ter odhoda in dolžine spanja. Možnosti sledenja časa sedenja (mirovanja čez dan), nismo uporabili. Dnevna noirma je bila med 5000 in 10000 korakov, odvisno od starosti udeleženca. Uporabljali so elektorsko tehtnico, ki je bila povezana s tablico preko Bluetooth sistema brezžične povezave. Žal nismo imeli direktne povezave s skupno interetno platformo. Tehtali so se redno, vsako jutro, v Taborskli šoli pred zajtrkom v Ambulanti VIRC, po odhodu domov pa doma zjutraj v spodnjem perilu. Prejeli so tudi elektronsko tablico za sprejemanje motivacijski sporočil, shranjevanje navodil, dietnih receptov, kratkih posnetkov telesnih vaj in za zbiranje podatkov o korakih, teži in počutju. Digitalne pripomočke prikazujemo na Sliki 2,3 in 4.



Slika 2. Elektronska tablica



Slika 3. Bluetooth tehtnica.

Slika 4. Pedometer/
Akcelerometer

Dietno prehranski del terapevtske obravnave

Za prehranski del obravnave je skrbela dietetičarka z jedilniki (hrano so pripravljali v kuhinji VIRIC Poreč). Otroci so v svojem Dnevniku prejeli naslednja navodila za prehranjevanje:

Prehranska navodila – I

Izberajte samo pijače brez (dodanega) sladkorja pijač ter mleko z nizko vsebnostjo maščob

Izberite pijače brez sladkorja, vodo ali mleko z nizko vsebnostjo maščob (posneto, 0.5% ali 1%).

Omejite mleko na 4-6dcl na dan. Izogibajte se mleku z dodanimi okusi ter sladili, vključno z nemastnimi različicami.

Ne posegajte po hitri prehrani več kot enkrat na teden, poskusite naslednje zdrave možnosti:

Izberite navaden hamburger v otroškem obroku, z vodo, dietno gazirano pijačo ali posnetim mlekom.

Poskusite sendvič z na žaru pečenim piščancem, naročenega brez majoneze, po možnosti s kosom sadja od doma za posladek.

Izogibajte se burgerje z dvojno porcijo mesa, sira, slanine, majoneze ter velikim porcijam krompirčka.

Izberite tri obroke z eno malico na dan.

Ideja za zdrav zajtrk: dva kosa polnozrnatega toasta s kozarcem posnetega mleka; majhno skledo žitaric, kot so npr. ovseni kosmiči ali staromodna ovsena kaša z posnetim mlekom; ali pa jogurt brez maščob in kos sadja.

Zdravi prigrizki vključujejo sveže sadje, jogurt brez maščob, ali kokice z nizko vsebnostjo maščob.

Omejite prigrizke na velikost ene priporočene porcije na hrbtni strani embalaže.

Poskusite metodo strukturiranega krožnika. Oblikujte obrok na krožniku tako, da ga polovico zavzema zelenjava, četrtino zavzema pusto mesto in preostalo četrtino škrob in škrobne zelenjave (krompir, koruza in grah).

Izogibajte se “repetejem”.

Prehranska navodila – II

Jejte raznoliko hrano.

Jejte sadje, zelenjavo, polnozrnat kruh, žita, riž, in testenine; mlečne proizvode z manj ali brez maščob; pusto perutnino, puranje meso; ribe in stročnice; in zdrave maščobe. V manjših količinah uporabljajte maščobe in sladkorje. Izogibajte se ocvrtni hrani. Preglejte smernice za zdravo prehranjevanje, ki se osredotočajo na hrano z manj maščob in sladkorjev, kjer boste dobili ideje za izbiro jedi in primere jedilnikov.

Jejte prave količine obrokov.

Manjši otroci in neaktivne deklice bi morali izbirati manjše število porcij iz vsake skupine živil. Aktivni šolarji in mladostnice, kot tudi neaktivni mladostniki bi morali izbrati srednje število porcij iz vsake skupine živil, medtem, ko je le za zelo aktivne mladostnike priporočena izbira večjega števila porcij iz vsake skupine živil.

Na Tabeli 4 je dnevno priporočeno število obrokov in količina porcije.

Skupina živil	Število porcij na dan	Količina porcije
Kruh, žita, riž, testenine in škrobna zelenjava	6 do 11	1 rezina polnozrnatega kruha; ½ skodelice kuhanih polnozrnatih žit, rjavega riža ali polnozrnatih testenin
Sadje	2 do 4	1 kos sadja ali ½ banane; 1 skodelica svežega sadja (npr. melona, jagodičevje); ½ skodelice vložnega sadja; 1dl soka; dve jedilni žlici suhega sadja
Zelenjava	3 do 5	½ skodelice kuhane zelenjave ali zelenjavnega smoothija; 1 skodelica surove zelenjave
Mleko, jogurt in sir	2 do 4	1 skodelica posnetega ali 1% mleka; 1 skodelica jogurta z manj ali brez maščob; 30g sira z manj ali brez maščob
Meso, perutnina, ribe, suhi fižol, jajca in oreščki	2 do 3	60-80g pustega piščanca, purana ali ribe; ½ skodelice fižola ali tofuja; ¼ skodelice oreščkov; 2 jedilni žlici oreščkovega masla (arašidovo, mandljevo, indijskih oreščkov,...), 2 beljaka ali ¼ skodelice nadomestka jajc
Maščobe, olja, sladkarje	Zelo majhna količina	1 čajna žlička masla, margarine, majoneze, olja ali sladkorja; 1 jedilna žlica preliwa za solate

Tabela 4. Priporočljivo število obrokov in količina porcije.

Založite omare z zdravo izbiro hrane.

Odstranite nezdravo izbiro hrane iz vaše hiše, vključno s keksi, pecivom in sladoledom z manj maščobami, saj so ti pogosto obogateni s sladkorjem. Namesto tega založite police s svežim sadjem, zelenjavo in jogurtom z manj ali nič dodanih maščob. Otroci lahko za malico tako izberejo jabolko in jogurt, ne pa čipsa in drugih prigrizkov.

Omejite prehranjevanje v restavracijah.

V restavracijah ponujajo obroke s prevelikimi porcijami. Razdelite si obrok z drugo osebo ali pa si polovico obroka nesite domov. Če ste časovno omejeni in ne uspete kuhati, pripravite zdravo izbiro v naprej pripravljene hrane z manj maščob in zraven postrezite veliko skledo solate ali skuhajte zamrznjeno zelenjavo.

V šolo vzemite malico.

Pripravite malico s pustim, kuhanim mesom ali 30g sira z manj ali brez maščob na rezini polnozrnatega kruha s porcijo sadja, zelenjave ali mleka/jogurta z manj ali brez maščob. Doma si za zajtrk pripravite skledico polnozrnatih žitaric.

Nasveti za vzdrževanje zdrave telesne teže: Nasveti za starše

1. Bodite dober vzornik.

Otroci se učijo po vzoru. Prepričajte se, da jeste zadostno količino raznolike zdrave prehrane in da ste fizično aktivni vsak dan. Tako se bo vaš otrok naučil zdravih navad.

2. Ponudite sestavljene obroke ter prigrizke.

Večina otrok potrebuje hrano vsake 4-5 ur. Trije obroki ter en prigrizek je dovolj za večino šoloobveznih otrok. Ne spodbujajte med-obročne »paše« po shrambi. Načrtujte obroke ter prigrizke v naprej.

3. Izpišite se iz kluba »zlatih ptičk ter čistih krožnikov«.

Otroci pridejo na svet s prirojenim čutom za občutek sitosti. Spodbujanje, da jedo preko svoje meje, jih bo pahnilo na pot proti debelosti.

4. Nikoli ne uporabljajte hrane za nagrado ali kazen.

Hrana je pogon in hranilo teles. Namesto hrane raje uporabite druge stvari za nagrado, kot so aktivnosti, ki omogočajo skupno preživljanje časa.

5. Pomnite svoja pravila.

Starši so odgovorni za ponujanje zdrave prehrane ter strukturiranih obrokov in prigrizkov. Otroci se naj sami odločijo, koliko bodo pojedli. Bodite dosledni.

Starši, bodite pozorni pri izbira programa za uravnavanje telesne teže:

Program bi naj:

- Vključeval raznovrstne zdravstvene delavce; Najboljši programi vključujejo pediatre, dietetike, vadbene kinezioterapevte in fizioterapevte, zdravnike psihiatre ali psihologe.
- Izvedel poglobljeno zdravstveno oceno in spremljal zdravstveno stanje.
- Bil osredotočen na vso družino in ne samo na otroka s prekomerno telesno težo.
- Bil prilagojen določeni starosti in zmožnosti otroka.
- Bil osredotočen na spremembe vedenja in navad, vključno z ustrežno prehrano in telesno aktivnostjo.
- Vključeval tudi program vzdrževanja ter drugih podpornih in napotitvenih možnosti za reševanje temeljnih težav, ki so prispevali k prekomerni telesni teži.

Nakaj zlatih pravil:

- Nakupujte samo stvari, ki jih potrebujete, najbolje iz napisanega seznama. V trgovini ne kupujte sladkih pijač ali sladkarij »za vsak primer če bo kriza«, preprosto, ne jih kupovati!
- Ne nakupujte lačni!
- Obvestite sorodnike (babice, varuške!) naj otrokom ne dajejo sladkarij, da bi si pridobili njihovo naklonjenost ali ljubezen! Naj upoštevajo vaša navodila.
- Obvestite prijatelje in sorodnike, ko ste povabljeni na obisk ali praznovanje rojstnih dni, da je vaš otrok vključen v program zdravljenje debelosti. Vsak bolnik, ki jemlje antibiotike oziroma zdravila ve, da ne sme uživati alkohola, tako velja tudi za vašega otroka, da ne sme uživati sladkarij in sladkih pijač. Naj otrokom ne škodijo z gostoljubnostjo!
- Zamenjajte velike plitke krožnike za manjše, globoke krožnike za manjše skodelice! Ponujen obroka na velikem krožniku izgleda majhen.

Psihološka podpora

Poleg zdravnikov, strokovnjakov za prehrano in gibanje (športnih pedagogov, fizio-/kinezioterapevtov) so pri uvajanju sprememb v smeri proti zdravemu življenjskemu slogu v pomoč tudi psihologi, vedenjsko kognitivni terapevti. Trajnejšo spremembo načina življenja in vedenja namreč posameznik lažje doseže ob ustrezni psihološki podpori in spremljanju.

Vedenjsko-kognitivna terapija je vrsta psihološke obravnave, ki se je (v kombinaciji s spremembo prehranjevanja in redno telesno vadbo) izkazala za zelo uspešno pri doseganju trajnejših rezultatov hujšanja. Pri tej vrsti psihološke podpore oz. Terapije se osredotočamo na odnos med mislimi, čustvi, vedenjem, telesnimi reakcijami in okoljem, v katerem se posameznik nahaja. V izjemno pomoč nam je pri spreminjanju negativnega prehranjevalnega vedenja in vzpostavljanju zdravega življenjskega sloga.

Cilj vedenjske terapije pri otrocih s prekomerno telesno težo je doseganje **sprememb v vedenju**, ki so za posameznika in njegovo okolje moteče, pri čemer se osredotočamo na spremembe v prehranjevanju in dvig telesne aktivnosti. Na drugi strani se kognitivna terapija dotika posameznikovih **načinov razmišljanja, stališč, predstav, prepričanij spreminjanja neučinkovitih miselnih shem**. Kognitivna terapija torej vpliva ne le na mnenje o hrani in hranjenju, ampak tudi na predstavo o sebi in okolju, v katerem živimo. Misli vplivajo tako na čustva kot tudi na vedenje in jih pri zdravljenju prekomerne telesne teže ne smemo prezreti.

V obravnavi najprej določimo možnosti zdravljenja pri vsakem posamezniku in smo pozorni, da ohranjamo raznolikost obravnav oz. srečanj. V začetku namenimo pozornost trenutnim vzorcem prehranjevanja, saj tako ocenimo, kje se pojavljajo težave in določimo smernice, ki so za vsakega posameznika najbolj primerne. Tekom terapije se dodatno spodbuja tudi gibalno/športna aktivnost.

Preko vključenosti v program psihološke podpore se otroci in mladostniki učijo različnih vedenjskih tehnik, s katerimi si lahko pomagajo pri spreminjanju svojih prehranjevalnih navad in telesne vadbe. **Učijo se novih načinov samonadzora, obvladovanja lastnega vedenja, izražanja in obvladovanja čustev**, učinkovitejšega **postavljanja (realnih) ciljev, tehnik spoprijemanja s težavami in načinov reševanja problemov**. Namen in cilji psihološke podpore zajemajo še **krepitev samopodobe in socialnih veščin**. Del vedenjske terapije je tudi **pisanje dnevnika** zaužite hrane in okoliščin, ki so jih otroci in mladostniki tekom prehranjevanja deležni. V dnevnik prehranjevanja zapisujejo, kaj so jedli, situacije, v katerih je potekalo prehranjevanje ter misli oz. Občutja, ki so se s tem porajala.

Spremembe v vedenju in mišljenju pa so na dolgi rok najuspešnejše ob ustrezni **socialni podpori**. Krepitev socialne podpore z vključitvijo celotne družine je eden od najboljših načinov, da se to doseže. V podporo otrokom in mladostnikom pa so tudi sovrstniki, ki se srečujejo s podobnimi težavami, zato izvajamo skupinske delavnice, kjer lahko otroci med seboj podelijo težave, s katerimi se soočajo in si ob težkih trenutkih stojijo ob strain (primer na Sliki 5.).

SITUACIJA:

Listanje revije v čakalnici pri zobozdravniku; branje članka o modi, modnih oblačilih

MISLI

"Nikoli ne izgledam dobro v svojih oblačilih. Tako ali tako mi nič ne pristaja. Ni pravično. Zakaj izgleda moje telo tako nepriljavno?"

ČUSTVA

Zavist do modelov, ki izgledajo odlično v svojih oblačilih.

Jeza.

Obupanost zaradi svojega izgleda.

VEDENJE

Nemir - tresenje z nogo; grizenje nohtov.

Nakup čokolade na poti domov zaradi slabega počutja (z namenom, da se potolažimo).

Slika 5. Primer za pogovor individualno ali v skupini.

Tehnike vedenjsko-kognitivne terapije se za zdravljenje prekomerne telesne teže nudijo v vseh fazah terapije, pa pomagajo, da ne bi prišlo do *yo-yo učinka* (ponovna pridobitev telesne teže na prvotno stanje ali pogosto še višje). Za načrtovanje zdravljenja je zato še kako pomemben psihološki pristop, saj zagotavlja celostno obravnavo otroka in mladostnika in pripomore k večji uspešnosti le-te.

Spremembe prehranskega vedenja

Obroke jejte skupaj, v okviru družine, brez motilcev (npr. televizija)

Obrok v krogu družine spodbuja pogovor, reševanje problemov in interakcijo, kar odvrne pozornost od prehranjevanja. To upočasni hranjenje in omogoča lažji občutek sitosti. Namesto samopostrežnega načina serviranja obrokov, porcije obrokov pripravite v kuhinji.

Jejte počasi

Vaši možgani dobijo signal, da je želodec poln, po 20 minutah. Če jemo hitro, se pogosto zgodi, da pojemo preveč. Med ugrizi odložite vilice.

Pišite dnevnik zaužite prehrane

Vodenje evidence zaužite hrane, količino popite pijače in dejavnosti, ki so le-te spremljali, poveča ozaveščenost o zaužiti hrani, njeni količini, in okoliščinah, ki spodbujajo prehranjevanje. Na primer, če dolgočas po šoli vodi v prenajedanje, se v tem času poskusite držati zdravega vedenja (vključite se v obšolsko dejavnost). Razmislite tudi o dnevniku telesne aktivnosti in poskušajte biti vsak dan 1 uro aktivni.

Postavite si realne cilje

Realni cilj hujšanja pri otrocih je lahko vzdrževanje trenutne teže, medtem ko še rastejo, ali izguba 0,5 – 1kg telesne teže na teden, če je to klinično potrebno. Prosite prijatelje in družino, da vam pomagajo pri vašem novem načinu življenja.

Okrepite pozitivne spremembe v prehranjevanju in aktivnosti

Najdite razloge, da pohvalite otroka za pozitivne spremembe v prehranjevanju in aktivnosti. Poleg tega lahko starši tudi zaprosite za “nagrade” svojih otrok za dosežene pozitivne spremembe v svojem prehranjevalnem vedenju. Otroka nikoli ne spravljajte v zadrego glede njegovega prehranjevanja, aktivnosti ali njegove telesne teže. Pomagajte otroku zamenjati negativne misli (»Ne zmorem.«) s pozitivnim mišljenjem (»Zmorem!«).

Telesna aktivnost

Telesno aktivnost in vadbo načrtujejo kinezioterapevti. Prednost pri obravnavi otrok, predvsem pa mladostnikov z izrazito debelostjo imajo kinezioterapevti zaradi svojega poglobljenega znanja o motoričnih sposobnostih in zmožnostih. Te mladostnike moramo obravnavati kot otroke z gibalno oviranostjo in je tako pristop, kot izbira in vodenje vaj, izredno zahtevna. Pripravili so načrt vaj in aktivnosti za otroke kot digitalno knjižnico oziroma katalog, kjer bi jim lahko posebna aplikacija (do takrat je še nismo uspeli razviti) ponudila kombinacijo vaj in jih tudi vodila (ter s tem nadzirala) pri vsakodnevni izvedbi. Sestavljena je iz vsakodnevne vadbe za raztezanje in gibljivost, krepitev ravnotežja in telesne koordinacije. Druga stopnja so vaje za aerobno zmogljivost in mišično moč, ki se lahko izvajajo doma s pomočjo vaj iz kataloga, ki se izberejo in predvajajo na tablici oziroma računalniku ali v fitnessu s pomočjo izkušenega vadbenega voditelja. Tretji sklop so aktivnosti, ki smo jih imenovali Obiskovanje zdravih točk. To so mesta v naravi oziroma okolici doma, kjer bi jih naj otroci v spremstvu staršev ali mladostniki samostojno, obiskovali 1-2 krat tedensko: to je na primer lažji vzpon na bližnji grič, kopanje v odprtem ali zaprtem kopalnišču, krajši pohodi v naravi. Točke določi terapevtski tim, vnesejo se v digitalne pripomočke, ki tudi sledijo izpolnjevanju začrtanega programa. V ta namen smo priporočamo uporabo pedometra (akcelerometra). Otrokom smo razdelili zapestnice za štetje korakov. Naučili smo jih, kako se umerijo na dolžino njihovih korakov. Vrednosti so si zapisovali v Dnevnik. Žal nismo imeli možnosti neposrednega prenosa podatkov iz zapestnice v elektronsko tablico in dalje po internetu v centralno elektronsko platformo. Potrebovali bi tudi nalepke z vgrajenimi čipi za zaznavo prisotnosti, predvsem za doseganje Zdravih točk, kjer bi se signal prenašal iz njihovih tablic v centralno platformo. Tako lahko spremljamo sodelovanje družine v terapevtskem programu na daljavo.

Prva stopnja:

Zmanjšaj dnevno količino časa porabljenega za sedeče aktivnosti izven šole.

Opazuj svoje dnevne aktivnosti ki jih preživiš v sedečem položaju (gledanje televizije, igranje video iger, brskanje po internet, telefoniranje), ter poskušaj zmanjšati ta čas.

Razmisli katerih telesnih aktivnosti se lahko udeležuješ dnevno.

Ključna stvar je omejitev sedečih aktivnosti na eno uro dnevno. Zmanjšanje the aktivnosti bo spodbudilo otroke da izberejo druge pristočasne dejavnosti, starši jih opogumljajte, da sodelujejo pri fizičnih aktivnostih. Izberite torej raje igrače ki spodbujajo gibanje, namesto računalniških ali video iger. Določite notranje prostore za gibalne aktivnosti.

Kinezioterapevti so pripravili kratke »video klike« za pomoč in zabavo otrokom in staršem za izvajanje telesnih vaj vsaj 1x dnevno. Vaje so v 3 ali 5 sklopih in trajajo skupaj do 10 minut. To so vaje raztezanja, ravnotežja, koordinacije ... Izvajajo se naj skupaj s starši.

Druga stopnja:

Vključite gibalne aktivnosti v dnevno rutino.

Otroka in mladostnika vključite v vsakodnevna hišna opravila. Sam naj skrbi za svojo garderobo, pospravljanje sobe, sesanje prostorov, odnašanje smeti, pomoč pri obešanju perila, čiščenju avtomobila, urejanju okolice. Otrok je enakopraven, aktiven član družine in ne "gost na obisku". Otroci se naj povezujejo in hodijo skupaj na sprehode ali kolesarite v šolo. Če se vozijo z avtobusom v šolo, naj izstopijo eno postajo prej. Sodelujejo naj v aktivnostih v naravi, v telovadnicah ali na igrišču vsaj pol ure pred domačo nalogo vsak dan. Pojdite na sprehod s prijateljem, kot da se samo slišite z njim po telefonu.

Zberite čez dan vsaj eno uro fizičnih aktivnosti.

Tako otroci kot odrasli bi morali biti fizično aktivni vsaj eno uro dnevno. Eno uro fizične aktivnosti lahko naberete tekom celega dneva (hoja po stopnicah, ne z dvigalom!, hoja v trgovino brez avtomobila, kolesarjenje do sorodnikov ali prijateljev, rolkanje, skiro, itd.). Razmislite o tem, da nabavite pedometer ali se pridružite organiziranemu programu.

Zdrave točke

Družina se nja udeležuje zbiranju "Zdravih točk". To so cilji v okolici doma, ki jih določijo člani Terapevtske skupine (kopališče, šolsko igrišče ali druge rekreativne površine, hrib nad vasjo, sprehod med njivami in sadovnjaki...). Opremljeni so s čipi za detekcijo hoje in identifikacijo osebe. Signali se posredujejo direktno v otrokovo tablico in dalje v skupno platformo zbiranja podatkov o uresničevanju ciljev terapevtskega programa

Uvedite družinske fizične aktivnosti.

Planirajte fizične aktivnosti za vikende kot je kolesarjenje ali pohodništvo; izlet v živalski vrt, muzej ali knjižnico; in sodelujte prihišnih in vrtnih opravilih. Udeležite se skupaj kot družina zbiranja "Zdravih točk".

Tretja stopnja:

Priključite se organiziranim športim ali rekreativnim aktivnostim.

Vključite se v skupinske športe, pojdite na tečaje aktivnosti v katerih uživate, kot so ples, borilne veščine, plavanje ali tenis, včlanite se v fitness ali pa kupite raztezne trakove in vadite doma. Otrok bi naj imel vsaj eno organizirano telesno dejavnost na teden (taborniki, gasilci, mažuretke...).

Spanje

Določi se naj zgornja meja odhoda v posteljo, potem se ugasne luč. Pri predšolskih otrocih naj bo to okrog 20.00, pri šolarjih med 1. in 4. razredom okrog 20.30, med 5. In 9. Razredom okrog 21.00 in srednješolci med 21.30 in 22.00 uro. V sobi, kjer spi naj ne bo telefona ali računalnika. Družina nja ima skupno mesto za polnjenje telefonov ponoči, morda na hodniku ali v dnevni sobi. Tako bodo otroci videli, da se tudi starši ne poslužujejo telefonov ponoči, oziroma v postelji.

Igra in zabava, animacije

V Taborsko šolo zdravega prehranjevanj in življenjskega sloga smo povabili umetniško animacijsko skupino. Pripravili smo zabavne igre, pa tudi tiskane materiale v obliki slikanic in pobarvank. S časom bi oblikovali lik vzornika, junaka – junakinjo, ki bi bila kot maskota in bi ji (predvsem mlajši udeleženci) lažje sledili in sprejemali navodila o preoblikovanju odnosa do hrane in aktivnega življenjskega sloga, pa tudi do svoje samopodobe. Na tem področju nas čaka še veliko izzivov.

Rezultati

Na Tabeli 5 in 5a so prikazane vrednosti telesnih tež udeležencev Taborske šole zdravega prehranjevanja in življenjskega sloga. Izguba teže ni bil osnovni namen šole. Razliko od vstopne teže in teže ob zaključku šole smo obravnavali zgolj informativno, saj je čas trajanja Taborske šole prekratek za objektivno oceno.

Inicialke	Spol	5.8.2016	6.8.2016	7.8.2016	8.8.2016	9.8.2016	10.8.2016	11.8.2016	12.8.2016	13.8.2016	Razlika
BM	F	113,5	112,9	112,3	112,1	112,2	111,7	112	111,8	111,4	2,1
CP	F	102,2	102,5	101,5	101,5	101	100,1	100,5	99,8	99	3,2
ČŽ	F	99,9	102,2	99,9	99,2	99,1	98,6	98,9	97,6	97,2	2,7
DA	F	112,2	112,4	111,4	111,2	110,5	109,9	109,8	109,5	108,1	4,1
FM	F	87,3	87,5	86,8	87	86,6	86,1	85,7	85,4	84,7	2,6
KN	F	67,6	67,4	66,5	66,3	66,7	65,9	65,9	65,8	65,1	2,5
OB	F	45,4	45,2	44,4	44,2	44,9	43,9	44,4	44	43	2,4
PB	F	105,7	105	105	104,8	105,6	104,5	104,1	104	103,2	2,5
RD	F	48,4	48	47,3	47,3	47,9	47,4	47,4	47,1	46,4	2
UM	F	100,2	98,9	98,6	99,4	97,7	98,6	98,1	97,8	96,9	3,3
VD	F	74,9	74,4	74	74,3	73,7	73,6	72,9	72,6	72,4	2,5
ŽT	F	90,6	90,2	89,4	89	88,7	87,4	87,4	87	86,3	4,3
BB	D	83,8	84	83	82,8	82,8	82,1	82,4	81,9	81,4	2,4
BS	D	75,8	76,1	75,8	75,4	75,5	74,8	75,1	75	74,8	1
HM	D	81,2	82,2	80,4	80,7	81,7	81,1	79,2	79	79	2,2
KK	D	57,5	57,2	57,2	57,6	57	56,9	56,7	56,7	56,2	1,3
KV	D	56,6	56,7	56,1	56,4	55,9	55,7	55,4	55,6	55,2	1,4
OV	D	96,3	96,2	95,3	94,3	94,4	93,7	93,3	93,3	92,2	4,1
RA	D	43	42,9	42,7	41,9	41,9	41,9	41,8	41,7	41,5	1,5
RD	D	103,5	102,9	102,3	101,2	101,6	101,3	101,3	101,3	100,3	3,2
ŠN	D	71	70,5	69,9	69,5	69,4	69,4	68,9	68,3	67,9	3,1
ŠŽ	D	87,5	86,9	86,2	85,9	86	86	85,9	85	85	2,5
										AVG	2,59
										Sum	56,90

Tabela 5. Dnevna merjenja teže v kilogramih pri udeležencih Taborske šole obravnave debelosti in zdravega načina življenja. F – fantje; D – Dekleta, AVG – povprečje; SUM – vsota.

Izguba teže (kg)	Fantje	Dekleta
Min	2,0	1,0
Max	4,3	4,1
AVG	2,9	2,3
STD	0,7	1,0

Tabela 5b. Povprečna izguba teže in primerjava med spoloma. MIN – minimum; MAX – Maximum; AVG – povprečje.

Ob navedenih rezultatih izgube telesne teže moramo biti previdni, saj je bilo število udeležencev majhno, pa tudi čas obravnave je bil kratek. Razvidno pa je, da nihče ni ohranil teže, s katero je vstopil v terapevtski program. Upoštevati moramo tudi zadovoljstvo in sprejemanje digitalnih pripomočkov, vaj za telesno aktivnost in spremenjenega odnosa do hranjenja. Ugotovili so, da je možno se zabavati in se imeti dobro v družbi vrstnikov in preživljanju prostega časa v medsebojnem druženju, pogovorih in igrah. Skrajšali smo čas zaposlitve z ekranskimi pripomočki na 1 uro dnevno in so to sprejeli, eni z večjim odobravanjem drugi z manjšimi pripombami. Namen je bil, da se v času, ko niso zaposleni z ekranskimi pripomočki ponudijo aktivnosti, ki jih motivirajo in razveseljujejo. Med njim je tudi ne tekmovalna telesna aktivnost, namenjena predvsem v krepitvi dobrega odnosa do lastnega telesa in uživanja v predpisanih vajah.



Slika 6. Otroci in mladostniki, udeleženci Taborske šole Zdravega prehranjevanja in življenjskega sloga.

Faza B: Po vrnitvi iz kampa ob koncu tedna sledi **Enodnevna obnovitvena obravnava otrok skupaj s starši**, kjer starši pridobijo poglobljene informacije o otrokovi bolezni in njeni obravnavi. Starši pridobijo znanja in veščine s področja prehranjevanja in prehranskih navad, spremembe vedenjskih vzorcev in telesne aktivnosti. Opravili so tudi krajši kuharski tečaj s strokovno usposobljenim kuharjem za pripravo obrokov, tudi s pomočjo sodobnih kuharskih pripomočkov, npr. pečice na vroči zrak. Podrobno se seznanijo tudi z elektronskimi pripomočki (pedometer, tehtnica in elektronska tablica), kot pomagala pri redukcijski dieti, gibalni aktivnosti in motivacijskih tehnikah za vzpodbujanje otroka v napredovanju programa zdravljenja. Zaključijo se s podpisom prevzemne listine za varovanje elektronskih pripomočkov in sodelovanja v programu zdravljenja. Fazo B smo izvedli v obliki 1 dnevne (sobotne) Delavnice na Kliniki za pediatrijo UKC Maribor.

Tretji sklop *Delo doma*

Otroci in mladostniki **v okviru širše družine, šole in prijateljev izvajajo program zdravljenja** s pomočjo pridobljenega znanja, dnevnika in elektronskih pripomočkov na daljavo. Tretja faza traja 8 tednov, starši po vnaprej pripravljenem protokolu izvajajo program minimaliziranja obesogenih dejavnikov, zmanjševanja telesne teže, organizacije dnevnega življenja, stopenskega povečevanja telesne aktivnosti in vodenje pisnega in elektronskega dnevnika. Med izvajanjem programa zdravljenja so jim vedno na razpolago terapevti (pediater, medicinska sestra, kinezioterapevt, dietetičarka) za pomoč pri težavah. Slednji sledijo individualnemu izvajanju programa na daljavo preko tedenskega poročanja z izpisom elektronskega spomina pedometra in elektronske tehtnice po elektronski pošti. V kolikor terapevt opazi nazadovanje ali odstop od načrtane poti programa, otroka ali mladostnika povabi na individualno obravnavo.

Četrty sklop *Obnovitvena šola ali Druga stopnja Šole zdravega prehranjevanja in življenjskega sloga*

Po 6 mesecih aktivnosti doma in kontrole v ambulanti pri različnih terapevtskih sledi 5 dnevna obravnava na **Drugi stopnji Šole za zdravo prehranjevanje in življenjski slog**, zadnji dan šole skupaj s starši. Druga stopnja Šole zdravega prehranjevanja in življenjskega sloga smo izvedli v Domu Miloša Zidanška na Pohorju (Slika 7 in 8.). Program je namenjen utrjevanju znanja o prehrani, prehranskih navadah, gibalni aktivnosti in organizaciji dnevnega ritma, usmerjenim pogovorom s psihologom ali biopsihologom. Individualno se tudi analizirajo elektronski podatki, pridobljeni v času obravnave doma. 5. dan šole se pridružijo starši, ki ponovijo pridobljeno znanje in se pogovorijo o nadaljevanju zdravljenja in obravnavi.



Slika 7. Starši v Delavnici o prehrani.



Slika 8. Otroci v akciji.

Peti sklop

Traja 2 – 3 leta oziroma doživljenjsko. **V tem času otroci in mladostniki izvajajo za njih predvidene programe in aktivnosti.** V pomoč jim bo tudi spletna stran preko katere bodo lahko neprekinjeno v stiku s terapevtski. Sledile bodo tematske delavnice po posameznih najpogostejših vprašanjih in težavah na katere bodo naleteli med zdravljenjem. Tedensko se bodo tehtali ob nedeljah zjutraj v spodnje perilu po opravljeni toaleti. Vrednosti bodo po elektronski pošti pošiljali v elektronsko kartoteko. Mesečno bodo hodili na kontrolne preglede k izbranim pediatrom, na 6 mesecev pa v Endokrinološko ambulanto Klinike za pediatrijo. Napravljena bo elektronska animacija za motiviranje otrok pri doseganju zastavljenih ciljev in za sledenje izvajanju programa zdravljenja. Tedensko bo potrebno 3x doseči potrditev zdravih točk (rekreativna mesta v okolici, plavalni bazen, športne prireditve,..). V Šoli se bodo vključili v izbirni predmet telesne vzgoje, kjer jih bodo posebej za ta program usposobljeni učitelji vodili pri vajah telesne aktivnosti.

Zaključek

Zaradi vse večjega števila otrok in mladostnikov z debelostjo, kjer indeks telesne mase presega 2 standardno deviacijo za spol in starost, nujno potrebujemo več visoko usposobljenih terapevtskih timov in centrov za njihovo obravnavo. Kljub temu, da se bi naj trend debelosti v splošni populaciji upadal, se število tistih, pri katerih se pričakujejo komorbidni zapleti, povečuje, saj niso v zadostnem številu organizirano vodeni. Samo spremljanje in ugotavljanje zatečenega stanja v obliki ambulantnih kontrolnih pregledov in svetovanja, ni dovolj. Potrebna je usmerjeno vodena obravnavo, ki lahko traja leta in v katero je vključena družina kot celota. Brez družinske podpore in aktivnega sodelovanja, si terapevtske obravnave ne moremo zamisliti. Terapevtski Centri naj ne bi bili več kot 50 km oddaljeni od njihovega doma, sicer jim starši ob drugih svojih obveznostih, ne morejo zagotoviti redne udeležbe. Obravnavo zahteva timski pristop strokovnjakov, ki se v ta namen posebej educirajo. To so na prvem mestu zdravniki pediatri, medicinske sestre, dietetiki, kinezioterapevti in kognitivno vedenjski terapevti. Dodatno pomoč vidimo v uporabi digitalnih pripomočkov in telemedicine. Tako lahko na daljavo monitoriramo in usmerjamo, motiviramo ter sprotno zaznamo odstopanja od programskega načrta. Ko zaznamo odstop, nemudoma pokličemo družino na predčasno kontrolo ter jim ponudimo dodatno pomoč.

Ker ima Slovenija široko mrežo mladinskih centrov (Center šolskih in obšolskih dejavnosti, Organizirano zdravstveno letovanje v sredogorju ali na morju (Rdeči križ, Zveza prijateljev mladine ...), kjer bi se lahko organizirale Taborske šole za zdravo prehranjevanje in življenjski slog. Te prostore bi lahko izkoristili terapevtski timi in organizira skupine otrok in mladostnikov, Tja bi jih tja pošiljali iz sekundarnih in terciarnih zdravstvenih ustanov. V Šoli se otroci in mladostniki, kasneje tudi njihovi starši, seznanijo s svojo boleznijo, potekom obravnave, uporabo digitalnih pripomočkov in telemedicine in spremembo življenjskega sloga. Trenutno v Sloveniji podobne programe ponuja Mladinsko zdravilišče Rdečega križa Slovenije Debeli rtič in Bolnišnica za otroke Šentvid pri Stični. Ker v Sloveniji ocenjujemo, da bi okrog 4000 – 6000 otrok z debelostjo in komorbidnimi zapleti potrebovali organizirano terapevtsko obravnavo, bo potrebno razširiti število centrov za njihovo klinično obravnavo. Možnosti se ponujajo tudi preko Centrov za krepitev zdravja, kjer pa so vsebino namenjene predvsem za otroke in mladostnike v obliki preventivnih programov prekomerne telesne teže, da bi se napredovanje teže ustavilo in ne bi prišlo do zapletov. Specializirani Centri za obravnavo otrok z hujšo obliko debelosti, kjer so razviti zanki komorbidnih zapletov (inzulinska rezistenca, motena glukozna tolerance, povišan krvni tlak, sekundarna amenoreja, hirsutizem, slaba samopodoba, depresivna stanja, ortopedske težave (bolečine v sklepih in mišicah, ploska stopala, slaba drža), itd., potrebujejo strokovne obravnave s timsko obravnavo strokovnjakov. Takšni centri ne smejo biti oddaljeni od doma več kot 50 km, saj sicer starši ne zmorejo voženj in udeležbe na številnih kontrolah in aktivnostih, ki se izvajajo v okviru terapevtskega programa.

Pomembna izkušnja je pozitiven odnos staršev in otrok, predvsem mladostnikov, do uporabe digitalnih pripomočkov, kot terapevtskih pripomočkov. Terapevti tako dobijo monitoring izvajanja ukrepov (komplianca v terapevtskem programu) in s tem možnost hitrega posredovanja in individualne korekcije terapevtskih ukrepov, Starši pa sprotne navodila in motivacijska sporočila, kako animirati in motivirati otroke za sodelovanje v terapevtskem programu. Cilj je, da zmanjšamo število otrok, kjer je potrebno medikamentozno zdravljenje ali bariatična terapija, ter izboljšamo kvaliteto življenja celotni družini.

Prim.mag. Martin Bigec, dr.med., pedijater

Literatura

1. Kotnik P, Bigec M, Fidler Mis N, Fajdiga Turj N, Gregorič M, Klemenčič S, Rutar M, Strel J, Starc G, Širca Čampa A, Truden Dobrin P, Urbančič M, Vogrin B. ZDAJ - Predlog kazalnikov in vprašalnikov, ki naj bodo vključeni v protokole preventivnih zdravstvenih pregledov. Dsk. Preprečevanje debelosti in zdrav življenjski slog otroka in družine. Norway Grants, NIJZ, RS Služba vlade RS za razvoj in evropsko kohezijsko politiko. Ljubljana 2016.
2. <https://www.bos-sentvid.si/programi/sola-zdravega-nacina-zivljenja/>
3. Lindenof A, Vinter NC, Petersen DB. Obesity treatment more than food and exercise: a qualitative study exploring obese adolescents' and their parents' views on the former's obesity. *Int J Qualitative Stud Health Well-being*. 2010; 1-11. DOI: 10.3402/qhw.v5i2.5073
4. Carraway EM, Lutes LD, Crawford Y, Pratt KJ, McMillan GA, Scripture LG, Henes S, Cox J, Collier ND. Camp-based immersion treatment for obese, low socioeconomic status, multi-ethnic adolescents. *Child Obes*, 2014 Apr;10(2):122-31. doi: 10.1089/chi.2013.0111. Epub 2014 Mar 14.

Uporaba analogov GLP-1 pri zdravljenju mladostnikov z izrazito debelostjo

Primož Kotnik

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta
Univerze v Ljubljani

IZVLEČEK

Izrazita debelost pri mladostnikih se največkrat opredeljuje z indeksom telesne mase (ITM), ki je za starost in spol ekvivalenten ITM odraslega $> 35 \text{ kg/m}^2$. Mladostniki z izrazito debelostjo imajo zelo povečano tveganje za debelost v odrasli dobi, hkrati pa se izrazito poveča tudi tveganje za zaplete debelosti (presnovne in nepresnovne) tako v obdobju mladostništva kot kasneje. Vse to pomembno zmanjšana kakovost in trajanje življenja. Zgodnje, učinkovito in varno zdravljenje debelosti je pomembno z vidika ponovitve debelosti in zaradi zapletov v zvezi z njo.

Osnova zdravljenja debelosti je v multidisciplinarnem pristopu, ki vključuje tudi obravnavo družine mladostnika. Sem sodijo hipokalorična prehrana, primerno intenzivna telesna aktivnost ter psihološka podpora. Pri izraziti debelosti je cilj zdravljenja bolj izrazito znižanje telesne mase (predvsem maščobnega tkiva) kot pri manj izraziti debelosti. S tega vidika so t. i. konzervativni ukrepi (prehrana, telesna aktivnost in psihološka podpora) brez dodatnih načinov zdravljenja pogosto premalo učinkoviti. Vendar je treba poudariti, da so osnova vsem drugim načinom zdravljenja.

Do nedavnega ni bilo učinkovitega in varnega zdravljenja debelosti z zdravili. Agonisti GLP-1 so zdravila, ki se že več let uporabljajo za zdravljenje sladkorne bolezni. Ta zdravila posnemajo delovanje intrinzičnih molekul GLP-1, ki se izločajo iz črevesja kot odziv na prehranski stimulus. Poleg centralnih učinkov (npr. na centre za apetit) imajo tudi periferne učinke, ki vplivajo na izločanje inzulina, pa tudi na vnos in porabo energije. GLP-1 Analogi klinično pomembno in varno znižajo telesno maso pri odraslih in mladostnikih. Leta 2021 je Evropska agencija za zdravila (EMA) na osnovi raziskav pri mladostnikih odobrila zdravljenje z analogom GLP-1 liraglutidom za zdravljenje debelosti (telesna masa $> 60 \text{ kg}$ in ITM, ki ustreza $> 30 \text{ kg/m}^2$ pri odraslih) tudi pri mladostnikih starih 12–17 let. Pri mladostnikih, ki so bili zdravljeni, je prišlo do zmanjšanje telesne mase v povprečju za 7,5 % (pri kontrolni skupini za 2,3%). Zdravilo je potrebno dajati vsak dan v obliki injekcije v podkožje. Odmerek se postopno povečuje do končnega odmerka oz. dokler oseba nima izrazitih stranskih učinkov zdravljenja. Glavni stranski učinki so slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, kar pa je večinoma prehodnega značaja. Drugi analog GLP-1, ki ga je EMA leta 2023 odobrila za zdravljenje izrazite debelosti pri mladostnikih nad 12 let s telesno maso $> 60 \text{ kg}$ in ITM, kar ustreza $> 30 \text{ kg/m}^2$ pri odraslih, je semaglutid. Prednost semaglutida pred liraglutidom je predvsem v tem, da se daje v podkožje le enkrat na teden in bolj učinkovito znižuje telesno maso. V raziskavah so opredelili zmanjšanje telesne mase v povprečju za 14,9 % (pri kontrolni skupini za 2,4%). Semaglutid je trenutno najbolj učinkovito zdravilo za zniževanje telesne mase pri mladostnikih z debelostjo. Opisujejo podobne stranske učinke kot pri liraglutidu.

Oba analoga GLP-1, ki ju je odobrila EMA za zdravljenje debelosti pri mladostnikih, sta učinkovita pri zniževanju telesne mase. Vedno več je podatkov, da ob zdravljenju pride tudi do pomembnega izboljšanja srčno-žilnih kazalnikov. Pomembno pa se je zavedati, da je zdravljenje učinkovito samo, če se oseba tudi ustrezno vodi s konzervativnimi ukrepi, in sicer pred in med zdravljenjem z analogom GLP-1. Ker se telesna masa pri bolnikih, ki zdravljenje prekinajo, ponovno poveča, je z vidika uspešnosti zdravljenja uporaba analogov GLP-1 smiselna predvsem za dolgoročno obravnavo debelosti.

Ključne besede: debelost, mladostnih, GLP-1, liraglutid, semaglutid.

**Predstavitev in razvoj zdravil za obravnavo debelosti pri
otrocih in mladostnikih**

*Presentation and development of drugs for the treatment of
obesity in children and adolescents*

Marjeta Rak Namestnik
Lekarne Maribor, Lekarna Qlandia, Maribor, Slovenija

Izveček

Obravnavo otrok s čezmerno telesno maso je zapletena in zahteva sodelovanje med zdravniki, medicinskimi sestrami, dietetiki, psihologi, strokovnjaki za telesno dejavnost in starši. Zdravljenje debelosti mora vedno potekati večtirno oz. večnivojsko, pri čemer naj bi zdravljenje z zdravili potekalo le v primerih, ko sprememba življenjskega sloga in ostale metode zdravljenja ne prinašajo rezultatov. V Evropi in Sloveniji je farmakološko zdravljenje debelosti pri otrocih zelo omejeno, saj je trenutno za zdravljenje debelosti pri otrocih, starejših od 12 let, v Sloveniji registrirano le zdravilo liraglutid, EMA pa je odobrila tudi zdravilo setmelanotid, medtem ko je v ZDA odobrenih kar nekaj zdravil za zdravljenje debelosti pri otrocih, starejših od 6 (setmelanotid), od 10 let (metformin, od 12 let (orlistat, liraglutid) in od 16 let (fentermin), ki se lahko predpisujejo v skladu z novimi smernicami (1). Zdravila za zdravljenje debelosti pri otrocih imajo tako kot pri odraslih različno učinkovitost in podoben profil neželenih učinkov (2).

Ključne besede: debelost, farmakoterapija, zdravila proti debelosti, pediatrična populacija.

Abstract

The management of overweight children is complex and requires collaboration between doctors, nurses, dieticians, psychologists, physical activity specialists and parents. Treatment of obesity must always be multi-tiered or multilevel, and drug treatment should only be given in cases where lifestyle changes and other treatment methods do not bring results. In Europe and Slovenia, the pharmacological treatment of obesity in children is very limited, as currently only liraglutide is registered for the treatment of obesity in children over 12 years of age in Slovenia. Setmelanotide is also approved by the EMA, while in the United States quite a few drugs approved for the treatment of obesity in children older than 6 (setmelanotide), 10 (metformin), 12 (orlistat, liraglutide) and 16 (phentermine) years may be prescribed in accordance with the new guidelines (1). Drugs for the treatment of obesity in children, as in adults, have varying efficacy and a similar profile of side effects (2).

Key words: obesity, pharmacotherapy, anti-obesity drugs, paediatric population

Uvod

Debelost je po merilih Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) že od leta 1997 opredeljena kot bolezen. Med otroci porast čezmerne prehranjenosti in debelosti postaja resen javnozdravstveni problem, ki zahteva individualno obravnavo in multidisciplinarni pristop k zdravljenju, pri čemer bi lahko z odobrenimi zdravili premostili trenutne težave, ko sprememba življenjskega sloga ne daje več zelenih rezultatov in so otroci ali mladostniki že ogroženi zaradi možnosti razvoja drugih bolezni, povezanih z debelostjo (diabetes tipa 2, srčno-žilne bolezni, dislipidemije, preobremenitve sklepov...). Po drugi strani pa lahko predvidevamo, da bi z učinkovitim farmakološkim zdravljenjem pri mladostnikih zmanjšali pogostnost bariatričnih posegov. Farmakološko zdravljenje debelosti predvidoma nikoli ne more biti prva izbira zdravljenja. Ob uvedbi farmakološkega zdravljenja se vselej izvajajo hkrati drugi ukrepi za zmanjšanje telesne mase.

Izzivi predpisovanja zdravil otrokom

Ker otroci niso »pomanjšani odrasli«, v pediatrični farmakoterapiji največji izziv optimiziranje režima odmerjanja zdravila, da se doseže primerna učinkovitost ob zagotavljanju varnosti zdravljenja (3). Zaradi pomanjkanja podatkov in kliničnih raziskav se otrokom pogosto predpisujejo zdravila, ki so namenjena zdravljenju odraslih. V nekaterih primerih ocenjujejo, da je tovrstnih predpisovanj t. i. »off label use« kar 30–50 % (3). Odmerki pri otrocih se pogosto določajo linearno glede na odmerke odraslih, pri čemer se upošteva samo razmerje telesnih mas. Takšna prilagoditev odmerjanja pogosto vodi do previsokih ali do prenizkih odmerjanj, ob tem pa tudi do povečanja možnosti za nastanek neželenih učinkov ali za neučinkovitost oz. zmanjšano učinkovitost zdravljenja, saj so razvojne spremembe pri otrocih nelinearne (4). Razlike med otrok in odraslimi nastajajo na vseh stopnjah presnove zdravil: pri absorpciji, porazdelitvi, metabolizmu in izločanju. Prav tako so pomembne razlike v otroški populaciji tudi med otroki v različnih starostnih obdobjih. Čim bolj optimalno odmerjanje lahko dosežemo, če poleg telesne mase upoštevamo tudi otrokovo površino in starost ter vsakega otroka obravnavamo individualno tudi glede na njegove zdravstvene posebnosti. Poleg tega so otroci s čezmerno telesno maso tudi sicer nekoliko zahtevnejši primer, saj pogosto dosežejo maso odraslega, medtem ko telesna zrelost ostaja na ravni njihove starosti (3). Medikamentno zdravljenje debelosti pri otrocih sproža polemike med strokovnjaki, a zaradi naraščajočega deleža debelih otrok se bo poleg vseh ostalih ukrepov zelo težko izogniti zdravilom, ki so trenutno že vključena v smernice Ameriškega združenja za pediatrijo (American academy of pediatrics) za zdravljenje debelosti pri otrocih in mladostnikih. Zdravljenje z zdravili je predvideno za otroke, starejše od 12 let, ki imajo hujše oblike debelosti in že pridružene bolezni (1, 5).

Razvoj zdravil za zdravljenje debelosti

Prve primere uporabe zdravil proti debelosti so zabeležili že konec 19. stoletja, ko so opisani primeri zlorabe levotiroksina. Sledil je razvoj novih zdravil, ki so jih zaradi mnogih neželenih učinkov večinoma tudi umaknili. Od leta 1956 so na voljo analogi amfetamina. Fentermin je odobrila Uprava za hrano in zdravila – FDA (*angl.* Food and Drug Administration) in se še vedno uporablja za kratkotrajno zdravljenje debelosti tudi pri mladostnikih, starejših od 16 let (1,6). Med zdravili, ki so še danes v uporabi, je od leta 1999 na trgu orlistat, ki je namenjen dolgotrajnemu zdravljenju debelosti. V zadnjih desetih letih so bile v uporabi kombinacije zdravilnih učinkovin, in sicer od leta 2012 fentermin s topiramatom, ki pa ga Evropske agencija za zdravila (EMA) ni odobrila, od leta 2014 naltrekson v kombinaciji z bupropionom, ki pa ga je odobrila tudi EMA. Od leta 2014 je na voljo prvi humani analog glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1) liraglutid, ki ga je odobrila EMA tudi za zdravljenje debelosti pri otrocih, starejših od 12 let (6,7). In končno je od leta 2021 na voljo semaglutid, ki ga je odobrila EMA za zdravljenje debelosti pri odraslih, ne pa pri otrocih. Trenutno njegova poraba, tudi za namen zdravljenja debelosti, presega zmoglosti oskrbe trga (6,8). Od leta 2021 je EMA odobrila zdravilo setmelanotid, ki je agonist melanokortinskega-4 receptorja. Namenjeno je le zdravljenju genetsko pogojene debelosti že pri otrocih, starejših od 6 let. Trenutno za setmelanotid potekajo še klinične raziskave z namenom, da bi s tem zdravilom lahko zdravili tudi otroke, mlajše od 2 let (9).

Tirazepatid, ki ga je EMA odobrila za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, je FDA novembra 2023 odobrila tudi za zdravljenje debelosti pri odraslih. Gre za dolgo delujoči inkretinski koagonist, ki deluje kot agonist od glukoze odvisnega inzulintropnega polipeptida (GIP) in GLP-1. Od novih izsledkov se optimistično pričakuje izboljšanje napovedi izida za zdravljenje debelosti tudi pri mladostnikih (10–12).

Zdravilo	Mehanizem delovanja	Odobreno	Opombe
Fentermin	Analog amfetamina, deluje kot zaviralec apetita	FDA: nad 16 let, kratkotrajno do 12 tednov EMA: ni odobreno	Dolgotrajna uporaba je povezana z razvojem tolerance
Orlistat	Ireverzibilni zaviralec lipaz v prebavilih	Mladostniki starejši od 12 let	Odmerjanje enako kot pri odraslih
Liraglutid	Acilirani humani analog glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1) - zmanjšuje apetit in povečuje občutek sitosti	Mladostniki starejši od 12 let	Pogoj: ITM > 30 kg/m ² in telesna masa > kot 60 kg Po 12 tednih vrednotenje učinkovitosti
Semaglutid	Analog glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1) - selektivna vezava in aktivacija GLP-1 receptorjev - zmanjšuje apetit in povečuje občutek sitosti	Starejši od 18 let	EMA: odobren načrt kliničnih raziskav pri otrocih starejših od 6 let
Setmelanotid	Selektivni agonist melanokortinskega-4 (MC4) receptorja	Otroci starejši od 6 let	Le za zdravljenje debelosti pri genetsko potrjenem BBS in pri tistih bialelnim pomanjkanjem POMC

Preglednica 1: Pregled zdravil za zdravljenje debelosti pri otrocih in mladostnikih

Table 1: Review of drugs for the treatment of obesity in children and adolescents

FDA – Food and Drug Administration, EMA – European Medicinal Agency, BBS – Bardet-Biedlov sindrom, POMC – proopiomelanokortin

Mehanizmi delovanja zdravil, njihova učinkovitost in varnost

Fentermin

Fentermin je analog amfetamina in deluje kot zaviralec apetita tako, da zavira ponovni privzem noradrenalina v hipotalamusu, pri čemer stimulira nevrone proopiomelanokortina (POMC) v hipotalamusu in vpliva tudi na ponovni privzem serotonina in dopamina (2).

V ZDA je zdravilo odobreno za zdravljenje mladostnikov, starejših od 16 let, za največ 12 tednov, medtem ko pa zdravila EMA ni odobrila.

Dolgotrajna uporaba je povezana z razvojem tolerance na zdravilo, prav tako se lahko pojavljajo neželeni učinki, kot so razdražljivost, nespečnost, sprememba razpoloženja, suha usta, omotica, tremor, glavobol, povišan srčni utrip in krvni tlak ter prebavne motnje (2,13).

V klinični raziskavi (14) je prišlo do statistično značilnega znižanja telesne mase pri mladostnikih ($n = 24$), starih $16,1 \pm 1,3$ let, in indeksa telesne mase (BMI) $41,2 \pm 6,9$ kg/m², ki so ob spremembi življenjskega sloga prejeli tudi fentermin. Po enem mesecu jemanja se je indeks telesne mase znižal za 1,6 % [95-odstotni interval zaupanja (-2,6 %, -0,6 %); $p=0,001$], po treh za 2,9 % [95-odstotni interval zaupanja (-4,5 %, -1,4 %); $p<0,001$] in po šestih mesecih za 4,1 % [95-odstotni interval zaupanja (-7,1 %, -1,0 %); $p=0,009$]. Primerjalna skupina se je zdravila le z upoštevanjem spremembe življenjskega sloga. Med skupinama niso opazili statistično pomembnih razlik v porastu srčnega utripa in krvnega tlaka (14).

Orlistat

Orlistat deluje kot ireverzibilni zaviralec lipaz v prebavilih. Njegov terapevtski učinek v želodcu in tankem črevesu temelji na nastanku kovalentne vezi z aktivnim serinskim mestom lipaz želodca in trebušne slinavke. Neaktivni encim tako ne hidrolizira trigliceridov v proste maščobne kisline in monogliceride. Tako prepreči njihovo absorpcijo (15). Absorpcija trigliceridov se zmanjša približno za 30 % (16). Običajni odmerki pri otrocih, starejših od 12 let, so enaki kot pri odraslih, in sicer 120 mg 3-krat dnevno ob obrokih hrane (2). Pojav neželenih učinkov je pogost in podoben kot pri odraslih. Najpogosteje se pojavijo na področju prebavil bolečine in neugodje, masten izcedek iz zadnjika, mastno oljasto blato, motena absorpcija lipidotopnih vitaminov in zdravil za zdravljenje epilepsije (7, 15, 16).

Metaanaliza in pregled raziskav podaja ugotovitve, da orlistat pri mladostnikih (12–19 let), ki so debeli ali imajo čezmerno telesno maso učinkovito zmanjšuje obseg pasu in raven inzulina, medtem ko njegov vpliv na zmanjšanje telesne mase, ITM in na lipidni profil statistično ni značilen (17).

Liraglutid

Liraglutid je acilirani humani analog glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1), ki se veže na receptor za GLP-1 in ga aktivira. GLP-1 fiziološko uravnava apetit in vnos hrane. Liraglutid znižuje telesno maso tako, da zmanjšuje apetit in povečuje občutek sitosti. Poleg tega zmanjša izločanje glukagona, upočasni praznjenje želodca in zvišuje raven inzulina po obroku (16,18).

Zdravilo je od aprila 2021 odobreno za zdravljenje debelosti pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki imajo ITM večji od 30 kg/m² po merilih za odrasle in tehtajo več kot 60 kg. Zdravljenje je treba prenehati in ga ponovno oceniti, če se bolniku po 12 tednih jemanja 3,0 mg/dan (ali največjega odmerka, ki ga še prenese) ITM ne zmanjša vsaj za 4 % (18).

Pojav neželenih učinkov je bil redek. Najpogosteje so neželeni učinki blagi do zmerni in se večinoma pojavljajo na področju prebavil kot slabost, bruhanje ali driska. Vnetja trebušne slinavke, ki so se kot neželen učinek pojavljali pri zdravljenju odraslih, pri mladostnikih niso zaznali, razen pri 1 bolniku (16).

Izvedena metaanaliza, ki ima določene omejitve, podaja rezultate, ki nakazujejo, da zdravljenje z liraglutidom pri mladostnikih, starejših od 12 let, ne prinaša statistično značilnega zmanjšanja telesne mase. Poleg tega tudi ni bilo zaznati več neželenih učinkov in hipoglikemij. Učinkovitost zdravljenja so ugotavljali le glede na jemanje zdravila, a brez spremembe življenjskega sloga. Rezultati metaanalize kažejo na večjo učinkovitost zdravila ob sočasnem ustreznem načrtu prehranjevanja in gibanja (19).

Semaglutid

Semaglutid deluje kot agonist receptorja GLP-1 ter se selektivno veže in aktivira receptor GLP-1. Njegovo jemanje je potrebno le enkrat tedensko, in sicer subkutano. Učinki na glukozo in apetit potekajo specifično preko receptorjev GLP-1 v trebušni slinavki in možganih. Semaglutid znižuje glukozo v krvi v odvisnosti od koncentracije glukoze, tako da spodbuja izločanje insulina in zmanjša izločanje glukagona, kadar je koncentracija glukoze v krvi velika. Mehanizem zniževanja glukoze v krvi vključuje tudi manjšo zakasnitev praznjenja želodca v zgodnji fazi po obroku. Semaglutid zmanjšuje telesno maso in maso telesnega maščevja z zmanjšanjem energijskega vnosa kot posledico splošnega zmanjšanja apetita. Poleg tega zmanjša nagnjenost k uživanju zelo mastne hrane (8).

Najpogosteje se kot neželeni učinki pojavljajo glavobol, utrujenost, prebavne motnje, kot so slabost, bruhanje, driska ali zaprtje (8).

EMA je odobrila načrt raziskav za odobritev zdravljenja debelosti pri otrocih, starejših od 6 let, ki se bodo predvidoma zaključile leta 2027 (20).

GLP-1 agonisti (liraglutid, semaglutid) obetajo kot možnost dopolnilnega zdravljenja debelosti pri otrocih in mladostnikih ob ustreznem režimu prehranjevanja in gibanja, ko le sprememba življenjskega sloga ne prinaša zadovoljivih rezultatov. Pomembno je, da se zavedamo mehanizmov delovanja zdravil, režimov odmerjanja in varnosti, pri čemer še nimamo dovolj podatkov o dolgoročni varnosti in učinkovitosti zdravil pri otrocih, prav tako še ne vemo zagotovo, ali GLP-1 agonisti lahko vplivajo na rast in razvoj (21).

Setmelanotid

Setmelanotid je selektivni agonist melanokortinskega-4 (MC4) receptorja. Receptorji MC4 v možganih so vključeni v uravnavanje lakote, sitosti in porabo energije. Pri genetskih oblikah debelosti, povezanih z nezadostnim aktiviranjem receptorja MC4, naj bi setmelanotid znova vzpostavil aktivnost poti receptorja MC4 ter tako z zmanjšanim kaloričnim vnosom in povečano porabo energije zmanjšal lakoto in spodbudil izgubo telesne mase. Setmelanotid, se veže na receptor melanokortin-4, ki se običajno aktivira preko leptina in melanocyte stimulirajočega hormona (MSH) ter spodbuja občutek sitosti po obroku ter ga aktivira. Setmelanotid naj bi z neposredno vezavo na ta receptor zmanjšal čezmerno uživanje hrane in debelost.

Uporablja se za zdravljenje debelosti in kot pomoč pri nadzoru lakote, ki jo povzročajo nekatere genetske bolezni, ki vplivajo na nadzor občutka lakote v možganih. Njegova uporaba je EMA odobrila za odrasle in otroke, stare 6 let in več, z Bardet-Biedlovim sindromom (BBS) in otroke s pomanjkanjem proopiomelanokortina (POMC) ali receptorja za leptin (LEPR), ki je posledica sprememb (mutacij) v obeh kopijah genov, odgovornih za izdelavo POMC ali LEPR (22,23).

Učinkovitost setmelanotida se kaže predvsem v znižanju telesne mase pri bolnikih z BBS (16,24).

Najpogostejši neželeni učinki so hiperpigmentacija, slabost in bruhanje (16).

Zaključek

Pri obravnavi čezmerne prehranjenosti in debelosti otrok in mladostnikov je ključnega pomena individualna obravnava bolnikov z multidisciplinarnim in večstopenjskim pristopom. Načrt zdravljenja mora biti celovit in naravnano dolgoročno. Debelost, ki nastane v otroštvu ali zgodnji mladosti, ima posledice tudi v odraslem obdobju. Klinične raziskave zaenkrat potrjujejo varnost agonstov GLP-1 tudi pri otrocih in mladostnikih, čeprav se redki in zelo redki neželeni učinki odkrijejo šele v času zdravljenja večjega števila bolnikov. Zato je zelo pomembno, da se zavedamo, da smo vsi zdravstveni delavci zavezani k poročanju o zaznanih neželenih učinkih (25), kar je še posebej nujno, ko je v naših rokah varnost zdravljenja pediatričnih bolnikov in zdravila tudi proizvajalci in regulatorni organi intenzivno spremljajo glede varnosti in učinkovitosti. Zdravila bodo v prihodnosti tudi za slovenske otroke in mladostnike eden od pomembnih stebrov obravnave bolezni, a ker je področje dolgoročne varnosti novo odobrenih zdravil še neraziskano, je pomembno, da skrbno sledimo rezultatom kliničnih raziskav in izkušnjam iz ustanov v državah, kjer je zdravljenje debelosti z zdravili že vključeno v smernice. Pomembno je, da se pri vsakem bolniku zdravljenje z zdravili načrtuje individualno, vselej ob nujnem spremljanju tudi ostalih terapevtskih pristopov, saj ravno stopenjski in kombiniran pristop k zdravljenju obeta boljše izide zdravljenja.

Reference

1. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics* [Internet]. 2023;151(2). Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2022-060640>
2. Vibhaa S, Sella AC, Malhotra S. Pharmacotherapy in Pediatric Obesity: Current Evidence and Landscape. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021;28(1):55–63.
3. Jovanović M, Vučićević K. Pediatric pharmacokinetic considerations and implications for drug dosing. *Arh Farm (Belgr)*. 2022;72(3):340–52.
4. De Cock RFW, Piana C, Krekels EHJ, Danhof M, Allegaert K, Knibbe CAJ. The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(SUPPL. 1).
5. Farpour-Lambert NJ, Baker JL, Hassapidou M, Holm JC, Nowicka P, O'Malley G, et al. Childhood Obesity Is a Chronic Disease Demanding Specific Health Care - A Position Statement from the Childhood Obesity Task Force (COTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obes Facts*. 2015;8(5):342–9.
6. Wen X, Zhang B, Wu B, Xiao H, Li Z, Li R, et al. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1).
7. Cignarella A, Busetto L, Vettor R. Pharmacotherapy of obesity: An update. *Pharmacol Res* [Internet]. 2021;169(May):105649. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105649>
8. Centralna baza zdravil. Priloga in povzetek glavnih značilnosti zdravila - semaglutid [Internet]. 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_sl.pdf
9. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency decision P/0348/2022 [Internet]. 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p03482022-ema-decision-10-august-2022-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-setmelanotide-imcivree-emea-002209-pip01-17-m03_en.pdf
10. Kelly AS. Current and future pharmacotherapies for obesity in children and adolescents. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2023;19:534–41. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00858-9>
11. European Medicines Agency (EMA). Priloga I povzetek glavnih značilnosti zdravila Mounjaro [Internet]. 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_sl.pdf
12. Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves New Medication for Chronic Weight Management [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 18]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-medication-chronic-weight-management>
13. Frelut ML. Drug treatment of child and adolescent obesity. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 2023;

14. Ryder JR, Kaizer A, Rudser KD, Gross A, Kelly AS, Fox CK. Effect of Phentermine on Weight Reduction in a Pediatric Weight Management Clinic. *Int J Obes* [Internet]. 2017;41(1):90–3. Available from: [10.1038/ijo.2016.185](https://doi.org/10.1038/ijo.2016.185)
15. Centralna baza zdravil. Priloga I povzetek glavnih značilnosti zdravila Xenical. 2008;1–15. Available from: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/xenical-epar-product-information_sl.pdf
16. Abdelhak M, Mohamed S, Aboukhatwa MM, Saifullah AA, Syahmi MH, Mosaad M, et al. Risk Factors, Clinical Consequences, Prevention, and Treatment of Childhood Obesity. *Children* [Internet]. 2022;9:1–16. Available from: <https://doi.org/10.3390/children9121975>
17. Nikniaz Z, Nikniaz L, Farhangi MA, Mehralizadeh H, Salekzamani S. Effect of Orlistat on anthropometrics and metabolic indices in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):1–12.
18. Centralna baza zdravil (CBZ). Priloga I povzetek glavnih značilnosti zdravila Saxenda. 2019;1–15. Available from: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_sl.pdf
19. Cornejo-Estrada A, Nieto-Rodríguez C, León-Figueroa DA, Moreno-Ramos E, Cabanillas-Ramirez C, Barboza JJ. Efficacy of Liraglutide in Obesity in Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Children*. 2023;10(2).
20. EMA. European Medicines Agency decision P/0461/2021 [Internet]. Vol. EMA/521852. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p04612021-ema-decision-29-october-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-semaglutide-ozempic-emea-001441-pip03-17-m02_en.pdf
21. Alorfi NM, Alshehri FS. Usage of Glucagon-Like Peptide-1 for Obesity in Children; Updated Review of Clinicaltrials.gov. *J Multidiscip Healthc*. 2023;16(July):2179–87.
22. European Medicines Agency (EMA). Imcivree (setmelanotid) Pregled zdravila Imcivree in zakaj je odobreno v EU [Internet]. Vol. 31. 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/overview/imcivree-epar-medicine-overview_sl.pdf
23. European Medicines Agency (EMA). Priloga I povzetek glavnih značilnosti zdravila Imcivree (setmelanotid) [Internet]. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_sl.pdf
24. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno G, Poitou C, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(12):859–68.
25. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-0-nezelenih-ucinkih-zdravil/>

**Obravnavna debelosti pri otrocih in mladostnikih v okviru
programa ZDAJ v Sloveniji**

***Obesity management in children and adolescents in
Programme ZDAJ in Slovenia***

Polonca Truden Dobrin

Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

Izveček

Obravnava oz. zdravljenje prekomerne telesne mase in debelosti pri otrocih in mladostnikih je del sodobnega, celovitega in sistematičnega pristopa k obvladovanju debelosti. Da bi otrokom s prekomerno telesno težo in debelostjo zagotovili dostop do te vrste obravnav, jih je potrebno izvajati na primarni ravni zdravstvenega varstva. Multidisciplinarni tim zagotavlja, da je obravnava kompleksna. Poleg vključevanja celotne družine v družinsko obravnavo lahko le-to dodatno nadgradimo s podporo otroku v šoli in vsej družini v lokalnem okolju.

V Sloveniji je bila tovrstna intervencija v letu 2023 dostopna v centrih za krepitev zdravja (CKZ) v približno dveh tretjinah države (v 24 CKZ, še 18 CKZ se jih je na izvajanje intervencije pripravljalo). Intervencijo je izvajal tim, ki so ga sestavljali pediater, psiholog, dietetik, kineziolog in medicinska sestra, vključeni so bili otroci 3. in 6. razreda osnovne šole (po novem 4. in 6. razreda) glede na postavljene kriterije, ter njihovi starši in sorojenci. Poleg področij prehrane in telesne dejavnosti je bila posebna pozornost namenjena izpostavljenosti zaslonom in trajanju spanja, pri čemer so bili upoštevani vsi vidiki 24-urnega gibalnega vedenja, pa tudi motivacija za spremembe življenjskega sloga. Intervencija je sestavljena iz diagnostike, ki jo opravijo člani tima, opredelitve ciljev intervencije za posameznega otroka, iz skupinskih srečanj, praktičnih delavnic in dodatnih individualnih posvetov.

Tim je bil v stiku s šolo, da bi zagotovili otroku v šolskem okolju dodatno podporo glede prehrane in telesne dejavnosti. Posebna pozornost je bila namenjena življenjskemu slogu v času poletnih počitnic in v šolskem letu po končani intervenciji, zlasti za zagotovitev dostopne telesne dejavnosti.

Timi so imeli zahtevno nalogo in so se soočali z različnimi ovirami: od stigmatizacije otrok z debelostjo v lokalnem okolju, do premajhne motiviranosti staršev, da bi se skupaj z otrokom vključili v intervencijo in zagotovili otroku podporo.

Ključne besede: otroci, debelost, primarno zdravstveno varstvo, multidisciplinarni tim, družinska obravnava

Abstract

Management of overweight and obesity in children and adolescents is a part of the modern comprehensive, systematic approach to tackling obesity. In order to provide children with overweight and obesity with access to healthcare services, the services need to be delivered at the primary healthcare level. A multidisciplinary team ensures that the intervention is comprehensive. Involving the whole family in the family intervention can be further upgraded by additional support in the school and local environment.

In Slovenia in 2023 this kind of intervention was accessible in health promotion centres in approximately two-thirds of the country (in 24 centres, while another 18 were preparing to implement the intervention).

The intervention was carried out by a team, which consisted of a paediatrician, a psychologist, a dietician, a kinesiologist and a nurse, for children in the 3rd and the 6th grade of primary school (from the latter part of 2023 in the 4th and the 6th grade), who fulfilled the criteria for inclusion in the intervention, their parents and siblings. Besides nutrition and physical activity, special attention was given to screen time and sleep duration, considering all aspects of the 24-hour activity cycle as well as motivation for a lifestyle change. The intervention consisted of diagnostics by the members of the team, definition of the goals, for each child, group sessions, practical workshops and additional individual sessions.

The team was also in contact with the school to provide additional support regarding school meals and physical activity. Special attention was given to lifestyle during the summer holidays, as well as in for the school year following the intervention, particularly the provision of accessible physical activity.

The teams had a challenging task and several barriers were identified: from stigma in the local environment to parents who were not motivated enough to participate together with their child and provide support.

Key words: children, obesity, primary care, multidisciplinary team, family intervention

Vzorci hranjenja matere v nosečnosti – programiranje razvoja debelosti pri otroku

Maternal feeding patterns during pregnancy – programming the development of obesity in the child

Erna Štrumbelj,¹ Neža Lipovec,^{1,2} Evgen Benedik^{1,2*}

¹Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

²Oddelek za živilstvo, Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Ljubljana, Slovenija

* evgen.benedik@kclj.si

Izvleček

Debelost je globalni javnozdravstveni problem, povezan s številnimi nenalezljivimi kroničnimi boleznimi, ki negativno vplivajo na kakovost življenja. K razvoju debelosti prispevajo različni dejavniki, med drugim tudi neugodno okolje pred in po rojstvu, ki vodi v celične, presnovne, neuroendokrine in fiziološke spremembe pri plodu. Skupno se ti procesi vključujejo v fetalno ali razvojno programiranje. Namen tega članka je proučiti učinke materine prehrane in stanja prehranjenosti med nosečnostjo na dolgoročne zdravstvene izide pri potomcih, kot so debelost in druge kronične nenalezljive bolezni. Različne raziskave tako na živalih kot na ljudeh kažejo, da obstajajo kritična obdobja rasti in razvoja, v katerih sta prehrana ženske v rodnem obdobju in njena prehranjenost izjemno pomembna dejavnika za dolgoročno zdravje njenih potomcev. Predvsem podhranjenost, čezmerna hranjenost, hiperglikemija in neustrezno razmerje med omega-6 in omega-3 maščobnimi kislinami lahko v času nosečnosti negativno vplivajo na rast in razvoja ploda, ki se kasneje lahko izrazijo kot debelost, kar lahko vodi v nastanek drugih nenalezljivih kroničnih bolezni.

Ključne besede: prehrana, nosečnica, plod, kronične nenalezljive bolezni, prehransko programiranje.

Abstract:

Obesity remains a global public health problem, associated with many non-communicable chronic diseases that negatively affect quality of life. Various factors contribute to the development of obesity, including an unfavourable prenatal and postnatal environment leading to cellular, metabolic, neuroendocrine and physiological changes in the foetus. Collectively, these processes are referred to as foetal or developmental programming. The aim of this article is to discuss the effects of maternal nutrition and nutritional status during pregnancy on long-term health outcomes such as obesity and other non-communicable chronic diseases in the offspring. Various studies in both animals and humans have shown that there are critical periods of growth and development in which a woman's nutrition during the childbearing period and her nutritional status are extremely important factors for the long-term health of her offspring. In particular, malnutrition, over-nutrition, hyperglycaemia and an inadequate ratio of omega-6 to omega-3 fatty acids during pregnancy can adversely affect the growth and development of the foetus, which can later manifest as obesity leading to other non-communicable chronic diseases.

Key words: diet, pregnant woman, foetus, chronic non-communicable diseases, nutritional programming

Uvod

Čeprav se je prevalenca debelosti v nekaterih razvitih državah sveta nekoliko ustalila, debelost ostaja globalni javnozdravstveni problem (1), saj je povezana s srčno-žilnimi boleznimi, sladkorno boleznijo tipa 2, nekaterimi oblikami raka in mišično-kostnimi boleznimi (2). Zato debelost negativno vpliva na kakovost življenja in delovno storilnost (1). Svetovna zdravstvena organizacija (SZO, WHO) debelost opredeljuje kot nenormalno ali čezmerno kopičenje maščobnega tkiva, ki lahko ogroža zdravje (2). Čezmerno hranjenost (stanje pred nastopom dejanske debelosti) lahko med drugim klasificiramo s pomočjo indeksa telesne mase (ITM) (odrasli $> 25 \text{ kg/m}^2$, starejši odrasli $> 27 \text{ kg/m}^2$). Pri otrocih za opredelitev čezmerne hranjenosti uporabljamo standardne odklone (z-vrednosti) od mediane otroških rastnih standardov (3). Čeprav ITM ne poda podatka o dejanski maščobni masi posameznika, gre za enostaven način presejanja debelosti in praktičen za uporabo v epidemioloških študijah (4). O debelosti pri odraslih govorimo, ko je $\text{ITM} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. O čezmerni telesni masi oz. debelosti pri otrocih govorimo, če je telesna masa otroka glede na telesno dolžino/višino večja od mediane otroških rastnih standardov, povečane za 2 oz. 3 standardne odklone (z-vrednost > 2 oz. > 3) za otroke, mlajše od 5 let, oz. večja od mediane otroških rastnih standardov, povečanih za en oz. dva standardna odklona (z-vrednost > 1 oz. 2), za otroke v starosti 5–19 let (3). Ocenjuje se, da je bilo v letu 2016 čezmerno hranjenih ali debelih kar 340 milijonov mladostnikov in otrok, starejših od 5 let, v 2020 pa je bilo čezmerno hranjenih ali debelih kar 39 milijonov otrok, mlajših od 5 let (2). Otroška debelost je še posebej zaskrbljujoča, saj negativno vpliva na skoraj vse organske sisteme, vodi v pomanjkanje železa in vitamina D ter poveča tveganje za srčno-žilne bolezni (5), debelost in invalidnost v odrasli dobi (2).

Čeprav je debelost v osnovi posledica čezmernega vnosa energije, ki se skladišči v obliki maščobnih zalog, do pojava debelosti vodi preplet različnih dejavnikov. Eden od razlogov za vedno večjo prevalenco debelosti je zagotovo urbanizacija in tehnološki napredek ter s tem povezan vedno bolj nezdrav življenjski slog, ki vključuje sedeči način življenja ter enostaven dostop do energijsko bogate in hranilno revne hrane (6). K razvoju debelosti prispevajo tudi genetski dejavniki, endokrine bolezni, socialno-ekonomski status in drugo (5). Barkerjeva hipoteza »Razvojni izvor zdravja in bolezni« (angl. Developmental Origins of the Health and Disease, DOHaD) pravi, da okoljski dejavniki že zelo zgodaj v življenju narekujejo dolgoročni razvoj nenalezljivih kroničnih bolezni pri posamezniku (6). Predpostavlja se, da okoljski dejavniki, ki vključujejo materino prehrano med nosečnostjo, vodijo do epigenetskih sprememb deoksiribonukleinske kisline (DNK) ter sprememb v fenotipu (7). Molekularne, celične, presnovne, nevroendokrine in fiziološke spremembe, ki se zgodijo v prenatalnem obdobju in zgodnjem otroštvu, imenujemo tudi razvojno ali fetalno programiranje (8). Namen tega članka je proučiti učinke materine prehrane in stanja prehranjenosti med nosečnostjo na dolgoročne zdravstvene izide, kot so debelost in druge kronične nenalezljive bolezni pri potomcih. Danes razvojno programiranje podpirajo številne raziskave na živalih in ljudeh, ki skušajo pojasniti epidemijo debelosti, saj je obdobje od spočetja do 2. leta starosti otroka, ki ga poimenujemo tudi *prvih 1.000 dni življenja*, izjemno pomembno in hkrati občutljivo obdobje rasti in razvoja pri ljudeh (6).

Podhranjenost

Predvsem v državah tretjega sveta je podhranjenost še vedno izjemno prisotna. Nizek ITM pri nosečnicah je povezan z zapleti v nosečnosti, tudi z nizko porodno maso dojenčka (9). Da podhranjenost pri nosečnicah vodi v razvoj debelosti pri njihovih potomcih, je pokazala že t. i. nizozemska zima lakote (od oktobra 1944 do maja 1945), do katere je prišlo, ker je nacistični režim prepovedal trgovanje z živili. Predpostavlja se, da so takratne nosečnice uživale zgolj 800 kcal/dan, zaradi česar so bile tako one kot njihov plod izpostavljene hudemu pomanjkanju energije in hranil. Izkazalo se je, da je prevalenca debelosti pri moških potomcih pri starosti 19 let, ki so bili lakoti izpostavljeni v prvih dveh trimesečjih, dvakrat večja kot pri kontrolni skupini in večja kot pri tistih, ki so bili lakoti izpostavljeni v tretjem trimesečju in v prvih mesecih življenja. Slednji so imeli pri starosti 50 let večjo verjetnost za moteno toleranco za glukozo, kar kaže, da je razvoj različnih patologij odvisen tudi od časa (10). Različni avtorji ugotavljajo, da je nizka porodna masa povezana z večjim tveganjem za razvoj debelosti kasneje v življenju (11, 12), kar potrjujejo tudi raziskave na živalih (13, 14). Omenjajo se različni mehanizmi, ki vodijo v debelost potomcev. Materin premajhen vnos hranil med nosečnostjo lahko vodi v leptinsko rezistenco pri potomcih in s tem porušeno uravnavanje vnosa hrane ter hiperfagijo (13). Polega tega lahko pride do zmanjšane mase celic beta trebušne slinavke in njihove disfunkcije, kar lahko povzroči moteno toleranco za glukozo v odrasli dobi (10).

Čezmerna hranjenost in hiperglikemija

Različne raziskave so pokazale, da z razvojem debelosti kasneje v življenju ni povezana zgolj nizka porodna masa, temveč tudi višja porodna masa. Povezava med porodno maso in višjim ITM kasneje v življenju oblikuje črko J ali U (11, 12). Višja porodna masa dojenčka je lahko posledica materina čezmerne hranjenosti (9). Le ta je tudi pri nosečnicah povezana z razvojem kronične hiperglikemije in s tem nosečniške sladkorne bolezni oz. gestacijskega diabetesa mellitusa (GDM), katerega posledica je lahko makrosomija ploda. Ker je plod preko posteljice izpostavljen hiperglikemiji, začne proizvajati večje količine inzulina ter inzulinu podobnega rastnega faktorja 1, kar vodi v intenzivnejšo rast ploda (15). Makrosomija je neodvisen dejavnik tveganja za mladostniško debelost (16). GDM se sicer lahko razvije tudi zaradi čezmernega pridobivanja telesne mase v nosečnosti, prisotnosti sladkorne bolezni v družini, zahodnjaškega načina prehranjevanja idr. (15). Študija »Hiperglikemija in neželeni izidi nosečnosti« (*angl.* The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome, HAPO) je pokazala, da je povezava med materino koncentracijo glukoze v krvi in makrosomijo pri dojenčkih linearna, kar velja tudi pri koncentracijah glukoze, kadar je pod trenutno veljavno diagnostično mejo GDM (17).

Že Pettitt in sod. so ugotovili, da je materina hiperglikemija dejavnik tveganja za razvoj otroške debelosti (18) kljub normalni porodni masi, kar so potrdili tudi Hillier in sod. (19). Tudi Clausen in sod. zaključujejo, da izpostavljenost hiperglikemiji v prenatalnem obdobju v kombinaciji z genetskimi in drugimi dejavniki pomeni tveganje za čezmerno hranjenost in presnovni sindrom pri odraslih potomcih, katerih matere so imele sladkorno bolezen tipa 1 ali s prehrano zdravljeno GDM (20). Mehanizmi za razvoj debelosti zaradi znotrajmaterične izpostavljenosti hiperglikemiji pa še niso popolnoma znani. Kaže pa se, da pri plodu pride do epigenetskih sprememb, predvsem do sprememb v metilaciji DNK, kar vodi v spremenjeno izražanje genov, vpletenih v različne presnovne poti, ki so povezane z razvojem debelosti (21). Po drugi strani materina debelost v nosečnosti, neodvisno od koncentracije glukoze v krvi, vodi v večjo maščobno maso dojenčkov in hiperinzulinemijo (20). Slednje so ugotovili že Catalano in sod., ki zaključujejo, da debelost matere v nosečnosti vodi v inzulinsko rezistenco pri plodu, kar predstavlja tveganje za razvoj debelosti kasneje v življenju (23). Manjša študija Mingrone in sod. je pokazala, da se lahko potomci mater z debelostjo sicer rodijo z normalno porodno maso, a so kasneje v življenju vseeno čezmerno hranjeni, imajo prisotno inzulinsko rezistenco in hiperinzulinemijo (24). Z višjim ITM pri potomcih je povezana tudi večje pridobivanje

telesne mase matere med nosečnostjo, kar je ugotovila kohortna raziskava Ameriškega kardiološkega združenja (25). Eden od glavnih razlogov za materino debelost in čezmerno pridobivanje telesne mase med nosečnostjo je zahodnjaški način prehranjevanja, ki vključuje energijsko bogata živila, živila z večjo vsebnostjo sladkorja in maščob (8). Raziskave na živalih kažejo, da so potomci debelih mater, ki so med nosečnostjo uživale t. i. visoko palatabilno prehrano (prehrano z večjim deležem enostavnih sladkorjev in maščob) podvrženi debelosti, srčno-žilnim in presnovnim motnjami (26). Izkaže se tudi, da prehrana, bogata z maščobami, neodvisno od materine debelosti, vpliva na izražanje genov in vodi v razvoj debelosti (27). Prenatalna izpostavljenost t. i. debelilnemu okolju je na primer povezana s hiperinzulinemijo in hiperleptinemijo (28) ter večjim izločanjem hipotalamičnih oreksgenih neuropeptidov, kar lahko vodi v hiperfagijo in večjo telesno maso (29).

Omega-3 / omega-6 maščobne kisline

Maščobne kisline, ki jih uživa nosečnica ali doječa mater, prehajajo do ploda skozi posteljico (30) oz. do otroka preko materinega mleka (31). Današnja prehrana je vse bolj bogata z omega-6 maščobnimi kislinami, kar vodi v večjo izpostavljenost ploda tem maščobnim kislinam (30) in v njihovo koncentracijo tudi v materinem mleku (31). Za človeka je sicer linolna maščobna kislina (LK), ki spada v skupino omega-6 maščobnih kislin, bistvenega pomena. Prav tako je bistvena tudi alfa-linolenska maščobna kislina (ALK), ki spada v skupino omega-3 maščobnih kislin. S procesiranimi živili, v katere se dodaja predvsem sojino in sončnično olje, in s krmo živine in rib, ki temelji na soji in koruzi, je prišlo med drugim do porušanja razmerja med omega-6 in omega-3 maščobnimi kislinami v naši prehrani, kajti soja, koruza in sončnična semena so sicer dober vir omega-6 maščobnih kislin, ampak slab vir omega-3 maščobnih kislin. Priporočeno razmerje med omega-6 in omega-3 maščobnimi kislinami je od 1:1 do 2:1, medtem ko lahko s tipično zahodno prehrano dosežemo razmerje, ki je $> 10 : 1$ (31). LK in ALK se preko encimov desaturaz in elongaz pretvorita v dolgoverižne večkrat nenasičene maščobne kisline. LK se pretvori v arahidonsko maščobno kislino (AK), ALK pa v eikozapentaenojsko maščobno kislino (EPK), ta pa nadalje v dokozaheksaenojsko maščobno kislino (DHK). Ker se za pretvorbe uporabljajo isti encimi, prav razmerje med LK in ALK določa količino končnega produkta (30, 31). Poleg tega je pretvorba ALK v EPK in DHK tudi le nekoliko odstotna. Ta odstotek pa se pri prehrani, bogati z omega-6 maščobnimi kislinami, samo še zmanjša (31). Nosečnicam in doječim mamam se zato svetuje, da uživajo vsaj 2 porčiji rib na teden, od tega vsaj 1 porčijo malih mastnih morskih rib, ali pa uživajo prehranska dopolnila z EPK in DHK (32). Tako EPK in DHK kot tudi AA so za razvijajoči se plod pomembne, saj so vpletene v razvoj centralnega živčnega sistema in očesne mrežnice. EPK in DHK igrata tudi pomembno vlogo pri vzdrževanju membranske funkcije celic (30). Poleg tega se iz EPK tvorijo bioaktivne signalne molekule, eikozanoidi, in sicer prostaglandini, tromboksani in levkotrieni, ki v splošnem delujejo protivnetno, medtem ko pa se iz AA tvorijo eikozanoidi, ki v splošnem delujejo provnetno (31).

Raziskave kažejo, da nosečnice in doječe matere z vnosom maščobnih kislin že vplivajo na razvoj debelosti tako pri svojih potomcih kot tudi transgeneracijsko (33). Različne prospektivne študije so pokazale, da prenatalna izpostavljenost neugodnemu razmerju med omega-6 in omega-3 maščobnimi kislinami vodi v nizko porodno maso novorojenčkov (34, 35, 36). Ta pa je, kot je že bilo omenjeno, povezana z razvojem debelosti kasneje v življenju (11-14). Poleg tega se zdi, da je izpostavljenost visoki koncentraciji omega-6 maščobnih kislin tako pred in tudi po rojstvu preko materinega mleka povezana z razvojem debelosti kasneje v življenju (33). Študije na živalih so pokazale, da so imeli potomci samic, ki so bile hranjene s pretežno omega-6 maščobnimi kislinami, v odraslosti višjo maščobno in telesno maso (37) ter je tovrstni način prehranjevanja privedel do postopnega povečanja maščobne mase še v vsaki naslednji generaciji (38). Massiera in sod. predvidevajo, da so v transgeneracijski prenos debelosti

vpletene epigenetske spremembe (38). Raziskava Donahue in sod. je pokazala, da je prenatalna izpostavljenost višjim koncentracijam EPK in DHK povezana z nižjo stopnjo otroške debelosti pri otrocih, starih 3 leta, manjšo verjetnostjo debelosti in nižjo koncentracijo leptina (39). V skladu s tem je bila izpostavljenost visokemu razmerju med omega-6 in omega-3 maščobnimi kislinami pred rojstvom povezana z višjo stopnjo otroške debelosti pri otrocih, starih 3 leta. Po drugi strani Hauner in sod. te povezave niso potrdili in zaključujejo, da so na tem področju potrebne dodatne raziskave (40).

Zaključek

Raziskave na živalih in ljudeh kažejo, da materina prehranjenost in prehrana pomembno prispevata h globalni epidemiji debelosti. Zanimivo je, da imajo tako potomci mater, ki so bile med nosečnostjo podhranjene, kot tudi potomci mater, ki so bile med nosečnostjo čezmerno hranjene, večje tveganje za razvoj debelosti kasneje v življenju. K večjemu tveganju za razvoj debelosti so podvrženi tudi posamezniki, ki so bili pred rojstvom izpostavljeni hiperglikemiji, in posamezniki, čigar matere so med nosečnostjo uživale prehrano, bogato z maščobami ter prehrano z neugodnim razmerjem med omega-6 in omega-3 maščobnimi kislinami. Na področju fetalnega oz. razvojnega programiranja so zanesljivo potrebne dodatne raziskave, ki bi preučevale mehanizme vpliva materine prehrane na razvoj ploda in na kasnejši razvoj debelosti, kot tudi prospektivne opazovalne študije, ki bi omogočile boljši vpogled v to povezavo. Ker se zdi, da lahko že v kritičnem obdobju rasti in razvoja pozitivno vplivamo na dolgoročno zdravje posameznika in s tem ustvarjamo bolj zdravo družbo, ki manj bremeni javnozdravstveni sistem, je treba ženskam v rodni dobi na jasen in razumljiv način zagotoviti znanstveno podprte informacije o ustreznem in predvsem uravnoveženem načinu prehranjevanja in zdravem življenjskem slogu, vse to pa že v času načrtovanja nosečnosti, med nosečnostjo in dojenjem.

Reference

1. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10
2. WHO. Obesity and overweight. 2021. Dostopno na spletu: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Rotovnik Kozjek N, Tonin G, Puzigača L, Veninšek G, Pirkmajer S, Košir Božič T, et al. Terminologija klinične prehrane: Motnje prehranjenosti in s prehranjenostjo povezana stanja. *Zdrav Vestn*. 2023;92(9–10):356–70
4. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(1):69-84
5. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet*. 2010;375(9727):1737-1748
6. Seneviratne, S. N., & Rajindrajith, S. (2022). Fetal programming of obesity and type 2 diabetes. *World journal of diabetes*, 13(7), 482–497
7. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol*. 2007;19(1):1-19
8. Harmancıoğlu B, Kabaran S. Maternal high fat diets: impacts on offspring obesity and epigenetic hypothalamic programming. *Front Genet*. 2023;14:1158089
9. WHO. Nutrition. Nutrition of women in the preconception period, during pregnancy and the breastfeeding period. 2011. EB120/11. Dostopno na spletu: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB130/B130_11-en.pdf
10. Parlee SD, MacDougald OA. Maternal nutrition and risk of obesity in offspring: the Trojan horse of developmental plasticity. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(3):495-506
11. Murtaugh MA, Jacobs DR Jr, Moran A, Steinberger J, Sinaiko AR. Relation of birth weight to fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. *Diabetes Care*. 2003;26(1):187-192

12. Tian JY, Cheng Q, Song XM, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes, abdominal obesity and hypertension among Chinese adults. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(4):601-607
13. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;279(1):E83-E87
14. Ford SP, Hess BW, Schwobe MM, et al. Maternal undernutrition during early to mid-gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in male offspring. *J Anim Sci.* 2007;85(5):1285-1294
15. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342
16. Wang Y, Gao E, Wu J, et al. Fetal macrosomia and adolescence obesity: results from a longitudinal cohort study. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(8):923-928
17. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002
18. Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH, Aleck KA, Baird HR. Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight. *Diabetes Care.* 1987;10(1):76-80
19. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2287-2292
20. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2464-2470
21. Burlina S, Dalfrà MG, Lapolla A. Short- and long-term consequences for offspring exposed to maternal diabetes: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(4):687-694
22. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG.* 2010;117(5):575-584
23. Catalano, P. M., Presley, L., Minium, J., & Hauguel-de Mouzon, S. (2009). Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes care*, 32(6), 1076–1080
24. Mingrone G, Manco M, Mora ME, et al. Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1872-1876
25. Mamun AA, O'Callaghan M, Callaway L, Williams G, Najman J, Lawlor DA. Associations of gestational weight gain with offspring body mass index and blood pressure at 21 years of age: evidence from a birth cohort study. *Circulation.* 2009;119(13):1720-1727
26. Samuelsson AM, Matthews PA, Argenton M, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension.* 2008;51(2):383-392
27. Keleher MR, Zaidi R, Shah S, et al. Maternal high-fat diet associated with altered gene expression, DNA methylation, and obesity risk in mouse offspring. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192606
28. Howie GJ, Sloboda DM, Kamal T, Vickers MH. Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. *J Physiol.* 2009;587(Pt 4):905-915
29. Chang GQ, Gaysinskaya V, Karatayev O, Leibowitz SF. Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity. *J Neurosci.* 2008;28(46):12107-12119
30. Shrestha N, Sleep SL, Cuffe JSM, et al. Role of omega-6 and omega-3 fatty acids in fetal programming. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2020;47(5):907-915
31. Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance - A review. *Life Sci.* 2018;203:255-267

32. NIJZ. Svetovni teden dojenja 2021: Zaščita dojenja – skupna odgovornost. 2021. Dostopno na spletu: <https://nijz.si/zivljenjski-slog/prehrana/svetovni-teden-dojenja-2021-zascita-dojenja-skupna-odgovornost/>
33. Muhlhausler BS, Ailhaud GP. Omega-6 polyunsaturated fatty acids and the early origins of obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(1):56-61
34. Mani I, Dwarkanath P, Thomas T, Thomas A, Kurpad AV. Maternal fat and fatty acid intake and birth outcomes in a South Indian population. *Int J Epidemiol.* 2016;45(2):523-531
35. van Eijsden M, Hornstra G, van der Wal MF, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):887-895
36. Meher A, Randhir K, Mehendale S, Wagh G, Joshi S. Maternal fatty acids and their association with birth outcome: a prospective study. *PLoS ONE.* 2016;11(1):e0147359
37. Massiera F, Saint-Marc P, Seydoux J, et al. Arachidonic acid and prostacyclin signaling promote adipose tissue development: a human health concern?. *J Lipid Res.* 2003;44(2):271-279
38. Massiera, F., Barbry, P., Guesnet, P., Joly, A., Luquet, S., Moreilhon-Brest, C., Mohsen-Kanson, T., Amri, E. Z., & Ailhaud, G. (2010). A Western-like fat diet is sufficient to induce a gradual enhancement in fat mass over generations. *Journal of lipid research*, 51(8), 2352–2361
39. Donahue SM, Rifas-Shiman SL, Gold DR, Jouni ZE, Gillman MW, Oken E. Prenatal fatty acid status and child adiposity at age 3 y: results from a US pregnancy cohort. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(4):780-788
40. Hauner H, Much D, Vollhardt C, et al. Effect of reducing the n-6:n-3 long-chain PUFA ratio during pregnancy and lactation on infant adipose tissue growth within the first year of life: an open-label randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):383-394

Gibanje je urejevalec presnove

Physical activity is a metabolic regulator

Nada Rotovnik Kozjek^{1,2}, Gašper Tonin^{1,3}, Milena Blaž Kovač^{1,4}

¹ Medicinska fakulteta, Univerza Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

² Oddelek za klinično prehrano, Onkološki Inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Filozofska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

⁴ Zdravstveni dom Ljubljana-Šiška, Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Znanstveni in klinični dokazi jasno kažejo, da je redna telesna vadba močan urejevalec presnove in zato močna zaščita pred presnovnimi boleznimi, ki niso prirojene. Zato redna telesna vadba znatno zmanjša tveganje za kronične presnovne bolezni, vključno z debelostjo, s sladkorno boleznijo tipa 2 in z nealkoholno maščobno boleznijo jeter. Presnovni učinki telesne dejavnosti so rezultat vadbenih prilagoditev v različnih tkivih in vodijo v izboljšanje delovanja teh organov in telesne presnove. Vadbene prilagoditve se razvijejo s kombinacijo akutnega odziva telesa na vadbo in regeneracijskih procesov ter so tako rezultat številnih kroničnih presnovnih prilagoditev. V prispevku je prikazan pregled teh presnovnih prilagoditev, ki jih povzroča vadba v različnih tkivih, in integracija komunikacije med tkivi pri vadbi z različnimi signalnimi molekulami, hormoni in citokini, ki jih skupaj imenujemo »ekserkini« ali »dejavniki«. Veliko presnovnih koristi vadbe za zdravje je v največji meri odvisnih od prilagoditev skeletnih mišic; kljub temu pa obstaja veliko dokazov o presnovnih koristih vadbe tudi zaradi njenega vpliva na jetra, maščobno tkivo, srce, žilje in trebušno slinavko. Znanstveni in klinični podatki kažejo, da je ključni pomen telesne predvsem v tem, ker močno izboljša presnovno funkcijo v več organih oz. na ravni celotnega telesa. Zdi se, da tudi pri otrocih veljajo te povezave, a je presnovna korist pri njih večja pri višji intenzivnosti vadbe kot pri odraslih. Razumevanje presnovnega vpliva telesne dejavnosti na zdravje otrok je izrednega pomena, saj je slednja fiziološko osnovani preventivni ukrep in obenem tudi osnovni zdravstveni ukrep za celostno obravnavo debelosti pri otrocih in mladostnikih. Otrokom in mladostnikom naj bi čim prej privzgojili zdrav in prijeten odnos do gibanja, pri čemer igra otrokovo okolje pomembno vlogo. Gibalne dejavnosti se naj pričnejo zgodaj, v krogu družine, vrtcih, šolah in lokalni skupnosti. Ko pa otrok že zboli z debelostjo, mu je treba gibanje ponuditi kot del zdravljenja, najbolje v sklopu dejavnosti primarnih zdravstvenih centrov v okolju, kjer živi.

Ključne besede: telesna dejavnost, modulacija presnove, otroci in mladostniki, vadbokini.

Abstract

Regular physical activity is one of the key regulators of metabolism and provides a protection against non-congenital metabolic diseases ~~which are not congenital~~. As a result, regular exercise significantly reduces the risk of chronic metabolic diseases, including obesity, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. Metabolic effects of physical activity are the result of training adaptations in various tissues and lead to an improvement in the functioning of these organs and the body's metabolism. Metabolic adaptations of exercise are developed through a combination of the body's acute response to exercise and regeneration processes, and are thus the result of many chronic metabolic adaptations. The paper presents an overview of these exercise-induced metabolic adaptations in different tissues and the integration of communication between tissues during exercise with different signalling molecules, hormones and cytokines, collectively called "exerkines". Many of the metabolic health benefits of exercise are largely dependent on skeletal muscle adaptations; however, there is also considerable evidence of the metabolic benefits of exercise ~~also~~ through its effects on the liver, adipose tissue, heart, blood vessels, and pancreas. Scientific and clinical data show that the key importance of physical activity lies primarily in the fact that it greatly improves the metabolic function in several organs or at the level of the whole body. It seems that the above-mentioned connections also hold in children, but the metabolic benefit in them is greater with a higher intensity of exercise than in adults. Understanding the metabolic impact of physical activity on children's health is extremely important, as the latter represents a physiologically based preventive measure and, at the same time, a basic health measure for the holistic treatment of obesity in children and adolescents. Children and adolescents should be taught a healthy and pleasant attitude towards exercise as soon as possible, with the child's environment playing an important role. Movement activities start early in the family circle, kindergartens, schools and the local community. But when a child is already suffering from obesity, it is necessary to offer them exercise as part of therapy, preferably as part of the activities of primary health centres, in the environment where they live.

Key words: physical activity, metabolic regulation, children and adolescent, exerkines

Avtorji izjavljajo, da nasprotje interesov ne obstaja.

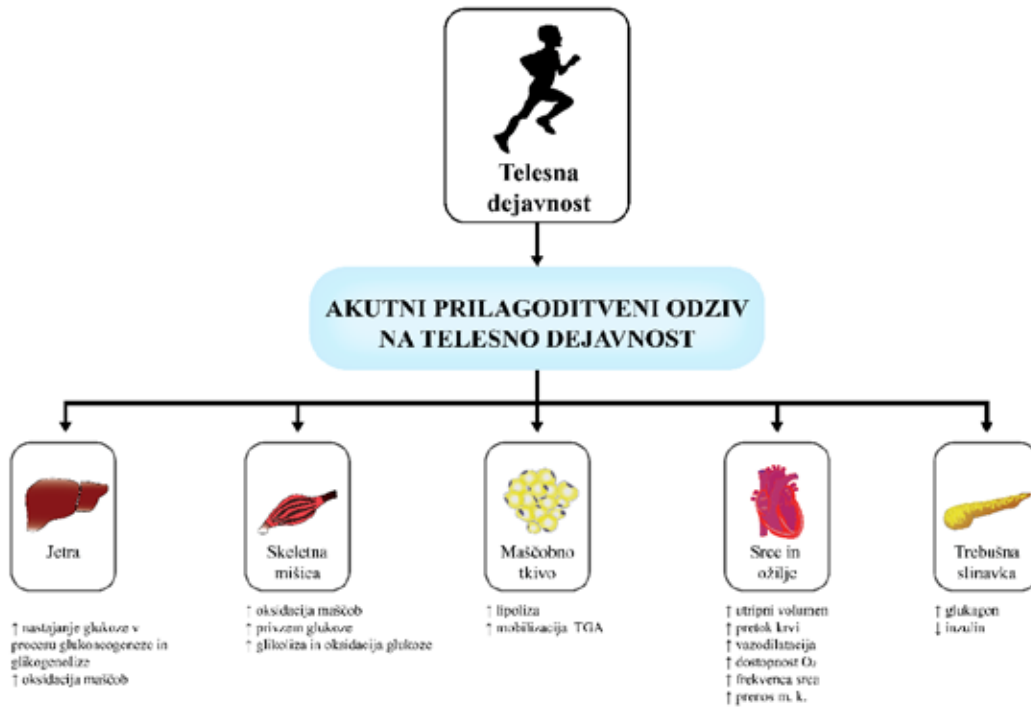
Uvod

Redna telesna dejavnost predstavlja enega izmed ključnih urejevalcev presnove in zaščito pred presnovnimi boleznimi, ki niso prirojene (1). Med najbolj pomembnimi zdravstvenimi učinki telesne vadbe je pri vseh populacijskih skupinah preprečevanje debelosti in drugih bolezenskih stanj, ki so povezana z debelostjo. Ker je otroška debelost resen zdravstveni problem, je njena celostna obravnava, ki vključuje tudi individualizirano telesno vadbo, pri otrocih in mladostnikih danes prednostni zdravstveni pristop (2, 3). To bolezensko stanje predstavlja zelo kompleksen problem, saj ne vpliva samo na telesno, ampak tudi na duševno zdravje in socialno umestitev otrok in mladostnikov. Z dojemanjem telesne samopodobe se tako oblikuje pristop k obravnavi debelosti, to pa vpliva tudi na njihov odnos in vedenje do obvladovanja drugih zdravstvenih problemov kasneje v življenju. Omenjeno je dodatni razlog za vključitev dejavnikov življenjskega sloga v prvo linijo zdravljenja. Ker so otroci in mladostniki z debelostjo še dodatno stigmatizirani zaradi različnih gibalnih primanjkljajev (manjša zmogljivost, okretnost in spretnost), je pri zdravljenju debelosti kot terapijska možnost poleg prehranskih in vedenjskih ukrepov izjemno pomembna tudi pravilna vključitev telesne dejavnosti.

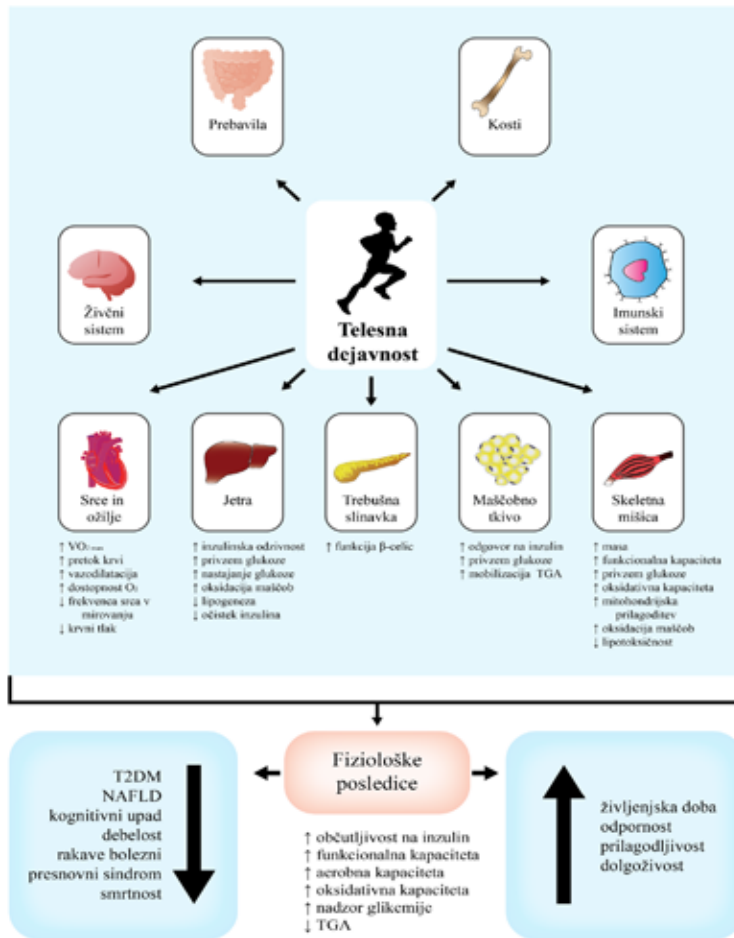
Presnovni učinki telesne dejavnosti

Telesna dejavnost presnovno učinkuje z prilagoditvami na vadbo in posledičnim izboljšanjem funkcije različnih tkiv, kar izboljša tudi celokupno telesno presnovno funkcijo. Vadbene prilagoditve so posledica zelo zapletenega prepleta akutnega odziva na vadbo, regeneracijskih ukrepov po vadbi in številnih kroničnih presnovnih prilagoditev. Presnovni stres, ki ga povzroča telesna vadba, ob ustrezni prehranski podpori omogoča presnovne prilagoditve. Osnovan je na integraciji komunikacije med tkivi z različnimi signalnimi molekulami, hormoni in citokini – vse našete skupaj imenujemo tudi »ekserkini« (angl. exercines) ali vadbokini. Na Sliki 1 je prikazan akutni odziv na telesni napor, na sliki 2 pa so povzete fiziološke in presnovne prilagoditve na telesno vadbo. Prilagoditve na redno telesno vadbo znatno zmanjšajo tveganje za kronične presnovne bolezni, vključno s sladkorno boleznijo tipa 2 in nealkoholno maščobno boleznijo jeter (4, 5). Veliko presnovnih koristi vadbe za zdravje je odvisnih od prilagoditev skeletnih mišic, a obenem obstaja veliko dokazov, da so presnovne koristi vadbe tudi posledica presnovnih prilagoditev v jetrih, maščobnem tkivu, srčnožilnem sistemu in trebušni slinavki. Zato danes velja, da telesna vadba zmanjšuje tveganje za presnovne bolezni z aktiviranjem presnovnih sprememb tako v mišičnem tkivu kot tudi v nemišičnoskeletnih tkivih. Ta zapleten presnovni vpliv telesne dejavnosti potrjujejo znanstveni in klinični dokazi, ki jasno kažejo, da je vadba močan urejevalec presnove in zato močna zaščita pred presnovnimi boleznimi. Verjetno je tako izredno pomembna tudi, ker močno izboljša presnovno funkcijo v več organih oz. na ravni celotnega telesa (1). Zdi se, da tudi pri otrocih veljajo te povezave, a je presnovna korist pri njih večja z višjo intenzivnostjo vadbe kot pri odraslih (6).

Slika 1: Akutni odziv na vadbo.



Slika 2: Prikaz fizioloških in presnovnih prilagoditev na telesno dejavnost (povzeto po 1).



Ključni dejavniki telesne dejavnosti, ki vplivajo na zdravje. Ali jih razumemo in upoštevamo?

Za presnovne učinke telesne dejavnosti je najpomembnejše, da je posameznik gibalno dejaven (7). Zato velja, da nedejavnost predstavlja tako pomemben dejavnik tveganja za zdravje, da ga primerjajo s kajenjem. Ključni dejavniki, ki uravnavajo vpliv telesne dejavnosti na zdravje, so količina, pogostost in intenzivnost telesne dejavnosti v posameznikovem življenju (nedejavnost, obseg in intenzivnost telesne vadbe) ter njeni učinki na telo (kardiorespiratorna zmogljivost, količina puste mase) (8). Na doseganje ugodnih učinkov za zdravje pa vplivajo tudi dejavniki, ki omogočajo prilagoditev na različne presnovne strese vadbe, med njimi posebej izstopata prehrana in spanje (9, 10).

Za klinično prakso je zelo pomembno spoznanje, da že majhno povečanje telesne dejavnosti in kardiorespiratorne zmogljivosti vodi do izboljšanja presnovnega zdravja (11, 12). Dodatno so pri odraslih ugotavljali, da bolj kot debelost na srčnožilno ogroženost in smrtnost vpliva kardiorespiratorna zmogljivost, ker je vodilo do t. i. hipoteze »fit and fat« (»zmogljiv in debel«) (13). To nakazuje, da naj bi bila prednostni način zdravljenja debelosti usmerjen v povečevanje telesne zmogljivosti in presnovne učinkovitosti s telesno dejavnostjo in ne le v zmanjševanje telesne mase z zmanjševanjem energijskih vnosov. Več o

patofizioloških mehanizmi vloga nedejavnosti pri kroničnih boleznih si lahko preberete v preglednem članku Botha in sodelavcev (14). Prav tako se je treba zavedati, da je za prilagoditev na presnovni stres pri telesni dejavnosti potreben ustrezen prehranski vnos, skladen s strokovnimi priporočili klinične športne prehrane – sicer je lahko ta prilagoditev pomanjkljiva, kar zmanjšuje njene pozitivne presnovne učinke na zdravje. Za odraščajoče otroke, ki se redno ukvarjajo s športom – kar naj bi bil tudi cilj gibalne preventive in terapije debelosti – obstaja pri prenizkih energijskih vnosih dodatna nevarnost za razvoj relativnega energijskega pomanjkanja v športu (*angl.* relative energy deficiency in sport, REDs) (15). Zato pri odraščajočih otrocih za preventivo in zdravljenje vseh oblik debelosti uporabljamo predvsem individualno in družinsko naravnano vedenjski pristop na področju gibalnih dejavnosti, prehrane in spanja (16). Ob tem je zanimivo, da raziskave nakazujejo zelo nizko stopnjo telesne dejavnosti pri mladostnikih in otrocih z debelostjo (17–19). To pomeni, da je glede na izjemno ugodne presnovne učinke gibalnega terapevtskega pristopa za zdravljenje debelosti ta vrste terapije verjetno zelo zapostavljena. Ta terapevtski pristop naj bi imel dodatno vrednost pri mladostnikih, ki so v obdobju pospešene rasti in dozorevanja, ko so energijske potrebe relativno višje in ob zadostni količini ter intenzivnosti telesne dejavnosti strožji nadzor nad prehranskimi vnosi ni tako nujen. Prav tako se v obdobju mladostništva pomembno izoblikuje posameznikov odnos do dejavnikov življenjskega sloga in s tem tudi odnos do reševanja zdravstvenih težav kasneje v življenju (20).

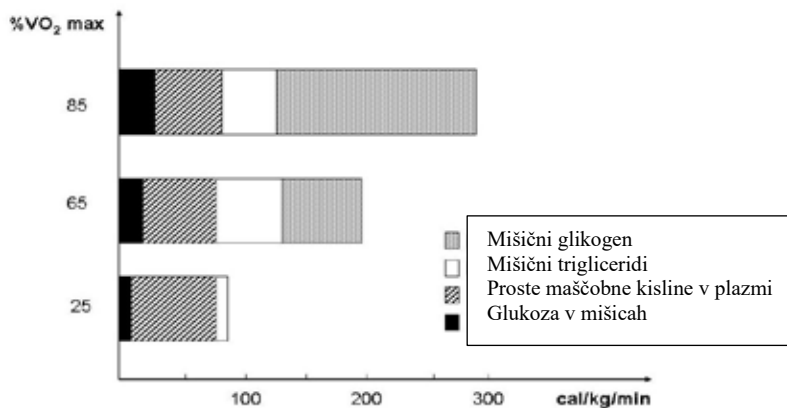
Povezovalni pogled na vpliv telesne dejavnosti na presnovno zdravje

Akutni (Slika 1) in kronični (Slika 2) učinki telesne dejavnosti imajo močan vpliv na periferne organe, ki sodelujejo pri uravnavanju občutljivosti na presnovne hormone, predvsem inzulin, in na presnovno zdravje, kar je povezano s sistemski učinki na zdravje posameznika.

Raziskovalni podatki zadnjih let odstirajo pogled na več sto novih molekul, predvsem beljakovin, ki jih kot odziv na telesno dejavnost izločajo periferni organi. Skeletne mišice izločajo veliko družino molekul, ki jih imenujemo miokini, iz srčne mišice se izločajo kardiokini, iz maščevja adipokini in iz jeter hepatokini (21–23). Ti vadbokini sodelujejo v t. i. pogovoru med organi in usmerjajo pretok presnovnih substratov, ki so ključni za presnovne prilagoditve na vadbo. Tako so vpleteni tudi v uravnavanje energijske homeostaze in vplivajo na inzulinsko občutljivost (24). Številne funkcije teh signalnih molekul so še neznane, raziskovanje njihovih učinkov pa predstavlja novo raziskovalno področje presnove.

Akutni presnovni učinki vadbe so namenjeni zagotavljanju presnovnih substratov za energijsko podporo telesnemu naporu in se pri otrocih nekoliko razlikujejo od tistih pri odraslih (25–27). Znanstveni podatki o mobilizaciji presnovnih substratov kažejo na to, da so procesi energijske preskrbe za telesni napor odvisni predvsem od intenzivnosti in trajanja napora (slika 3) (26). Pri višji stopnji napora je energijska homeostaza odvisna predvsem od mobilizacije glukoze iz zalog v delujoči mišici (glikogen) in maščobnih kislin znotraj mišic, pri nižji stopnji napora pa se uporabljajo maščobne kisline iz plazme, ki se mobilizirajo iz maščobnega tkiva, pospešena je tudi sinteza glukoze v jetrih. Otroci naj bi imeli zaradi fizioloških in hormonskih značilnosti bolj prilagodljive mehanizme za pridobivanje energije prek oksidativne presnove, kar pomeni, da je relativni delež pridobivanja energije iz maščob pri vztrajnostnem naporu pri otrocih višji kot pri odraslih. Stopnja pridobivanja energije prek glikolize je odvisna od starosti in se med puberteto približuje značilnostim energijske presnove pri odraslih (27). Raziskave kažejo, da imajo otroci nižjo oksidacijo endogenih zalog glukoze in višjo oksidacijo eksogenih ogljikovih hidratov, ki jih uživajo emd naporom (28). To nakazuje tudi na večjo potrebo po prilagajanju vnosa ogljikovih hidratov otrok in mladostnikov glede na starost, trajanja in intenzivnosti telesne vadbe.

Slika 3: Uporaba energijskih substratov pri različni stopnji napora pri odraslih (povzeto po 26).



Ker akutni odziv na telesno vadbo predstavlja fiziološki odziv na stres, je izhodišče za razumevanje kroničnih učinkov telesne vadbe poznavanje fizioloških mehanizmov, ki omogočajo prilagoditve na stresno presnovo in izboljšanje številnih telesnih sposobnosti. Odziv telesa na povečane energijske in hranilne potrebe tako uravnava energijsko homeostazo in vodi do telesnih presnovnih učinkov, obenem pa povzroča sistemske učinke na zdravje. Osrednji organi, ki so vključeni v uravnavanje energijske presnove za vzdrževanje evglukemije in substratov za telesno vadbo, so tako skeletne mišice, ki predstavljajo 40–50 % skupne telesne mase, jetra in maščevje. Kot »glavne igralce« v energijski presnovi so jih žargonsko poimenovali tudi »dinamični trio«.

Glavne posledice kroničnih učinkov telesne vadbe predstavljajo izboljšanje maksimalne porabe kisika (VO₂max), znižanje krvnega tlaka in frekvence pulza, izboljšanje mikrocirkulacije (povečanje kapilarne mreže, izboljšanje dilatatornega odziva ožilja), bolj učinkovito delovanje β-celic trebušne slinavke in povečanje privzema glukoze v mišice (z vplivom inzulina ali brez njega). Izboljša se zmogljivost maščevja za mobilizacijo maščobnih kislin in poveča glukoneogeneza v jetrih, hkrati se zmanjša tudi *de novo* lipogeneza v jetrnih celicah. Zaradi zvišanja zmogljivosti mitohondrijev za oksidacijo maščobnih kislin in njihovega pospešenega nastajanja v mišicah in jetrih se poveča sistemska kapaciteta za oksidacijo maščobnih kislin. Rezultat teh presnovnih prilagoditev je zmanjšanje zalog visceralnega in ektopičnega maščevja ter preprečevanje razvoja adipozopatij. Te strukturne, funkcionalne in presnovne prilagoditve izboljšajo aerobno presnovo, sistemsko občutljivost na inzulin, uravnavanje presnove glukoze, oksidativno kapaciteto in zmanjšajo hipetrigliceridemijo ter kronično vnetje. Neposredne posledice za zdravje se tako kažejo kot zmanjšanje tveganja za razvoj inzulinske rezistence, sladkorne bolezni tipa 2, nalaganja mačob v jetra, srčno-žilnih bolezni, presnovnega sindroma in seveda debelosti.

V nadaljevanju so opisane nekatere presnovne prilagoditve mišic, jeter in maščevja na akutno in kronično vadbeno obremenitev.

Skeletne mišice

Skeletne mišice predstavljajo največje presnovno tkivo in so ključni organ za uravnavanje presnove glukoze (29,30). Med telesnim naporom se pri mišični kontrakciji ne glede na stopnjo napora hkrati aktivirajo mehanizmi oksidativne in neoksidativne porabe glukoze kot vira energije. Poleg tega se poveča tudi njen privzem iz krvi prek mehanizmov, ki so odvisni in neodvisni od inzulina. Sposobnost za boljši privzem glukoze v mišično tkivo traja dlje od samega trajanja telesnega napora in predstavlja zelo učinkovit mehanizem za zmanjšanje inzulinske rezistence (31). Z redno vadbo se izboljša izraba in recikliranje glikogena v mišičnih celicah, kar dodatno vodi do izboljšanja mišične energijske zmogljivosti. Prek teh mehanizmov se optimizira delovanje inzulina in oksidacija glukoze tudi v postprandialnem obdobju, ko posameznik telesno ne vadi. Ker bi povišana utilizacija glukoze v mišici ob in po telesnem naporu lahko vodila do hipoglikemije, se prek signalnih homeostatskih mehanizmov in delovanja vadbokinov hkrati zvišata tudi sinteza in sproščanje glukoze iz jeter v kri. Na ta način se prek akutnih in kroničnih vadbenih prilagoditev presnovne potrebe mišic usklajujejo s presnovnimi prilagoditvami v jetih.

K temu največ prispevajo signalne molekule, miokini, ki dodatno vplivajo na uravnavanje presnove glukoze v jetih. Z redno vadbo se prek prilagoditvenih mehanizmov (predvsem sinteze encimskih sistemov), zviša oksidativna kapaciteta mišičnih celic in mitohondrijska biogeneza. Izboljšajo se tudi nadzorni mehanizmi, ki skrbijo za kakovost mitohondrijev (32). Vztrajnostna vadba poleg izboljšane sproščanja maščobnih kislin iz maščevja vpliva tudi na njihovo porabo v mišičnih celicah. Med telesno vadbo se optimizira tudi obrat trigliceridov v mišicah in presnova vmesnih produktov maščobne presnove, kot so diacilgliceroli in ceramidi (33).

Prek opisanih mehanizmov sekretorni odziv mišic na telesno dejavnost s sproščanjem miokinov, zunajceličnih veziklov in različnih presnovkov posreduje učinke telesne vadbe na različne telesne sisteme in omogoča razvoj za zdravje ugodnih presnovnih prilagoditev (34). Te molekule lahko delujejo endokrino, parakrino ali avtokrino. Med najbolj znane in proučevane miokine spada interlevkin 6 (IL-6), poznamo pa še številne druge, katerih učinki se še proučujejo ali so še neznani: iz možganov izhajajoči nevrotropni dejavnik (angl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), beljakovine, ki pripadajo skupini natriuretičnih peptidov (npr. angl. *B-type natriuretic peptide*, BNP), musklin, IL-15, apelin, fibroblastni rastni dejavnik 21 (angl. *fibroblast growth factor 21*, FGF-21), dekorin, mionektin in irizin (35). Med najbolj raziskanimi je nedvomno IL-6, katerega raven v krvi naraste kot odziv na telesni napor. Nanj vplivajo dejavniki, kot so: mehanična obremenitev pri naporu, količina glikogena v delujoči mišici, vnos glukoze med telesno vadbo in/ali raven glukoze v krvi (36). Zdi se, da ima pomembno vlogo v homeoretskih procesih energijskega uravnavanja pri naporu in deluje kot neke vrste energijski senzor. Prav tako so ugotovili, da IL-6, ki se sprošča pri naporu in izboljša občutljivost mišic na inzulin, spodbuja mobilizacijo znotrajmišičnih trigliceridov, oksidacijo maščobnih kislin in translokacijo receptorjev GLUT-4 iz citosola v membrano mišic (37,38).

Jetra

Pri kratkotrajnem in visokointenzivnem naporu je energijska preskrba mišic odvisna predvsem od znotrajmišičnih zalog glukoze in maščobnih substratov. Pri dalj časa trajajočem naporu pa postanejo mišice odvisne od preskrbe z energijskimi substrati, ki prihajajo od drugod (39). Potrebe po preskrbi delujočih mišic morajo biti usklajene z jetrno produkcijo glukoze, da se prepreči hipoglikemija. Zato se pri telesnem naporu poveša pretok glukoze med jetri in splanhičnim sistemom, kar se lahko meri z metabolomskimi raziskavami. Najprej se v jetrih tvori glukoza iz jetrnega glikogena, čemur sledi produkcija glukoze z glukoneogenezo, zaradi česar se v jetrih poveča privzem glukoneogenetskih prekursorjev (laktat, piruvat, glicerol) (40). Proces glukoneogeneze je v veliki meri nadzorovan z razmerjem med glukagonom in inzulinom; med naporom se zaradi sproščanja glukagona zniža občutljivost jeter na inzulin, kar prispeva tudi k znižanju lipogeneze v jetrih in poveča stopnjo oksidacije maščob v jetrih (41). Jetra so pri telesnem naporu udeležena tudi pri drugih presnovnih procesih, kot je odstranjevanje odvečnih presnovkov in pufranje stranskih produktov oksidacije maščob (39). V jetrih prav tako nastajajo ketoni, ki predstavljajo rezervno gorivo v postprandialnem obdobju. Jetra tako z mišicami sodelujejo pri vzdrževanju presnovnega ravnovesja predvsem prek prilagoditvenih odzivov v presnovi maščob in glukoze. Poleg miokinov so v modulacijo presnove vključeni tudi hepatokini, predvsem FGF 21, ki se sprošča ob in po naporu (tudi iz jeter), folastin in angiopoetinu podoben dejavnik (angl. *angiopoietin-like 4*, ANGPTL4). V sodelovanju z miokini so udeleženi pri uravnavanju pretoka trigliceridov ter imajo vpliv na učinkovitost tvorbe skeletne mišične mase in vadbe moči.

Maščevje

Stopnja oksidacije maščobnih substratov je zvišana med in po dalj časa trajajoči telesni dejavnosti. Energijske potrebe v mišicah in jetrih so v veliki meri uravnane z mobilizacijo in oksidacijo maščobnih kislin maščevja, kar omogoča tudi preprečevanje hipoglikemije (1). Povišana oksidacija maščobnih kislin v jetrih omogoča tudi pokritje energijskih potreb za delovanje encimov, ki omogočajo glukoneogenezo v jetrih. Maščevje predstavlja največjo energijsko rezervo v telesu, v kateri se shranjujejo in nato iz nje mobilizirajo maščobne kisline. Slednje se dogaja pod nadzorom več hormonov, med tistimi, ki imajo največji vpliv, so: inzulin (lipogeni in antilipolitični dejavnik), kateholamini (lipolitični dejavnik), atrijski natriuretični peptid (ANP; lipolitični dejavnik). Ker je med naporom povečano sproščanje kateholaminov in ANP ter obenem znižan vpliv inzulina, je zaradi kombinacije teh vplivov pospešena lipoliza. Mobilizacija maščobnih kislin iz maščevja je pospešena že pri telesni dejavnosti nizke intenzivnosti (42). S telesno vadbo se prav tako poveča občutljivost adrenergičnih receptorjev v maščevju in tvorba ter funkcija mitohondrijev. Pri naporu se poveča tudi aktivnost lipoproteinske lipaze v mišicah, ki traja 12–14 in prispeva predvsem k vstopanju maščobnih substratov v mišice, kar ob redni vadbi zmanjša vstopanje prehranskih maščob v maščevje (43). Tako se količina maščevja v telesu ob redni telesni vadbi lahko zniža tudi ob nespremenjeni celokupni telesni masi (44). Na ta način se ob redni telesni vadbi zmanjšuje inzulinska rezistenca, kar vodi v zdravstveno bolj ugoden presnovni profil. Pri mobilizaciji maščobnih kislin iz maščevja neposredno sodelujejo različni miokini, kot so IL-6, FGF 26 in irizin (24). Pri telesni dejavnosti prav tako pride do spremenjenega izločanja in razmerja med leptinom in adiponektinom. Njuni učinki so povezani z občutljivostjo na inzulin, a je njuna vloga v povezavi s presnovnimi učinki telesne vadbe še dokaj neraziskana (45).

Poleg omenjenih organov se v presnovno mrežo ugodnega vpliva telesne vadbe na presnovo prek vadbokinov močno vpleta tudi trebušna slinavka. Telesna vadba namreč poveča občutljivost β -celic, ki izločajo inzulin, obenem pa se poveča tudi periferna občutljivost za inzulin (31, 46). Na ta način se z redno vadbo zmanjša možnost za razvoj in poveča obvladovanje inzulinske rezistence kot posledice debelosti.

Kako naj otroci vadijo ?

Telesno dejavnost v obliki vadbe prilagodimo starosti otroka. V zgodnjem otroškem obdobju razvijamo gibalne sposobnosti z raznolikimi vajami, da otroci v njih uživajo (47). Pri adolescentih s prekomerno telesno maso je vadba prilagojena v težavnosti glede na telesno maso in gibalno sposobnost posameznika. Poudarek naj bo na koordinaciji, vajah za moč in igrah z žogo, in sicer z namenom, da pri odraščajočih razvijamo gibalne sposobnosti, zmanjšamo maščobno maso in povečujemo pusto telesno maso (48). Cilj vadbe naj bo, da se otroke navduši za vadbo in da se telesna dejavnost utrdi kot vrednota in način življenja. Telesna dejavnost, ki se je otroci in mladostniki radi udeležujejo, zapolni njihov prosti čas, povezuje vrstnike in je obenem učinkovit način uravnavanja razpoloženja in stisk mladostnikov – te so namreč pogosto eden od vzrokov za debelost v mladostniškem obdobju.

Zaključek

Redna vadba otrok in mladostnikov predstavlja najbolj fiziološko zaščito pred razvojem debelosti in hkrati ponuja številne terapevtske možnosti, kadar jo pravilno vključimo v celostno obravnavo otrok z debelostjo. Akutni presnovni odzivi na napor in kronične prilagoditve nanj prek številnih fizioloških mehanizmov omogočajo celostno zaščito pred negativnimi zdravstvenimi posledicami debelosti. Gibalne dejavnosti naj se pričnejo zgodaj, v krogu družine, vrtcih, šolah in lokalni skupnosti. Ko pa otrok že zboli za debelostjo, mu je treba gibanje ponuditi kot del zdravljenja, najbolje v sklopu dejavnosti primarnih zdravstvenih centrov v okolju, kjer živi.

Literatura

1. Thyfault JP, Bergouignan A. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. *Diabetologia*. 2020 Aug;63(8):1464–74.
2. Maffei C, Olivieri F, Valerio G, Verduci E, Licenziati MR, Calcaterra V, et al. The treatment of obesity in children and adolescents: consensus position statement of the Italian society of pediatric endocrinology and diabetology, Italian Society of Pediatrics and Italian Society of Pediatric Surgery. *Ital J Pediatr*. 2023 Jun 8;49(1):69.
3. Wong G, Srivastava G. Obesity Management in Children and Adolescents. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2023 Jun;52(2):443–55.
4. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the Immune System: Regulation, Integration, and Adaptation. *Physiological Reviews*. 2000 Jul 1;80(3):1055–81.
5. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Med Sci Sports*. 2015 Dec;25(S3):1–72.
6. Sénéchal M, Hebert JJ, Fairchild TJ, Møller NC, Klakk H, Wedderkopp N. Vigorous physical activity is important in maintaining a favourable health trajectory in active children: the CHAMPS Study-DK. *Sci Rep*. 2021 Sep 28;11(1):19211.
7. Baddeley B, Sornalingam S, Cooper M. Sitting is the new smoking: where do we stand? *Br J Gen Pract*. 2016 May;66(646):258–258.

8. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest EL, et al. Exercise Capacity and Body Composition as Predictors of Mortality Among Men With Diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jan 1;27(1):83–8.
9. Beck KL, Von Hurst PR, O'Brien WJ, Badenhorst CE. Micronutrients and athletic performance: A review. *Food and Chemical Toxicology*. 2021 Dec;158:112618.
10. Dolezal BA, Neufeld EV, Boland DM, Martin JL, Cooper CB. Interrelationship between Sleep and Exercise: A Systematic Review. *Advances in Preventive Medicine*. 2017;2017:1–14.
11. Bouchard C, Blair SN, Katzmarzyk PT. Less Sitting, More Physical Activity, or Higher Fitness? *Mayo Clinic Proceedings*. 2015 Nov;90(11):1533–40.
12. Myers J, Kokkinos P, Arena R, LaMonte MJ. The impact of moving more, physical activity, and cardiorespiratory fitness: Why we should strive to measure and improve fitness. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2021 Jan;64:77–82.
13. Ortega FB, Ruiz JR, Labayen I, Lavie CJ, Blair SN. The Fat but Fit paradox: what we know and don't know about it. *Br J Sports Med*. 2018 Feb;52(3):151–3.
14. Booth FW, Roberts CK, Thyfault JP, Ruegsegger GN, Toedebusch RG. Role of Inactivity in Chronic Diseases: Evolutionary Insight and Pathophysiological Mechanisms. *Physiological Reviews*. 2017 Oct 1;97(4):1351–402.
15. Peklaj E, Reščič N, Koroušič Seljak B, Rotovnik Kozjek N. New Epidemic of Malnutrition in Young Slovenian Athletes. *Slovenian Journal of Public Health*. 2023 Sep 1;62(3):121–8.
16. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022 May;10(5):351–65.
17. Kawalec A, Mozrzyk R, Domżol A, Zachurzok A, Szczepańska M, Noczyńska A, et al. Physical Activity and Its Potential Determinants in Obese Children and Adolescents under Specialist Outpatient Care—A Pilot Cross-Sectional Study. *Healthcare*. 2024 Jan 19;12(2):260.
18. McManus AM, Mellecker RR. Physical activity and obese children. *Journal of Sport and Health Science*. 2012 Dec;1(3):141–8.
19. Elmesmari R, Martin A, Reilly JJ, Paton JY. Comparison of accelerometer measured levels of physical activity and sedentary time between obese and non-obese children and adolescents: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2018 Dec;18(1):106.
20. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017 Mar 1;102(3):709–57.
21. Deshmukh AS, Cox J, Jensen LJ, Meissner F, Mann M. Secretome Analysis of Lipid-Induced Insulin Resistance in Skeletal Muscle Cells by a Combined Experimental and Bioinformatics Workflow. *J Proteome Res*. 2015 Nov 6;14(11):4885–95.

22. Crowe S, Wu LE, Economou C, Turpin SM, Matzaris M, Hoehn KL, et al. Pigment Epithelium-Derived Factor Contributes to Insulin Resistance in Obesity. *Cell Metabolism*. 2009 Jul;10(1):40–7.
23. Meex RC, Hoy AJ, Morris A, Brown RD, Lo JCY, Burke M, et al. Fetuin B Is a Secreted Hepatocyte Factor Linking Steatosis to Impaired Glucose Metabolism. *Cell Metabolism*. 2015 Dec;22(6):1078–89.
24. Laurens C, Bergouignan A, Moro C. Exercise-Released Myokines in the Control of Energy Metabolism. *Front Physiol*. 2020 Feb 13;11:91.
25. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Rosenblatt J, Wolfe RR. Substrate metabolism during different exercise intensities in endurance-trained women. *Journal of Applied Physiology*. 2000 May 1;88(5):1707–14.
26. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1993 Sep 1;265(3):E380–91.
27. Boisseau N, Delamarche P. Metabolic and Hormonal Responses to Exercise in Children and Adolescents: *Sports Medicine*. 2000;30(6):405–22.
28. Montfort-Steiger V, Williams CA. Carbohydrate intake considerations for young athletes. *J Sports Sci Med*. 2007 Sep 1;6(3):343–52.
29. Egan B, Sharples AP. Molecular responses to acute exercise and their relevance for adaptations in skeletal muscle to exercise training. *Physiological Reviews*. 2023 Jul 1;103(3):2057–170.
30. Egan B, Zierath JR. Exercise Metabolism and the Molecular Regulation of Skeletal Muscle Adaptation. *Cell Metabolism*. 2013 Feb;17(2):162–84.
31. Thyfault JP. Setting the stage: possible mechanisms by which acute contraction restores insulin sensitivity in muscle. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2008 Apr;294(4):R1103–10.
32. Parousis A, Carter HN, Tran C, Erlich AT, Mesbah Moosavi ZS, Pauly M, et al. Contractile activity attenuates autophagy suppression and reverses mitochondrial defects in skeletal muscle cells. *Autophagy*. 2018 Nov 2;14(11):1886–97.
33. Badin PM, Langin D, Moro C. Dynamics of skeletal muscle lipid pools. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2013 Dec;24(12):607–15.
34. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Aug;8(8):457–65.
35. Piccirillo R. Exercise-Induced Myokines With Therapeutic Potential for Muscle Wasting. *Front Physiol*. 2019 Mar 29;10:287.
36. Febbraio MA, Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Nielsen HB, Krstrup P, et al. Glucose Ingestion Attenuates Interleukin-6 Release from Contracting Skeletal Muscle in Humans. *The Journal of Physiology*. 2003 Jun;549(2):607–12.

37. Wolsk E, Mygind H, Grøndahl TS, Pedersen BK, Van Hall G. IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2010 Nov;299(5):E832–40.
38. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, et al. Interleukin-6 Increases Insulin-Stimulated Glucose Disposal in Humans and Glucose Uptake and Fatty Acid Oxidation In Vitro via AMP-Activated Protein Kinase. *Diabetes*. 2006 Oct 1;55(10):2688–97.
39. Trefts E, Williams AS, Wasserman DH. Exercise and the Regulation of Hepatic Metabolism. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Elsevier; 2015 [cited 2024 Feb 15]. p. 203–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877117315001428>
40. Hu C, Hoene M, Plomgaard P, Hansen JS, Zhao X, Li J, et al. Muscle-Liver Substrate Fluxes in Exercising Humans and Potential Effects on Hepatic Metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Apr 1;105(4):1196–209.
41. Thyfault JP, Rector RS. Exercise Combats Hepatic Steatosis: Potential Mechanisms and Clinical Implications. *Diabetes*. 2020 Apr 1;69(4):517–24.
42. Moro C, Pillard F, De Glisezinski I, Crampes F, Thalamas C, Harant I, et al. Sex Differences in Lipolysis-Regulating Mechanisms in Overweight Subjects: Effect of Exercise Intensity. *Obesity*. 2007 Sep;15(9):2245–55.
43. Lithell H, Schele R, Vessby B, Jacobs I. Lipoproteins, lipoprotein lipase, and glycogen after prolonged physical activity. *Journal of Applied Physiology*. 1984 Sep 1;57(3):698–702.
44. Wilmore JH, Després JP, Stanforth PR, Mandel S, Rice T, Gagnon J, et al. Alterations in body weight and composition consequent to 20 wk of endurance training: the HERITAGE Family Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999 Sep;70(3):346–52.
45. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise regulation of adipose tissue. *Adipocyte*. 2016 Apr 2;5(2):153–62.
46. Curran M, Drayson MT, Andrews RC, Zoppi C, Barlow JP, Solomon TPJ, et al. The benefits of physical exercise for the health of the pancreatic β -cell: a review of the evidence. *Experimental Physiology*. 2020 Apr;105(4):579–89.
47. Dolenc P. Telesna samopodoba in gibalna/športna aktivnost mladostnikov. Koper: Univerzitetna založba Annales; 2015.
48. Škof B, Bačanac L. Šport po meri otrok in mladostnikov: pedagoški, didaktični, psiho-socialni, biološki in zdravstveni vidiki športne vadbe mladih. 2. dopolnjena izd. Bratina N, editor. Ljubljana: Fakulteta za šport, Inštitut za kineziologijo; 2016.
46. Dolenc P. Telesna samopodoba in gibalna/športna aktivnost mladostnikov. Koper: Univerzitetna založba Annales; 2015
47. Škof B. Mladim več športa. V B. Škof (ur), Šport po meri otrok in mladostnikov: pedagoško-psihološki in biološki vidiki kondicijske vadbe mladih. Ljubljana: Fakulteta za šport, Inštitut za kineziologijo ; 2007 a. Str 28-37.

PRAVNI POGLED NA (OBVEZNO) CEPLJENJE V SLOVENIJI

**PROGRAM CEPLJENJA OTROK IN
PRECEPLJENOST V SLOVENIJI**
***CHILDHOOD IMMUNISATION AND VACCINATION IN
SLOVENIA***

Zoran Simonović, dr. med., spec. javnega zdravja ¹

Nadja Šinkovec Zorko, dr. med., spec. javnega zdravja ²

¹ NIJZ, OE Maribor, Enota za nalezljive bolezni

² NIJZ, Center za nalezljive bolezni

Povzetek

Cepljenje ščiti ljudi pred hudimi in življenjsko nevarnimi nalezljivimi boleznimi. V Sloveniji je vzpostavljen nacionalni program cepljenja, ki ga vsako leto natančno opredeli Program cepljenja in zaščite z zdravili za tekoče leto. V njem so opredeljena obvezna in priporočena (neobvezna) cepljenja ter tudi cepljenja zaradi zdravstvenih in epidemioloških indikacij. V pandemiji covid-19 je precepljenost upadla pri večini otroških cepljenj. Izjema je cepljenje s prvim odmerkom cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam, ki v zadnjih letih presega 95 %. Izrazito se je v tem obdobju znižala precepljenost deklet proti HPV, ki je v šolskem letu 2022/23 padla celo pod 40 %.

Ključne besede

Cepljenje, otroci, novosti, precepljenost, Slovenija

Abstract

Vaccination protects people from serious and life-threatening infectious diseases. In Slovenia, we have a national immunisation programme, which is precisely defined each year by the Programme of Immunisation and Drug Protection for the current year. It defines mandatory and recommended (optional) vaccinations, as well as vaccinations due to medical and epidemiological indications. During the covid-19 pandemic, vaccination coverage declined for most childhood vaccinations, except for vaccination with the first dose of measles, mumps and rubella vaccine, which has exceeded 95% in recent years. During this period, a significant decline was detected for the vaccination against HPV for girls, which even dropped even below 40% in the school year 2022/23.

Key words

Immunisation, children, novelties, vaccination coverage, Slovenia

UVOD

Cepljenje štiti ljudi pred hudimi in življenjsko nevarnimi nalezljivimi boleznimi, kot so davica, tetanus, oslovski kašelj, otroška paraliza, okužbe s hemofilusom influence tipa b, ošpice, mumps, rdečke, gripa, meningokokna bolezen, invazivna pnevmokokna okužba in druge. V preteklosti je veliko ljudi umrlo zaradi bolezni, ki jih je danes mogoče preprečiti s cepljenjem. Mnogi so po preboleli okužbi imeli trajne posledice. Namen cepljenja je zaščita dovzetnih oseb in pri določenih boleznih tudi populacije. Poleg izjemne koristi za posameznika je pomembno poudariti tudi javnozdravstveni vidik in koristi cepljenja za skupnost. Nekatere nalezljive bolezni se danes prav zaradi uvedbe cepljenja skoraj ne pojavljajo več, povsem izkoreninjene pa so črne koze. Ocenjuje se, da s sistematičnim izvajanjem cepljenja na svetu preprečimo med 4 in 5 milijonov smrti letno (1,2). Pri nekaterih boleznih s sistematičnim cepljenjem zadostnega deleža oseb dosežemo t.i. »kolektivno zaščito«. S kolektivno zaščito zavarujemo pred okužbo tudi tiste posameznike, ki zaradi različnih zdravstvenih razlogov ne smejo biti cepljeni ali pa se jim imunost po cepljenju ni razvila (3,4).

V Sloveniji je vzpostavljen nacionalni program cepljenja, ki ga vsako leto natančno opredeli Program cepljenja in zaščite z zdravili za tekoče leto (5), ki ga sprejme Ministrstvo za zdravje na predlog Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ). Program opredeljuje cepljenja po posameznih skupinah prebivalstva, opredeljuje pa tudi izvajalce cepljenja in financiranje cepljenj. Ob cepljenjih, ki so vključena v obvezno zdravstveno zavarovanje in so za zavarovane osebe brezplačna, se nekatera cepljenja izvajajo tudi kot samoplačniška in niso vključena v letni program cepljenja (5).

Pomemben kazalec uspešnosti izvajanja programa cepljenja je precepljenost prebivalcev, ki predstavlja delež oseb, cepljenih proti določeni nalezljivi bolezni v ciljni populaciji, pri kateri se določeno cepljenje izvaja kot obvezno ali priporočeno (neobvezno) (6).

METODE

V prispevku povzemamo program cepljenja otrok in mladostnikov v Sloveniji v skladu s Programom cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2023, s poudarkom na novostih. Predstavljamo tudi zadnje javno dostopne podatke, ki so objavljeni na spletni strani (NIJZ), o doseženi precepljenosti z nekaterimi cepivi, ki so vključena v program cepljenja predšolskih in šolskih otrok.

REZULTATI

Cepljenje predšolskih in šolskih otrok v Sloveniji

Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2023 natančno opredeljuje cepljenja predšolskih otrok, cepljenja šolskih otrok in mladine, cepljenje zaposlenih, ostalih prebivalcev ter potnikov v mednarodnem prometu (7). Objavljen je tudi trenutno veljavni koledar cepljenja predšolskih in šolskih otrok (Slika 1).

Slika 1: Koledar cepljenja predšolskih in šolskih otrok (7).

KOLEDAR REDNIH CEPLJENI PREDŠOLSKIH IN ŠOLSKIH OTROK V LETU 2023:

STAROST/ ŠOLSKO OBDOBJE	NALEZLJIVE BOLEZNI, PROTI KATERIM CEPIMO
Prvo in drugo leto starosti	
trije meseci	davica (D), tetanus (T), oslovski kašelj (P), hemofilus influence tip b (Hib), otroška paraliza (IPV), hepatitis B (HBV) (1. odmerek DTPHiBPV-HBV), pnevmokokne okužbe (1. odmerek PCV)
pet mesecev	davica (D), tetanus (T), oslovski kašelj (P), hemofilus influence tip b (Hib), otroška paraliza (IPV), hepatitis B (HBV) (2. odmerek DTPHiBPV-HBV, pnevmokokne okužbe (2. odmerek PCV)
11 do 18 mesecev	ošpice, mumps, rdečke (1. odmerek OMR) davica (D), tetanus (T), oslovski kašelj (P), hemofilus influence tip b (Hib), otroška paraliza (IPV), hepatitis B (HBV) (3. odmerek DTPHiBPV-HBV) pnevmokokne okužbe (3. odmerek PCV)
eno leto	klopni meningoencefalitis (3 odmerki cepiva KME)
6 do 23 mesecev	gripa (1 ali 2 odmerka v sezoni)
Pred vstopom v šolo	
pet do šest let	ošpice (O), mumps (M), rdečke (R) (2. odmerek OMR) in hepatitis B (1. in 2. odmerek HBV)*
Šolsko obdobje	
2. razred OŠ	davica (D), tetanus (T), oslovski kašelj (P) (5. odmerek – revakcinacija DTP)
6. razred OŠ	okužbe s HPV (1. in 2. odmerek HPV cepiva)
ob sistematskem pregledu v srednji šoli	davica (D), tetanus (T), oslovski kašelj (P) (6. odmerek – revakcinacija DTP) okužbe s HPV (3 odmerki HPV cepiva)

* 3. odmerek HBV – v 2. razredu v šol. letu 2024/25

Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2023 za predšolske in šolske otroke obsega obvezna cepljenja (cepljenja proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, okužbam s hemofilusom influence tipa b, otroški paralizi, hepatitisu, ošpicam, mumpsu in rdečkam) ter neobvezna cepljenja, ki pa se tudi financirajo iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja (cepljenja proti pnevmokoknim okužbam, klopnemu meningoencefalitisu, gripi, okužbam s humanimi papiloma virusi – HPV). Za določene novorojenčke in otroke je obvezno tudi cepljenje proti tuberkulozi. Samoplačniška cepljenja (cepljenje proti rotavirusnim okužbam, noricam, meningokoknim okužbam ter cepljenja za potnike – cepljenje proti rumeni mrzlici, hepatitisu A, trebušnemu tifusu, steklini) niso zajeta v koledarju cepljenja predšolskih in šolskih otrok, so pa vključena v Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2023, ki so objavljena na spletnih straneh Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) (8). Ob določenih epidemioloških ali zdravstvenih indikacijah nekatera, sicer samoplačniška cepljenja, pripadajo osebam v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja. Cepljenje v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja lahko opravijo tudi t.i. »zamudniki«, to so osebe, ki so bile upravičene do cepljenja v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja, pa tega v predvidenem starostnem obdobju niso opravile.

Za otroke v obdobju do dopolnjenega prvega leta starosti je predvideno obvezno cepljenje s 6-valentnim cepivom proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, okužbam s hemofilusom influence tipa b, otroški paralizi in hepatitisu B po shemi 2+1 (2 odmerka s presledkom najmanj 8 tednov in 3. (poživitveni) odmerek najmanj 6 mesecev po 2. odmerku). Obvezno cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam se opravi s 1. odmerkom cepiva pri otrocih po dopolnjenem 11. mesecu starosti ter z 2. odmerkom cepiva pred vstopom v osnovno šolo. Neobvezno cepljenje s konjugiranim cepivom proti pnevmokoknim okužbam se opravi praviloma hkrati z dajanjem 6-valentnega cepiva po shemi 2+1 (2 odmerka s presledkom najmanj 2 mesecev in 3. (poživitveni) odmerek najmanj 2 meseca po drugem odmerku), medtem ko je za otroke z zdravstveno indikacijo (kronične bolezni obtočil, dihal, jeter, ledvic, anatomsko ali funkcionalna odsotnost vranice, sladkorna bolezen, polžev vsadek, živčno-mišična bolezen, ki povečuje tveganje za aspiriranje, sum na likvorsko fistulo ter stanja, ki slabijo imunski odziv)

in nedonošenčke priporočena shema cepljenja 3+1 (če cepljenje pričnemo pred 6. mesecem starosti, s tem da mora med osnovnimi odmerki preteči vsaj 1 mesec, poživitveni odmerek pa se daje v starosti 11–18 mesecev). Pri otrocih z zdravstveno indikacijo je priporočljiv še odmerek 23-valentnega polisaharidnega pnevmokoknega cepiva (PPV23) po dopolnjenih 2 letih starosti, najmanj 2 meseca po zadnjem odmerku konjugiranega cepiva. Za novorojenčke, katerih starši so se v zadnjih petih letih pred rojstvom novorojenčka priselili iz držav z višjo incidenco tuberkuloze, ter za otroke do zaključenega 5. leta starosti, ki izpolnjujejo zgornje merilo in niso bili cepljeni ob rojstvu oz. je njihov cepilni status neznan in nimajo značilne brazgotine po cepljenju, je obvezno tudi cepljenje proti tuberkulozi. Seznam držav z višjo incidenco tuberkuloze vodi Klinika Golnik (9). Med cepljenji, ki niso vključena v program cepljenja otrok, je kot samoplačniško cepljenje v starosti od dopolnjenega 6. tedna starosti možno opraviti tudi cepljenje proti rotavirusnim okužbam z 2 oz. 3 odmerki cepiva, ki se mora zaključiti do 24. oz. 32. tedna starosti, odvisno od vrste cepiva.

Po dopolnjenem prvem letu starosti se lahko v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja opravi cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu s 3 odmerki cepiva. Cepljenje proti gripi pa se lahko v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja izvede pri otrocih od dopolnjenega 6. meseca starosti naprej. Otroci do dopolnjenega 9. leta starosti, ki proti gripi še niso bili cepljeni, prejmejo 2 odmerka cepiva. Po dopolnjenem prvem letu starosti se lahko otroci cepijo tudi s cepivom proti noricam, ki še ni vključeno v program cepljenja in je zato na voljo le kot samoplačniško cepljenje. Cepljenje se opravi z dvema odmerkoma cepiva v presledku najmanj 4-6 tednov.

Pred vstopom v osnovno šolo se prične tudi cepljenje s tremi odmerki cepiva proti hepatitisu B za tiste otroke, ki tega cepljenja še niso prejeli v času cepljenja dojenčkov.

Poživitveno cepljenje proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (cepivo DTaP) se je v šolskem letu 2023/24 premaknilo iz 3. v 2. razred osnovne šole. Generacija otrok, ki v šolskem letu 2023/24 obiskuje 3. razred, pa bo izjemoma cepljena v 4. razredu v šolskem letu 2024/25.

Cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi (HPV) z 9-valentnim cepivom pripada brezplačno vsem dekletom in fantom, ki obiskujejo 6. razred osnovne šole ter zamudnicam in zamudnikom, ki tega cepljenja še niso opravili, je pa bilo vključeno v program cepljenja, ko so obiskovali 6. razred osnovne šole (vsa dekleta, ki so obiskovala 6. razred osnovne šole od šolskega leta 2009/2010 naprej, in dečki, ki so obiskovali 6. razred osnovne šole od šolskega leta 2021/2022 naprej). Mlajši od 15 let se cepijo z 2 odmerkoma cepiva po shemi 0, 6 mesecev, starejši pa s 3 odmerki po shemi 0,2,6 mesecev. Od šolskega leta 2023/24 se v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja lahko proti HPV cepijo tudi fantje, ki obiskujejo 1. in 3. razred srednje šole.

Od šolskega leta 2023/2024 se obvezno cepljenje dijakov v srednji šoli proti tetanusu opravlja s kombiniranim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju.

V breme obveznega zdravstvenega zavarovanja pripada otrokom in mladostnikom s pomanjkanjem komplementa ali zaradi jemanja zdravil, ki zmanjšajo aktivnost komplementa, ter osebam brez vranice in osebam po presaditvi kostnega mozga cepljenje proti meningokoknim okužbam. Hemofilikom, osebam s kroničnimi jetrnimi boleznimi in osebam, ki so okužene s HIV/aids, pripada tudi zavarovalniško cepljenje proti hepatitisu A. Cepljenje v breme zdravstvenega zavarovanja proti steklini pripada otrokom in mladostnikom po ugrizu na steklino sumljive ali okužene živali. Za osebe, ki živijo v skupnem gospodinjstvu s

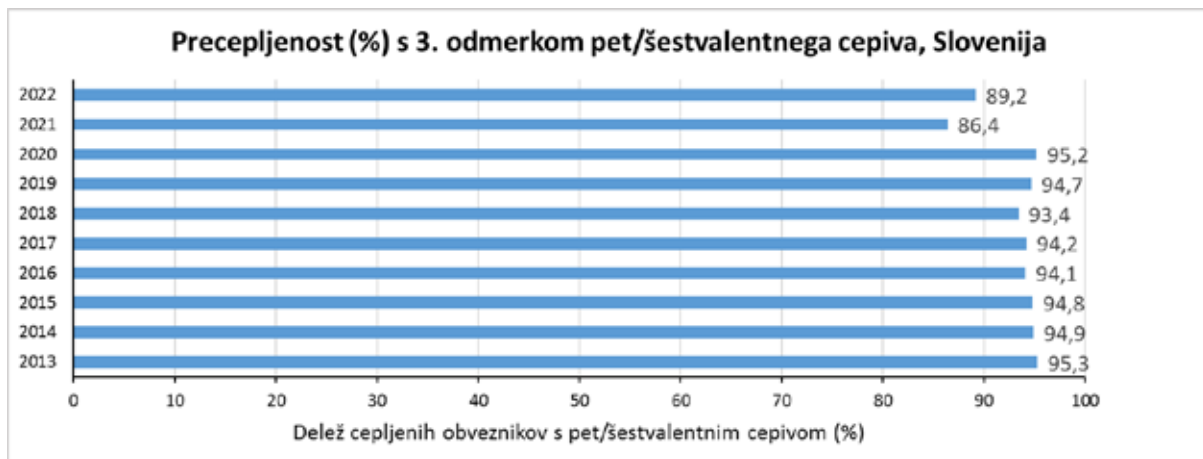
klicenoscem trebušnega tifusa, pripada cepljenje proti trebušnemu tifusu. Otrokom in mladostnikom, ki so v remisiji akutne levkemije ali je pri njih potrebno jemanje visokih odmerkov kortikosteroidov ali imunosupresivnih zdravil zaradi bolezni ledvic, težke astme ali drugih bolezni ali so pred presaditvijo organov ter 2 leti po presaditvi kostnega mozga in jim imunsko stanje to dopušča, ob tem pa še niso preboleli noric, pripada tudi zavarovalniško cepljenje proti tej bolezni.

Precepljenost predšolskih otrok v Sloveniji

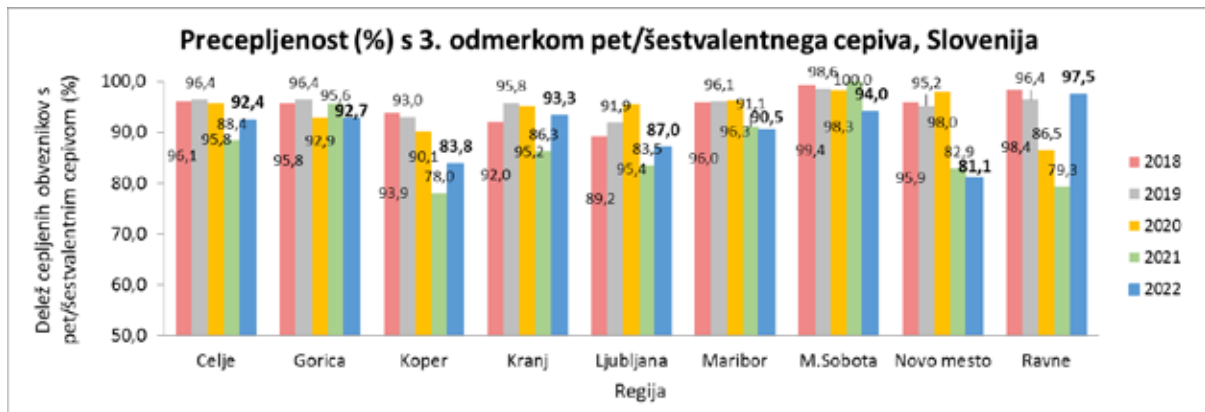
Precepljenost predšolskih in šolskih otrok v Sloveniji spremlja NIJZ in jo objavlja v letnih poročilih (6).

Po programu cepljenja je cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, okužbam s hemofilusom influence tipa b, otroški paralizi in hepatitisu B v Sloveniji obvezno za vse otroke od dopoljenih 3 mesecev starosti naprej. Precepljenost proti tem boleznim predstavlja delež otrok, cepljenih s 3 odmerki cepiva. Do vključno leta 2020 so bili otroci cepljeni s 5-valentnim cepivom, ki ni vsebovalo komponente proti hepatitisu B. Precepljenost je bila v zadnjih 10 letih (2013–2022) do leta 2020 sicer razmeroma visoka in je znašala od 93,4 do 95,3 %, vendar pa se je izrazito znižala v letih 2021 in 2022, ko ne dosega več 90 % (Slika 2). Med zdravstvenimi regijami v Sloveniji se precepljenost značilno razlikuje (Slika 3).

Slika 2: Precepljenost s 3. odmerkom pet/šest valentnega cepiva v Sloveniji proti tetanusu, davici, oslovskemu kašlju, otroški paralizi, okužbam s hemofilusom influence tipa b (in proti hepatitisu B) (6)

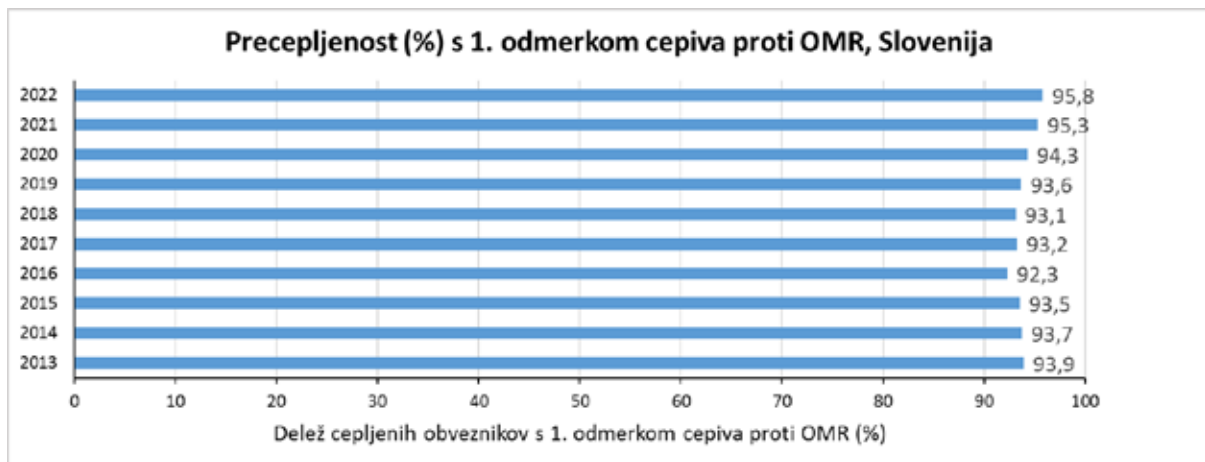


Slika 3: Precepljenost s 3. odmerkom 5/6-valentnega cepiva v Sloveniji po zdravstvenih regijah proti tetanusu, davici, oslovskemu kašlju, otroški paralizi, okužbam s hemofilusom influence tipa b (in proti hepatitisu B) (6)

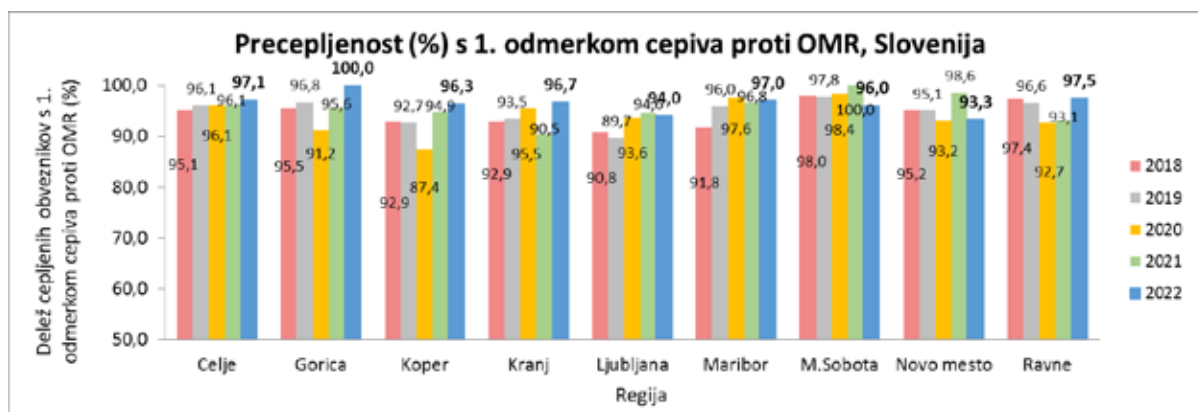


Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam s prvim odmerkom cepiva je obvezno za vse otroke od dopoljenih 11 mesecev starosti naprej in mora biti opravljeno najpozneje do dopoljenih 18 mesecev starosti. Precepljenost proti tem 3 boleznim pomeni delež otrok, ki so bili cepljeni z 1 odmerkom cepiva. Tudi ta precepljenost je bila v zadnjih 10 letih razmeroma visoka in je znašala med 92,3 % in 95,8 % in se od leta 2018 ves čas nekoliko povečuje (Slika 4). Deleži precepljenosti so med zdravstvenimi regijami različni (Slika 5).

Slika 4: Precepljenost s 1. odmerkom cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam v Sloveniji (6)



Slika 5: Precepljenost s 1. odmerkom cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam v Sloveniji po zdravstvenih regijah (6)

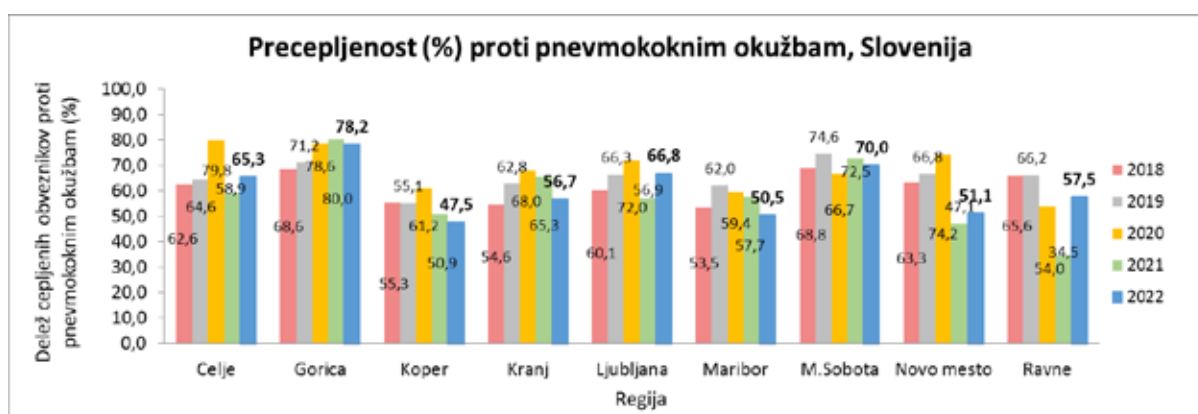


Od leta 2015 je otrokom, rojenim po 1. 10. 2014, omogočeno brezplačno cepljenje proti pnevmokoknim okužbam. Precepljenost izračunavamo glede na delež otrok, ki so bili cepljeni z dvema odmerkoma cepiva. V prvih letih izvajanja tega cepljenja se je precepljenost postopoma višala od 48,8 % do 69,7 %, nato pa v letu 2021 padla na 58,2 %, a se je v letu 2022 povišala na 60,7 % (Slika 6). Tudi pri izvajanju tega cepljenja so med zdravstvenimi regijami pomembne razlike (Slika 7).

Slika 6: Precepljenost proti pnevmokoknim okužbam v Sloveniji (6)



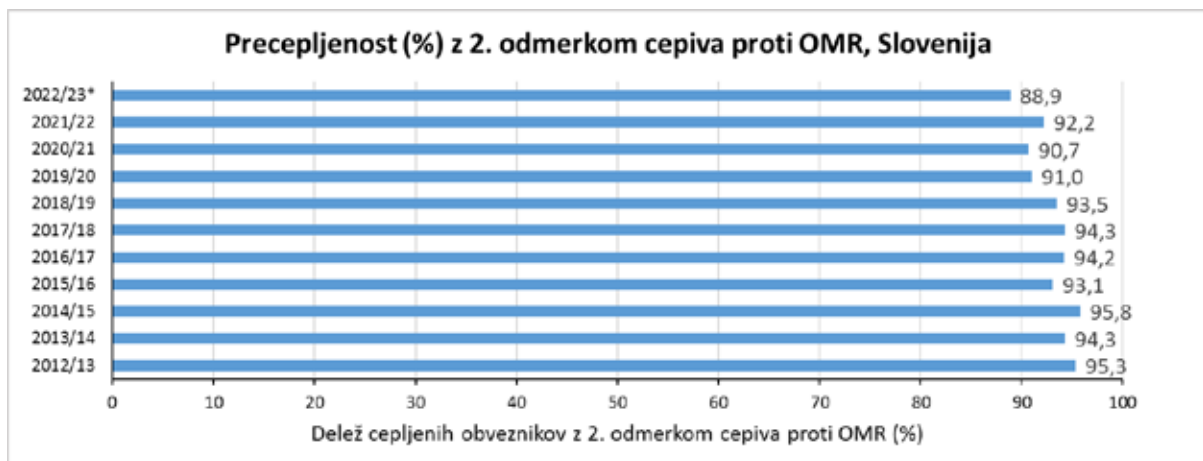
Slika 7: Precepljenost proti pnevmokoknim okužbam v Sloveniji po zdravstvenih regijah (6)



Precepljenost šolskih otrok v Sloveniji

Cepjenje z drugim odmerkom cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam je obvezno za vse otroke pred vstopom v 1. razred osnovne šole. Precepljenost šolskih otrok proti tem 3 nalezljivim boleznim pomeni delež otrok, ki so bili ob vstopu v šolo cepljeni z 2. odmerkom cepiva. Precepljenost je v šolskih letih 2012/13–2018/19 znašala nad 93 %, nato pa upadla celo pod 91 % v letu 2020/21 (Slika 8). Preliminarni podatki za šolsko leto 2022/23 kažejo dodaten upad precepljenosti na 88,8 % (10).

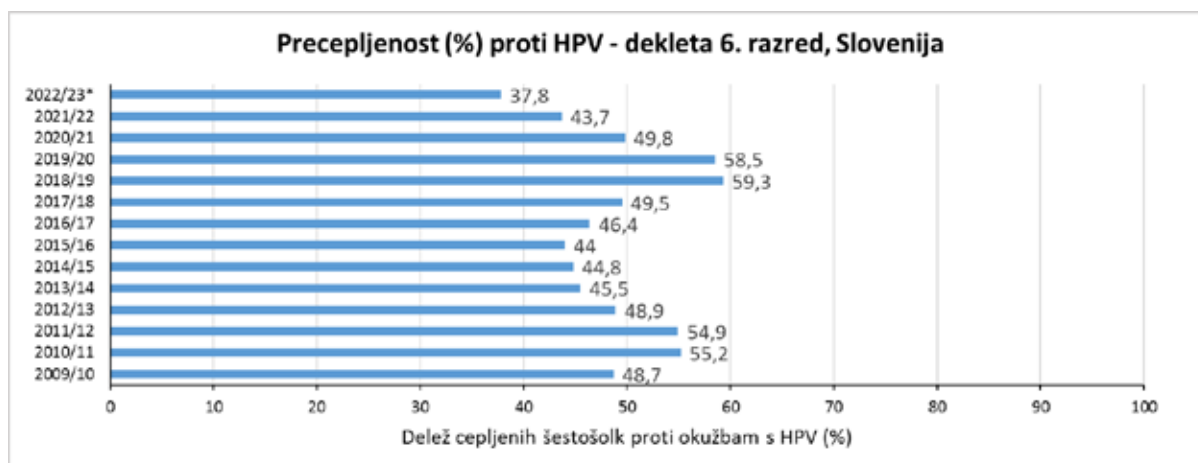
Slika 8: Precepljenost z 2. odmerkom cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam v Sloveniji (6)



* Preliminarni podatki

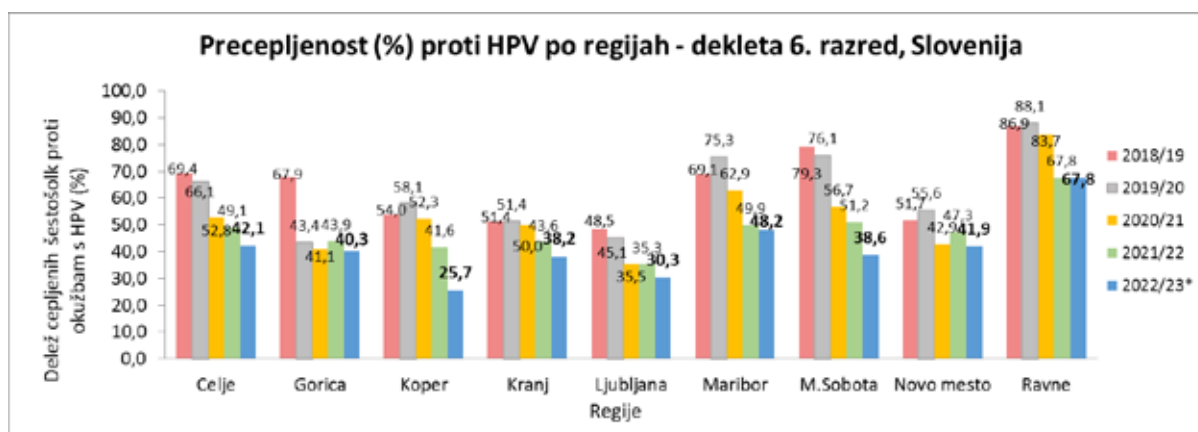
Od šolskega leta 2009/10 je dekletom, ki obiskujejo 6. razred osnovne šole, omogočeno prostovoljno brezplačno cepljenje proti HPV, od šolskega leta 2021/22 pa tudi fantom 6. razredov. Do vključno šolskega leta 2013/14 se je cepljenje proti HPV v 6. razredu izvajalo s 3 odmerki cepiva, nato pa z 2 odmerkoma. Precepljenost deklet je med leti 2009/10 in 2017/18 nihala med 44,0 % in 55,2 %, dosegla v letu 2018/19 skoraj 60 %, nato pa upadla na 43,7 % v šolskem letu 2021/22 (Slika 9). Preliminarni podatki za šolsko leto 2022/23 kažejo celo na znižanje deleža precepljenih na 37,8 % (7). Med zdravstvenimi regijami se kažejo zelo velike razlike v precepljenosti (Slika 10).

Slika 9: Precepljenost proti HPV pri dekletih v Sloveniji (6)



* Preliminarni podatki

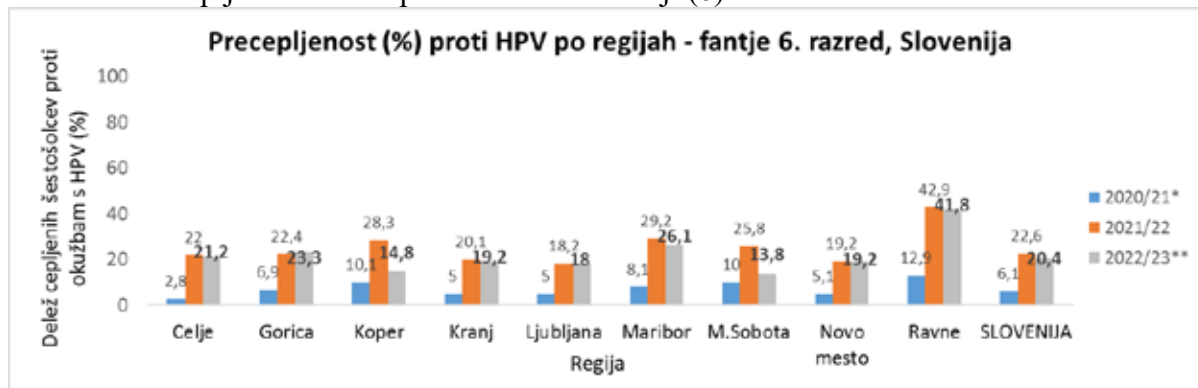
Slika 10: Precepljenost proti HPV pri dekletih v Sloveniji po zdravstvenih regijah (6)



* Preliminarni podatki

Precepljenost fantov proti HPV je nekaj nad 20 % (Slika 11).

Slika 11: Precepljenost fantov proti HPV v Sloveniji (6)



* V šolskem letu 2020/21 fantje še niso bili vključeni v program cepljenja proti HPV.

** Preliminarni podatki.

ZAKLJUČEK

Cepljenje je eden najpomembnejših, najvarnejših in najučinkovitejših javnozdravstvenih ukrepov za preprečevanje in obvladovanje nalezljivih bolezni. V Sloveniji je dobro organiziran sistem cepljenja predšolskih in šolskih otrok, ki se izvaja pri izbranih pediatrih in imenovanih šolskih zdravnikih. Večina cepljenj se izvaja v obliki obveznega ali priporočenega cepljenja v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja. V Uradnem listu vsako leto izide Program cepljenja in zaščite z zdravili za tekoče leto, ki ga sprejme Ministrstvo za zdravje na podlagi predloga NIJZ. Precepljenost predšolskih otrok v Sloveniji proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizi in okužbam s hemofilusom influence tipa b je do pandemije covid-19 dosegala visoko precepljenost okoli 95 %, s čimer se je zagotavljala kolektivna imunost, v obdobju po začetku pandemije covid-19 pa je upadla celo pod 90 %. Upada nismo zaznali pri precepljenosti s 1. odmerkom cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam, ki je že nekaj let zapored na nacionalni ravni in tudi v večini zdravstvenih regij razmeroma visoka. Na nacionalni ravni v zadnjih letih presega 95 %, kar omogoča zaščito pred vnosom in širjenjem teh bolezni pri nas. Najnižjo precepljenost sicer opazamo v urbanih predelih, zlasti v ljubljanski regiji. Pri priporočenem cepljenju proti pnevmokoknim okužbam smo v Sloveniji že skoraj dosegli 70-odstotno precepljenost, ki pa je v obdobju pandemije covid-19 upadla za 10 %. Pandemija covid-19 je pomembno vplivala na precepljenost z drugim odmerkom cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam, izrazito pa se je v tem obdobju znižala precepljenost deklet proti HPV: v šolskem letu 2022/23 je upadla celo pod 40 %.

Zaradi izrazitega upada precepljenosti proti številnim nalezljivim boleznim med pandemijo covid-19 v Sloveniji, je za zaščito slovenskih prebivalcev izjemno pomembno, da se precepljenost proti tem boleznim čim prej vrne vsaj na takšno raven, kot smo jo že dosegali pred pandemijo. Pri tem je pomembna aktivna vloga vseh, ki sodelujejo pri promociji in izvajanju cepljenja. Še posebej pomembno vlogo imajo zdravstveni timi na primarni ravni, ki obravnavajo otroke in odrasle ter ginekološki timi glede cepljenja nosečnic. Preučiti pa bi bilo potrebno tudi možnosti za izboljšanje dostopnosti do cepljenja, npr. z izvajanjem nekaterih cepljenj v lekarnah in cepilnih centrih.

Literatura:

1. Sáfadi MAP. The importance of immunization as a public health instrument. *J Pediatr (Rio J)*. 2023;99 Suppl 1:S1-3.
2. World Health Organization (WHO). Immunization. Geneva: WHO; 2019 [cited 2023 Dec 10]. Available from: <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/immunization>.
3. Simonović Z., Vuzem S. Pomen dobre precepljenosti prebivalstva. In: Kvas A, Prelec A. Cepljenje proti nalezljivim boleznim - imamo zdravstveni delavci zares dovolj informacij?. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije; 2018. p. 64-8.
4. Bullen M, Heriot GS, Jamrozik E. Herd immunity, vaccination and moral obligation. *J Med Ethics*. 2023;49:636-41.
5. Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2023. Ur l RS 89/2023 [cited 2023 Dec 10]. Available from: <https://nijz.si/wp->

content/uploads/2023/08/Pravilnik-o-dolocitvi-programa-cepljenja-in-zascite-z-zdravili-2023.pdf.

6. NIJZ. Spremljanje precepljenosti (deleža cepljenih). Ljubljana: NIJZ; 2023 [cited 2023 Dec 10]. Available from: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih/>.
7. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2023. Ur. l. RS, št. 89/2023 [cited 2023 Dec 10]. Available from: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/program-cepljenja-in-zascite-z-zdravili/>.
8. NIJZ. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2023. Ljubljana: NIJZ; 2023 [cited 2023 Dec 10]. Available from: <https://nijz.si/wp-content/uploads/2023/09/Navodila-za-izvajanje-IP-2023.pdf>.
9. Univerzitetna klinika Golnik. Seznam držav z incidenco TB in priporočilom glede cepljenja novorojenih otrok s cepivom BCG. Golnik: Univerzitetna klinika Golnik; 2022 [cited 2023 Dec 10]. Available from: <https://www.klinika-golnik.si/dejavnost-klinike/tuberkuloza/rzt-obvestila-priporocila>.
10. NIJZ. Preliminarno poročilo o precepljenosti šolskih otrok v Sloveniji v šolskem letu 2022/2023. Ljubljana: NIJZ; 2023 [cited 2023 Dec 10]. Available from: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih/>.

Pravna analiza obveznega cepljenja

Karin Cujnik Juhart, mag. prava

Povzetek

Kot eno izmed sredstev v boju proti nalezljivim boleznim, Zakon o nalezljivih boleznih določa obvezno cepljenje otrok. Kljub takšni zapovedi se vse več staršev upira zakonski dolžnosti in svojih otrok ne želi cepiti. Takšno obnašanje staršev pa je vodilo v znižanje stopnje precepljenosti. Zakonska ureditev obveznega cepljenja je že bila predmet ustavne presoje, vendar pa je bilo v njej ugotovljeno, da obvezno cepljenje predstavlja legitimno sredstvo za doseganje kolektivne imunosti, ki je v splošnem interesu družbe. Čeprav je določitev cepljenja kot obveznega ne pomeni kršitve človekovih pravic, pa ima njegova ureditev nekaj pomanjkljivosti oziroma anomalij, ki so pojasnjene v tem članku. Bistveno je namreč pojmovanje instituta cepljenje predvsem v povezavi s prisilnim zdravljenjem, vprašanje obsega pojasnilne dolžnosti ter avtonomija pacienta – otroka, ki vodi v kolizijo med njegovimi pravicami in pravicami staršev.

Abstract

As one of the means in the fight against infectious diseases, the Contagious Diseases Act makes vaccination of children compulsory. Despite such provision more and more parents are defying the legal obligation and refusing to vaccinate their children. This behaviour of parents has led to a decrease in the vaccination rate. The legal regulation of compulsory vaccination has been subject to constitutional review, but it has been found that compulsory vaccination constitutes a legitimate means of achieving collective immunity in the general interest of society. Although making vaccination compulsory does not constitute a violation of human rights, its regulation has some shortcomings or anomalies, which are explained in this article. The essential issues are the conception of the institution of vaccination, especially in relation to forced treatment, the question of the scope of the doctor's explanatory duty, and the autonomy of the patient-child, which leads to a conflict between his rights and those of the parents.

Institut obveznega cepljenja v zadnjih letih postaja precej pereča tematika. Med starši je vedno več takih, ki se odločijo, da kljub zakonski obveznosti svojega otroka ne bo dovolilo cepiti. Pri tem je potrebno razlikovati med straši, ki izrazito nasprotujejo cepljenju, in starši, ki se za cepljenje otroka ne odločijo, ker se bojijo neželenih učinkov cepljenja. Ne glede na razloge, zaradi katerih starši otrok ne cepijo, je posledica njihovega odklonilnega odnosa do cepljenja zniževanje stopnje precepljenosti v celotni populaciji. Tako vse pogosteje zasledimo novice o okužbah z nalezljivimi boleznimi, ki so sicer v evropskem prostoru že dolga leta veljale za izkoreninjene. Obvezno cepljenje in anomalije v zvezi z njegovo normativno ureditvijo sem podrobneje raziskala ob pisanju svojega magistrskega dela. Zato v prispevku navajam pomembnejše ugotovitve, usklajene s spremembami področne zakonodaje.

Normativna ureditev instituta obveznega cepljenja možnosti za opustitev cepljenja

Na institut obveznega cepljenja se posredno in neposredno nanaša več pravnih virov. Krovni zakon, ki uzakonja in ureja obvezno cepljenje je Zakon o nalezljivih boleznih (v nadaljevanju ZNB).¹ V tem zakonu je urejen tudi postopek in posledice opustitve obveznega cepljenja ter odškodninska odgovornost za škodo, ki posamezniku nastane zaradi obveznega cepljenja.

ZNB določa nalezljive bolezni, ki ogrožajo zdravje prebivalcev Republike Slovenije ter predpisuje ukrepe za njihovo preprečevanje in obvladovanje. Za zagotavljanje varstva prebivalstva pred nalezljivimi boleznimi ZNB predvideva splošne in posebne ukrepe za njihovo preprečevanje in obvladovanje, kar določa 3. člen ZNB. Zakonodajalec je v zakonu določil tudi, da ima vsakdo pravico do varstva pred nalezljivimi boleznimi in bolnišničnimi okužbami ter dolžnost varovati svoje zdravje in zdravje drugih pred temi okužbami, kar izhaja iz 4. člena zakona ZNB. Nadalje so v 8. členu ZNB podrobno našteje nalezljive bolezni, zaradi katerih se izvajajo splošni in posebni ukrepi.

Cepljenje se šteje kot eden od posebnih ukrepov za preprečevanje in obvladovanje nalezljivih boleznih, kar je določeno v 10. členu ZNB. Cepljenje je podrobneje urejeno v 22. členu ZNB, ki v prvi alineji prvega odstavka določa nalezljive bolezni, proti katerim je cepljenje obvezno. Med te bolezni se uvrščajo hemofilus influence B, davica, tetanus, oslovski kašelj, otroška paraliza, ošpice, mumps, rdečke in hepatitis B. V drugi alineji prvega odstavka tega člena je zakonodajalec dopustil možnost, da postane cepljenje obvezno tudi za druge nalezljive bolezni, kadar za to obstajajo določeni epidemiološki razlogi. Določa letni program cepljenja in zaščite z zdravili. V skladu z drugim odstavkom 22. člena ZNB se mora o opravljenem cepljenju izdati potrdilo, voditi evidenca in poročati območnim Zavodom za zdravstveno varstvo oz. Inštitutu za varovanje zdravja Republike Slovenije (zdaj Nacionalni inštitut za javno zdravje, NIJZ).

¹ Zakon o nalezljivih boleznih, Uradni list RS, št. 33/06 in nasl.

Opustitev obveznega cepljenja je možna le zaradi zdravstvenih razlogov. Zdravnik, ki opravlja obvezno cepljenje, je po določbi 22.a člena ZNB dolžan, da s pregledom osebe, ki se cepi, in vpogledom v njeno zdravstveno dokumentacijo ugotovi morebitne razloge za opustitev cepljenja. To pa so razlogi, zaradi katerih bi se zdravstveno stanje osebe lahko trajno poslabšalo. Razlogi, zaradi katerih je oseba lahko oproščena cepljenja, so podrobno naštet, in sicer:

- alergija na sestavine cepiva,
- resen nezaželen učinek cepiva po predhodnem odmerku istega cepiva,
- bolezen ali zdravstveno stanje, ki je nezdružljivo s cepljenjem.

Ne glede na tretjo alinejo se med razloge za opustitev cepljenja po tem zakonu ne štejejo akutne bolezni ali vročinska stanja, zaradi katerih se cepljenje začasno odloži. Z natančno določitvijo edinih razlogov za opustitev cepljenja je zakonodajalec poskrbel za varnost oseb, ki bi jim cepljenje lahko povzročilo prevelike negativne posledice in škodo na zdravju. Tako je Upravno sodišče v svoji sodbi jasno argumentiralo, da *»korist, ki jo prinaša cepljenje za zdravje posameznika in širše skupnosti, tudi po presoji sodišča presega morebitno škodo, ki utegne nastati posameznikom zaradi pojavov tega ukrepa. V primerih, ko bi cepljenje pomenilo preveliko tveganje (namesto tega izraza je v zakonu pomotoma zapisana druga, napačna beseda, op. avt.) za zdravje posameznika, pa ZNB omogoča ugotavljanje utemeljenih razlogov za opustitev cepljenja.«*²

Natančna določitev razlogov za opustitev cepljenja preprečuje njihovo preširoko razlago. Sodna praksa dokazuje, da si razloge za opustitev cepljenja starši razlagajo precej široko in tako poskušajo doseči opustitev cepljenja, četudi zanj niso podani utemeljeni razlogi. Upravno sodišče RS je tako zavrnilo tožbo tožeče stranke, ker je v konkretnem primeru ugotovilo, da *»[...]ni bil ugotovljen noben izmed razlogov, ki na podlagi ZNB dopuščajo opustitev obveznega cepljenja. Iz upravnih spisov namreč ne izhaja, da bi tožničina mati zahtevala pridobitev dodatne zdravstvene dokumentacije, dodaten zdravstveni pregled hčere ali razgovor pred komisijo, pač pa je le navajala, da je hčerka zdrava in da bi cepljenja lahko negativno vplivala na njeno zdravje.«*³ ter *»Tako je komisija menila, da z v predlogu zatrjevane alergije same po sebi ne predstavljajo razloga za opustitev cepljenja, prav tako obremenilna anamneza pri družinski članih ne predstavlja kontraindikacij za cepljenje pri otroku, zato sodišče kot neutemeljene zavrača ugovore tožnikov, da bi bilo kontraindikacije mogoče izključiti le na podlagi dodatnih pregledov.«*⁴

² Sodba Upravnega sodišča RS, opr. št. II U 41/2009, z dne 13.10.2010, dostopno na <http://sodisce.si/usrs/odlocitve/2010040815249212/>, vpogledano dne 13. 3. 2024.

³ Sodba Upravnega sodišča RS, opr. št. III U 33/2012, z dne 8. 3. 2013, dostopno na <http://sodisce.si/usrs/odlocitve/2012032113065452/>, vpogledano dne 13. 3. 2024.

⁴ Sodba Upravnega sodišča RS, opr. št. IV U 128/2012, z dne 7. 1. 2014, dostopno na <http://www.sodisce.si/usrs/odlocitve/2012032113065988/>, vpogledano dne 13. 3. 2024.

Če zdravnik ugotovi obstoj razlogov za opustitev cepljenja, mora podati predlog za opustitev cepljenja, ki mora biti strokovno utemeljen in obrazložen. Predlogu za opustitev cepljenja mora biti priložena zdravstvena dokumentacija osebe, ki naj se cepi. Poleg zdravnika, ki opravlja cepljenje, ima pravico, da predlaga opustitev cepljenja tudi oseba, ki naj bi se cepila oz. njeni starši ali skrbniki. Predlog za opustitev cepljenja pa se pošlje ministrstvu, pristojnemu za zdravje. Postopek, v katerem se presoja predlog za opustitev cepljenja, ZNB natančno določa. Bistveno je, da v postopku sodeluje tudi komisija za cepljenje, ki poda strokovno mnenje o tem, ali obstajajo ali ne obstajajo razlogi za opustitev cepljenja. V ZNB so določene tudi sestavine strokovnega mnenja komisije, ki jih le-to mora vsebovati: navedba nalezljive bolezni, zoper katero naj se opusti oz. naj se ne opusti cepljenje; razloge za opustitev ali neopustitev cepljenja z obrazložitvijo; obdobje, za katero naj se opusti cepljenje; navedbo lastniškega imena cepiva, s katerim naj bi se oseba morala cepiti. Strokovno mnenje pa lahko vsebuje tudi druge predloge v zvezi s cepljenjem. Na podlagi strokovnega mnenja komisije za cepljenje minister za zdravje izda odločbo o opustitvi cepljenja oz. zavrnitvi predloga za opustitev cepljenja. Navedena odločba mora biti izdana v 30 dneh od prejema strokovnega mnenja Komisije za cepljenje in mora vsebovati:

- navedbo nalezljive bolezni, zoper katero se opušča ali ne opušča cepljenje;
- razloge za opustitev ali zavrnitev predloga za opustitev cepljenja z obrazložitvijo;
- obdobje, za katero velja opustitev cepljenja;
- navedbo lastniškega imena cepiva, s katerim bi se oseba morala cepiti.

Zoper takšno odločbo ministrstva ni pritožbe, mogoč pa je upravni spor. Odločba se vroči zdravniku, ki cepi, in osebi, ki naj se cepi oz. njenim staršem, skrbnikom ali zakonitim zastopnikom, če je ta oseba mladoletna ali opravilno nesposobna. Odločitev o opustitvi cepljenja se vpiše v zdravstveno dokumentacijo in knjižico o cepljenju osebe na osnovi 22.a člena predmetnega zakona.

ZNB vsebuje tudi kazenske oziroma prekrškovne določbe. V skladu s 57. členom ZNB se z globo od 400 do 4.000 eurov kaznuje za prekršek posameznik, če se izmika obveznemu cepljenju iz prvega odstavka 22. člena zakona ali ga onemogoča. Z enako visoko globo se kaznuje tudi roditelj ali skrbnik mladoletnika, ki je storil prekršek, če je to neposredna posledica opustitve starševske skrbi ali obveznosti skrbnika. V zvezi s to določbo pa je treba poudariti, da so se predvidene globe za izmikanje cepljenju znatno povišale. Pred sprejetjem novele ZNB je bil namreč predvideni razpon glob le med 41,73 in 417,3 EUR⁵

⁵ Globe so bile določene še v tolarjih, zato navedene številke predstavljajo preračun iz tolarjev v eure.

Ustavno sodna presoja ureditve obveznega cepljenja

Normativna ureditev obveznega cepljenja je že bila predmet ustavne presoje. Z odločbo U-I-127/01, z dne 12. 2. 2004, je Ustavno sodišče ugotovilo, da korist, ki jo prinaša cepljenje za zdravje posameznika in širše skupnosti, presega morebitno škodo, ki utegne nastati posameznikom zaradi stranskih pojavov obveznega cepljenja,⁶ s čimer je pritrdilo ustavnosti obveznega cepljenja. Kljub temu pa je ugotovilo neskladje zakona z Ustavo Republike Slovenije (v nadaljevanju Ustava). Tedaj veljavni ZNB namreč ni urejal pravic posameznikov pri ugotavljanju upravičenih razlogov za opustitev cepljenja, postopka za njihovo uveljavljanje in odškodninske odgovornosti države za škodo, ki posameznikom nastane zaradi obveznega cepljenja. Navedena neskladja so bila odpravljena s takratno spremembo ZNB.

Anomalije ureditve obveznega cepljenja

Pri analizi normativne ureditve cepljenja sem zaznala več spornih točk. Menim, da so nekatere od njih tudi eden od glavnih vzrokov za nezadovoljstvo s sedanjo normativno ureditvijo.

Obvezno cepljenje in prisilno zdravljenje

Čeprav je cepljenje otrok v Sloveniji obvezno, v zakonodaji niso predvideni ustrezni mehanizmi za izvrševanje teh določb. Ustava v 51. členu zagotavlja pravico do zdravstvenega varstva. Skladno z njo ima vsakdo pravico do zdravstvenega varstva pod pogoji, ki jih določa zakon. Pri tem gre posebej omeniti tretji odstavek citirane določbe, da nikogar ni mogoče prisiliti k zdravljenju, razen v primerih, ki jih določa zakon. To pomeni, da je prisilno zdravljenje v Sloveniji prepovedano na ustavni ravni, vendar pa ta prepoved ni absolutna.

Kljub načelni prepovedi prisilnega zdravljenja, so namreč dovoljene zakonske izjeme, na podlagi katerih zakonodajalec lahko določi prisilno zdravljenje. Upošteva mnenje Ustavnega sodišče iz odločbe U-I-127/01 in komentarja Ustave Republike Slovenije, se obvezno cepljenje opredeljuje kot ukrep prisilnega zdravljenja na področju varstva pred nalezljivimi boleznimi. Kolikor pa sledimo takšnemu pojmovanju in cepljenje opredelimo kot prisilno zdravljenje, trčimo v problem v zvezi s privolitvijo v zdravljenje. Glede na dejstvo, da je sposobnost odločanja o sebi z vidika privolitve v medicinski poseg ključni element prostovoljnega zdravljenja, saj mora pacient za izvedbo medicinskega posega dati privolitev, pa nasprotno pomeni, da do prisilnega zdravljenja pride tedaj, ko se medicinski poseg opravi ne glede na voljo ali celo proti volji pacienta. Takšno logično sklepanje pa v primeru obveznega cepljenja ne velja, saj preventivnega medicinskega posega cepljenja ni mogoče opraviti proti volji osebe, ki se cepi oziroma pri obveznem cepljenju otrok – brez privolitve njihovih staršev. To pomeni, da je pred izvedbo obveznega cepljenja potrebno pridobiti veljavno privolitev v cepljenje.⁷

⁶ Odločba Ustavnega sodišča RS, št. U-I-127/01, z dne 12. 2. 2004, str. 7-8, tč. 21, dostopno na <http://odlocitve.us-rs.si/documents/9e/b8/u-i-127-012.pdf>, vpogledano dne 13. 3. 2024

⁷ Kraigher T. v Kraigher, A., Ihan, A., Avčin, T. (2011): Cepljenje in cepiva - dobre prakse varnega cepljenja: univerzitetni učbenik za študente medicinske in zdravstvene fakultete, str. 113.

Čeprav prva alineja prvega odstavka 22. člena ZNB določa, da je cepljenje proti v ZNB navedenim boleznim obvezno, slednjega ni mogoče prisilno izvršiti. V konkretnem primeru imamo tako zakonsko ureditev, ki določa obvezno cepljenje proti 9 nalezljivim boleznim, vendar pa ne predvideva instituta oz. zakonskega določila, ki bi določalo, kako izvesti cepljenje tistih oseb, ki se s cepljenjem ne strinjajo oz. tiste otroke, katerih starši ne soglašajo z njihovim cepljenjem. Tako se znajdemo v situaciji, ko ZNB resda določa obvezno cepljenje, vendar pa cepljenja ne moremo šteti za prisilnega. Če za primer vzamemo zakon, ki ureja klasično prisilno zdravljenje – Zakon o duševnem zdravju –, lahko ugotovimo, da je v njem jasno določeno postopanje sodišča in zdravstvenega osebja za primer, ko je potrebno udejanjiti in izvršiti prisilno zdravljenje pacienta. Nasprotno pa ZNB ne vsebuje določb, ki bi zagotavljale pravno podlago za izvršitev cepljenja v primerih, ko starši cepljenja svojih otrok iz nezdravstvenih razlogov ne dopustijo oz. se mu izogibajo. ZNB namreč vsebuje zgolj kazenske odločbe, ki staršem, ki se izmikajo oz. ne omogočajo obveznega cepljenja, nalagajo plačilo globe. V takšnem sistemu lahko starši, ki zavračajo cepljenje svojih otrok iz nemedicinskih razlogov, slednje podaljšujejo v nedogled, saj jih država sankcionira zgolj z naložitvijo plačila globe in odločbo o vključitvi otroka v program obveznega cepljenja ter izvedbo posameznih manjkajočih cepljenj. To pomeni, da v primeru, ko se starši kljub izdani odločbi še naprej izmikajo cepljenju svojega otroka in s tem ravnajo v nasprotju z zakonsko obvezo, država takšno ravnanje lahko sankcionira samo z novimi pozivi na cepljenje in z nalaganjem plačila novih glob. Če torej starši onemogočajo oz. se izmikajo cepljenju iz nemedicinskih razlogov, država staršev ne more legalno in legitimno prisiliti v izvršitev cepljenja. Takšna prisilna izvršba cepljenja z uporabo fizične sile zdravnika ali policije bi bila namreč po splošnih načelih prava človekovih pravic nedopustna.⁸

Ob upoštevanju slovenske normativne ureditve, naj bi država z zakonsko obveznostjo cepljenja starše sicer sili v cepljene otrok, a jih v dejansko izvršitev cepljenja ne more prisiliti. Zaradi takšne anomalije se lahko starši cepljenju svojih otrok izmikajo, saj bi moralo za zakonito izvedbo obveznega cepljenja obstajati vsaj neko nenasprotovanje – če že ne izrecna privolitev staršev. Takšen koncept obveznega cepljenja je v nasprotju z definicijo prisilnega zdravljenja, pri katerem, kot izhaja že iz besede, je njegova izvršitev prisilna, subjekt zdravljenja pa nima možnosti nasprotovanja takšnemu medicinskemu posegu oz. zdravljenju. Ker je cepljenje posebna oblika medicinskega posega, bi moral zakonodajalec pri urejanju obveznega cepljenja dosledno upoštevati njegovo specifično naravo in tudi ustrezno oblikovati zakonodajo. Ob vsem tem le velja omeniti, da se zakonodajalec zaveda pomanjkljivosti prisilnosti ureditve, saj sta bila z novelo ZNB-B dodana člena 51.a in 51.b, ki omejujeta vpis necepljenih posameznikov v javne vrtce in programe srednjih in visokošolskih zavodov ter fakultet, ki izobražujejo s področja zdravstva, vzgoje in izobraževanja in socialnega varstva. Pri tem se seveda poudarja, da se te omejitve ne nanašajo na osebe, ki so bile cepljenja opravičene z odločbo o opustitvi cepljenja.

⁸ Prav tam.

Problematika avtonomije pacienta

Vsak posameznik ima z Ustavo zagotovljeno pravico do varstva svojih osebnostnih pravic in telesne integritete, kar se v medicinskem pravu zrcali predvsem v njegovi prosti in svobodni volji odločanja o zdravljenju. To pomeni, da mora zdravnik pred katerim koli medicinskim posegom od pacienta pridobiti dovoljenje za njegovo izvedbo. Avtonomija pacienta je torej tisti institut, ki je nasproten institutu prisilnega zdravljenja, saj je skladno s pacientu zagotovljeno avtonomijo, potek zdravljenja odvisen predvsem od volje pacienta.⁹

Pri obveznem cepljenju otrok tako zagotovljena avtonomija v določenih situacijah utegne predstavljati problem za zdravnika, saj zaradi pacientove avtonomije pride do kolizije pravic staršev in največje koristi otroka. Ena takšnih situacij lahko nastane tudi pri obveznem cepljenju otroka. V primeru obveznega cepljenja otrok je pacient oseba, ki jo cepijo – torej v konkretnem primeru otrok. Skladno z določbo 35. člena Zakon o pacientovih pravicah (v nadaljevanju ZPacP),¹⁰ kadar otrok ni sposoben privoliti v medicinski poseg, se ta sme opraviti le, če ga dovolijo njegovi starši. Šteje se, da otrok do 15. leta starosti ni sposoben privolitve. To pomeni, da za otroka, ki ni sposoben odločati o sebi, sprejemajo odločitve njegovi starši, ki z odločanjem o zdravstvenih posegih izvršujejo roditeljsko pravico.¹¹ Skladno z določbo 22. člena ZNB so starši svoje otroke dolžni vključiti v program obveznega cepljenja in zdravniku omogočiti oz. dovoliti, da njihovega otroka tudi dejansko cepijo. V primerih, ko starši zavračajo izvedbo cepljenja zaradi svojih lastnih prepričanj ali strahov, s tem nedvomno posežejo v največjo korist otroka, ki je po mnenju medicinske stroke dosežena, če je otrok, ki mu zdravje cepljenje dopušča, res cepljen. Tako imamo v opisani situaciji kolizijo pravice staršev, da na podlagi roditeljske pravice odločajo o zdravljenju svojega otroka, ter pravico do zdravja, ki jo otroku z Ustavo zagotavlja država. Vse to pomeni, da lahko starši, če svojega otroka ne pustijo cepiti, zaradi svojih neutemeljenih prepričanj otroku močno škodujejo.

Hudo dilemo predstavljajo predvsem situacije, ko mora zdravnik izvesti poseg cepljenja v smislu zdravljenja. V nekaterih primerih je najboljša in najvarnejša rešitev za zdravje otroka cepljenje, starši pa slednjega zaradi lastnih prepričanj zdravniku nočejo dopustiti. Za primer vzemimo situacijo, ko se necepljeni otrok okuži s tetanusom, starši pa kljub okužbi otroka ne pustijo cepiti. Primarno je treba poudariti, da če bi starši spoštovali zakonsko obveznost obveznega cepljenja, do takšne situacije ne bi prišlo. To pomeni, da je do otrokove okužbe prišlo, ker so starši kršili svojo zakonsko obveznost in otroka niso vključili v program obveznega cepljenja. Dodatno pa se zaplete, ko kljub okužbi starši otroka ne pustijo cepiti. Zdravnik je v takšnih situacijah razpet med privolitvijo staršev in svojo dolžnostjo, da ohranja življenje – v tem primeru osebe, ki ne more izraziti svoje volje za zdravljenje. To pomeni, da v takšnem primeru starši povsem neracionalno ovirajo zdravljenje svojega otroka, kar ima lahko za posledico celo otrokovo smrt. Rešitev za nastalo situacijo je v 36. členu ZpacP, ki določa, da se lahko nujna medicinska pomoč opravi tudi, kadar jo starši ali skrbniki zavrnejo. Vendar pa so zdravniki glede uporabe navedenega člena nekoliko skeptični, saj ni jasno določeno, da bi cepljenje v takem primeru

⁹ Košir, A. (2004): Spoštovanje etičnega načela avtonomije – temelj obravnave bolnika kot subjekta v zdravstveni negi. Obzornik zdravstvene nege, letnik 38, številka 4, str. 297-303. Dostopno na <http://www.dlib.si/?URN=URN:NBN:SI:DOC-SR714U10>.

¹⁰ Zakon o pacientovih pravicah, Uradni list RS, št. 15/08 in nasl.

¹¹ Balažič, J., Brulc, U., Ivanc, B., Korošec, D., Kralj, K., Novak, B., Pirc Musar N., Robida, A. (2009): Zakon o pacientovih pravicah s komentarjem, str. 182.

res lahko predstavljalo nujen poseg. Ugotovitev, da ne gre za nujni poseg, bi lahko privedla do odškodninske in kazenske odgovornosti zdravnika.

Neobstoj opredelitve pojma cepljenje v povezavi z avtonomijo pacienta zdravnikom otežuje zdravljenje otroka. Ker v primeru obveznega cepljenja z otrokovo avtonomijo razpolagajo starši, ti lahko zaradi svojih prepričanj močno posegajo v pravico otroka do zdravljenja. Tako zdravnik, zaradi vrste pravnih ovir, ne more delovati v smislu največje koristi otroka in namesto zdravljenja v prvi vrsti rešuje ovire, ki mu jih postavljajo starši s tem, ko ne dovolijo cepljenja.

Vprašanje obsega pojasnilne dolžnosti

Zakonodajalec ne ponuja definicije pojma cepljenje, temveč ga opisuje le kot poseben ukrep za preprečevanje bolezni. Ustavno sodišče je v svoji odločbi opredelilo pojem »zdravljenje« na način, da vključuje vsak medicinski poseg. Zakonsko definicijo medicinskega posega opredeljuje 10. točka 2. člena ZPacP. V skladu s tem členom je medicinski poseg vsako ravnanje, ki ima preventivni, diagnostični, terapevtski ali rehabilitacijski namen in ga opravi zdravnik, drug zdravstveni delavec ali zdravstveni sodelavec.¹² Glede na samo naravo, je cepljenje brez dvoma preventivni medicinski poseg, vendar pa se pri tem pojavi dilema, vezana na pojasnilno dolžnost.

Določba 20. člena ZPacP zdravniku narekuje, da je dolžan pacienta obvestiti o stranskih učinkih, negativnih posledicah in drugih neprijetnostih predlaganega medicinskega posega. V skladu z mnenjem strokovnjakov je zdravnikova pojasnilna dolžnost tem širša, kolikor manj pomemben za ohranjanje življenja in zdravja je posamezni medicinski poseg. Ker je cepljenje preventivni poseg, bi torej v skladu s takšnim stališčem morala biti pojasnilna dolžnost podana toliko bolj podrobno. Ravno slednje dejstvo pa je po mnenju mnogih staršev problematično, saj jo zdravniki podajajo preskopo in tako po njihovem mnenju ne dobijo zadovoljivih pojasnil v zvezi s cepivi. Cepiva so, kot vsaka druga zdravila, sestavljena iz zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi.¹³ Vsako pakiranje zdravil vsebuje tudi priložena pisna navodila za uporabo, v katerih je zdravilo z več vidikov natančno opisano, predvsem pa so jasno navedene tudi njegovi neželeni učinki, ki lahko nastanejo ob uporabi. Pri cepivih pa je stanje povsem drugačno. Starši se ob cepljenju otrok s takšnim obširnim opisom cepiva in morebitnimi stranskimi učinki, ki jih le-to povzroča, sploh ne morejo seznaniti na takšen način. Glede na dejstvo, da je bolan posameznik ob jemanju zdravil natančno poučen o zdravilu in njegovih posledicah, bi moral biti zdrav posameznik, ki izvršuje le svojo zakonsko obvezo obveznega cepljenja, o cepivu in njegovih posledicah informiran še v veliko večji meri oz. obsegu. Glede na to okoliščino, menim, da starši utemeljeno izražajo svoje nezadovoljstvo nad tem, da pred posegom cepljenja svojih otrok od zdravnika ne pridobijo vseh razpoložljivih informacij o cepljenju, prav tako pa tudi ne o cepivih ter njihovih morebitnih negativnih posledicah. Z ozirom na vse to, je moč logično zaključiti, da imajo starši pri zdravljenju v ožjem smislu na voljo boljše in izčrpnjše informacije glede zdravil, ki jih bo zaužil njihov bolni otrok, kot pa jih imajo pri cepljenju, čeprav je slednje zgolj preventivni poseg, ki sam po sebi ne izboljšuje zdravstvenega stanja otroka. Takšna situacija v celoti nasprotje načelu, da mora biti

¹² Ivanc, B. v ur. Šturm, L., (2011): Komentar Ustave Republike Slovenije: dopolnitev – A, str. 851.

¹³ Kraigher, A., Ihan, A., Avčin, T. (2011): Cepljenje in cepiva - dobre prakse varnega cepljenja: univerzitetni učbenik za študente medicinske in zdravstvene fakultete, str. 28.

pojasnilna dolžnost tem širša, kolikor manj pomemben za ohranjanje življenja in zdravja je posamezni medicinski poseg.¹⁴

Ne glede na obveznost cepljenja, pa je še vedno od staršev odvisno, ali bodo po podani pojasnilni dolžnosti otroka tudi dovolili cepiti, ali pa bodo cepljenje kljub njihovi zakonski obveznosti preprečili. Sicer pa sama ocenjujem tudi, da je problem pojasnilne dolžnosti pri cepljenju predvsem v tem, da je zdravniki v določenih primerih sploh nimajo možnosti podati, saj kolikor starši svojega otroka ne pripeljejo na cepljenje, te svoje ne morejo izvršiti. V Sloveniji je namreč problem predvsem to, da mnogi straši zaradi svojih predsodkov otroka sploh ne pripeljejo na cepljenje.

V zvezi s tem pa ne gre zanemariti vprašanja, ali se cepljenje res lahko smatra kot zdravljenje. Že jezikovna podlaga besede zdraviti pomeni povzročati, da nekdo postane zdrav.¹⁵ Pri cepljenju pa se posamezniku njegovo zdravstveno stanje ne izboljša, ampak se zaradi same narave cepljenja – torej vnosa virusa v telo, njegovo zdravstveno stanje kvečjemu poslabša, v nekaterih primerih pa je to poslabšanje zdravja lahko celo drastično in s trajnejšimi posledicami. Pri tem je potrebno poudariti problem tudi zakonske obveznosti cepljenja. Slednja starše sili v to, da svoje zdrave otroke podvržejo medicinskemu posegu, ki dokazano in nesporno v trenutku izvedbe, (vsaj nekoliko) poslabša zdravje njihovega otroka. Uzakonjeno obvezno cepljenje torej od staršev zahteva, da svojega zdravega otroka podvržejo preventivnemu medicinskemu posegu – cepljenju, ki pa njihovega sedanjega zdravstvenega stanja ne izboljša. Zaradi zakonske obveznosti pa starši, kolikor ravnajo skladno z zakonom, cepljenja ne morejo zavrniti. Ker je cepljenje nesporno preventivni medicinski poseg, katerega izvedba ne izboljša zdravstvenega stanja, in hkrati poseg, ki naj ga starši ne bi smeli zavrniti, gre pri cepljenju za institut, ki ga skladno z njegovo naravo ne moremo sprejemati kot zdravljenje v širšem smislu. In ravno iz razloga, ker cepljenje ni zdravljenje, ampak obvezen preventivni medicinski poseg, je ob njegovi izvedbi prvinskega pomena pojasnilna dolžnost zdravnika. Oziraje se na vse to, menim, da je cepljenje medicinski poseg, ki ga je zaradi njegovih specifičnih lastnosti, ki nikakor niso enake siceršnjim lastnostim zdravljenja, potrebno tudi posebej urediti. S takšnim razlikovanjem cepljenja od zdravljenja bi se tudi pri pravni regulaciji zrcalila njegova specifična medicinska narava, kar bi zagotovo vodilo v jasnejšo in doslednejšo ureditev cepljenja tako z vidika obsežnosti zdravnikove pojasnilne dolžnosti, kot tudi z vidika obveznosti zdravljenja.

¹⁴ Balažic, J., Brulc, U., Ivanc, B., Korošec, D., Kralj, K., Novak, B., Pirc Musar N., Robida, A. (2009): Zakon o pacientovih pravicah s komentarjem, str. 121.

¹⁵ Slovar slovenskega knjižnega jezika, dostopno na http://bos.zrcsazu.si/cgi/a03.exe?name=sskj_testa&expression=zdraviti,

Določitev bolezni, proti katerim je cepljenje obvezno

Pri pojmi posledice posameznih nalezljivih bolezni, teža posledic ter morebitni zapleti, ki lahko nastanejo posamezniku ob okužbi ali prebolevanju tovrstnih bolezni, gre za vprašanja medicinske stroke, do katerih se zaradi pomanjkanja medicinskega znanja ne želim opredeljevati. Vendar pa pri vrednotenju pravne ureditve obveznega cepljenja ne gre prezreti dejstva, da se nekatere od nalezljivih bolezni v 22. členu ZNB po svojih značilnostih odločilno razlikujejo od ostalih. Ob tem je potrebno poudariti, da v pravu velja pravilo, da se enaki dejanski stanovi urejajo enako, različni pa različno. To pravilo je potrebno dosledno upoštevati tudi na področju cepljenja. To se izraža predvsem pri vrstah bolezni, proti katerim je v 22. členu ZNB predvideno obvezno cepljenje. V zahtevi za presojo ustavnosti in zakonitosti ZNB so pobudniki jasno izrazili svoje očitke, da je obseg bolezni, zoper katere je potrebno obvezno cepljenje, preširok. Ustavno sodišče je v zvezi s slednjim zavzelo stališče, da je treba presojo, katere nalezljive bolezni predstavljajo takšno nevarnost za zdravje posameznika in prebivalstva, da upravičujejo določitev ukrepa obveznega cepljenja, prepustiti medicinski stroki. Tako je tudi zakonodajalec pri določitvi seznama nalezljivih bolezni sledil priporočilom Svetovne zdravstvene organizacije.¹⁶ V skladu s tem se zato Ustavno sodišče ni opredeljevalo do vsebine seznama.

Kljub temu, da se je Ustavno sodišče s takšno razlago izognilo presoji seznama bolezni, zoper katere je predpisano obvezno cepljenje, je v svoji odločbi poudarilo, da je obvezno cepljenje v javnem interesu, saj gre za enega najbolj učinkovitih načinov za doseganje kolektivne imunosti. Ker se Ustavno sodišče ni opredelilo do obsega predmetnega seznama bolezni, je s tem prezrlo dejstvo, da si niso vse bolezni, zoper katere je predpisano obvezno cepljenje, enake. Kot sem že navedla, je v Sloveniji z ZNB predpisano obvezno cepljenje otrok proti hemofilusu influence b, davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizi, ošpicam, mumpsu, rdečkam in hepatitisu B. Vse navedene bolezni se sicer uvrščajo med nalezljive bolezni, vendar pa se ne prenašajo na druge na enak način. Čeprav se večina bolezni iz 22. člena ZNB prenaša s človeka na človeka in je zoper njih obvezno cepljenje smiselno, saj predstavlja enega od načinov za zagotavljanje kolektivne imunosti, pa to ne velja za vse. Na tem mestu je potrebno posebej omeniti vprašanje cepljenja proti tetanusu. Bolezen se ne prenaša s človeka na človeka, ampak bacil v telo pride z vbodom preko ran ali kožnih opeklin.¹⁷ Glede na naravo bolezni, kolektivne imunosti proti tetanusu sploh ni mogoče doseči s predpisanim obveznim cepljenjem, saj se ta bolezen ne prenaša s človeka na človeka.

Omenila sem že, da je Ustavno sodišče v odločbi U-I-127/01 zavzelo stališče, da so koristi, ki jih prinaša cepljenje za posameznika in družbo večje od morebitne škode, ki lahko nastane posamezniku. In kot glavno korist, ki jo cepljenje prinaša, sodišče navaja kolektivno imunost, ki se lahko doseže samo pod pogojem, da je cepljeno zadostno število ljudi. Toda zoper tetanus takšne kolektivne imunosti ni mogoče doseči, saj se bolezen ne prenaša s človeka na človeka. To pomeni, da glavni argument, s katerim država utemeljuje obvezno cepljenje, ne drži za vse bolezni, navedene v 22. členu ZNB. Takšna nedoslednost tako nazorno ponazarja še eno od spornih točk ureditve obveznega cepljenja v R Sloveniji.

¹⁶ Odločba Ustavnega sodišča RS, št. U-I-127/01, z dne 12. 2. 2004, str. 7, tč. 17, dostopno na <http://odlocitve.us-rs.si/documents/9e/b8/u-i-127-012.pdf>, vpogledano dne 13. 3. 2024

¹⁷ Cepljenje otrok (2024), Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, str. 11. Dostopno na <https://nijz.si/publikacije/cepljenje-otrok-knjizica-za-starse/>, vpogledano dne 13. 3. 2024

Sklep

Slovenska normativna ureditev določa obvezno cepljenje, hkrati pa ne zagotavlja učinkovitih mehanizmov za njegovo udejanjanje. Pediater je ob izvrševanju svojih poklicnih dolžnosti postavljen v neugoden položaj, saj je na podlagi zakona otroka dolžan cepiti, hkrati pa vezan na privolitev njegovih staršev. Če torej otrokovi starši cepljenje odklanjajo, zdravnik otroka ne sme cepiti. Menim, da je starše, ki otroka nočejo cepiti, zaradi osebnih odklonilnih prepričanj o cepljenju, težko prepričati, še manj pa prisiliti v cepljenje. V takšnih primerih zdravniku preostane prijava staršev na Zdravstveni inšpektorat Republike Slovenije, ki lahko staršem mladoletnika naloži vključitev otroka v program obveznega cepljenja. Vendar pa ne gre zanemariti, da nekateri starši otrok ne cepijo iz strahu pred neželenimi učinki. Menim, da gre v tem primeru za dosti bolj rešljivo situacijo, saj bi bilo z aktivnim in obsežnim informiranjem o cepljenju ter cepivih mogoče vsaj nekaterim od teh staršev pregnati strah, ki ga imajo.

Viri in literatura

- Šturm L, Arhar F, Plauštajner K, et al. Komentar Ustave Republike Slovenije. 1. ponatis. (Šturm L, ed.). Fakulteta za državne in evropske študije; 2010:1247.
- Avbelj M, Bardutzky S, Bele I, et al. Komentar Ustave Republike Slovenije : Dopolnitev - A : [Znanstvena Monografija]. Fakulteta za državne in evropske študije; 2011:1.705.
- Balažič J, Korošec D, Novak B, et al. Zakon o Pacientovih Pravicah (ZPacP) s Komentarjem. 1. natis. GV založba; 2009:437.
- Ihan A. Znanost za varovanje zdravja : koliko in kako hitro ga vgradimo v prakso? : primer nova cepiva. In: Raspor P, ed. [Znanost Za Mir in Razvoj] : Znanje Za Varovanje Zdravja : [Večavtorska Monografija]. [Znanost za mir in razvoj] : znanje za varovanje zdravja : [večavtorska monografija]. Mednarodni inštitut ECPD za trajnostni razvoj, prostorsko načrtovanje in okoljske študije; 2018:8-14.
- Kaučič I, Grad F. Ustavna Ureditev Slovenije. 5., spremenjena in dopolnjena izd. GV založba; 2011.
- Kompare N. Obvezno cepljenje otrok proti nalezljivim boleznim. Pravna praksa : PP : časopis za pravna vprašanja. 2015;34(10):17-18.
- Kraigher A. Cepljenje - najučinkovitejša zaščita pred nalezljivimi boleznimi. Isis : glasilo Zdravniške zbornice Slovenije. 2001;10(12):52-55.
- Kraigher A, ed. Cepljenje : stališča in odnos ključnih javnosti do cepljenja v Sloveniji. Published online 2018. https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/monografija_8_07-03-18.pdf
- Kraigher A, Ihan A, Avčin T, eds. Cepljenje in Cepiva - Dobre Prakse Varnege Cepljenja : Univerzitetni Učbenik Za Študente Medicinske in Zdravstvene Fakultete. Sekcija za preventivno medicino SZD; Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD; Inštitut za varovanje zdravja RS; 2011.
- Pogačnik J. Kršitve predpisov v obstoječem sistemu obveznega cepljenja. Pravna praksa : PP : časopis za pravna vprašanja. 2006;25(49/50):6-7
- Šelih, A. (2000): Pravni vidiki obveznega cepljenja; XI. srečanje pediatrov v Mariboru, Slovenska pediatrija, Ljubljana, Pediatrična klinika,
- Ivanc, B.: Predavanja - Modul zdravstvena zakonodaja. Dostopno na http://www.zf.uni-lj.si/data/datoteke/acam21/irenas/ZDRAV_ZAKON_MOD_.pdf
- Cepljenje otrok (2017), Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje. Dostopno na http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/cepljenje_knjizica_april_2017.pdf.
- NIJZ – Nacionalni inštitut za javno zdravje; Pojasnilna dolžnost – Standardni postopek pred cepljenjem predšolskih in šolskih otrok, marec 2015, dostopno na http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/pojasnilna_dolznost.pdf.

SPONZORJI

PFIZER

ASTRAZENECA UK LIMITED

LEK farmacevtska družba

ARS PHARMAE

SWIXX BIOPHARMA

MEDIS

MEDISON PHARMA

OPH OKTAL PHARMA

FARMEDICA

VIATRIS

INSPHARMA

CURADEN SLOVENIJA

BAUSCH + LOMB POLAND

DIAFIT

IRIS

ATLANTIC TRADE

MERIT HP

SALUS International

ALKALOID-FARM

FARMAKEM

EWOPHARMA

SANOFARM

TOSAMA

STADA



LEK V IMUNOLOGIJ

Zaupajte Lekovim podobnim biološkim zdravilom in prispevajte k vzdržnosti zdravstvenega sistema.



SANDOZ



Pred predpisovanjem ali izdajanjem Lekovih zdravil, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravil, ki so na voljo na: www.lek.si/vademekum

www.lek.si | Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija
SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST | Informacija pripravljena: februar 2024 | SI2402291838

kaftrio[®] ▼

(ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor)
75 mg / 50 mg / 100 mg · 37,5 mg / 25 mg / 50 mg tablete



kalydeco[®]

(ivakaftor) tablete
150 mg · 75 mg

INOVATIVNO ZDRAVLJENJE CISTIČNE FIBROZE

ZA BOLNIKE, STARE 6 LET IN VEČ, Z VSAJ ENO
MUTACIJO *F508del* GENA *CFTR*^{1,2}



TERAPEVTSKA INDIKACIJA

Zdravilo KAFTRIO[®] v kombinaciji z ivakaftorjem je namenjeno bolnikom, starim 6 let in več, ki imajo vsaj eno mutacijo *F508del* gena za regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – *CFTR*).¹

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.¹

Poročanje o neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje: h-farmakovigilanca@jazmp.si.

Bolniki, prikazani v tem oglasu, so samo za ilustracijo in temeljijo na namerno anonimiziranih podatkih o bolnikih.

Zdravila KAFTRIO[®] in KALYDECO[®] sta proizvedeni za družbo Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. KAFTRIO, logotip KAFTRIO, KALYDECO, logotip KALYDECO, Vertex in trikotni logotip Vertex so blagovne znamke družbe Vertex Pharmaceuticals Incorporated. ©2024 Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Podjetje Medison Pharma d.o.o. je zastopnik podjetja Vertex Pharmaceuticals v Sloveniji. **Samo za strokovno javnost.**

SI-CF-2024-011 | SI-32-2300007 | Datum priprave: april 2024.

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kaftrio[®]; februar 2024.

2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kalydeco[®]; december 2023.

MEDISON

VERTEX



CURAPROX

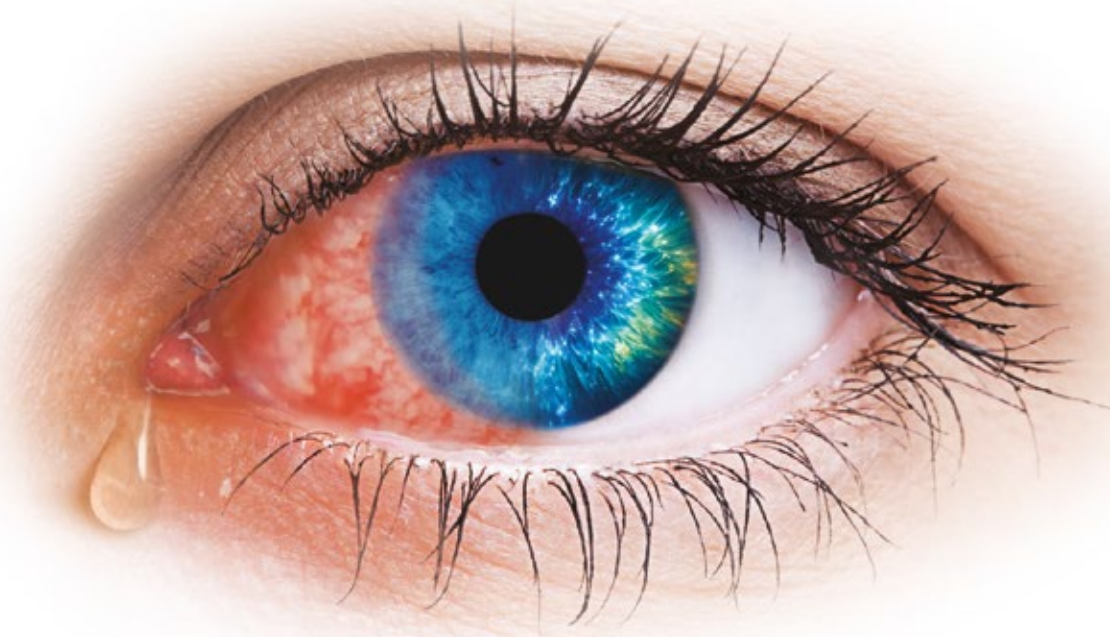
SE BO NJEGOV GOVOR RAZVIJAL PRAVILNO?

Biofunkcionalno dudo Curaprox je razvila skupina ortodontov, da bi spodbujala naravni razvoj otrokovih zob in čeljusti.

Zaradi svoje oblike preprečuje odprti ugriz in nepravilno izraščanje zob, spodbuja pravilen razvoj neba in čeljusti ter zagotavlja optimalno dihanje.



ALERGIJA IZGINE, SIJAJ OSTANE



Alezaxin

0,5 mg/ml kapljice za oko,
raztopina v enodmernem vsebniku
(azelastinijev klorid)

Predpisovanje in izdaja zdravila
je le na recept.

BREZ KONZERVANSOV



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Alezaxin 0,5 mg/ml kapljice za oko, raztopina v enodmernem vsebniku (azelastinijev klorid) **SESTAVA** 1 ml raztopine vsebuje 0,5 mg azelastinijevega klorida (tj. 0,018 mg v eni kapljici). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE** Zdravljenje in preprečevanje simptomov sezonskega alergijskega konjunktivitisa pri odraslih in otrocih, starih 4 leta in več. Zdravljenje simptomov nesezonskega (celoletnega) alergijskega konjunktivitisa pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE** Za okularno uporabo. Trajanje zdravljenja je treba omejiti na največ 6 tednov. Sezonski alergijski konjunktivitis: odrasli in otroci, stari 4 leta in več: 1 kapljica v vsako oko 2-krat/dan. Po potrebi 4-krat/dan. Preventivna aplikacija v primeru pričakovane

izpostavitve alergenu. Nesezonski (celoletni) alergijski konjunktivitis: odrasli in otroci, stari 12 let in več: 1 kapljica v vsako oko 2-krat/dan. Po potrebi 4-krat/dan. **KONTRAINDIKACIJE** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI** Alezaxin ni namenjen za zdravljenje okužb očesa. Stik s kontaktnimi lečami je treba preprečiti (odstraniti kontaktne leče pred uporabo zdravila Alezaxin, po uporabi pa počakati vsaj 15 minut pred ponovno vstavitvijo). Pri uporabi zdravila Alezaxin med nosečnostjo je potrebna previdnost. Alezaxin med dojenjem ni priporočljiv. V primeru prehodnih motenj vida po uporabi zdravila Alezaxin mora bolnik počakati, da se vid zbistri, preden lahko vozi ali upravlja stroje. **INTERAKCIJE** Študij medsebojnega

delovanja niso izvedli. Po uporabi kapljic za oko so sistemske koncentracije azelastina v pikogramskem območju. **NEŽELENI UČINKI** Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): blago, prehodno draženje očesa. Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): grenak okus v ustih. Zelo redki ($< 1/10.000$): alergijske reakcije (kot sta izpuščaj in srbečica). **Vrsta ovojnine in vsebina:** Kapljice za oči, raztopina v 0,6-ml prozornem enodmernem vsebniku iz LDPE. Pakiranje 30 enodmernih vsebnikov v kartonasti škatli. **Režim izdaje:** Rp Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Bausch + Lomb Ireland Limited, 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24 PPT3, Irska **Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!** ALE-270223 februar 2024

Metamizol STADA

500 mg/ml peroralne kapljice, raztopina
(škafka s kapalnim vsebnikom s 100 ml raztopine)

natrijev metamizolat monohidrat



Terapevtske indikacije:

Zdravilo Metamizol STADA je indicirano pri vseh starostnih skupinah v primeru:

- akutnih hudih bolečin po poškodbi ali operaciji,
- bolečih kolik,
- tumorskih bolečin,
- drugih akutnih ali kroničnih hudih bolečin, če so drugi terapevtski ukrepi kontraindicirani,
- močno zvišane telesne temperature, ki se ne odzove na druge ukrepe.

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Metamizol STADA 500 mg/ml peroralne kapljice, raztopina

Sestava: 1 ml (20 kapljic) vsebuje 500 mg natrijevega metamizolata monohidrata. 1 kapljica vsebuje 25 mg natrijevega metamizolata monohidrata. **Pomožne snovi z znanim učinkom:** Zdravilo Metamizol STADA vsebuje 1,5 mmol (ali 33,4 mg) natrija na ml (20 kapljic). **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Metamizol STADA je indicirano pri vseh starostnih skupinah v primeru: akutnih hudih bolečin po poškodbi ali operaciji, bolečih kolik, tumorskih bolečin, drugih akutnih ali kroničnih hudih bolečin, če so drugi terapevtski ukrepi kontraindicirani, močno zvišane telesne temperature, ki se ne odzove na druge ukrepe. **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje je odvisno od jakosti bolečin ali zvišane telesne temperature in od posameznikove občutljivosti pri odzivu na zdravilo Metamizol STADA. Pomembno je izbrati najmanjši odmerek, ki obvlada bolečine oziroma zvišano telesno temperaturo. Otrokom in mladostnikom, stari do vključno 14 let, se lahko v enkratnem odmerku da od 8 do 16 mg metamizola na kilogram telesne mase. Ob zvišani telesni temperaturi pri otrocih na splošno zadostuje odmerek 10 mg metamizola na kilogram telesne mase. Odrasli in mladostniki, stari 15 let ali več (> 53 kg), lahko v enkratnem odmerku vzamejo do 1.000 mg metamizola. Glede na največji dnevni odmerek se lahko enkratni odmerek vzame do štirikrat dnevno v presledkih od 6 do 8 ur. Opazen učinek je mogoče pričakovati v 30 do 60 minutah po peroralnem vnosu. Preglednica (prva stran letaka) prikazuje priporočene enkratne odmerke in največje dnevne odmerke glede na telesno maso in starost. **Način uporabe:** peroralna uporaba, kapljice je treba vzeti z nekaj vode. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na učinkovino, pirazolone ali pirazolidine (npr. zdravila, ki vsebujejo natrijev metamizolat, propifenazon, fenazon ali fenilbutazon (to vključuje tudi bolnike, ki se jim je npr. pojavila agranulocitoza po uporabi teh učinkovin)) ali katero koli pomožno snov; pri bolnikih z znanim sindromom analgetične astme ali znano intoleranco za analgetike urtikarijskega/angioedemskega tipa, to je pri bolnikih, ki se jim pojavi bronhospazem ali druga anafilaktoidna reakcija na salicilate, paracetamol ali druge nenarkotične analgetike, kot so diklofenak, ibuprofen, indometacin ali naproksen; motnje delovanja kostnega mozga (npr. po zdravljenju s citostatičnimi zdravili) ali hematopoetske bolezni; prirojeno pomanjkanje glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze; akutna jetrna porfirija; tretje trimesečje nosečnosti. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zdravilo Metamizol STADA vsebuje pirazolonski derivat natrijev metamizolat in je povezano z redkim, vendar smrtno nevarnim tveganjem za šok in agranulocitozo. Če se pojavijo znaki agranulocitoze, trombocitopenije ali pancitopenije je treba uporabo zdravila Metamizol STADA nemudoma prekiniti. Bolnike je treba pred uporabo zdravila Metamizol STADA ustrezno izprašati. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za anafilaktoidne reakcije je dovoljeno zdravilo Metamizol STADA uporabiti le po natančnem pretehtanju možnih tveganj in pričakovanih koristih. Če se pojavijo znaki ali simptomi Stevens-Johnsonovega sindroma, toksične epidermalne nekrolize ali reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, je treba zdravljenje z zdravilom Metamizol STADA nemudoma prekiniti in se ga ne sme nikoli več ponovno uvesti. Zdravilo Metamizol STADA lahko sproži hipotenzivne reakcije, ki so lahko odvisne od odmerka. Pri bolnikih, pri katerih se je treba izogniti znižanju krvnega tlaka (na primer pri bolnikih s hudo koronarno boleznijo srca ali pomembno cerebrovaskularno stenozo), je dovoljeno zdravilo Metamizol STADA uporabiti le ob natančnem spremljanju hemodinamskih parametrov. Pri bolnikih, zdravljenih z metamizolom, so poročali o primerih akutnega hepatitisa s prevladujočim hematoceličnim vzorcem, ki so se pojavili nekaj dni do nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru simptomov, ki kažejo na poškodbo jeter, obvestijo zdravnika. Pri takih bolnikih je treba prekiniti zdravljenje z metamizolom in oceniti delovanje jeter. Pri bolnikih z epizodo poškodbe jeter med zdravljenjem z metamizolom, pri katerih ni bil ugotovljen drug vzrok poškodbe jeter, se metamizol ne sme več uvesti. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter je dovoljeno zdravilo Metamizol STADA uporabiti le po natančnem pretehtanju razmerja med koristimi in tveganji in le, če so uporabljeni ustrezni previdnostni ukrepi. Zdravilo vsebuje 33,4 mg natrija na ml (20 kapljic), kar je enako 1,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. **Interakcije:** Metamizol lahko inducira presovne encime, vključno s CYP2B6 in CYP3A4. Sočasna uporaba metamizola in bupropiona, efavirenza, metadona, valproata, ciklosporina, takrolimusa ali sertralina lahko povzroči znižanje plazemskih koncentracij teh zdravil z morebitnim zmanjšanjem klinične učinkovitosti. Zato je pri sočasni uporabi metamizola potrebna previdnost; kot je primerno, je treba spremljati klinični odziv in/ali ravni zdravila. Sočasna uporaba natrijevega metamizolata in klorpromazina lahko povzroči hudo hipotermijo. Znano je, da lahko učinkovine iz pirazolonske skupine povzročijo interakcije s peroralnimi antikoagulanti, kaptoprilom, litijem, metotreksatom in triamterenom ter da lahko vplivajo na učinkovitost antihipertenzivnih zdravil in diuretikov. V kolikšni meri takšne interakcije povzročajo natrijev metamizolat, ni ugotovljeno. Pri sočasni uporabi lahko natrijev metamizolat zmanjša učinek acetylsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. To kombinacijo je zato potrebno uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo nizke odmerke acetylsalicilne kisline za zaščito srca. **Neželeni učinki:** Glavni neželeni učinki natrijevega metamizolata so povezani s preobčutljivostnimi reakcijami. Najpomembnejši sta šok in agranulocitoza. Ti reakciji se pojavita redko ali zelo redko, vendar sta smrtno nevarni in se lahko pojavita tudi v primeru, da je predhodna uporaba natrijevega metamizolata potekala brez zapletov. **Redki:** levkopenija, anafilaktoidne ali anafilaktične reakcije, hipotenzivne reakcije med dajanjem zdravila ali po njem, fiksni medikamentozni eksantem ali drugi eksantemi (izpuščaji), Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza. **Zelo redki:** agranulocitoza ali trombocitopenija, hude in smrtno nevarne anafilaktoidne ali anafilaktične reakcije, okvara ledvic z anurijo ali oligurijo, proteinurijo in intersticijskim nefritom. **Neznana pogostnost:** pancitopenija, vključno s smrtnimi primeri, z zdravilom povzročena poškodba jeter, vključno z akutnim hepatitisom, zlatenico in zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). **Način in režim predpisovanja ter izdaja zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Nemčija. **Lokalni predstavnik imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:** Stada d.o.o., Dunajska cesta 156, 1000 Ljubljana. **Datum zadnj revizije besedila:** 7.4.2022

Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!



Stada d.o.o.
Dunajska cesta 156
1000 Ljubljana

Samo za strokovno javnost.
MET-032023-36, marec 2024