

# Dijagnoza i ishod obrade tjelesnog nenapredovanja u pedijatrijskoj gastroenterologiji

---

**Vučemilo, Mihaela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:625723>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine  
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mihaela Vučemilo**

**Dijagnoza i ishod obrade tjelesnog  
nenapredovanja u pedijatrijskoj  
gastroenterologiji**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u KBC Zagreb, na Klinici za pedijatriju, zavod za gastroenterologiju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc. dr. sc. Irena Senečić-Čala, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

## KRATICE

|         |                                                                            |
|---------|----------------------------------------------------------------------------|
| CB      | Crohnova bolest                                                            |
| CF      | Cistična fibroza                                                           |
| DKS     | Diferencijalna krvna slika                                                 |
| ESPGHAN | European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition |
| GER     | Gastroezofagealni refluks                                                  |
| GERB    | Gastroezofagealna refluksna bolest                                         |
| GI      | Gastrointestinalno                                                         |
| ITM     | Indeks tjelesne mase                                                       |
| KKS     | Kompletna krvna slika                                                      |
| NON     | Neorgansko nenapredovanje                                                  |
| ON      | Organsko nenapredovanje                                                    |
| SIK     | Sindrom iritabilnog kolona                                                 |
| SZO     | Svjetska zdravstvena organizacija                                          |
| TN      | Tjelesno nenapredovanje                                                    |
| TT      | Tjelesna težina                                                            |
| TV      | Tjelesna visina                                                            |
| KUBC    | Kronična upalna bolest crijeva                                             |
| UK      | Ulcerozni kolitis                                                          |
| UZV     | Ultrazvuk                                                                  |

# Sadržaj

Sažetak

Summary

|       |                                                                                                                                 |    |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.    | Uvod .....                                                                                                                      | 1  |
| 1.1   | Tjelesno nenapredovanje .....                                                                                                   | 4  |
| 1.3   | Patofiziološka podjela uzroka TN .....                                                                                          | 13 |
| 1.4   | Dijagnostički pristup TN u gastroenterološkoj obradi.....                                                                       | 16 |
| 1.4.1 | Anamneza.....                                                                                                                   | 16 |
| 1.4.2 | Klinički status .....                                                                                                           | 17 |
| 1.5   | Ciljane laboratorijske i dijagnostičke pretrage.....                                                                            | 19 |
| 1.5.1 | Kronična upalna bolest crijeva (KUBC).....                                                                                      | 19 |
| 1.5.2 | Celijakija .....                                                                                                                | 20 |
| 1.5.3 | Cistična fibroza .....                                                                                                          | 21 |
| 1.5.4 | Gastroezofagealna refluksna bolest.....                                                                                         | 22 |
| 1.5.5 | Ostali uzroci tjelesnog nenapredovanja .....                                                                                    | 23 |
| 2.    | Ishodi gastroenterološke obrade djece s tjelesnim nenapredovanjem u<br>Dnevnoj bolnici Klinike za pedijatriju, KBC Zagreb ..... | 24 |
| 2.1   | Metode.....                                                                                                                     | 24 |
| 2.2   | Rezultati .....                                                                                                                 | 25 |
| 3.    | Rasprava .....                                                                                                                  | 30 |

|    |                  |    |
|----|------------------|----|
| 4. | Zaključak .....  | 31 |
| 5. | Zahvale.....     | 33 |
| 6. | Literatura ..... | 34 |
| 7. | Životopis .....  | 37 |

# **Dijagnoza i ishod obrade tjelesnog nenapredovanja u pedijatrijskoj gastroenterologiji**

**Mihaela Vučemilo**

## **Sažetak**

Tjelesno nenapredovanje (TN) u pedijatrijskoj populaciji je stanje pothranjenosti nastalo zbog jednog od 4 osnovna uzroka: neadekvatnog unosa nutrijenata, neadekvatne apsorpcije kalorija, povećanog metabolizma ili poremećenog iskorištavanja hranjivih tvari. Procjenjuje se da TN postoji u 5 do 10 posto djece u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Najčešća podjela je na TN organskog i neorganskog uzroka, iako je u većini slučajeva etiologija mješovite prirode. Većina slučajeva TN je nastala zbog neadekvatnog unosa nutrijenata, uzrokovanog bihevioralnim ili psihosocijalnim problemima, a procjenjuje se da je i do 80% slučajeva TN neorganskog uzroka. Pedijatar u primarnoj zdravstvenoj zaštiti će najčešće postaviti sumnju na TN u djeteta, prateći njegovo napredovanje na krivuljama rasta. U većini slučajeva će potom pacijent biti poslan na gastroenterološku obradu. Dijagnosticiranje, kao i zbrinjavanje ovog stanja, često može biti zahtjevno te je tada potreban multidisciplinarni pristup. Rutinska laboratorijska ispitivanja rijetko otkrivaju uzrok, ali mogu pokazati posljedice moguće malnutricije i uznapređovalost TN. Dijagnostika i liječenje mogu se provoditi putem dnevne bolnice. Najčešće indikacije za hospitalizacije su uznapređovalo TN i/ili opće loše stanje, neuspjeh ambulantnog liječenja, sumnja na zlostavljanje ili zanemarivanje, ili teški psihosocijalni poremećaj njegovatelja. U slučaju primarno gastrointestinalnih bolesti koje uzrokuju TN, znakovi i simptomi se mogu pojaviti od dojenačke dobi do puberteta, ovisno o specifičnoj bolesti. Od onih što uzrokuju TN, najčešće dijagnosticirani su celijakija, upalne bolesti crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis) i cistična fibroza. U praksi, u većini slučajeva se uzrok ne može otkriti, te je onda važno uvesti nadohranu i pratiti pacijenta. Dugoročni učinci TN na kognitivni razvoj još uvijek nisu razjašnjeni, ali medicinska istraživanja u posljednjih deset godina su otkrila povezanost između TN u prvim nekoliko godina života s povećanim rizikom od razvoja raznih kroničnih bolesti u odrasloj dobi, uključujući koronarnu bolest srca, dijabetes i hipertenziju.

# **Diagnosis and treatment outcomes of faltering weight in pediatric gastroenterology**

**Mihaela Vučemilo**

## **Summary**

Failure to thrive (FTT) in the pediatric population is a state of undernutrition due to inadequate caloric intake, inadequate caloric absorption, increased metabolism, or defective utilization. It is estimated that it can be seen in 5 to 10 percent of children in primary care settings. The most common division is into organic and nonorganic FTT, although in most cases it is of mixed etiologies. Most cases of failure to thrive involve inadequate caloric intake caused by behavioral or psychosocial issues, and it is estimated that up to 80% cases of FTT are nonorganic. The primary care physician is usually the first to suspect FTT by following a child's growth charts. In most cases the patient is then sent to be examined by a gastroenterologist. Both diagnosing and managing this state can be challenging, therefore a multidisciplinary approach is usually needed. Routine laboratory testing rarely identifies a cause, but can show the consequences of possible malnutrition and severity of FTT instead. In general, patients are taken care of through outpatient care. Reasons to hospitalize for further evaluation include severe FTT and/or general poor condition, failure of outpatient management, suspicion of abuse or neglect, or severe psychosocial impairment of the caregiver. In case of gastrointestinal pathologies causing FTT, signs and symptoms can have an onset from early infancy to puberty, depending on the specific disease. Of those causing FTT, most usually diagnosed are Celiac disease, inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis), and cystic fibrosis. In practice, the cause will not be found in the majority of cases, and then it is important to prescribe nutritional support and follow up the patient. The long-term effects of FTT on cognitive development are still unclear, but medical research in the last decade has found an association between FTT in the first few years of life with an increased risk of developing a variety of chronic diseases in adulthood, including coronary heart disease, diabetes, and hypertension.

## 1. Uvod

Napredovanje na tjelesnoj težini i dužini, te rast opsega glave, jedan su od glavnih pokazatelja rasta i razvoja djeteta. Tjelesno nenapredovanje (TN) se opisuje kao simptom u čijoj podlozi može biti niz različitih medicinskih stanja ili čimbenika okoliša, a fiziološka osnova je neadekvatna prehrana (1). Neadekvatan ili nepostojeći prirast, a posebno gubitak na tjelesnoj težini, najviše zabrinjavaju u dojenčadi i djece do druge godine života, te zahtijevaju brzu dijagnostiku i intervenciju u svrhu sprječavanja malnutricije i zaostajanja u rastu i razvoju. Primarni pedijatriji su najčešće oni koji prvi uoče nenapredovanje djeteta pomno prateći tablice rasta na redovnim kontrolama, jer TN mogu uzrokovati razna stanja, a klinička slika je raznolika. U trenutku kada se takvo stanje primijeti potrebno je detaljno ispitati obiteljsku, socijalnu i osobnu anamnezu djeteta, te obaviti fizikalni pregled, kako bi se ustanovilo što je uzrokovalo TN ili zastoj u rastu.

U početku dijagnostičke obrade značajno je razlikovati pothranjenost od tjelesnog nenapredovanja (eng. „wasting“ i „stunting“). Pothranjenost ili mršavost manifestira se kao smanjena težina za visinu. Ukazuje u većini slučajeva na nedavni gubitak težine, često povezan s akutnim izgladnjivanjem i/ili ozbiljnom bolesti. Međutim, može biti i posljedica kroničnog nepovoljnog stanja. S druge strane, tjelesno nenapredovanje se točnije definira kao smanjena visina za dob, te je rezultat suboptimalnih zdravstvenih i/ili prehrambenih uvjeta koji onemogućuju da se ostvari linearni potencijal rasta.

Postoje tri različita sustava pomoću kojih se dijete ili skupina djece može usporediti s referentnom populacijom: Z-vrijednosti (standard deviation score), percentilne krivulje i medijan. Z-vrijednost je široko prepoznata kao najbolji sustav za analizu i prezentaciju antropometrijskih podataka zbog svojih prednosti u odnosu na druge metode. Sustav

Z-vrijednosti izražava antropometrijsku vrijednost kao broj standardnih odstupanja ili Z-vrijednosti ispod ili iznad referentne sredine ili srednje vrijednosti. Formula za izračunavanje Z-vrijednosti je:

$$\text{Z-vrijednost} = (\text{promatrana vrijednost} - \text{srednja vrijednost referentne populacije}) / \text{standardna devijacija referentne populacije}$$

Tjelesno nenapredovanje određeno je vrijednostima ispod -2 i -3 standardne devijacije (Z-vrijednosti) za sljedeće indikatore rasta: težina za dob, visina za dob i težina za visinu.

U literaturi se nalazi podjela TN na neorgansko i organsko podrijetlo, međutim sve više se govori o ograničenosti takvog načina podjele zbog preklapanja i interakcije organskih i neorganskih faktora, te u konačnici miješane etiologije u razvoju TN kod pojedinog pacijenta (1-3). Organsko nenapredovanje (ON) može uzrokovati akutni ili kronični poremećaj bilo kojeg organskog sustava koji ometa unos, apsorpciju, metabolizam ili izlučivanje hranjivih tvari, i/ili povećava energetske potrebe organizma. Najveći dio TN, i do 80%, je neorganskog podrijetla (NON); do zastoja u rastu dolazi zbog psihosocijalnih čimbenika, neadekvatnog odnosa između njegovatelja i djeteta, uskraćivanja poticaja, zanemarivanja ili zlostavljanja djeteta (4,5). U dijagnostičkoj obradi djeteta sa TN koristan je isti osnovni pristup u svim situacijama. Potrebno je prepoznati i međusobno razlučiti organske i neorganske uzroke TN, normalne varijante rasta, te njihovo preklapanje koje je često značajno. Važno je naglasiti da se termin TN ne upotrebljava za djecu koja normalno rastu duž svoje krivulje rasta, a težina im je ispod druge centile, konstitucionalno nizak ili usporen rast, te prijevremeno rođenu

djecu ili onu s intrauterino usporenim rastom, koja imaju primjerenu težinu za dužinu i brzinu rasta.

Uzevši u obzir da je najveći postotak TN pretežito neorganskog podrijetla, primarni pedijatar može prepoznati i liječiti dio slučajeva TN. Kada unatoč primarnom zbrinjavanju TN i dalje postoji, ili je u trenutku prepoznavanja značajno, potreban je multidisciplinarni pristup. Neurološki i gastrointestinalni (GI) poremećaji čine 60-80% svih organskih uzroka TN u razvijenim zemljama (6), te je dijete često upućeno prvo na gastroenterološku obradu.

Mnogobrojna istraživanja i studije nastale posljednjih desetljeća sve više ukazuju na značaj praćenja rasta i razvoja djeteta, otkrivanja poremećaja te pravodobne intervencije. Pronađena je povezanost poremećaja rasta i razvoja od prenatalnog razvoja do prve 2-3 godine života, s povećanim rizikom za obolijevanje od brojnih kroničnih nezaraznih bolesti u odrasloj dobi, uključujući koronarnu srčanu bolest, dijabetes i hipertenziju (8-10).

Problem TN u pedijatrijskoj populaciji sve više dobiva na značaju, a time i sve veću širinu u znanstvenom i praktičnom medicinskom radu. Ovaj rad će se osvrnuti na osnovnu podjelu i definiciju problema, s naglaskom na gastroenterološki spektar poremećaja povezan sa TN, te prikazati ishode dijagnostičke obrade TN u pedijatrijskoj populaciji, u Zavodu za gastroenterologiju, Klinike za pedijatriju, KBC Zagreb.

## 1.1 Tjelesno nenapredovanje

Podaci iz medicinske literature pokazuju da se o poremećajima rasta i razvoja govori već više od stoljeća, međutim pojam tjelesnog nenapredovanja (eng. failure to thrive) se koristi tek nekoliko desetljeća. Ovo stanje, specifično za pedijatrijsku populaciju, još uvijek nije točno i jednoglasno definirano (16). Mjerenje opsega glave, tjelesne težine i dužine se rutinski provodi nakon rođenja djeteta, a potom redovno na sistematskim pregledima, naročito kroz prvu godinu života. Odstupanje od standardne krivulje rasta može nastupiti u bilo kojem trenutku, bilo kojem parametru i u bilo kojem smjeru. U praktičnom radu se uglavnom smatra da je nenapredovanje posrijedi ako je težina stalno ispod 3. percentile za dob, ako se težina progresivno smanjuje ispod 3. percentile ili kad dođe do smanjenja krivulje rasta za 2 glavna mjerila rasta u kratkom vremenskom razdoblju. Novija istraživanja pokazuju da je praćenje težine za dob najjednostavniji i najbolji pokazatelj za TN, a dodatni parametri koji mogu pridonijeti u dijagnostici su težina za visinu i visina za dob (2). TN najčešće nastupa i prepoznaje se u prve dvije godine života, ali može nastupiti u bilo kojem trenutku rasta i razvoja djeteta (3). Prije postavljanja sumnje na TN važno je odrediti normalna stanja koja predstavljaju varijante rasta, te ne zahtjevaju daljnju obradu. To su:

- Genetski nizak rast – djeca koja imaju niske roditelje te se razvijaju u skladu sa svojim genetskim potencijalom
- Konstitucionalni zastoj u rastu – rast je sporiji za mjesec ili godine u usporedbi sa vršnjacima, obično uz pozitivnu obiteljsku anamnezu
- Prijevremeno rođeni – obično rastu ispod, ali paralelno sa normalnom krivuljom rasta za svoju dob; kada se korigira gestacijska dob, u normalnim su granicama rasta

- Postnatalno smanjenje stope rasta – kod veće tjelesne težine pri rođenju nego je očekivano, spuštaju se na očekivane vrijednosti težine za dob na percentilnim krivuljama

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je, prikupljajući podatke iz 6 odabranih svjetskih centara, tijekom 2006. i 2007. godine izdala nove standardizirane percentilne krivulje rasta (Slika 1. i 2.), koje prikazuju rast zdrave djece od rođenja do 5. godine života, u uvjetima za koje SZO uzima da su optimalni za rast i razvoj. To su djeca hranjena pretežito majčinim mlijekom do 4. mjeseca života, s početkom dohrane u dobi 4 - 6 mjeseci, uz nastavak dojenja do najmanje 12 mjeseci života (11). Objavljene su krivulje za antropometrijske pokazatelje: duljina/visina za dob, masa za dob, masa za duljinu, masa za visinu, indeks tjelesne mase za dob, opseg glave za dob. Indeks tjelesne mase (ITM) je omjer tjelesne mase u kilogramima i kvadrata tjelesne visine u metrima. Jedan je od pokazatelja uhranjenosti djeteta, koji se koristi nakon dojenačkog razdoblja.

Napravljene su i krivulje Z- vrijednosti (standard deviation score) od -3 do +3, koje pokazuju broj standardnih devijacija udaljenih od medijana populacije normalne distribucije, odnosno devijacija vrijednosti mjerenja pojedinog djeteta od srednjih vrijednosti za određenu dob i spol.

Potrebno je naglasiti da pojam „standard“ podrazumijeva postizanje maksimalnog genetskog potencijala u optimalnim okolišnim uvjetima, što date krivulje i prikazuju, za razliku od „referentnih vrijednosti“ koje opisuju rast određenih dobnih skupina djece, u određenom vremenu i na određenom prostoru, i time ne moraju nužno opisivati „optimalan“ rast. Prema odluci Ministarstva zdravstva iz 2007. godine, Hrvatska primjenjuje nove standardne krivulje SZO-a u praćenju rasta i razvoja djece, s obzirom da nije imala nacionalne referentne vrijednosti za predškolsku djecu (7).

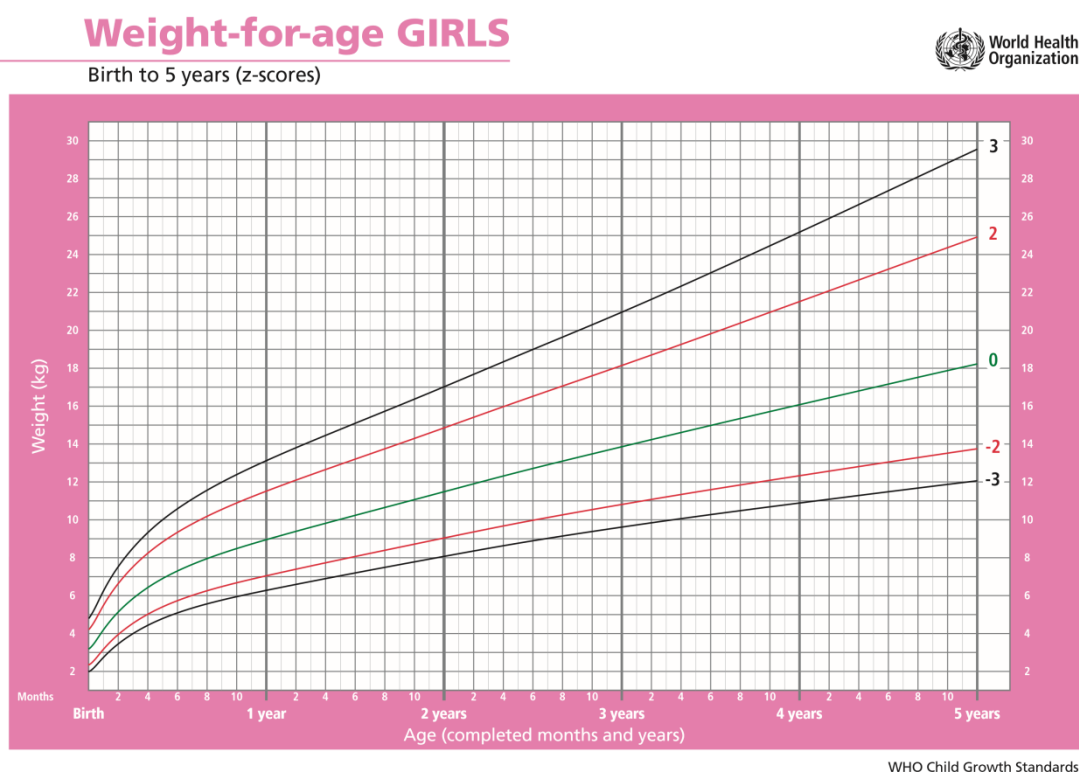
Također postoje krivulje napravljene na temelju mješovitog uzorka dojene i nedojene djece, koje je 2000. godine napravio NCHS/CDC (National Center for Health Statistics/Center for Disease Control and Prevention) (Slika 3. i 4.). Odvojene su krivulje rasta za dob od rođenja do 2. godine, i od 2. do 20. godine života. Kod prijevremeno rođenih potrebna je korekcija za gestacijsku dob do 2. godine života (12). De Onis i sur. (15) uspoređuju krivulje rasta SZO i CDC (Slika 5. i 6.), te s obzirom na način prikupljanja podataka u kreiranju ovih standardiziranih krivulja, zaključuju da SZO daje točnije podatke, s obzirom na brzinu rasta i razvoja u ranom djetinjstvu. Većina zemalja teži stvaranju nacionalnih referentnih krivulja rasta zbog različitih geografskih sredina i okolišnih uvjeta, međutim takav postupak je zahtjevan i mukotrpan, a pokazalo se da djeca iz različitih geografskih sredina i etničkih zajednica imaju sličan rast u predškolskom razdoblju, ukoliko odrastaju u povoljnim okolišnim uvjetima. To dovodi do zaključka da su provjerene međunarodne krivulje rasta adekvatne za praćenje rasta i razvoja, te im treba dati prednost. Naravno, potrebno je razumjeti da su one sredstvo koje pomaže u procjeni rasta i razvoja djeteta, te ih je uvijek potrebno promatrati i zasebno i u cjelini (7,13,14). Konačno, stajališta oko definiranja TN se još uvijek razlikuju, međutim općenito se smatra da ne postoji jedna antropometrijska mjera koja bi mogla dijagnosticirati stanje. Za sada se u literaturi nalaze slijedeći podatci koji upućuju na TN (17):

- Pad za više od 2 standardne percentilne krivulje na standardiziranim tablicama
- ispod 3. percentile za težinu
- težina za visinu <80% od idealne težine
- visina za težinu ispod 3. percentile
- težina za visinu ispod 10. percentile ili težina za dob manje od 2 standardne devijacije ispod prosjeka za dob

**Slika 1. SZO krivulje rasta: visina za dob, za djevojčice, od rođenja do 5. godine života (z – vrijednosti)**

World Health Organization. Weight-for-age z-scores: girls

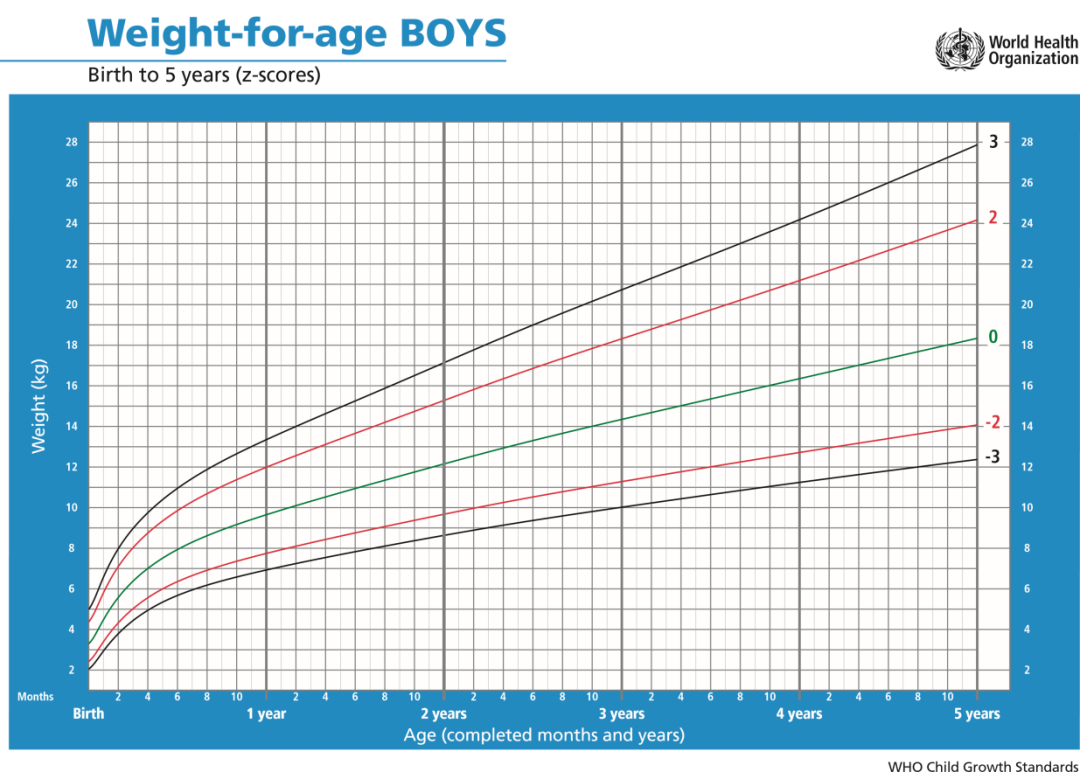
Izvor: [http://www.who.int/childgrowth/standards/cht\\_wfa\\_girls\\_z\\_0\\_5.pdf?ua=1](http://www.who.int/childgrowth/standards/cht_wfa_girls_z_0_5.pdf?ua=1)



**Slika 2. SZO krivulje rasta: visina za dob, za dječake, od rođenja do 5. godine života (z – vrijednosti)**

World Health Organization. Weight-for-age z-scores: boys

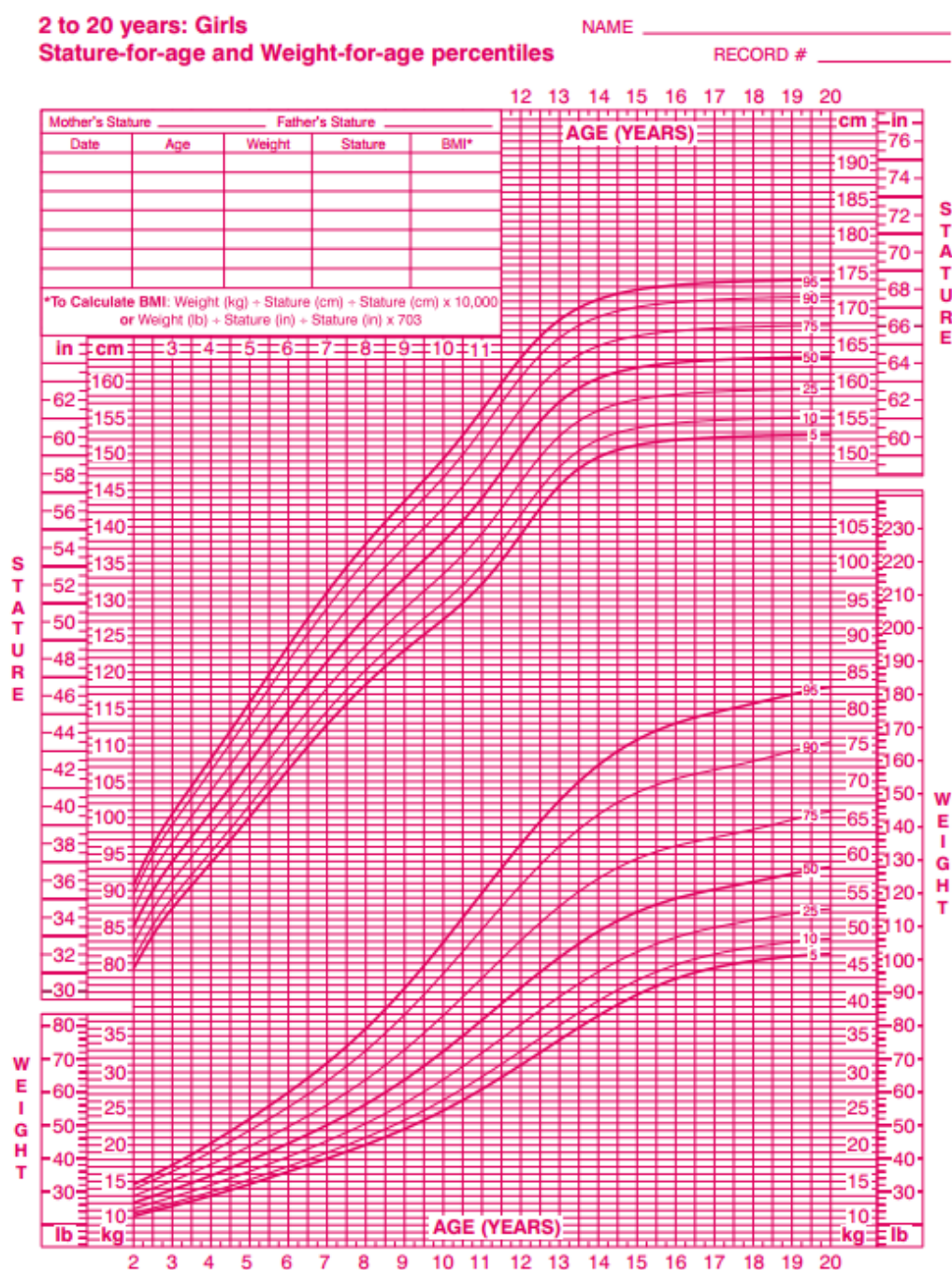
Izvor: [http://www.who.int/childgrowth/standards/cht\\_wfa\\_boys\\_z\\_0\\_5.pdf?ua=1](http://www.who.int/childgrowth/standards/cht_wfa_boys_z_0_5.pdf?ua=1)



### Slika 3. CDC percentilne krivulje rasta: za djevojčice od 2. do 20. godine života

Centers for Disease Control and Prevention. Girls Stature-for-age and Weight-for-age.

Izvor: <https://www.cdc.gov/growthcharts/data/set1clinical/cj41c022.pdf>



Published May 30, 2000 (modified 11/21/00).

SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

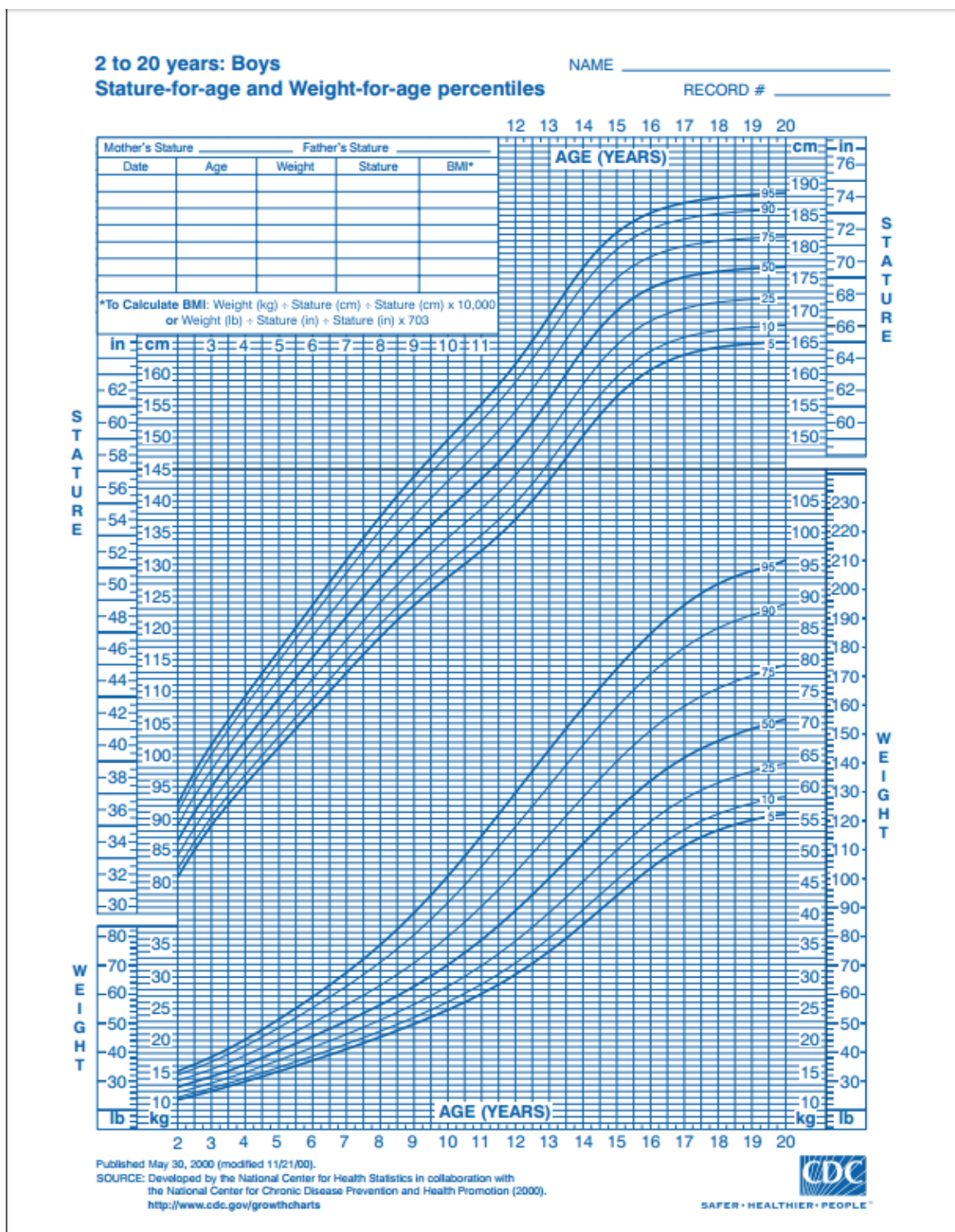


SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

**Slika 4. CDC percentilne krivulje rasta: za dječake od 2. do 20. godine života**

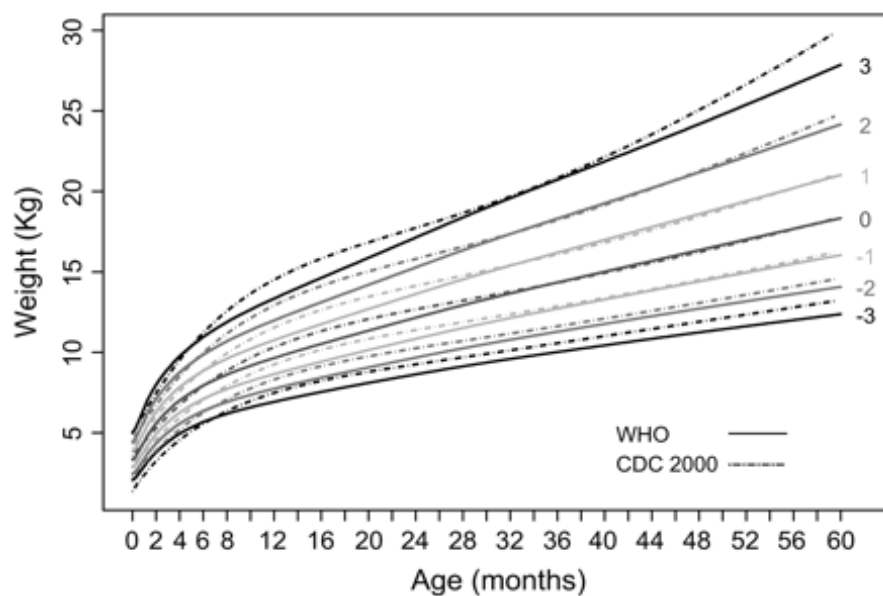
Centers for Disease Control and Prevention. Boys Stature-for-age and Weight-for-age.

Izvor: <https://www.cdc.gov/growthcharts/data/set1clinical/cj41c021.pdf>



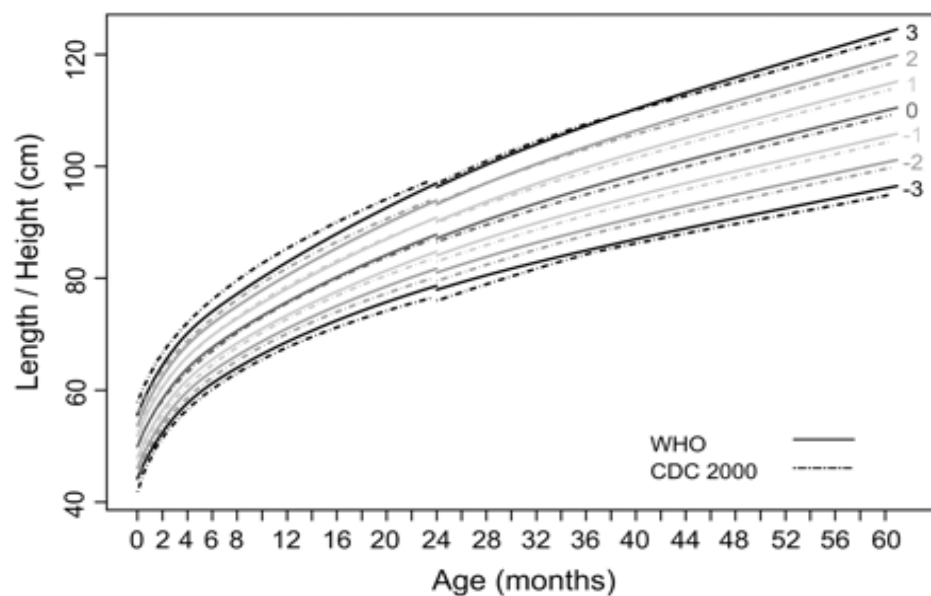
**Slika 5. Usporedba krivulja z-vrijednosti masa za dob SZO-a i CDC-a za dječake od rođenja do 5. godine života**

Izvor: De Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr* 2007;137:144-8.



**Slika 6. Usporedba krivulja z-vrijednosti duljina/visina za dob SZO-a i CDC-a za dječake od rođenja do 5. godine života**

Izvor: De Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr* 2007;137:144-8.



### **1.3 Patofiziološka podjela uzroka TN**

Uzroci pojave TN su brojni i raznoliki, međutim svi se mogu svrstati u jedan od 4 patofiziološka mehanizma: neadekvatan unos nutrijenata, neadekvatna apsorpcija, povećan metabolizam i poremećeno iskorištavanje (1-3,17). U literaturi se navodi da je i do 80% TN neorganskog uzroka, te se često naglašava kako je potrebno isključiti zanemarivanje i/ili zlostavljanje djeteta, posebice ako nema poboljšanja nakon provedene dijagnostike i preporučene terapije (17).

Kako je ovaj rad orijentiran na gastroenterološku dijagnostiku, u ovom dijelu će biti više riječi o TN uzrokovanom organskim poremećajima. Ipak, korisno je napomenuti da faktori prehrane, razvoja i ponašanja, te psihosocijalni faktori mogu pridonijeti problemu, uz osnovno medicinsko stanje. Taj podatak je značajan, posebno ako se uzme u obzir da sam organski poremećaj može biti uzrok neorganskog poremećaja hranjenja, koji kasnije može uzrokovati simptome čak i kada se izvorno zdravstveno stanje ispravi (18).

Tablica 1. prikazuje diferencijalnu dijagnozu najčešćih organskih uzroka TN.

Neadekvatan unos nutrijenata podrazumijeva sva ona stanja koja onemogućuju adekvatnu prehranu, odnosno primjeren unos hranjivih tvari, ili su gubitci hranjivih tvari koji nastaju veći, kao kod sindroma iritabilnog kolona i dijareje. Mehaničke poteškoće hranjenja su često prirođena stanja kao rascjep nepca i/ili usne, poremećaji motiliteta jednjaka, te prirođena ili stečena oštećenja neuromuskolarnog i centralnog živčanog sustava. Za mnoga od navedenih stanja će dijagnoza biti postavljena prije razvitka TN ili će se barem znati njegov osnovni uzrok. Međutim, kod primarne gastrointestinalne patologije, često će TN nenapredovanje biti jedan od prvih pokazatelja osnovne bolesti. U prvoj skupini to su gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), stenoza pilorusa i sindrom iritabilnog kolona.

Najčešća patofiziološka podloga TN kod primarnih GI bolesti je neadekvatna apsorpcija ili malapsorpcija. Upalne bolesti crijeva (ulcerozni kolitis (UK) i Crohnova bolest (CB)), intolerancija laktoze, alergija na kravlje mlijeko i celijakija neke su od najčešće dijagnosticiranih bolesti u čijoj je podlozi malapsorpcija. Dob djeteta će također usmjeravati prema određenim dijagnozama; tako celijakija neće uzrokovati simptome prije uvođenja hrane koja sadrži gluten, te će se TN pojaviti i nakon 4. mjeseca života ili kasnije. Ranija pojava TN će upućivati na druge uzroke, kao uznapredovala gastroezofagealna i refluksna bolest (GERB), cistična fibroza ili alergijski kolitis.

Određena patološka stanja GI sustava mogu istovremeno djelovati preko više mehanizama. Od učestalijih ističe se cistična fibroza (CF), s dominantnim manifestacijama bolesti na plućima i gušterači. Zbog djelomične do potpune pankreatične insuficijencije dolazi do pojave dijareje, steatoreje, malapsorpcije i posljedičnog TN, a istovremeno postoje povećani metabolički zahtjevi organizma zbog ponavljajućih i kroničnih infekcija pluća (19).

Za dijete s TN potreban je dodatan kalorijski unos kako bi nadoknadilo gubitke i sustiglo predviđeni rast, obično 150% kalorija za predviđenu, a ne trenutnu težinu (2). Težinu i progresivnost TN odrediti će priroda osnovne bolesti kao i dodatni faktori koji pogoršavaju osnovno stanje.

Uznapredovalost TN najlakše se određuje kriterijima po Gomezu. Razina malnutricije se određuje usporedbom djetetove trenutne težine za dob sa očekivanom težinom za dob (50-ta percentila). Ako je težina manje od 60% očekivane, TN je uznapredovalo, 61% do 75% označuje umjereno, i 76% do 90% blago TN (21).

**Tablica 1. Najčešći organski uzroci TN**

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Neadekvatan unos nutrijenata</b>              | GERB, rascjep nepca i/ili usne, oralna motorna disfunkcija, nazalna opstrukcija, hipertrofija adenoida, stenoza pilorusa, sindrom iritabilnog kolona, kronična dijareja                                                                                                                   |
| <b>Neadekvatna apsorpcija/<br/>malapsorpcija</b> | Intolerancija laktoze, alergija na kravljе mlijeko, cistična fibroza, srčane bolesti, malrotacija crijeva, upalne bolesti crijeva, celijakija, intestinalne parazitoze, bilijarna atrezija, ciroza, nekrotizirajući enterokolitis, sindrom kratkog crijeva, prirođene metaboličke bolesti |
| <b>Ubrzan metabolizam</b>                        | Hipertireoza, maligne bolesti, kronične infekcije i sistemske bolesti, imunodeficijencije, kronična respiratorna insuficijencija (bronhopulmonalna displazija, cistična fibroza), srčane bolesti, endokrine bolesti                                                                       |
| <b>Poremećeno iskorištavanje</b>                 | Trisomije 21, 18 i 13, dijabetes melitus, prirođene metaboličke bolesti, kongenitalne infekcije                                                                                                                                                                                           |

## **1.4 Dijagnostički pristup TN u gastroenterološkoj obradi**

Kada se postavi sumnja na TN potrebno je napraviti dijagnostičku obradu, usmjerenu na otkrivanje svih faktora koji potencijalno doprinose nastalom stanju. Unatoč značajno većem udjelu NON, potrebno je primarno isključiti ON kao osnovni uzrok TN. Važno je utvrditi i razvojni status djeteta u trenutku kada se ustanovi TN. Iako je TN primarno poremećaj tjelesnog rasta, pronađena je i veća učestalost zaostajanja u psihomotornom razvoju kod djece sa TN. Zbog toga je potrebno praćenje i rasta i razvoja, pa i onda kada u trenutku obrade nije utvrđeno zaostajanje u razvoju (20).

### **1.4.1 Anamneza**

Prvi korak u evaluaciji TN je detaljno uzimanje anamneze djeteta koju daje roditelj ili staratelj, a ako to omogućuje uzrast, i samo dijete. Ona započinje sa dobi u kojoj se TN javlja, što može usmjeriti daljnje ispitivanje. Ispituje se prenatalna anamneza i svi događaji vezani uz trudnoću i porod; izloženost teratogenima u trudnoći, komplikacije tijekom poroda i gestacijska dob pri rođenju. Ispituju se i sva ostala stanja, kao što su kronične bolesti te učestalost akutnih infekcija. Potrebno je ispitati i obiteljsku anamnezu, koja uključuje visinu i težinu roditelja, braće i sestara, anamnezu zastoja u rastu i/ili razvoju, konstitucijski zastoj rasta u pubertetu i bolesti koje mogu doprinijeti TN. Zatim je potrebno ispitati prehrambene navike: kada, koliko i gdje dijete jede, na koji način se hrani, koliko traje hranjenje i koju vrstu hrane prihvaća. Ispituje se postojanje i učestalost povraćanja, proljeva, ruminacije, žgaravice, izbjegavanja hrane određene vrste ili strukture (1).

Kod djece s umjerenim do teškim TN preporuča se kvantitativna procjena hranjenja; prisjećanje obroka u posljednja 24 sata ili trodnevni dnevnik hranjenja. Ukoliko je to

moguće, preporučljivo je promatrati interakciju djeteta i majke (ili osobe koja obično hrani dijete) u vrijeme hranjenja.

Psihosocijalna anamneza je također važna u procjeni i evaluaciji djeteta s TN jer može ukazati na ozbiljne socijalne ili psihološke probleme u obitelji. Uzroci mogu biti raznoliki, obuhvaćaju veliki spektar različitih faktora kao što su siromaštvo, neadekvatna priprema hrane i prehrana zbog neznanja, faktori vezani za majku i njeno zdravstveno stanje, te zanemarivanje djeteta. Svi navedeni mogu utjecati na razvoj TN u djeteta bilo kojeg uzrasta, te je važno imati na umu njihov mogući utjecaj i isključiti ih pri uzimanju anamneze.

#### ***1.4.2 Klinički status***

Kompletni fizikalni pregled je temeljni dio procjene djeteta sa TN. Njegovi glavni ciljevi su: utvrđivanje dismorfija koje ukazuju na podležću genetsku nasljednu bolest, utvrđivanje osnovne bolesti koja uzrokuje TN, procjena mogućih znakova zlostavljanja djeteta i procjena uznapređovalosti i potencijalnih posljedica malnutricije (20,22). Precizna procjena rasta uključuje mjerenje težine, visine, opsega glave, te usporedbu sa prijašnjim mjerenjima. Kod djece do druge godine života se obično mjeri dužina, a nakon toga visina. Dijete treba biti razodjeveno, te pregled započinje ocjenom općeg stanja i izgleda: izgled kože, kose i noktiju, prisutnost ili odsutnost potkožnog masnog tkiva, dizmorfične crte lica, slinjenje itd. Kod malnutricije dužeg trajanja mogu postojati vidljivi znakovi nedostatka vitamina i minerala, suha, ispucala i blijeda koža, prorijeđena kosa, alopecija, tanki i ispucali nokti, nedostatno potkožno masno tkivo (23). Provjeravaju se vitalni znakovi: vrijednosti krvnog tlaka, broj otkucaja srca i udisaja u minuti; tahikardija i tahipneja mogu upućivati na povećane metaboličke zahtjeve. Zatim se pregled vrši kraniokaudalno; glava i vrat, prsni koš, abdomen, genitourinarni i muskuloskeletni sustav, te konačno neurološki status.

Kod poremećaja gastrointestinalnog sustava u fizikalnom statusu se mogu otkriti specifični znakovi koji upućuju na određene bolesti. Kod CB u usnoj šupljini može biti prisutan aftozni stomatitis, auskultacijom abdomena hipermotilitet crijeva, a inspekcijom perianalnog područja mogu se naći perianalne fisure i otvori fistula (1). Abdominalna distenzija će se često pojaviti kao znak malapsorpcije i nije specifičan pokazatelj, jer se može pojaviti kod različitih stanja i bolesti, kao što su CB, celijakija, sindrom iritabilnog kolona (SIK), aerofagija. Kod CF pri auskultaciji pluća otkrit će se auskultatorni fenomeni kao zvižduci, kreptacije ili hropci, te produžen ekspirij (1). Palpacijom abdomena provjerava se postojanje osjetljivosti i bolnosti, patoloških rezistencija i tvorbi. Posebno značajna je palpacija slezene i jetre. Hepatosplenomegalija (povećana jetra i slezena) može upućivati na primarnu bolest jetre, srčanu bolest, metaboličke bolesti (npr. glikogenoze), maligne bolesti, te zahtjeva daljnu dijagnostičku obradu.

Značajni podaci dobiveni uzimanjem anamneze će usmjeravati fizikalni pregled, te se međusobno nadopunjavati u stvaranju kompletne slike djeteta sa TN. Moguće je, a nerjetko se dešava, da uz neupadljivu anamnezu niti fizikalni pregled neće otkriti ništa specifično osim početno ustanovljenog TN. To svakako otežava i odužuje dijagnostičku obradu, međutim upravo takvi pacijenti konačno dolaze na kompletnu gastroenterološku obradu, često nakon što se isključe drugi organski sustavi kao mogući uzrok TN, nakon metaboličke, neurološke, endokrinološke i kardijalne obrade.

Nakon prikupljenih podataka iz anamneze i statusa liječnik će odlučiti o potrebi daljnje dijagnostičke obrade. Ako je TN uznapredovalo, opće stanje djeteta je loše (posebice u dojenčadi) ili u statusu postoje patološki nalazi, biti će potrebna neodloživa obrada. Dijete općeg dobrog stanja i bez patoloških nalaza fizikalnog pregleda neće nužno zahtijevati neodloživu obradu.

## **1.5 Ciljane laboratorijske i dijagnostičke pretrage**

Ne postoje smjernice niti rutinska laboratorijska obrada za svako dijete sa TN, s obzirom da većina djece niti nema abnormalnih vrijednosti u rutinskim laboratorijskim testovima. U jednoj studiji hospitalizirane djece sa TN, samo 1,4% je imalo dijagnostički značajne promjene u rutinskim laboratorijskim nalazima (24). Kod djece koja ne zahtijevaju neodgodivu obradu preporuča se savjetovanje o prehrani i uvođenje nadohrane (ako se procijeni potrebnim), te ukoliko nema poboljšanja na idućoj kontroli, početak daljnje dijagnostičke obrade (2). Početno se određuje kompletna krvna slika, analiza urina, razine elektrolita u serumu, uree u krvi i jetrenih enzima. Ove pretrage će češće pokazati promjene koje su posljedica a ne uzrok neuhranjenosti, kao anemija, ili stanja koja doprinose već postojećem stanju TN, najčešće akutne infekcije (1). Dodatno se mogu odrediti razine albumina/prealbumina, alkalne fosfataze, kreatinina, kalcijevih iona, i ostali biokemijski pokazatelji. U literaturi se naglašava, a rad u praksi pokazuje usmjerenost dijagnostičkih postupaka i pretraga na temelju anamneze i statusa. Na temelju osnovanih sumnji na određenu bolest provesti će se usmjereni dijagnostički postupci kako bi se utvrdilo ili isključilo njeno postojanje.

### ***1.5.1 Kronična upalna bolest crijeva (KUBC)***

Kronična upalna bolest crijeva označava kroničnu upalu različitih dijelova GI trakta, relapsirajućeg i remitirajućeg kliničkog tijeka. Upala je posljedica staničnog imunološkog odgovora GI sluznice, multifaktorijalne etiologije. KUBC se najčešće diferencira u Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (19). Na bolest će se posumnjati na temelju kliničke slike i simptoma: abdominalna bol, učestale proljevaste stolice sa ili bez primjesa krvi, povišena temperatura, anoreksija, opća slabost i gubitak na težini. CB se može prezentirati intestinalnom opstrukcijom zbog nastalih striktura,

perianalnom fistulom ili apscesom. U pedijatrijskoj populaciji upala najčešće zahvaća terminalni ileum i kolon, za razliku od UK koji kod djece obično zahvaća cijeli kolon (pankolutis), s težim tijekom što je dob pojavljivanja manja. U oba slučaja su moguće ekstraintestinalne manifestacije bolesti, kao što su uveitis, artritis, aftozni stomatitis, kožni osip, mikrocitna anemija, zahvaćenost hepatobilijarnog sustava (autoimuni hepatitis, primarni sklerozirajući kolangitis), smanjena mineralizacija kostiju i druge. Od laboratorijskih pretraga mogu se otkriti niske vrijednosti hemoglobina, željeza, serumskog albumina, povišeni upalni parametri (CRP, fibrinogen, fekalni kalprotektin i ubrzana sedimentacija eritrocita).

Nakon laboratorijske obrade za konačno postavljanje dijagnoze neophodan je endoskopski pregled gornjeg i donjeg probavnog trakta, uzimanje uzoraka sluznice i histološka potvrda bolesti. Postavljanje dijagnoze CB biti će jednostavno ako postoje jasni endoskopski i histološki pokazatelji upale tankog crijeva, prisutna perianalna bolest (fisura, fistule) i multipli nekazeozni granulomi biopsirane mukoze. U slučaju ograničenosti bolesti na debelo crijevo i kada granulomi nisu prisutni u biopsiranom materijalu, dijagnozu je teže postaviti. U tom slučaju se dijagnoza postavlja temeljem kolonoskopije, nalazom kontinuiteta/diskontinuiteta upale na sluznici crijeva, postojanju ulkusa sluznice, ili aftoznih promjena uz normalne djelove sluznice kolona, koji će međusobno razlikovati CB od UK (25). Ukoliko razlikovanje nije i dalje moguće, bolest se prati s dijagnozom nerazvrstanog kolitisa.

### **1.5.2 Celijakija**

Celijakija je imunološki posredovana enteropatija, izazvana glutenom u prehrani, proteinom koji se nalazi u pšenici, raži i ječmu. Javlja se u bilo kojem trenutku nakon uvođenja hrane koja sadrži gluten u prehranu, ali najčešće u dobi od 6 do 24 mjeseca. Od gastrointestinalnih simptoma tipično se pojavljuju proljevaste stolice, nadutost, anoreksija, povraćanje, razdražljivost i TN. Ostale manifestacije uključuju

aftozni stomatitis, pruritični osip, kasni početak puberteta, sideropeničnu anemiju, smanjenu mineralizaciju kostiju i artritis (19).

ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) je izdala smjernice za dijagnostički pristup celijakiji, temeljen na znanstvenim i tehničkim dostignućima (26). Endoskopske pretrage i biopsija tankog crijeva kao prvi korak u potvrđivanju dijagnoze celijakije smatraju se zastarjelima i suviše invazivnima. Prednost se daje primarno određivanju protutijela u serumu nakon postavljanja sumnje na temelju kliničke slike, što ne znači da su endoskopske pretrage stvar prošlosti, već je potrebno individualno procijeniti potrebu za biopsijom kod postavljanja dijagnoze, ovisno o vrijednostima traženih protutijela u serumu. ESPGHAN smjernice preporučuju, u početnom pristupu simptomatskim bolesnicima, odrediti titar anti tTG IgA antitijela, kao i ukupni IgA u serumu da se isključi IgA deficijencija. Odluka za određivanje IgA anti-tTG kao početno ispitivanje, u ovoj populaciji se temelji na visokoj osjetljivosti i specifičnosti testa, njegovoj dostupnosti i niskim troškovima. Kod nalaza IgA deficijencije alternativa je određivanje IgG anti-DGP (demidiranih glijadinskih peptida) protutijela. Što se tiče asimptomatskih pedijatrijskih bolesnika za koje se smatra da su pod rizikom, ESPGHAN smjernice preporučuju određivanje HLA-DQ2 i HLA-DQ8 lokusa. Vrlo su česti u općoj populaciji, te prisutnost ovih lokusa nije dovoljna, ali je neophodna za razvoj bolesti, stoga negativan nalaz vrlo vjerojatno isključuje dijagnozu celijakije (27).

### ***1.5.3 Cistična fibroza***

Cistična fibroza je genetska autosomno recesivna bolest, uzrokovana mutacijom 7. kromosoma za CFTR protein za klorove kanale. Manifestira se na brojnim organskim sustavima, a u kliničkoj slici dominiraju kronične plućne infekcije i egzokrina disfunkcija pankreasa. Kronične plućne infekcije značajno doprinose TN povećavajući metaboličke zahtjeve, a učinci bolesti na GI sustav mogu biti raznovrsni. Počevši od

GER-a, kronične upale jednjaka i razvoja varikoziteta, može biti prisutan i gastritis, te hijatalna hernija. U slučaju da se neposredno nakon rođenja nije razvio mekonijski ileus (prevalencija 10-15%), kasnije se može razviti intestinalna opstrukcija, intususcepcija, intolerancija ugljikohidrata ili prolaps rektuma. Potpuna egzokrina disfunkcija pankreasa javlja se u 85-95% slučajeva, a djelomična u 10-15%. Iako rijetko, moguća je pojava pankreatitisa, a dijabetes se javlja u 5-7% slučajeva CF. Zahvaćenost jetre i žučnog mjehura također doprinosi TN, kao i ukupnoj težini bolesti. Steatoza se javlja u 20-60%, a fibroza jetre se razvija čak do 70% slučajeva. Moguće su i pojava jetrene ciroze, novorođenačke žutice, kolelitijaze, te opstrukcije žučnih vodova (19).

Mekonijski ileus praktično znači dijagnozu CF, ali kako se javlja u do 15% slučajeva, a Hrvatska nema novorođenački screening za CF, najveći dio pacijenata se otkriva kasnije, ovisno o defektu gena i težini bolesti. Najčešća klinička slika takvog pacijenta je upravo TN zbog egzokrine disfunkcije pankreasa. Iz anamneze će se također dobiti podatak o obilnim, zaudarajućim i masnim stolicama, koje su obično i učestalije.

Posljedično, razvit će se često i hipoproteinemija, anemija, te deficit u masti topljivih vitamina – A, D, K i E. Dijagnostički je potrebno razmišljati o CF i kod pacijenata koji se prezentiraju sa hipokloremičnom alkalozom, bronhiektazijama, nazalnom polipozom, kroničnim sinuitisom i neobjašnjivom cirozom ili pankreatitisom (19). Testiranje razine klorida u znoju i dalje je zlatni standard u postavljanju dijagnoze CF. Ukoliko rezultati ovog testa ne daju uvjerljive rezultate, moguće je napraviti genotipizaciju, koja će u slučaju CF pokazati dvije mutacije koje uzrokuju bolest (28).

#### ***1.5.4 Gastroezofagealna refluksna bolest***

GERB je patološko stanje uzrokovano refluksom želučanog sadržaja u jednjak (GER), koje je potom uzrokovalo razvoj sekundarnih simptoma ili komplikacija. Kod dojenčadi je GER normalna pojava, i obično se spontano povlači najkasnije do 18. mjeseca života. Kada se razvije GERB, dijete počne odbijati hranu i pokazuje znakove

boli, pojave se respiratorni simptomi ili GI krvarenje, što upućuje na dijagnozu. Starija djeca će se žaliti na simptome kao i odrasli: regurgitacija kiselog želučanog sadržaja u usnu šupljinu, žgaravica i disfagija. Anamneza i klinički pregled će često biti dostatni za razlikovanje GER-a od GERB-a, jer će ozbiljnija simptomatologija kod GERB-a zahtijevati daljnju dijagnostičku obradu. „Znakovi crvene zastavice“ kod dojenčadi su povraćanje sa tragovima žuči, GI krvarenje, početak GER nakon 6. mjeseca života, razvoj TN, bolan i distendiran trbuh i neurološke promjene (19).

Empirijski se može započeti sa terapijom (antacidi, blokatori H<sub>2</sub>-receptora te inhibitori protonske pumpe) koja može biti ujedno dijagnostička i terapijska. Od specifičnih pretraga se koristi intraluminalni pH monitoring jednjaka pomoću pH probe, radiološke slikovne metode i endoskopija sa biopsijom sluznice za određivanje razine oštećenja i osobito isključivanje eozinofilnog ezofagitisa (19). Ne postoji zlatni standard u dijagnostici GERB-a, te će provedene pretrage biti temeljene na procjeni liječnika, ovisno o potrebama pojedinog pacijenta.

### ***1.5.5 Ostali uzroci tjelesnog nenapredovanja***

Navedene su najčešće gastrointestinalne bolesti koje mogu uzrokovati TN. U literaturi se od primarno GI bolesti navode još alergijske reakcije na određenu hranu, koje ipak znatno rjeđe dovode do razvoja TN. Parazitarne infekcije, kao gijardijaza (uzrokovana parazitom *Giardia lamblia*), su još jedan od rjeđih uzroka TN, ali ih je ipak preporučljivo isključiti provokacijskim testom stolice na parazite u početku obrade TN.

Ukoliko ovakav pristup pacijentu sa TN ne rezultira postavljanjem dijagnoze, takvom pacijentu će se pristupiti multidisciplinarno, te će ovisno o simptomima biti obrađen i na drugim odjelima. Ako ipak niti opsežna dijagnostika ne rezultira uspjehom, najčešće će se nastaviti pratiti rast i razvoj djeteta u sklopu dnevne bolnice na gastroenterološkom odjelu uz terapijsku nadohranu.

## **2. Ishodi gastroenterološke obrade djece s tjelesnim nenapredovanjem u Dnevnoj bolnici Klinike za pedijatriju, KBC Zagreb**

U ovom radu obrađeni su i prikazani ishodi dijagnostičke obrade 50 pacijenata koji su obrađivani zbog TN, u Dnevnoj bolnici Klinike za pedijatriju Rebro, KBC Zagreb. Pacijenti su u većini slučajeva bili upućeni od primarnog pedijatra u gastroenterološku ambulantu, Klinike za pedijatriju ili rjeđe iz drugih specijaliziranih bolničkih odjela ili ambulanti (endokrinologija, reumatologija), gdje nije pronađen uzrok TN.

### **2.1 Metode**

Kod retrospektivnog prikupljanja podataka uključeni su pacijenti koji su upućeni na gastroenterološku obradu zbog sumnje ili utvrđenog TN nejasnog uzroka, u razdoblju od 2012. do 2016. godine. Isključeni su pacijenti sa kroničnim bolestima ili stanjima koja mogu uzrokovati TN, kao i nedonošćad. Zaključno, uključeni su pacijenti koji nisu teže bolovali do trenutka kada je ustanovljeno TN.

Analizirane su njihove povijesti bolesti i nalazi dijagnostičke obrade od trenutka postavljanja sumnje na TN, do konačno postavljene dijagnoze, ili pisanja ovog rada ako nije pronađen uzrok TN. Kod takvih pacijenata, koji su praćeni duži vremenski period, promatrano je poboljšanje ili pogoršanje TN po percentilnim krivuljama uz uvedenu terapijsku nadohranu. Podaci su analizirani odvojeno za dvije dobne skupine: dob do druge godine života i od 2. do 18. godine života, a uzimala se dob u početku obrade zbog TN.

Nakon anamneze i kliničkog statusa svaki pacijent prošao je osnovnu dijagnostičku obradu koja uključuje sve ili dio navedenoga (ovisno o procjeni za pojedinog pacijenta): kompletnu krvnu sliku (KKS), diferencijalnu krvnu sliku (DKS), upalne parametre, jetrene enzime (AST, ALT, GGT), elektrolite (Na, Cl, K, Ca, P, Mg),

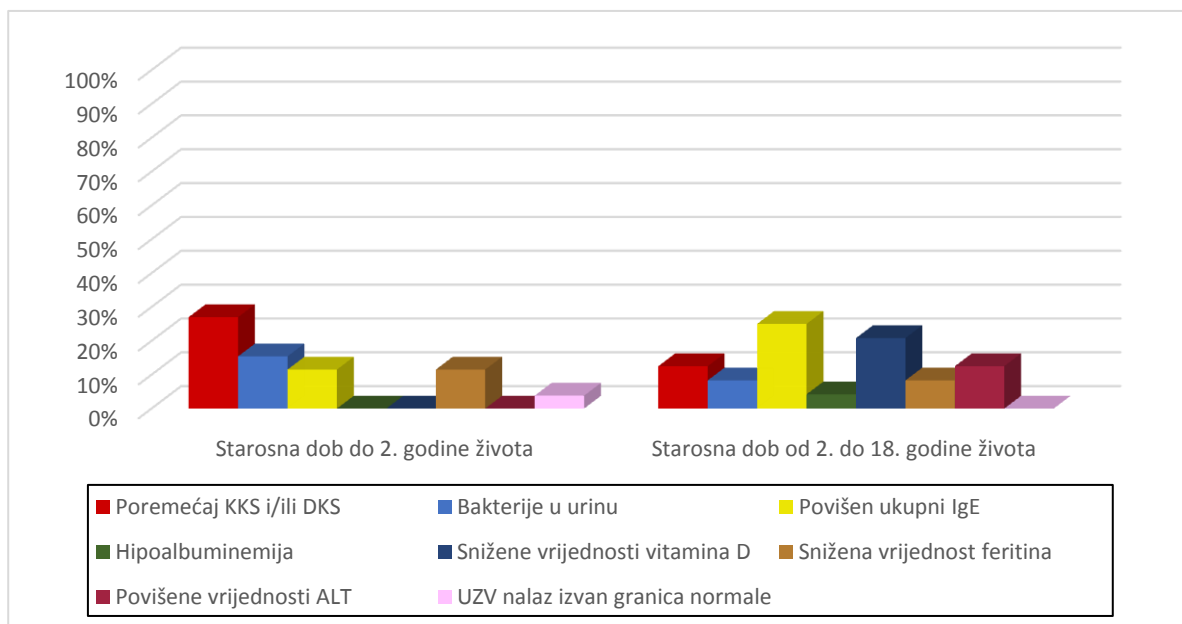
Fe, UIBC, TIBC, feritin, razine vitamina (25-hidroksi vitamin D, vitamin A, vitamin E, vitamin B<sub>12</sub>, folna kiselina), kloride u znoju, elektroforezu proteina u serumu i imuno elektroforezu, laboratorijsku i mikrobiološku analizu urina, ureu, kreatinin, kalprotektin, fekalnu elastazu, analizu stolice na probavljivost, provokacijski test stolice na parazite, razine anti - tTG i anti - DGP protutijela i UZV abdomena. Anamneza i klinički status u većini slučajeva bili su neupadljivi te nisu posebno komentirani, već su usmjeravali dijagnostičke pretrage i pristup pacijentu tijekom obrade na odjelu.

Dodatne pretrage i dijagnostička obrada na drugim odjelima rađeni su ukoliko se smatralo potrebnim za pojedinog pacijenta. Kod sumnje na celijakiju i cističnu fibrozu, kada su simptomi bili nespecifični a nalazi osnovnih dijagnostičkih pretraga nejasni, rađene su genske analize, odnosno HLA tipizacije.

## ***2.2 Rezultati***

Prikupljeni su podaci ukupno 50 pacijenata, od čega 16 djevojčica i 24 dječaka. 52% bilo je do 2 godine starosti u početku obrade, od čega 42% djevojčica i 58% dječaka, a 48% između 2 i 18 godina starosti, 21% djevojčica i 79% dječaka. Svi su ispitanici obavili nutricionističko savjetovanje te im je uvedena nutritivna potpora hiperkalorijskim nutritivnim cjelovitim pripravcima, koja se mijenjala ovisno o suradljivosti djeteta, odnosno prema tome koju vrstu pripravka je dijete bolje prihvatilo.

Prije navedene pretrage otkrile su patološke vrijednosti koje prikazuje Graf 1., odvojeno za 2 dobne skupine.



**Graf 1. Otkrivene patološke vrijednosti kod ispitanih pacijenata**

KKS i/ili DKS odstupale su od normalnih vrijednosti u 27% slučajeva u prvoj i 13% u drugoj skupini. Nisu uzete u obzir poremećene vrijednosti kod prolaznih, sezonskih akutnih infekcija u trenutku uzimanja nalaza. U 15,4% u prvoj skupini i 8,3% u drugoj, otkriven je povećan broj bakterija u urinu (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus species* ili *Klebsiella pneumoniae*), koje su potom liječene adekvatnom antibiotskom terapijom. Povišene vrijednosti ukupnog IgE protutijela otkrivene su u 11,5% slučajeva u prvoj i 25% u drugoj skupini. Otkrivena je alergija na kravlje mlijeko u 1 djeteta u dobi od 1 godine, a jednom djetetu u dobi od 5 godina postavljena je sumnja na nutritivnu alergiju, koja nije definirana do trenutka pisanja ovog rada. Hipoalbuminemija bila je prisutna samo u drugoj skupini u 4,2% slučajeva. Snižene vrijednosti vitamina su otkrivene samo u drugoj skupini; 21% ispitanika je imalo snižene vrijednosti 25-hidroksi vitamina D. U prvoj skupini je 11,5% imalo snižene vrijednosti feritina, a u drugoj 8,3%. Vrijednosti jetrenih enzima bile su

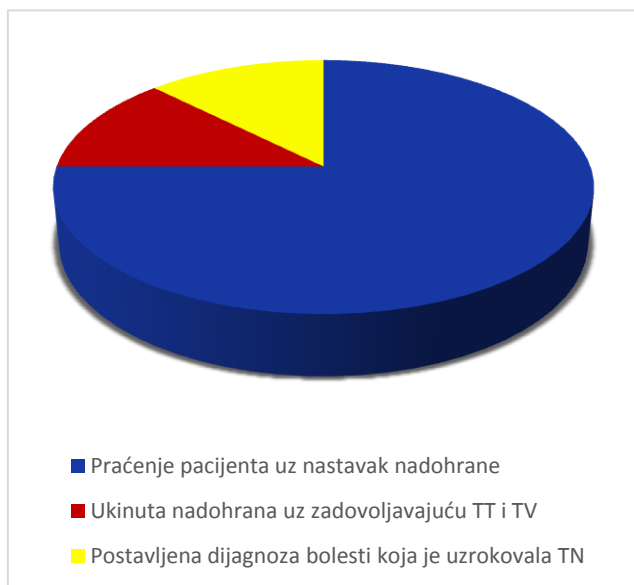
povišene u 13% slučajeva u drugoj skupini (ALT i/ili AST), a UZV pregled otkrio je potkovasti bubreg u jednog djeteta u dobi od godinu dana.

Graf 2. i Graf 3. prikazuju konačne ishode dijagnostičke obrade, u trenutku pisanja ovog rada; postavljenu dijagnozu, praćenje uz terapijsku nadohranu ili ukidanje nadohrane nakon adekvatnog napredovanja djeteta.

**Graf 2. Ishod dijagnostičke obrade u pacijenata do 2. godine života**



**Graf 3. Ishod dijagnostičke obrade u pacijenata od 2. do 18. godine života**



U prvoj skupini, u dobi do 2. godine života, niti u jednog pacijenta nije definiran organski ili neorganski uzrok TN. 96,2% ostalo je u praćenju putem dnevne bolnice uz propisanu nadohranu, a u 3,8% ukinuta je nadohrana nakon zabilježenog prirasta na TT, TV i konačno zadovoljavajućeg napredovanja za dob.

U drugoj skupini, u 87,5% pacijenata nije otkriven podležeći uzrok, a u 12,5% postavljena je dijagnoza bolesti koja je uzrokovala TN. 75% pacijenata ostalo je u praćenju uz propisanu nadohranu, a u 12,5% ukinuta je nadohrana nakon zabilježenog prirasta na TT, TV i konačno zadovoljavajućeg napredovanja za dob. U 3 djeteta je otkriven uzrok TN. Prvo dijete ostalo je u praćenju psihologa zbog emocionalnih smetnji, uz konačno dobar nutritivni status. U drugog je otkrivena celijakija pomoću testiranja na anti DGP protutijelo (razina iznad 200), zbog snižene razine IgA protutijela u početnoj obradi. Tjelesno napredovanje ostvareno je uz adekvatno liječenje. Treće dijete prebačeno je na praćenje na endokrinološki odjel zbog smanjenog rasta uzrokovanog djelomičnim manjkom hormona rasta.

U 3 pacijenta otkrivena je predispozicija za celijakiju HLA tipizacijom. Imali su pozitivan dio heterodimera DQ2, ali nije bilo manifestne bolesti (isključena ostalim pretragama).



### **3. Rasprava**

Iz navedenih rezultata se može vidjeti da je od ukupno 50 obrađenih pacijenata u samo 3 (6%) dijagnosticiran poremećaj ili bolest koja je dovela do TN. S obzirom na relativno mali broj obrađenih pacijenata u ovom radu, taj postotak je niži nego što se navodi u literaturi (4,5), ali odgovara podacima da većina uzroka TN ostaje nerazjašnjena, te da je najveći broj TN neorganskog uzroka.

Međutim, važno je primjetiti značaj nutritivne potpore u praćenju ovakvih pacijenata. Ako pogledamo drugu skupinu, u kojoj je period praćenja bio uglavnom duži nego u prvoj, u 12,5% pacijenata ukinuta je nutritivna potpora jer je konačno ostvaren zadovoljavajući prirast na TT i TV. U ostalih pacijenata također je zabilježen pomak na centilnim krivuljama i napredovanje, koje je variralo ovisno o sezonskim akutnim infekcijama, ali i prihvatanju djeteta određenih vrsta napitaka nutritivne potpore.

Rezultati dijagnostičke obrade također govore u prilog navodima literature; u većine pacijenata nije otkriven značajan patološki supstrat koji bi upućivao na određenu bolest. Otkrivena odstupanja laboratorijskih nalaza od normalnih vrijednosti u većini slučajeva su bila posljedica, a ne uzrok TN, ili slučajan nalaz akutne infekcije (npr. infekcije urinarnog trakta).

## 4. Zaključak

Djeca s TN se nalaze pod rizikom za razne nepovoljne ishode kao što su nizak rast, zastoje u razvoju i bihevioralni problemi. Treba imati na umu da je TN uglavnom posljedica određenog stanja u podlozi (ili više njih), i faktor koji doprinosi razvoju navedenih rizika, a ne jedini uzrok. Teško je sa sigurnošću točno povezati TN sa određenim dugoročnim posljedicama, a isto tako razlučiti njegove posljedice od posljedica nepovoljnih uvjeta života u kojima se ono često javlja (2). Međutim, neupitno je da dugoročne posljedice nezbrinutog TN postoje, te je nužno liječiti i dugoročno pratiti takvu djecu, posebno u ranom djetinjstvu koje je kritično razdoblje za cjelokupan rast i razvoj.

Svrha obrade djeteta s TN je utvrđivanje potencijalnih uzroka (medicinska stanja, nutritivni, psihosocijalni i bihevioralni faktori).

Važni podaci iz anamneze su dob u kojoj se TN javlja, simptomi koji upućuju na određena medicinska stanja ili bolesti, prehrambene navike i psihosocijalni faktori.

Fizikalni pregled usmjeren je otkrivanju poremećaja koji upućuju na medicinska stanja ili bolesti, genetske poremećaje, znakova pothranjenosti i zlostavljanja ili zanemarivanja djeteta. Potrebno je i procijeniti interakciju djeteta i roditelja, te ponašanje i razvoj djeteta.

Ovakav pristup procjeni djeteta sa TN, uz specifične pokazatelje iz anamneze i fizikalnog pregleda pomoći će u otkrivanju etiologije ovog stanja, ili barem usmjeriti daljnje dijagnostičke pretrage. Ako etiologija ostane neotkrivena unatoč provedenoj dijagnostičkoj obradi, potrebno je najčešće i nakon nutricionističkog savjetovanja, uvesti i terapijsku nadoknadu hiperkalorijskim pripravcima i pomno nadzirati dijete do kraja njegova rasta i razvoja(1).

Rezultati obrade podataka prikazani u ovom radu uglavnom se poklapaju sa navodima trenutno dostupne literature. Unatoč činjenici da se neće otkriti uzrok u većine djece koja se prezentira sa TN, jasno je da ima smisla provoditi dijagnostičku obradu, posebice u djece gdje je TN izraženo. Osim osnovne dijagnostičke obrade za TN, provesti će se ciljana obrada usmjerena prema simptomima pacijenta, kao i upućivanje na druge odjele. Po završetku obrade, ako nije pronađen konkretan patološki supstrat, pacijenti nastavljaju gastroenterološko praćenje, do postizanja zadovoljavajućeg napredovanja ili završetka rasta i razvoja.

Velika je važnost uvođenja nutritivne potpore i praćenja napredovanja pacijenta od trenutka kada se TN otkrije. Sama nadohrana pomoći će u tjelesnom napredovanju, a dugotrajno praćenje pacijenta osigurati će mogućnost intervencije u slučaju pogoršanja, kao i otkrivanje bolesti čiji će se simptomi tek naknadno razviti. Osim što je potrebno educirati roditelje (i djecu, ovisno o dobi), često je provođenje svakodnevnog uzimanja nadohrane za dijete zahtjevno. Stoga je važno uključivanje nutricionista u praćenje djeteta, koji će savjetovati moguću promjenu prehrane ili načina hranjenja. Na tržištu postoje brojni različiti pripravci prilagođeni djeci, te je potrebno ustrajati u potrazi za odgovarajućim ukoliko dijete ne prihvaća prvotno propisane. Kontinuirano provođenje nadohrane, praćenje pacijenta kroz dnevnu bolnicu i zbrinjavanje eventualnih pogoršanja u vidu akutnih infekcija koje dodatno iscrpljuju pacijenta, osigurati će potrebnu energiju i nutrijente za rast i razvoj ovih pacijenata, te dovesti do zadovoljavajućeg ishoda u konačnici, čak i kada osnovni uzrok TN ostane neotkriven.

## **5. Zahvale**

Zahvaljujem prim. doc. dr. sc. Ireni Senečić-Čala, svojoj mentorici, na velikoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada, konstantnoj dostupnosti i stručnim savjetima.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji na velikoj podršci i pomoći tijekom cijelog studija.

## 6. Literatura

1. Kirkland RT, Motil KJ, Duryea TK. Failure to thrive (undernutrition) in children younger than two years: Etiology and evaluation [online]. 2017. UpToDate.
2. Krugman SD, Dubowitz H. Failure to thrive. Am Fam Physician. 2003; 1;68(5):879-884.
3. Bergman P, Graham J. An aproach to 'failure to thrive'. Aus Fam Physician. 2005; 34(9): 725-729.
4. Levy Y, Levy A, Zangen T, Kornfeld L, Dalal I, Samuel E, i sur: Diagnostic clues for identification of nonorganic vs organic causes of food refusal and poor feeding. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48:355-362
5. Rybak A. Organic and Nonorganic Feeding Disorders. Ann Nutr Metab 2015;66(5):16-22
6. Onyiriuka A. Evaluation and Management of the Child with Failure to Thrive. Hospital Chronicles. 2011;6(1):9-23.
7. Nenadić N, Grgurić J. Krivulje rasta Svjetske zdravstvene organizacije za djecu predškolske dobi – standardi za 21. Stoljeće. Pediatr Croat 2008; 52.
8. Barker DJP. Fetal nutrition and cardiovascular disease in later life. British Medical Bulletin 1997;53:53(1)96-108.
9. Barker DJP, ur. Fetal and infant origins of adult disease. London: BMJ, 1992.
10. Barker DJP, Gluckman PD, Gotfrey KM. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993;341:938-41.
11. WHO. Breastfeeding in the WHO multicentre growth reference study. Acta Paediatrica 2006;95(Supl 450):16-26.
12. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R. CDC Growth Charts: United States. Dostupno na: <http://cdc.gov/growthcharts>

13. WHO Expert Committee. The use and interpretation of antropometry. WHO Tech. Rep. Ser 1995:854.
14. Habicht JP, Martonell R, Yarbrough C, Malina RM, Klein RE. Height and weight standards for preschool children: how relevant are ethnic differences in growth potential?. *Lancet* 1974;1:611-4.
15. De Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr* 2007;137:144-8.
16. Olsen EM, Petersen J, Skovgaard AM, Weile B, Jorgsen T, i sur. Failure to thrive: the prevalence and concurrence of anthropometric criteria in a general infant population. *Archives of Disease in Childhood*. 2006;92(2):109-14.
17. Stephens MB, Gentry BC, Michener MD, Kendall S. What is the clinical workup for failure to thrive?. *J Fam Pract*. 2008 April;57(4):264-266
18. Levy Y, Levy A, Zangen T, i sur. Diagnostic clues for identification of nonorganic vs organic causes of food refusal and poor feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:355.
19. Hay W, Levin M, Sondheimer J, Deterding R. Current diagnosis & treatment. 23rd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2016; str. 627-635
20. Rider EA, Bithoney WG. Medical assessment and management and the organization of medical services. In: Kessler DB, Dawson P, ur. Failure to thrive and pediatric undernutrition: a transdisciplinary approach. Baltimore: Brookes, 1999:173–94.
21. Powell GF. Nonorganic failure to thrive in infancy: an update on nutrition, behavior, and growth. *J Am Coll Nutr*. 1988;7:345–53.

22. Wissow LS. Failure to thrive and psychosocial dwarfism. In: Wissow LS, ur. Child advocacy for the clinician: an approach to child abuse and neglect. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990:133–57
23. Nützenadel W. Failure to Thrive in Childhood. Deutsches Ärzteblatt International. 2011;108(38):642-9
24. Sills RH. Failure to thrive. The role of clinical and laboratory evaluation. Am J Dis Child. 1978;132:967–9.
25. Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, i sur. Differentiating Ulcerative Colitis from Crohn Disease in Children and Young Adults: Report of a Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:653-674
26. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, i sur. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the diagnosis of celiac disease. J Paediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:136–60
27. Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. Autoimmunity Reviews 2014;13: 472–476
28. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S. Protocol for the diagnosis and follow up of patients with cystic fibrosis. An Pediatr (Barc) 2009;71(3):250-64.

## **7. Životopis**

Rođena sam 28.9.1992. godine u Zagrebu, Republika Hrvatska. U Zagrebu sam i završila sam osnovnu školu, osnovnu glazbenu školu Vatroslav Lisinski i V gimnaziju, te 2011. godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Volontiram u Dječjem domu Zagreb, „Nazorova“.