

Pristup dojenčetu koje slabo napreduje na tjelesnoj masi

Žigrović, Josipa

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:062177>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-03**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Josipa Žigrović

Pristup dojenčetu koje slabo napreduje na tjelesnoj masi

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Danijele Petković Ramadže, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS I OBJAŠNENJA KRATICA KORIŠTENIH U DIPLOMSKOM RADU

ABS - acidobazni status	GUK - glukoza u krvi
AGA - antiglijadinska protutijela	HBV - hepatitis B virus
ADHD - poremećaj pažnje i hiperreaktivnost, (eng. <i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>)	HCV - hepatitis C virus
ACE - angiotenzin konvertirajući enzim	HLA - ljudski leukocitni antigen (eng. <i>Human Leukocyte Antigen</i>)
ALT - alanin-aminotransferaza	HRM - manometrija visoke rezolucije (eng. <i>High - resolution manometry</i>)
AP - alkalna fosfataza	KKS - kompletna krvna slika
AST - aspartat-aminotransferaza	MCT - srednjelančani trigliceridi (eng. <i>Medium - chain triglycerides</i>)
ATP - adenzin trifosfat	MR - magnetna rezonanca
CFTR - gen cistične fibroze koji regulira transmembransku provodljivost (eng. <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>)	PEG - perkutana endoskopska gastrostoma
CMV - citomegalovirus	PTH - parathormon
CRP - C-reaktivni protein	RAAS - renin-angiotenzin-aldosteronski sustav
CT - kompjuterizirana tomografija	RAST - IgE specifičan test (eng. <i>Radioallergosorbent test</i>)
DTA - distalna tubularna acidoza	RTG - rendgen
EMNG - elektromioneurografija	SE - sedimentacija eritrocita
ETEC - enterotoksična <i>E.coli</i>	SŽS - središnji živčani sustav
FTT - slabo napredovanje na tjelesnoj masi, (eng. <i>Failure to thrive</i>)	TSH - tiroidni stimulirajući hormon
GER - gastroezofagealni refluks	tTG - protutijela na tkivnu transglutaminazu
GERB - gastroezofagealna refluksna bolest	UZV - ultrazvuk
GGT - gama-glutamilttransferaza	VIP - vazoaktivni intestinalni peptid
	WHO - Svjetska zdravstvena organizacija, (eng. <i>World Health Organization</i>)

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD I OSNOVNI POJMOVI	1
1.1. Nedostatan kalorijski unos.....	3
1.2. Maldigestija i malapsorpcija.....	3
1.3. Povećane sistemske kalorijske potrebe	4
2. PRISTUP DOJENČETU SA SLABIM PRIRASTOM NA TJELESNOJ MASI	6
2.1. Anamneza	6
2.2. Klinički pregled	8
3. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA.....	12
4. DALJNJA DIJAGNOSTIČKA OBRADA	13
5. PRIMJERI ORGANSKIH BOLESTI KOJE DOVODE DO NEDOSTATNOG KALORIJSKOG UNOSA	15
5.1. Rascjep usnice i/ili nepca	15
5.2. Poremećaji gutanja.....	16
5.3. Russell-Silverov sindrom	17
5.4. Ahalazija.....	18
5.5. Gastroezofagealna refluksna bolest.....	19
5.6. Stenoza pilorusa.....	20
5.7. Hipotonija dojenčeta	21
6. PRIMJERI ORGANSKIH BOLESTI POVEZANIH S MALDIGESTIJOM I MALAPSORPCIJOM.....	22
6.1. Kronični proljev	22
6.1.1. Celijakija.....	25
6.1.2. Nutritivne alergije	26
6.1.3. Cistična fibroza	28
7. PRIMJERI ORGANSKIH BOLESTI S POVEĆANIM SISTEMSKIM KALORIJSKIM POTREBAMA.....	30
7.1. Tubulopatije.....	30
7.1.1. Bartterov sindrom.....	30
7.1.2. Distalna tubularna acidoza.....	31
7.1.3. Fanconijev sindrom	31
7.2. Prirodene bolesti srca	33
7.3. Prirođeni poremećaji metabolizma.....	34
7.3.1. Organske acidurije.....	34

8. PRIMJERI NEORGANSKIH STANJA KOJE DOVODE DO NEADEKVATNOG KALORIJSKOG UNOSA	36
8.1. Poteškoće pri dojenju	36
9. LIJEČENJE SLABOG NAPREDOVANJA NA TJELESNOJ MASI I NUTRITIVNA POTPORA.	37
10. ZAKLJUČAK	39
11. ZAHVALE.....	40
12. LITERATURA	41
13. ŽIVOTOPIS	48

SAŽETAK

Pristup dojenčetu koje slabo napreduje na tjelesnoj masi

Josipa Žigrović

Slabo napredovanje na tjelesnoj masi u dojenčadi podrazumijeva neadekvatan prirast tjelesne mase kod djece u prvoj godini života. Uzroci ovog stanja mogu biti raznoliki, uključujući nedostatan unos kalorija, malapsorpciju hranjivih tvari i povećane sistemske kalorijske potrebe zbog različitih medicinskih stanja. Uzroci mogu biti neorganski kao primjerice poteškoće pri dojenju, psihosocijalni i obiteljski uzroci ili organski, kada je u podlozi slabog napredovanja određena bolest. Organske bolesti koje mogu dovesti do neadekvatnog kalorijskog unosa uključuju bolesti središnjeg živčanog sustava, poremećaje gutanja, gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB) i druga stanja. Bolesti povezane s maldigestijom i malapsorpcijom, poput kroničnog proljeva, celijakije i nutritivnih alergija, također značajno utječu na rast i razvoj djece. Povećane sistemske kalorijske potrebe mogu biti uzrokovane stanjima poput tubulopatija, metaboličkih bolesti ili kongenitalnih srčanih bolesti. Dijagnostika slabog napredovanja na tjelesnoj masi obuhvaća detaljnu anamnezu, klinički pregled te laboratorijske pretrage koje pomažu u identificiranju osnovnog uzroka. Dodatne dijagnostičke metode, kao što su endoskopske pretrage, slikovna dijagnostika i specifični testovi apsorpcije, mogu biti potrebne za precizniju dijagnozu. Liječenje slabog napredovanja na tjelesnoj masi zahtjeva multidisciplinarni pristup. Nutritivna potpora uključuje osiguranje adekvatnog unosa makronutrijenata i mikronutrijenata, prilagođenog specifičnim potrebama svakog djeteta. U slučajevima organskih poremećaja, potrebna je i odgovarajuća medicinska intervencija, poput kirurških zahvata kod stenoze pilorusa i srčanih grešaka, terapije lijekovima ili restrikcije unosa nekih namirnica u metaboličkim bolestima. Praćenje prirasta na tjelesnoj masi i rasta djeteta ključno je za procjenu učinkovitosti terapije i prilagodbu plana liječenja. Edukacija roditelja i skrbnika o važnosti pravilne prehrane i redovitog praćenja razvoja djeteta također ima vrlo važnu ulogu u uspješnom rješavanju ovog relativno čestog problema dojenačke dobi.

Ključni pojmovi: slabo napredovanje na masi, dojenče, tjelesna masa, nutritivna potpora

SUMMARY

Approach to an infant with failure to thrive

Josipa Žigrović

Failure to thrive (FTT) in infants during their first year of life refers to inadequate weight gain. The causes of this condition are different and include inadequate caloric intake, malabsorption of nutrients, and increased systemic caloric needs due to various medical conditions. The causes can be non-organic, such as breastfeeding difficulties, psychosocial and family factors, or organic, meaning that an underlying disease affects growth. Organic diseases that can lead to inadequate caloric intake include central nervous system disorders, swallowing disorders, gastroesophageal reflux disease and other conditions. Diseases associated with maldigestion and malabsorption, such as chronic diarrhea, celiac disease and nutritional allergies, also significantly impact the growth and development of children. Increased systemic caloric needs can be due to conditions such as tubulopathies, metabolic diseases or congenital heart diseases. The diagnosis of FTT includes a detailed medical history, clinical examination, and laboratory tests to help identify the underlying cause. Additional diagnostic methods, such as endoscopic examinations, imaging diagnostics, and specific absorption tests, may be necessary for a more precise diagnosis. The treatment of FTT requires a multidisciplinary approach. Nutritional support involves ensuring adequate intake of macronutrients and micronutrients, tailored to the specific needs of each child. In cases of organic disorders, appropriate medical intervention is necessary, such as surgical procedures for pyloric stenosis and heart defects, medication therapy or dietary restrictions for certain metabolic diseases. Monitoring progress in weight gain and growth is crucial for assessing the effectiveness of therapy and adjusting the treatment plan. Educating parents and caregivers about the importance of proper nutrition and regular monitoring of the child's development also plays significant role in successfully managing FTT.

Keywords: failure to thrive, infant, body weight, nutritional support

1. UVOD I OSNOVNI POJMOVI

Dojenče koje ne napreduje ili slabo napreduje na tjelesnoj masi čest je klinički entitet u pedijatriji iza kojeg se kriju različite dijagnoze. Tjelesna masa dojenčeta izvrstan je pokazatelj njegovog napredovanja, odnosno rasta i razvoja, zbog čega zahtjeva redovito praćenje i obradu ukoliko nije zadovoljavajuća za dob. Procjena uhranjenosti važna je jer nedovoljan unos, apsorpcija ili iskoristivost nutrijenata, mogu dovesti do niza zdravstvenih problema u djetinjstvu, ali i kasnije u životu. Tijekom kliničkih pregleda dojenčeta provode se antropometrijska mjerenja koja uključuju mjerenje opsega glave, tjelesne mase i dužine. (1) Izmjerene vrijednosti izražavaju se kao antropometrijski indeks te se uspoređuju s referentnim vrijednostima zdrave populacije prema dobi i spolu, a prikazane su tablicama ili centilnim krivuljama. (2) Mjerenja se provode tijekom svakog sistematskog pregleda i češće, ako za to postoji razlog, a nastavljaju se provoditi i nakon dojenačke dobi. Prateći te kriterije postavljena je prihvaćena definicija nenapredovanje dojenčeta na tjelesnoj masi, kao tjelesna masa ispod pete percentile za dob na standardiziranom grafikonu, gubitak tjelesne mase za više od 2 glavne percentilne linije ili tjelesna masa manja od 80% prosječne mase za visinu/dužinu. (3) Termin slabog napredovanja na tjelesnoj masi najčešće se koristi za djecu u prvoj i drugoj godini života, no ovdje se odnosi na pristup dojenčadi, odnosno djeci do navršene prve godine života. (2)

Moguće su promjene centilnog razreda bez patologije u podlozi, primjerice kod dojenčadi koja prate svoj genetski potencijal, kod prematurusa, kod dojenčadi koja su po rođenju veća nego što je tipično za gestacijsku dob i nakon toga sporije dobivaju na masi te u djece s konstitucijskim kašnjenjem u rastu. (1,2) Za razliku od dojenčadi s entitetom slabog napredovanja na tjelesnoj masi, kod kojih je dominantno prisutan spori prirast na tjelesnoj masi, dojenčad s konstitucijskim zaostajanjem u rastu imaju manju dužinu tijela za dob, dok tjelesna masa može biti normalna. (1) Praćenje prematurusa, zahtjeva korekciju antropometrijskih parametara prema gestacijskoj dobi kako bi se uklonila mogućnost pogreške. (1) Dojenčad s kromosomopatijama kao što je primjerice sindrom Down, kao i ona s fetalnim alkoholnim sindromom, također imaju smanjen potencijal rasta. (2) Zbog toga za djecu sa sindromom Down postoje posebne krivulje rasta. (4)

Adekvatan kalorijski unos uz sve potrebne makro- i mikronutrijente važan je ne samo za prirast na tjelesnoj masi i rast organizma, nego i za odgovarajući razvoj mozga i drugih organskih sustava. (5) Vodeći se navedenim saznanjima, provedeno je nekoliko studija koje su pokazale da postoji korelacija između nenapredovanja na tjelesnoj masi i neurokognitivnih smetnji kao što su poteškoće u učenju, niži kvocijent inteligencije, slabije komunikacijske vještine i ADHD (eng. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*). (5,6)

Energija se u djece u razvoju troši na bazalni metabolizam, rast, tjelesnu aktivnost, specifično dinamičko djelovanje hrane, a dio se gubi putem izlučevina. (2) Energetske potrebe najveće su u novorođenčeta koji se tek prilagođava na život van maternice (približno 120 kcal/kg dnevno), tijekom prve godine života kreću se od 100 do 120 kcal/kg dnevno i postupno se smanjuju. (2) U prvoj polovici prve godine života, dok je dojenče isključivo na mliječnoj prehrani, glavni izvori energije su masti (50%), dok ugljikohidrati čine nešto manji udio (30-40%) Uvođenjem dohrane to se mijenja i ugljikohidrati postaju najvažniji izvor energije. Dohrana se uvodi obično od četvrtog do šestog mjeseca života. (2) Zdravo dojenče u dobi od 12 mjeseci utrostruči svoju rodnu masu. (7) Tijekom prva tri mjeseca života dojenče na težini dobiva prosječno 2250 grama, odnosno 750 grama svaki mjesec. (7) U drugom tromjesečju uobičajeni prirast tjelesne mase iznosi 600 grama svaki mjesec, u trećem tromjesečju 450, a u četvrtom tromjesečju 300 grama mjesečno. (7)

Slabo napredovanje dojenčeta na tjelesnoj masi klinički je entitet koji zahtjeva daljnju evaluaciju i sustavno praćenje kako bi se utvrdio uzrok navedenom stanju. Moguće je prema etiologiji razlikovati organske i neorganske uzroke, no danas se smatra da se u većine dojenčadi radi o kombinaciji tih uzroka zbog čega je u kliničkom radu korisnija patofiziološka podjela. (8) Klasifikacija prema patofiziološkim mehanizmima obuhvaća tri kategorije, a to su nedostatan kalorijski unos, maldigestija i malapsorpcija te povećana sistemska kalorijska potreba. (2,9) Tablica 1 prikazuje moguće uzroke slabog napredovanja na tjelesnoj masi u dojenčadi, razvrstane prema patofiziološkim mehanizmima.

1.1. Nedostatan kalorijski unos

Najčešća podležća stanja koja dovode do nenapredovanja na tjelesnoj masi spadaju u kategoriju nedostatnog kalorijskog unosa i najčešće su povezane s neorganskim uzrocima. (10) Široki spektar psihosocijalnih stanja unutar obitelji može se povezati s nedostatnim kalorijskim unosom u djeteta. Osim financijskih uzroka, odnosno manjka dostupne hrane, važni čimbenici su i depresija majke, needuciranost roditelja o prehrani djeteta, restrikcija određenih namirnica, pogrešna priprema tvorničkih dojenačkih mliječnih pripravaka ili smanjena laktacija u majke. (1,10) Neorganski uzrok je i zanemarivanje djeteta ili zlostavljanje. (1,10,11) U podlozi nedostatnog kalorijskog unosa mogu biti i različita organska stanja koja uključuju kraniofacijalne abnormalnosti kao što je rascjep nepca, anatomske ili funkcionalne abnormalnosti jednjaka, stenozu pilorusa, gastroezofagealni refluks i ruminaciju, slabost mišića, bolesti perifernih živaca i poremećaje SŽS-a (središnjeg živčanog sustava). (9,10,12) Ponekad organski uzroci dolaze do izražaja tek kada su uz njih prisutni neorganski uzroci. (9)

1.2. Maldigestija i malapsorpcija

Maldigestija je smanjena učinkovitost probave zbog nedostatka ili smanjenja aktivnosti probavnih enzima ili tekućina, poput želučane kiseline, enzima gušterače ili žučnih soli. Malapsorpcija je poremećaj apsorpcije hranjivih tvari u tankom crijevu, uzrokovan oštećenjem ili upalom crijevnih resica. Uslijed stanja koja uzrokuju maldigestiju i malapsorpciju dolazi do nedovoljne apsorpcije nutrijenata u tankom crijevu i povećanih kalorijskih gubitaka. (9) Uzroci su ponajprije gastrointestinalne bolesti koje se često očituju učestalim povraćanjem i/ili proljevom. (13) Primjeri bolesti koje dovode do maldigestije ili malapsorpcije su alergija na proteine kravljeg mlijeka, celijakija, infekcije bakterijama i parazitima, bolesti jetre, atrezija žučnih vodova, cistična fibroza i neke metaboličke bolesti. (2,10,12) Neorganski uzroci mogu potaknuti ili pogoršati nenapredovanje na tjelesnoj masi u djece koja imaju neku od prethodno navedenih bolesti. (9)

1.3. Povećane sistemske kalorijske potrebe

Kalorijske potrebe ovise o stanju organizma te se u uvjetima potpunog zdravlja temelje na energiji potrebnoj za održavanje vitalnih funkcija i energiji potrebnoj za obavljanje nekog rada, a u djece i za rast i razvoj. U kroničnim bolestima, bazalne potrebe organizma povećavaju se u svrhu održavanja homeostaze, regeneracije tkiva, kontrole upale, povećanja srčanog rada i ostalih vitalnih funkcija. U stanjima kronične upale osim povećanih metaboličkih potreba, negativno djeluju i citokini zbog kataboličkog učinka. (2) Bolesti dojenčadi koje mogu dovesti do povećanih energetske potreba su maligne bolesti, anemija, prirođene bolesti srca, kronične plućne bolesti, kronične upalne bolesti, bolesti jetre ili bubrega, imunodeficijencije, endokrinološke bolesti i neurološke bolesti (npr. distonija). (9,14)

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza slabog napredovanja na tjelesnoj masi u dojenačkoj dobi.

Preuzeto od i modificirano iz: Failure to Thrive - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov) (9)

	Nedostatan kalorijski unos	Maldigestija i malapsorpcija	Povećane sistemske kalorijske potrebe
ORGANSKI	<ul style="list-style-type: none"> ● Rascjep usnice i/ili nepca ● Disfagija i ostali poremećaji gutanja ● Gastroezofagealna refluksna bolest ● Hipotonija dojenčeta ● Stenoza pilorusa ● Bolesti središnjeg živčanog sustava ● Recidivirajuće povraćanje 	<ul style="list-style-type: none"> ● Kronični proljev ● Celijakija ● Cistična fibroza ● Nutritivne alergije ● Sindrom kratkog crijeva ● Malrotacija ● Insuficijencija gušterače 	<ul style="list-style-type: none"> ● Anemija ● Kronična bolest pluća/bubrega/jetre ● Prirodene srčane greške ● Kronične infekcije ● Endokrinopatije ● Tubulopatije ● Prirodene bolesti metabolizma ● Maligne bolesti
NEORGANSKI	<ul style="list-style-type: none"> ● Poteškoće pri dojenju ● Poteškoće pri hranjenju na bočicu ● Otežano uvođenje dohrane ● Restriktivan izbor namirnica ● Psihosocijalni i obiteljski uzroci ● Zlostavljanje ili zanemarivanje djeteta 		

2. PRISTUP DOJENČETU SA SLABIM PRIRASTOM NA TJELESNOJ MASI

2.1. Anamneza

Prvi korak u pristupu dojenčetu koje ne napreduje na tjelesnoj masi je prikupljanje detaljnih anamnestičkih podataka. Tijekom razgovora s roditeljima potrebno je obratiti pažnju na rutinu, odnosno obrasce hranjenja, odnos između roditelja i djeteta te procijeniti kalorijski unos. (2,15) Treba ciljano pitati o količini i vrsti hrane kojom se dojenče hrani te vremenskom razdoblju između obroka. (9) Važno je prikupiti informacije vezane uz podoje koje uključuju trajanje podoja, procijenjen volumen mlijeka tijekom svakog podoja, vrijeme između podoja, tehniku dojenja te pitati budi li se dijete tijekom noći za obrok. (9) Roditelje koji hrane djecu tvorničkim dojenačkim mliječnim pripravcima treba pitati o načinu pripreme mliječnog obroka te o vrsti mlijeka koje koriste. (9) Ponašanje djeteta tijekom dojenja može ukazivati na razne organske etiologije. Postavljanje pitanja o zagrcavanju, otežanom gutanju ili povraćanju nakon podoja može uputiti na određene dijagnoze koje mogu biti u podlozi slabog napredovanja. (9) Primjerice, dojenčad s akutnim respiratornim infekcijama može zbog začepjenog nosa otežano sisati, a izbijanje zubića i mliječac mogu ometati dijete prilikom sisanja pa je ono tijekom podoja nemirno. (2) Ako majka zamjećuje da se dijete tijekom dojenja umara, pojačano znoji, teže guta i diše, treba pomisliti na prirodene srčane greške. (2) Otežano gutanje, zagrcavanje i kašalj tijekom dojenja mogu navesti na neuromišićne bolesti ili bolesti SZS-a koje uzrokuju disfagiju. (2)

Anamneza se dalje nastavlja pitanjima vezanim uz trudnoću, porođaj, razvoj djeteta i dosadašnje bolesti. (9) Posebnu pažnju treba usmjeriti na anamnestičke podatke vezane uz prematuritet, novorođenačku hipoglikemiju, nisku porođajnu masu i žuticu. (9) Ako u anamnezi postoji podatak o zaostajanju u intrauterinom razvoju može se posumnjati na neka specifična stanja, kao npr. Russell-Silverov sindrom, fetalni alkoholni sindrom, neke kongenitalne malformacije. Informacije o prenatalnim infekcijama ili izloženosti nekim drogama i lijekovima također se mogu saznati temeljitim uzimanjem ciljane anamneze. (9) U obiteljskoj anamnezi važni su podaci o metaboličkim ili drugim prirođenim bolestima, kao i o atopijskim bolestima, što može upućivati na nutritivne alergije u podlozi

nenapredovanja. (9) Anamnestički podaci o nerazjašnjenim smrtnim slučajevima djece u obitelji, konsangvinitetu roditelja i krizama vezanim uz obrok ili gladovanje, upućuju na metaboličke bolesti.

(16) Na metaboličke uzroke ili neurodegenerativna stanja može ukazati i podatak o gubitku stečenih psihomotoričkih vještina. (17) U anamnezi bi trebala biti neizostavna pitanja o psihosocijalnim čimbenicima kao što su depresija majke, snalaženje roditelja u skrbi oko dojenčeta, prehrambena uvjerenja i materijalni status, što može uputiti na neorgansku etiologiju slabijeg napredovanja dojenčeta.

(1,15) U kliničkoj praksi poznat je entitet Münchausenov sindrom preko posrednika (eng. *Münchausen syndrome by proxy*) koji je oblik zanemarivanja odnosno zlostavljanja djeteta na način da roditelji namjerno izazivaju simptome vlastitom djetetu koje inače nije bolesno. (9) Na ovaj sindrom treba posumnjati kada roditelji tvrde da njihovo dijete pokazuje simptome koji utječu na više od 5 organskih sustava ili ima više od 5 alergija, a nakon detaljne dijagnostike nije pronađena nikakva medicinska patologija. Sumnja se dodatno produbljuje ako roditelji odbijaju multidisciplinarnu procjenu djetetova zdravstvenog stanja. (18)

Anamnestički podaci o dosadašnjim bolestima dojenčeta mogu navesti na etiologiju nenapredovanja kada su u podlozi prematuritet, učestale akutne ili kronične infekcije, kronične bolesti, anemija, prirođene srčane greške, učestalo povraćanje i proljevi te učestale hospitalizacije. (12) Podatak o učestalim infekcijama, pogotovo kože, respiratornog i probavnog sustava, u kombinaciji sa slabim napredovanjem na tjelesnoj masi treba pobuditi sumnju na imunodeficijenciju. Prikupljanje podataka o dojenčetu uključuje i funkcije, odnosno pitanja vezana za stolicu i mokrenje te raspored spavanja. Stolica koja izrazito smrdi, ima primjese krvi i/ili sluzi, masna stolica kao i učestale stolice promijenjene konzistencije, alarmantni su znakovi koji zahtijevaju daljnju obradu. (9,12) Insuficijencija gušterače u cističnoj fibrozi, kolestatska bolest jetre, celijakija i drugi malapsopijski poremećaji te neke metaboličke bolesti (primjerice Wolmanova bolest) mogu se prezentirati steatorejom. Dodatan simptom koji se često veže uz slabo napredovanje na masi je učestalo povraćanje. Ako roditelji navode da dijete povraća, važno je postaviti pitanja o izgledu povraćanog sadržaja (zgrušan, neprobavljen, prisutnost žuči ili krvi), načinu povraćanja (uz naprezanje, povraćanje u mlazu ili bljuckanje) te postoji li povezanost povraćanja s pojedinom vrstom hrane. (19) Obzirom da je u dojenčadi uroinfekcija česta, važno je saznati postoji li učestalije mokrenje (više mokrih pelena) i/ili neobičan miris urina. (9) Poliurija može

upućivati na uroinfekciju, ali i na tubulopatije, glomerulopatije, metaboličke bolesti, dijabetes insipidus i druga stanja koja se uz poliuriju očituju slabim napredovanjem na tjelesnoj masi. Podatak o crvenkastoj odnosno sukrvavoj mokraći može upućivati na urolitijazu, a prisutnost narančastih kristalića na peleni može ukazati da se radi o uratnim kamencima (iako je navedeno često u novorođenačkoj dobi zbog soli urata i ne predstavlja patologiju). U dojenčeta koje ima učestale uroinfekcije, tijekom obrade treba imati na umu da se u pozadini učestalih upala mogu, osim kamenaca, kriti i anomalije mokraćnog sustava.

2.2. Klinički pregled

Određivanje antropometrijskih parametara ključno je za procjenu rasta dojenčeta, a uključuje redovito mjerenje dužine/visine, tjelesne mase i opsega glave djeteta. (2) Mjerenja se ponavljaju pri svakom pregledu kako bi se odredio prirast na tjelesnoj masi i duljini. Optimalni uvjeti mjerenja podrazumijevaju da se dijete mjeri golo ili minimalno obučeno uz napomenu o odjeći tijekom vaganja, da se uvijek koristi kalibrirana vaga i da se zabilježi ako je dojenče akutno bolesno. (9) Ponekad su indicirana i dodatna mjerenja kao što je opseg nadlaktice i debljina kožnog nabora (potonji se procjenjuje kaliperom). (1) Dobiveni parametri ucrtavaju se u specifične grafikone koji predstavljaju centilne krivulje rasta za određenu dob i spol. (1) Najčešće korištene su centilne krivulje za masu prema dobi, visinu prema dobi i masu prema duljini/visini. (2) Potonje su osobito korisne za procjenu stanja uhranjenosti. (2) Najčešće se koriste krivulje Svjetske zdravstvene organizacije (eng. *World Health Organization*, WHO) koje su dostupne na internetskoj stranici <https://www.who.int/tools/child-growthstandards/standards>. (73) Kao koristan parametar za procjenu rasta i uhranjenosti, korisna je i Z-vrijednost koja predstavlja standardnu devijaciju od prosjeka zdrave populacije. (2) Z-vrijednost od +1 do -1 smatra se prosječnom tjelesnom masom, dok Z-vrijednost -1 označava da je dijete za jednu standardnu devijaciju lakše od prosjeka za dob i spol. (9) Nakon više uzastopnih mjerenja moguće je sustavno pratiti prirast na masi tijekom vremena. Nenapredovanje na tjelesnoj masi, odnosno pothranjenost može biti blaga (Z-vrijednost -1 do -1,9), umjerena (Z-vrijednost od -2 do -2,9) i teška (Z-

vrijednost <-3). (20) Važno je napomenuti kako je gubitak na tjelesnoj masi u dojenčeta uvijek razlog za zabrinutost. (9) Iznimka je fiziološka redukcija tjelesne mase unutar prva četiri dana života koja je normalno između 7-10% rodne mase, a uzrokovana je evakuacijom mekonija i mokraće. (7) Slabo napredovanje na tjelesnoj masi može biti udruženo s ispodprosječnom duljinom za dob u kromosopatijama, mikrodelecijskim sindromima, kongenitalnoj hipotireozi i drugim prirođenim bolestima. (21) Kada je niža tjelesna masa udružena sa smanjenim opsegom glavice, treba posumnjati na malformacije SŽS-a, kromosopatije, neke metaboličke bolesti i embriopatije (npr. sindrom maternalne fenilketonurije). (21)

Većina neorganskih uzroka slabog nenapredovanja na tjelesnoj masi otkriva se detaljno uzetom anamnezom kroz razgovor s roditeljima ili skrbnicima djeteta. Tijekom kliničkog pregleda dobro je osigurati vrijeme za dojenje kako bi se ispravno procijenila tehnika, prihvat dojke i moguće teškoće u gutanju mlijeka. (14) Volumen mlijeka koji dijete pojede tijekom podoja određuje se vaganjem dojenčeta golog prije i poslije podoja. (14) Fizikalnim pregledom se uz procjenu općeg stanja djeteta i uočavanja odstupanja u somatskom statusu, traga za znakovima prirođenih bolesti, stečenih kroničnih bolesti i znakovima nasilja ili zanemarivanja. (2) Klinički pregled provodi se u djetetu ugodnoj i toploj prostoriji uz maksimalno razodijevanje kako ne bi promakle slabo uočljive promjene. Pregled dojenčeta započinje promatranjem djetetovog ponašanja, držanja, motorike, boje i izgleda kože te općeg dojma, nakon čega slijedi klinički pregled po organskim sustavima. (74) Imajući na umu širok opus diferencijalnih dijagnoza koje se mogu prezentirati slabim napredovanjem dojenčeta na tjelesnoj masi, klinički pregled mora biti detaljan. U tablici 2 navedeni su specifični znakovi koji se mogu naći pregledom dojenčeta, a koji zahtijevaju daljnju obradu.

S obzirom na to da je mlijeko za dojenče primarni izvor tekućine, u dojenčeta koje nema adekvatan unos mlijeka pridružena stanja kao što su proljevi, povraćanje, vrućica, poliurija i povećana frekvencija disanja, mogu vrlo lako dovesti do dehidracije. (22) Dehidrirana dojenčad često imaju i poremećaj elektrolita. Dehidracija se može dobro procijeniti kliničkim pregledom i vaganjem dojenčeta. (22) Razlikujemo blagu, umjerenu i tešku dehidraciju. Simptomi blage dehidracije (gubitak vode do 4% tjelesne mase) su razdražljivost i slabo hidrirane sluznice. Umjerenu dehidraciju (gubitak 5-9% tjelesne

mase) karakteriziraju oslabljen turgor kože, halonirane oči, uvučena fontanela i oligurija, dok su u teškoj dehidraciji prisutni i znakovi hipovolemijskog šoka. (22)

Tablica 2. Upozoravajuća obilježja iz kliničkog statusa dojenčeta koja mogu uputiti na uzrok slabog napredovanja na masi.

Organ / dio tijela	Upozoravajući znakovi
KOŽA	Ikterična, cijanotična ili marmorizirana koža, hiper i hipopigmentacije, osipi i/ili petehije, abnormalnosti noktiju, modrice i/ili ogrebotine, oslabljen turgor, oskudno razvijeno potkožno masno tkivo
LIMFNI ČVOROVI	Palpacijski uvećani
MUSKULATURA I KOSTUR	Hipotonija, hipertonus, deformiteti kostura, znakovi rahitisa, gibus, znakovi razvojnih poremećaja neuralne cijevi, zadebljanje metafize dugih kostiju, rahitična krunica, hipoplastičan prsni koš
GLAVA	Mikrocefalija, makrokranija, povećana i napeta fontanela, uvučena fontanela, kraniotabes, dismorfija lica, mikroretrognatija, gruba i/ili lomljiva kosa
USNE I USNA ŠUPLJINA	Rascjep usne i/ili nepca, enantem ili ulkusi sluznice
VRAT	Čvorovi štitne žlijezde ili gušavost, distenzija jugularnih vena, slaba pokretljivost vrata
PLUĆA	Tahipneja, dispneja, patološki zvučni fenomeni
SRCE	Aritmija, tahikardija, tihi tonovi, šumovi
ABDOMEN	Distenzija, hepatomegalija, splenomegalija, palpabilne mase, bol pri palpaciji, meteorizam
PELENSKA REGIJA	Analne fisure, abnormalnosti sluznice, atrofirani glutealni mišići, tamno pigmentirano muško spolovilo, dvosmisleno spolovilo
UDOVI	Asimetrija, edem i/ili eritem zglobova, periferni edemi, dismorfična obilježja (sindaktilija, polidaktilija), kontrakture
NEUROLOŠKI STATUS	Poremećaj svijesti, slab socijalni kontakt, hipotonija ili hipertonus, zaostajanje u psihomotoričkom razvoju, iritabilnost, tremor, konvulzije, visokofrekventni plač

Klinički pregled obično započinje procjenom općeg stanja djeteta, svijesti, držanja i motorike. Slabo napredovanje na tjelesnoj masi može biti praćeno hipotonijom, oskudnom motorikom, otežanim sisanjem i/ili žvakanjem, zagrcavanjem tijekom dojenja i mišićnom slabosti u bolestima kao što su primjerice mišićne distrofije, kongenitalne miopatije, spinalna mišićna atrofija, cerebralna paraliza i druge. (23) Hipotonija se prepoznaje po "položaju žabe" u ležećem položaju te odstupanju u testovima ventralne i vertikalne suspenzije i testu posjedanja. Djeca koja imaju Prader-Willijev sindrom u dojenačkoj dobi imaju hipotoniju, poteškoće s hranjenjem i slabo napredovanje. Hipotonija se, uz razdražljivost, loš apetit i kliničke znakove kao što su kranioabes, Harrisonova brazda, rahitična krunica i druge promjene na kostima, može naći i u dojenčeta s rahitisom. Rahitis je obično posljedica manjka vitamina D uslijed nedostatnog unosa vitamina D i/ili slabe izloženosti sunčevom svjetlu, malapsorpcije, jetrene bolesti, kronične bubrežne insuficijencije, tubulopatije ili manjka fosfata. Dojenče koje se pri kliničkom pregledu doima uspavano i bezvoljno, slabo siše, ikterično je, dehidrirano i ne napreduje na tjelesnoj masi, u podlozi može imati neki od uzroka patološke žutice kao što su primjerice konatalna hipotireoza, Crigler-Najjarov sindrom, bilijarna atrezija, Alagilleov sindrom i drugi. Na konatalnu hipotireozu mogu uputiti i drugi klinički nalazi kao što su podbuhlo lice, velik jezik koji protrudira iz usne šupljine, gruba kosa, izbočen trbuh s pupčanom kilom i slaba motorika. U brojnim državama svijeta, pa tako i kod nas, se unazad više desetljeća provodi novorođenački probir na konatalnu hipotireozu pa se ta djeca otkriju na temelju pozitivnog nalaza novorođenačkog probira. (75) Dojenčad s Alagilleovim sindromom ima karakterističan izgled lica, uključujući široko čelo, duboko usađene oči, mali šiljasti nos i izbočenu bradu, a često je prisutan i šum nad prekordijem zbog prirođene srčane greške. Djeca sa srčanim greškama često se prezentiraju slabim napredovanjem na tjelesnoj masi, u anamnezi se dobije podatak o brzom umaranju tijekom hranjenja, a tijekom kliničkog pregleda se može čuti šum nad prekordijem. (2) Hepatomegalija se može palpirati u dojenčeta sa srčanom greškom i znakovima zatajenja srca, no češći uzrok hepatomegalije su virusne bolesti jetre, kolestatske bolesti jetre, maligne bolesti (primjerice leukemija, limfom, hepatoblastom), bolesti taloženja (primjerice glikogenoze, Wolmanova bolest i druge lizosomske bolesti nakupljanja) i druga stanja. Dojenčad koja slabo napreduju na tjelesnoj masi s anamnestičkim podatkom o učestalom povraćanju, tijekom kliničkog pregleda mogu biti dehidrirana i uspavana. U diferencijalnoj dijagnozi učestalog povraćanja su gastrointestinalne bolesti

(primjerice stenoza pilorusa, malrotacije, crijevne infekcije, nutritivne alergije, celijakija), intrakranijski procesi ili trauma, metaboličke bolesti (primjerice organske acidurije, galaktozemija i fruktozemija) i bolesti mokraćnog sustava (primjerice uroinfekcije). (19) Osim povraćanja, slabo napredovanje na tjelesnoj masi može biti praćeno i kroničnim proljevima pa treba u diferencijalnoj dijagnozi pomišljati na bolesti kao što su celijakija, nutritivne alergije, kronična kolestaza, bakterijske i parazitarne infekcije, hipertireoza. Dojenče koja se klinički prezentira motoričkom slabosti uz druge neurološke simptome, slabo napreduje na masi, ima heilitis i megaloblastičnu anemiju, vjerojatno ima manjak vitamina B₁₂. Radi li se pak o laboratorijskom nalazu hipokromne mikrocitne anemije u dojenčeta koje slabo napreduje, vjerojatni uzrok je manjak željeza. Manjak vitamina B₁₂ ili željeza često je prisutan u dojenčeta majke na vegetarijanskoj ili veganskoj prehrani koje se hrani isključivo majčinim mlijekom.

(2)

3. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Panel laboratorijskih pretraga koje se koriste za dijagnosticiranje slabog napredovanja na tjelesnoj masi nije strogo definiran smjernicama. (12) Umjesto toga, dijagnostička se obrada temelji poglavito na anamnestičkim podacima i somatskom statusu koji će nas uputiti na moguće diferencijalne dijagnoze. (1,10,12) U slučaju da tijekom kliničkog pregleda nisu nađeni znakovi bolesti te u anamnezi nema zabrinjavajućih podataka, nije potrebno ordinirati laboratorijske testove tijekom prve obrade. (1, 24,25) Uzmemo li u obzir da je većina uzroka slabog napredovanja upravo neorganske prirode, laboratorijski testovi tijekom prve obrade djeteta imaju malu dijagnostičku korist, otprilike 1,4%. (21) Laboratorijska obrada je indicirana pri prvom pregledu kada je dijete lošeg općeg stanja, ima abnormalnosti u kliničkom statusu ili zabrinjavajuće anamnestičke podatke koji upućuju na organsku podlogu bolesti. (1,9) Ako potonje nije prisutno, treba savjetovati roditelje o pravilnom hranjenju djeteta kojim će se osigurati adekvatan kalorijski unos i zakazati skori kontrolni pregled u svrhu procjene stanja djeteta i učinkovitosti poduzetih mjera. (24,25) Ako se tijekom kontrolnog pregleda utvrdi da dijete ne

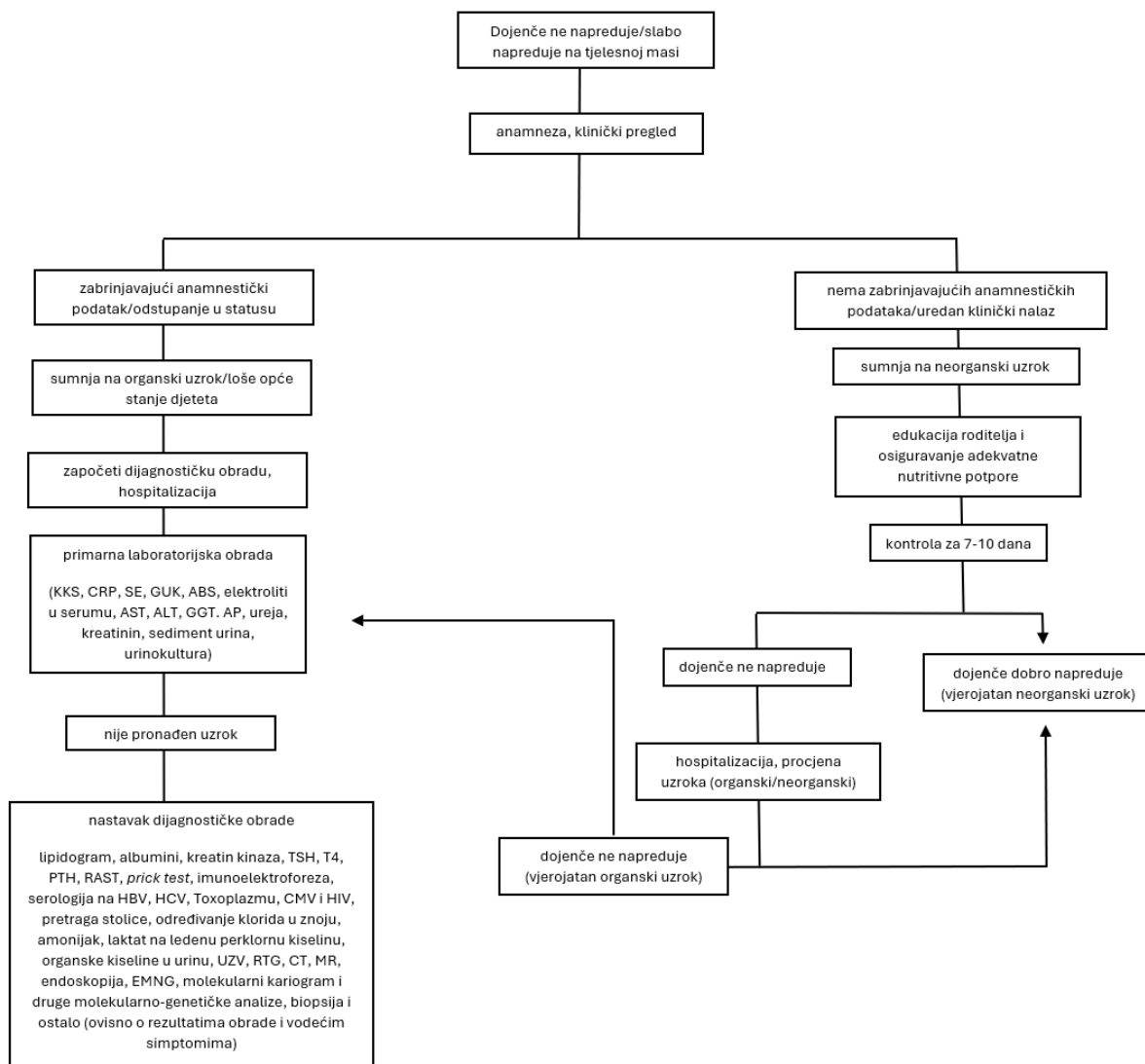
dobiva na tjelesnoj masi, a prehrana je bila adekvatna, ili pak dijete gubi na tjelesnoj masi, potrebno je započeti obradu. (21) Početna laboratorijska obrada obuhvaća lako dostupne i provedive testove kao što su kompletna krvna slika, upalni parametri (sedimentacija eritrocita i C-reaktivni protein, CRP), glukoza u krvi (GUK), acidobazni status (ABS), koncentracija elektrolita u serumu, albumin, aminotransferaze, ureja, kreatinin, alkalna fosfataza, kreatin kinaza, urin, a po potrebi i procjena nutritivnog statusa mjerenjem koncentracija 25-OH-D₃, vitamina B₁₂, cinka i drugih mikronutrijenata. (2,9)

4. DALJNJA DIJAGNOSTIČKA OBRADA

Odluka o potrebi dodatne dijagnostičke obrade obično se temelji na procjeni liječnika uzimajući u obzir kliničku sliku pacijenta, simptome, medicinsku dokumentaciju i rezultate prethodnih dijagnostičkih testova. Specifični dijagnostički testovi usmjereni su na otkrivanje primarne bolesti koja je uzrok slabog napredovanja na tjelesnoj masi. Ako postoje anamnestički podaci da dijete ima kronične proljeve sa ili bez primjesa krvi i sluzi ili masne stolice, u dijagnostičku obradu uključujemo koprokulturu, određivanje fekalnog kalprotektina, test na okultno krvarenje, tkivnu transglutaminazu i koncentraciju IgA protutijela, test na prisutnost masnoća u stolici te alergološka testiranja. (1,9) Učestale i oportunističke infekcije mogu pobuditi sumnju da dijete boluje od nekog oblika imunodeficijencije.

(14) U tom slučaju dijagnostika se usmjeruje prema specifičnim testovima kao što su određivanje koncentracije imunoglobulina, tuberkulinski kožni test, određivanje ukupne aktivnosti komplemenata i serološka testiranja. (14) Kada postoji sumnja da dojenče boluje od cistične fibroze, zlatni standard za potvrdu dijagnoze je mjerenje klorida u znoju, uz laboratorijske testove funkcije gušterače. (9) Slikovne dijagnostičke metode kao što su ultrazvuk (UZV), rendgen (RTG), kompjuterizirana tomografija (CT), magnetna rezonanca (MR), gastroskopija i kolonoskopija provode se kada postoje specifični klinički znakovi koji će uputiti na bolest pojedinih organa (npr. šum nad srcem ili organomegalija i palpabilne mase u abdomenu). (9,10) Korist od ultrazvučne dijagnostike se posebno izdvaja u dijagnostici stenozе pilorusa, organomegalije, prirođenih anomalija mokraćnih putove ili srčanih grešaka. U pacijenata s

makrokranijom ili neurološkim odstupanjem indiciran je UZV mozga, a eventualno i druge neuroslikovne pretrage. Dodatna dijagnostička obrada hipotonične dojenčadi uključuje elektromioneurografiju (EMNG), MR mozga, kariotipizaciju, EKG i ultrazvuk srca, a ponekad i lumbalnu punkciju i analizu likvora. Kada se kliničkim pregledom uoče dismorfična obilježja, a ako dojenče uz to i značajno razvojno zaostaje, potrebno je učiniti kariogram i druge molekularno-genetičke pretrage. Pri sumnji na metaboličke bolesti (akutna pogoršanja praćena krizom svijesti, epizodno povraćanje, specifičan miris, neurološko propadanje, znakovi hepatopatije, organomegalija, ...) treba učiniti metaboličku obradu. (1) Metabolička obrada uključuje mjerenje amonijaka i laktata, analizu aminokiselina u plazmi, urinu i/ili cerebrospinalnom likvoru, određivanje acilkarnitina u plazmi, mjerenje koncentracije masnih kiselina i ketonskih tijela, analizu organskih kiselina u urinu, mjerenje aktivnosti enzima u krvi i drugim tkivima, citološke, histološke i slikovne pretrage, a izbor pretraga ovisi o kliničkoj slici i diferencijalnoj dijagnozi. Često je za potvrdu dijagnoze metaboličkih i drugih nasljednih bolesti potrebno učiniti gensko testiranje. (16) Slika 1 prikazuje pristup djetetu koje ne napreduje na tjelesnoj masi.



Slika 1. Primjer postupnika u dojenčeta koje slabo napreduje na tjelesnoj masi.

5. PRIMJERI ORGANSKIH BOLESTI KOJE DOVODE DO NEDOSTATNOG KALORIJSKOG UNOSA

5.1. Rascjep usnice i/ili nepca

Rascjep usnice i/ili nepca je prirođena malformacija maksilofacijalne regije koja se najčešće prepoznaje odmah po rođenju, a nosi sa sobom niz funkcionalnih poteškoća za dijete. (18) Rascjep može biti potpun ili nepotpun, jednostran ili obostran, a može zahvaćati samo usnu (*cheiloschisis*), samo nepce

(*palatoschisis*) ili usnu i nepce (*cheilognathopalatoschisis*). (18) Važno je napomenuti kako se rascjep može naći i uz druge malformacije i sindrome kao što su Apertov sindrom, Pierre Robinov sindrom, Crouzonov sindrom, Treacher Collinsonov sindrom i drugi. (18,26) Poteškoće u hranjenju nastaju upravo zbog poremećene anatomije koja onemogućuje stvaranje negativnog tlaka u usnoj šupljini, što rezultira otežanim sisanjem i gutanjem. (27) Kirurška korekcija je jedini način ispravljanja malformacije, a može se izvesti kada je dijete staro najmanje 10 tjedana i ima minimalno 4,5 kilograma tjelesne mase. (18) Metode hranjenja dojenčeta prije kirurške korekcije uključuju hranjenje sa žličicom, špricom ili kompresivnom bočicom. (27) Pomoć pri hranjenju također su individualne nepčane pločice koje se izrađuju prema obliku djetetova rascjepa, a pomažu stvaranju negativnog tlaka u usnoj šupljini koji je neophodan za sisanje. (18) Na taj način se dojenčetu nastoji osigurati adekvatan unos hranjivih tvari uz minimalne napore te ga tako pripremiti za korektivni operacijski zahvat.

5.2. Poremećaji gutanja

Poremećaj gutanja je svaka nepravilnost u aktu gutanja koja može ugroziti djetetov dišni put i onemogućiti adekvatan unos hranjivih tvari. (28) Akt gutanja sastoji se od nekoliko dobro koordiniranih koraka, a to su oralna faza (sisanje ili žvakanje), pokretanje refleksa gutanja, faringealna faza i ezofagealna faza. (28) Kada faze akta gutanja nisu u potpunosti sinkronizirane, dolazi do otežanog hranjenja i slabog napredovanja na tjelesnoj masi, ali i ugrožavanja dišnog puta što rezultira aspiracijskim pneumonijama. (28) Učestalost disfagije približno je 1% u općoj populaciji. (29) Poteškoće u gutanju najčešće se javljaju u prematurusa, djece s bolestima srca i pluća, uz traheozofagijalne fistule, GERB, neuromuskularne bolesti, ali i brojna druga stanja. (28,30-34) Danas se ipak najviše govori o poremećaju gutanja u djece s neurološkim bolestima kao što su cerebralna paraliza, mikrocefalija, traumatsko oštećenje mozga, hidrocefalus, intraventrikularna krvarenja i posljedice perinatalne asfiksije. (35) Postavljanje dijagnoze poremećaja gutanja započinje detaljnim uzimanjem anamneze i kliničkim pregledom koji mogu uputiti na moguće uzroke disfagije. Posebnu

pažnju treba obratiti na simptome i znakove kao što su zagrcavanje, kašalj i opetovane ili neobjašnjene upale pluća. (28) U svrhu postavljanja ispravne dijagnoze koriste se videofluoroskopija i endoskopija fleksibilnim endoskopom. (28) Videofluoroskopija je pretraga u kojoj se procjenjuju svi stadiji gutanja. (28) Započinje gutanjem tekućine i hrane različitih konzistencija impregniranih barijem te snimanja djeteta radiografskom kamerom tijekom akta gutanja. (34) Endoskopija fleksibilnim endoskopom omogućuje uvid u anatomske varijabilnosti i strukturalne malformacije larinksa i hipofarinksa koje mogu biti uzrok poremećaja gutanja. (28) Prednost ove metode je i to što nema zračenje djeteta. (28) U dijagnostici su korisne i slikovne metode RTG, CT i MR. (28) Terapija ovisi o uzroku disfagije. Da bi se osigurao što adekvatniji nutritivni unos moguće je modificirati gustoću i teksturu hrane, koristiti specifičnu opremu za hranjenje kao su žličice i specijalne bočice te usporiti tempo hranjenja, a u nekim okolnostima treba dojenče hraniti putem nazogastrične sonde ili perkutano postavljene gastrostome (PEG). (28)

5.3. Russell-Silverov sindrom

Russell-Silverov sindrom je genetski poremećaj koji se obično manifestira već po rođenju. U otprilike 60% djece prisutne su promjene na 11. ili 7. kromosomu, dok u njih 30% koji zadovoljavaju kliničke kriterije za dijagnozu, genetsko testiranje pokazuje negativne rezultate. (36) Na Russell-Silverov sindrom treba posumnjati u novorođenčeta koje je manje od prosjeka za gestacijsku dob, ima relativnu makrocefaliju, izraženo čelo, trokutasto lice, asimetriju tijela, polidaktiliju/klinodaktiliju, rascjep nepca i/ili mikrognatiju. (36) Osim navedenih karakteristika ovog sindroma, česte su i malformacije genitourinarnog trakta, dok su srčane greške puno rjeđe, iako mogu biti prisutne. (36) Dojenčad sa Russell-Silverovim sindromom gotovo uvijek ima poteškoće hranjenja i slabiji apetit, a često su prisutni i GERB, povraćanje, opstipacija, ezofagitis i hipoglikemije nakon gladovanja. (36) Dijagnoza se postavlja temeljem zadovoljenih kliničkih kriterija i genetskim testiranjem. Za postavljanje dijagnoze mora biti zadovoljeno barem 4 od 6 kriterija koji uključuju porođajnu visinu i/ili duljinu manju

od prosjeka za gestacijsku dob, slabije napredovanje na tjelesnoj masi, relativnu makrocefaliju pri rođenju, prominentno čelo, asimetriju tijela i poteškoće hranjenja. (36) Genetske promjene koje se mogu naći su hipometilacija 11p15.5 kromosoma, uniparentalna disomija kromosoma 7 i rijetke patogene varijante nekolicine gena. (36) Liječenje je obično usmjereno na smanjenje simptoma i osiguravanje nutritivne potpore za rastu i razvoju. (36) Važno je pratiti dinamiku rasta djeteta i neurokognitivni razvoj, osigurati adekvatan kalorijski unos, što ponekad zahtjeva upotrebu sonde, spriječiti moguće epizode hipoglikemije, kirurški korigirati određene anomalije i osigurati druge suportivne mjere, a nakon druge godine života se obično započinje i liječenje hormonom rasta. (36)

5.4. Ahalazija

Ahalazija je poremećaj u motilitetu jednjaka pri kojem u donjem ezofagealnom sfinkteru izostaje relaksacija tijekom prolaska hrane. Uzrok poremećenoj neuromuskularnoj koordinaciji leži u smanjenom broju ili potpunom izostanku inhibitornih neurona mienteričkog plexusa u donjem ezofagealnom sfinkteru. (37) Zbog otežanog prolaska hrane djeca slabo napreduju ili čak gube na tjelesnoj masi. (19) Bolest se očituje simptomima disfagije, regurgitacijom neprobavljene hrane, kašljem koji je izraženiji noću, retrosternalnom boli i žgaravicom u starije dojenčadi. (19,37) Također, postoji opasnost od razvoja aspiracijske pneumonije. Dijagnoza se postavlja na temelju specifičnih znakova objektiviziranih ezofagoskopijom, dijaskopijom jednjaka i manometrijom jednjaka. (19,37) Na nativnoj rendgenskoj snimci abdomena može nedostajati mjehur zraka u želucu. (19) Ezofagoskopija je korisnija u težim oblicima bolesti kada se može naći neprobavljena hrana u proširenju distalnog jednjaka. (19) Dijaskopija jednjaka pruža jasnu sliku protoka kontrastnog sredstva kroz suženi gastroezofagealni sfinkter, koji se može prepoznati kao uski mlaz sličan ptičjem kljunu (eng. *"bird-beak"*). (19,37) Najpouzdanija dijagnostička metoda za potvrdu ahalazije je manometrija jednjaka. (19) Klasična manometrija detektira odsutnost peristaltike u gastroezofagealnom sfinkteru, povećan intraezofagealni tlak i odsutnost relaksacije sfinktera nakon gutanja s tlakom većim od 10 mmHg. (38) Kao zlatni

standard u dijagnostici ahalazije danas se koristi manometrija visoke rezolucije (eng. *High - resolution manometry*, HRM). Liječenje ahalazije uključuje farmakološke metode, endoskopsko dilatiranje jednjaka balonom i kirurško liječenje. Lijekovi koji se koriste kod pacijenata s ahalazijom imaju primarnu zadaću relaksirati donji ezofagealni sfinkter i olakšati prolazak hrane do želuca. Učinci ovih lijekova su kratkotrajni zbog čega se često koriste kao privremene mjere dok se ne primjene dugotrajnije opcije liječenja, kao što su balonska dilatacija jednjaka ili kirurški zahvat poput Hellerove ezofagokardiomiometrije uz fundoplikaciju. (19,37)

5.5. Gastroezofagealna refluksna bolest

Gastroezofagealni refluks (GER) je stanje u kojem se želučani sadržaj vraća u jednjak, što može rezultirati regurgitacijom ili povraćanjem. Najčešće se javlja u ležećem položaju djeteta, kada se vidi regurgitirani sadržaj kiselog mirisa koji izlazi iz usta dojenčeta koje je inače dobrog općeg stanja. (19) S druge strane, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) karakterizirana je dugotrajnim i ponavljajućim refluksom praćenim naprežanjem, koji često uzrokuje komplikacije. (39) Uzrok GERB-a u dojenačkoj dobi je nedovoljno razvijen donji ezofagealni sfinkter koji se ponekad neprikladno relaksira tijekom peristaltičkog vala. (39) Obzirom na to da tijekom prve godine života dolazi do sazrijevanja funkcije sfinktera, incidencija GERB-a se smanjuje s 25,5% u prvom mjesecu života na 1,6% u dvanaestom. (40,41) Uz neprikladnu relaksaciju donjeg ezofagealnog sfinktera, dodatni faktori za visoku učestalost GERB-a u dojenčadi su velik ezofagogastrični kut te ležeći položaj djeteta nakon hranjenja. (39,42,43) GERB može biti asimptomatski ili se očitovati iritabilnošću i plačem, slabijim napredovanjem na tjelesnoj masi, disfagijom ili odinofagijom, kroničnim kašljem, apnejom, ponavljajućim respiratornim infekcijama i epigastričnom boli. (39) Dijagnostika se u dojenčadi preporučuje kada postoje ozbiljniji simptomi ili komplikacije bolesti. U postavljanju dijagnoze koriste se ultrazvuk abdomena, rendgensko snimanje uz barijev kontrast, pH-metrija i pH-metrija s impedancijom, manometrija gastroezofagealnog sfinktera i gastroskopija. (39) Test barijem provodi se

tako da dijete proguta barijev kontrast nakon čega se snimaju rendgenske snimke. Za razliku od klasične pH–metrije u kojoj se sondom detektira refluks kiselog sadržaja, pH–metrija s impedancijom može detektirati i povrat ne-kiselog sadržaja ili zraka tako da senzori unutar sonde mjere električni otpor jednaka tijekom prolaska sadržaja. (39) Prva linija liječenja je nemedikamentozna, a uključuje uspravan položaj djeteta nakon dojenja i korištenje zgusnute hrane ili tvorničkog dojenačkog mliječnog pripravka. (39,44) U svrhu zgušnjavanja mlijeka, može se dodati se rižin ili kukuruzni škrob. (19) Farmakološke terapijske opcije za dojenčad su inhibitori protonske pumpe (esomeprazol), prokinetici (eritromicin ili baklofen) i alginati. (39)

5.6. Stenoza pilorusa

Stenoza pilorusa je stanje karakterizirano hipertrofijom piloričkog sfinktera i suženjem dijela želuca na spoju s duodenumom. Ovo suženje ometa normalan protok hrane iz želuca u tanko crijevo. Suženje piloričkog kanala nastaje zbog hipertrofije kružnog i longitudinalnog mišićnog sloja pilorusa što u teškim slučajevima dovodi i do širenja želuca. (45) Razlog nastanku hipertrofije u djece sa stenozom pilorusa je nepoznat, no smatra se da u podlozi može biti poremećaj inervacije ili nedostatak sinteze dušikovog oksida u mišićnom sloju. (19) Posljedica stenozе je obilno povraćanje u mlazu koje može biti praćeno dehidracijom i slabijim napredovanjem na tjelesnoj masi. (45) Prvi simptomi se najčešće javljaju između 2. i 6. tjedna života te se postupno pogoršavaju tako da dijete u početku povraća 1-2 puta dnevno, a kasnije nakon svakog obroka. (19,45) S obzirom na to da se stenoza nalazi iznad duodenalne papile, u povraćanom sadržaju ne nalazi se žuč. (19) Pri pregledu djeteta moguće je palpirati zadebljan pilorus uz lateralni rub desnog ravnog trbušnog mišića te auskultacijski čuti snažnu peristaltiku u projekciji želuca. (19) Ako se stenoza pilorusa ne liječi na vrijeme, a povraćanje postaje učestalo, djetetu prijete komplikacije kao što su dehidracija, poremećaji svijesti i metabolička alkalozna praćena hipokalemijom i hipokloremijom. (19,45) Dijagnozu je u 95% dojenčadi moguće postaviti ultrazvukom abdomena ako nalaz pokazuje debljinu stijenke pilorusa veću ili jednaku 3 mm ili duljinu piloričkog

kanala veću ili jednaku 15 mm. (19,45) Prvi korak u liječenju je rehidracija djeteta i korekcija elektrolitnog disbalansa nakon čega slijedi kirurško liječenje postupkom piloromiotomije po Ramstedtu. (19,45) Cilj operacije je proširiti lumen tako da se napravi linearan rez cijelom dužinom pilorusa od seroze do sluznice, nakon čega se sluznica proširi u novostvoreni prostor. (19)

5.7. Hipotonija dojenčeta

Generalizirana hipotonija dojenčeta podrazumijeva smanjen tonus poprečno–prugastih mišića glave, vrata, trupa i udova. (23) Očituje se odmah po rođenju ili tijekom novorođenačke, odnosno dojenačke dobi. (23) Hipotonija je simptom iza kojeg se mogu kriti bolesti središnjeg i/ili perifernog živčanog sustava, genetski poremećaji, endokrinopatije, miopatije, metaboličke bolesti, akutna stanja i drugo. (46) Hipotonija može biti centralnog, perifernog i mješovitog tipa. (23) Na centralne uzroke hipotonije upućuje hiperrefleksija, encefalopatija, apneja i epileptički napadaji, dok na periferne uzroke hipotonije ukazuju oslabljeni tetivni refleksi, atrofija mišića, fascikulacije i normalan neurokognitivni status. (23) Hipotonična dojenčad imaju poteškoće sa sisanjem, žvakanjem, gutanjem i sjedenjem u uspravnom položaju, a postoji i opasnost od aspiracije hrane. (23) U cilju traganja za ispravnom dijagnozom u podlozi hipotonije, važno je uzeti detaljne anamnestičke podatke s naglaskom na intrauterini razvoj, stanje djeteta po porodu i obiteljsku anamnezu. (23) Tijekom kliničkog pregleda promatranjem djeteta moguće je uočiti takozvani „položaj žabe“ pri kojem dijete, ležeći na leđima, drži noge u položaju abdukcije i unutarnje rotacije, dok su mu ruke u ekstenziji. (46) U pokusu ventralne suspenzije, hipotonično dojenče je savijeno u trupu dok mu glava i udovi vise. U procjeni se također koriste i testovi vertikalne suspenzije, test posjedanja i ispitivanje znaka šala. (46) Tijekom kliničkog pregleda mogu se otkriti abnormalnosti koje upućuju na određenu dijagnozu, primjerice hepatomegalija u nekim metaboličkim bolestima, fascikulacije jezika koje upućuju na spinalnu mišićnu atrofiju i druge denervacijske poremećaje mišića. (46) Dijagnostička obrada uključuje mjerenje aktivnosti kreatin kinaze i drugih mišićnih enzima, metaboličku obradu, lumbalnu punkciju, EMNG, MR mozga, EKG i ultrazvuk

srca, kariotipizaciju, a u nekim slučajevima i biopsiju mišića i živaca. (46,47) Liječenje ovisi o uzroku hipotonije, a za bolesti koje nisu izlječive ključna je simptomatska i potporna terapija. Također je važno spriječiti razvoj mogućih komplikacija kao što su pneumonije i deformiteti kostura te osigurati adekvatan nutritivni unos za koji je često potrebna nazogastrična sonda ili PEG. (46)

6. PRIMJERI ORGANSKIH BOLESTI POVEZANIH S MALDIGESTIJOM I MALAPSORPCIJOM

6.1. Kronični proljev

Definicija kroničnog proljeva je postojanje povećanog broja stolica manje gustoće ili povećanog volumena stolica koji traju dulje od četiri tjedna. (48) Može se razlikovati osmotski i sekretorni proljev, a postoje i stanja u kojima proljev nastaje kombinacijom oba mehanizma. (19) Osmotski proljev može biti posljedica malapsorpcije ili maldigestije, a osnovno je obilježje povećano osmotsko opterećenje u crijevnom lumenu koje navlači vodu duž koncentracijskog gradijenta čime povećava volumen stolice. (19) U podlozi sekretornog proljeva je poremećaj transporta elektrolita u crijevnom epitelu, odnosno sekrecija klorida i bikarbonata ili inhibicija apsorpcije natrija. (19,49) Jedna od ključnih osobina osmotskog proljeva je smanjenje broja i volumena stolice nakon smanjenja volumena unesene hrane, dok se sekretorni proljev obično ne može suzbiti na taj način. (19,49) Tijekom obrade dojenčeta s kroničnim proljevom, potrebno je usmjeriti pažnju na određene alarmantne znakove kao što su slabo napredovanje na tjelesnoj masi ili redukcija tjelesne mase, bol u abdomenu ili perianalnom području, znakovi dehidracije, hematokezija i prisutnost perifernih edema. (50) Glavni uzroci osmotskog proljeva navedeni su u tablici 3, a uzroci sekretornog proljeva u tablici 4.

Tablica 3. Glavni patofiziološki uzroci osmotskog proljeva s primjerima.

Preuzeto i modificirano iz: Dujšin M. Bolesti probavnih organa. U: Mardešić D i sur, ur. Pedijatrija.

Zagreb: Školska knjiga; 2016. (19)

Maldigestija
Insuficijencija pankreasa (cistična fibroza, Shwachmanov sindrom, porodični pankreatitis) Nedovoljna aktivacija pankreasnih enzima (nasljedni nedostatak enterokinaze) Nedovoljno žučnih kiselina u crijevu (stanja s kolestazom) Sindrom slijepe vijuge s invazijom bakterija u tanko crijevo
Sindrom kratkog crijeva Resekcija terminalnog ileuma
Selektivni nedostatak disaharidaza
Stečeni nedostatak laktaze (postenteritični) Prirođeni nedostatak saharaze i izomaltaze Prirođeni nedostatak laktaze
Poremećaji transporta
Nasljedna malapsorpcija glukoze–galaktoze Abetalipoproteinemija Hipobetalipoproteinemija Akrodermatitis enteropatika
Osmotski proljevi zbog prekomjerne ingestije sorbitola, manitola, ksilitola, pića koja sadržavaju metilksantine
Crijevne infekcije
Većina bakterijskih infekcija i parazitarnih infestacija Disbioza
Neinfektivne upale tankog i debelog crijeva i imunosni poremećaji
Alergija na proteine kravljeg mlijeka ili alergija na proteine soje Upalne bolesti crijeva Glutenska enteropatija Eozinofilni gastroenteritis
Opstrukcija crijevnih limfnih žila
Primarna crijevna limfangiektazija Sekundarne limfangiektazije i enteropatija s gubitkom proteina
Poremećaji ili varijacije u crijevnoj gibljivosti

Aganglionoze, disganglionoze Sindrom crijevne pseudoopstrukcije
Proljev izazvan lijekovima
Laksansi, antacidi s magnezijem, antibiotici
Endokrini uzroci
Hipertireoza, neuroblastom, hipoparatiroidizam, adrenokortikalna insuficijencija, dijabetes melitus

Tablica 4. Patofiziološki uzroci sekretornog proljeva s primjerima.

Preuzeto i modificirano iz: Dujšin M. Bolesti probavnih organa. U: Mardešić D i sur, ur. Pedijatrija.

Zagreb: Školska knjiga; 2016. (19)

Prirođeni poremećaji transporta elektrolita i žučnih kiselina
Prirođena kloriorea Prirođeni natrijski proljev Primarna nasljedna malapsorpcija žučnih kiselina
Crijevna opstrukcija
Prirođene i stečene parcijalne opstrukcije crijeva Toksični kolitis uz Hirschsprungovu bolest
Tumori neuralnog grebena
Crijevne infekcije
Kolera, enterotoksična <i>E.coli</i> (ETEC), rotavirus i drugi virusi, bakterijsko prerastanje tankog crijeva
Idiopatske atrofije crijevnih resica
Prirođena atrofija crijevnih resica Autoimunosna enteropatija Stanične imunodeficijencije
Hormoni (vazoaktivni intestinalni peptid, gastrin, sekretin) i neurohormoni (acetilkolin, serotonin)

Za lakše razlikovanje osmotskog od sekretornog proljeva, koristi se test računanja osmotske razlike (osmotskog zjapa) u svježoj stolici. (19) Nakon određivanja koncentracije natrija i kalija u stolici, prema formuli ($290 - 2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+)$) određuje se osmotski zjap. (19) Osmotski zjap veći od 50 mmol/L ukazuje na osmotski proljev, a niže vrijednosti na sekretorni uzrok proljeva. (49) Pretraga stolice u

dojenčeta s kroničnim proljevom uključuje i detekciju masti, reduktivnih tvari, mišićnih vlakana i škroba te mjerenje pH stolice, enzima u stolici, otkrivanje okultnog krvarenja i kalprotektina. (19) Stolica se također obrađuje bakteriološki, virološki i parazitološki. (19) U laboratorijskoj obradi krvi traga se za pokazateljima anemije, nedostatkom vitamina D, E, K i A i folne kiseline. (19) Pri sumnji na celijakiju često se dijagnoza potvrdi biopsijom tankog crijeva prilikom izvođenja gastroduodenoskopije. (19) Za detekciju malapsorpcijskih poremećaja uzrokovanih smanjenom resorptivnom površinom crijeva koristi se test opterećenja ksiloanom. Ako je apsorpcijska površina crijeva smanjena, nakon primjene testa ne dolazi do povećanja koncentracije ksiloze u krvi. (19) Kada je smanjena aktivnost laktaze, u testu opterećenja laktoanom ne dolazi do porasta glukoze u krvi. (19) U nekim slučajevima opravdano je učiniti i slikovnu dijagnostiku, a obrada može biti šira ako klinička slika ili učinjeni testovi usmjere daljnje pretrage prema određenoj dijagnozi.

6.1.1. Celijakija

Celijakija, poznata i kao glutenska enteropatija, autoimuna je bolest u kojoj zbog atrofije crijevnih resica dolazi do razvoja malapsorpcije. Imunološki odgovor stvara se na gluten i njemu srodne proteine koji se nalaze u pšenici, ječmu i raži. (19) U dojenačkoj dobi se bolest očituje u starijeg dojenčeta, nakon što se u dohranu uvedu namirnice koje sadržavaju gluten. (19) Na pojavu celijakije utječu određeni okolišni čimbenici u kombinaciji s genetskom predispozicijom za razvoj bolesti. Jedan od najznačajnijih pokazatelja genetike kao rizičnog faktora su HLA-DQ2 koji je prisutan u 90% oboljelih i HLA-DQ8 koji je prisutan u ostalih 10%. (51) Od okolišnih rizičnih faktora ističu se gastrointestinalne infekcije rota virusom, dok je dojenje protektivan faktor. (52,53) Imunološki odgovor usmjeren je prvenstveno na gliadin, frakciju glutena topljivu u alkoholu. (19) Th2 odgovor stimulira klonalnu ekspanziju B-limfocita i produkciju antitijela na gliadin (antiglijadinska protutijela IgG klase, AGA) i tkivnu transglutaminazu (protutijela na tkivnu transglutaminazu IgA klase, anti-tTG). (54) Nakon dugotrajne izloženosti glutenu i posljedičnog upalnog odgovora, dolazi do promjena na epitelu tankog crijeva koji postaje disfunkcionalan. Celijakija se u dojenčadi i male djece primarno prezentira

intestinalnim simptomima, dok u starije djece i odraslih klinička slika može biti puno manje tipična i očitovati se raznim ekstraintestinalnim simptomima. (19) Dojenčad i mala djeca obično imaju klasičnu formu bolesti s intestinalnim simptomima i malapsorpcijom, pri čemu su promjene na crijevima atrofija crijevnih resica i hiperplazija kripti. (51) Dojenčad pati od kroničnih proljeva koji su obilni, masni, pjenušavi i neugodna mirisa. (19) Abdomen im je distendiran i meteorističan, pothranjeni su, mršavih ekstremiteta i razdražljivi. (19) Zbog promjena na epitelu crijevnice i posljedične malapsorpcije, dolazi do hipovitaminoze, anemije, hipoproteinemije i dehidracije. (19) Dehidracija je osobito izražena u celijakičnim krizama, koje se obično javljaju uz gastrointestinalne infekcije, a prate ih povraćanje, acidoza, elektrolitni disbalans i hipotenzija. (19) U postavljanju dijagnoze celijakije važna su klinička slika, rezultati seroloških, molekularnih i patohistoloških analiza sluznice tankog crijeva. Gastroduodenoskopijom uzet uzorak tkiva sluznice tankog crijeva može pokazati histološki nalaz skraćanja, deformacije ili atrofije crijevnih resica, udubljene kripte, infiltraciju *lamine propriae* limfocitima, plazma stanicama i eozinofilima te povećan broj limfocita između epitelnih stanica. (19) Liječenje djeteta s celijakijom u prvom redu je strogo provođenje prehrane bez glutena, odnosno bez namirnica koje sadržavaju pšenicu, raž ili ječam. (19) Potrebno je i nadoknaditi mikronutrijente jer je celijakiji često pridružen manjak vitamina i minerala. (19)

6.1.2. Nutritivne alergije

Nutritivne alergije su reakcije preosjetljivosti na unesene namirnice u predisponiranog djeteta kojima prethodi senzibilizacija, primarno oralnim putem. (2) Incidencija im je najveća u dojenačkoj dobi i ranom djetinjstvu, iako se mogu pojaviti bilo kada tijekom života. U dojenačkom periodu obično se radi o alergijama na proteine kravljeg mlijeka, bjelančevine jajeta, soju i kikiriki. (2) Proteini kravljeg mlijeka koji najčešće izazivaju alergijske reakcije su β -laktoglobulin, α -laktoalbumin i kazein. (2) Alergijske reakcije na proteine kravljeg mlijeka javljaju se nakon uvođenja kravljeg mlijeka u dohranu, hranjenja dojenčeta tvorničkim mliječnim pripravkom, a rijetko i u dojene djece s obzirom na to da mlijeko dojilje može sadržavati antigene koje je majka pojela. (2,55) Imunološke reakcije na nutritivne

alergene mogu se manifestirati gastrointestinalnim, kožnim i respiratornim simptomima s varijabilnošću u težini kliničke slike. (2) U dojenačkom periodu dominiraju gastrointestinalni simptomi i kožne promjene. (2) Na koži se mogu pojaviti urtikarija, atopijski dermatitis, crvenilo i angioedem. Alergije na proteine kravljeg mlijeka dijele se prema tipu imunološkog odgovora na IgE posredovane reakcije i reakcije posredovane staničnom imunosti. (2) IgE posredovane reakcije preosjetljivosti još se nazivaju i neposredne reakcije jer se simptomi obično pojavljuju nekoliko minuta do 2 sata od konzumacije mlijeka. (55) Mogu se očitovati simptomima povraćanja, proljeva, neutješnog plača, urtikarije, angioedemom, a rijetko i anafilaksijom. (2) Odgođene alergijske reakcije, koje nisu posredovane imunoglobulinom E, češće su od akutnih, a mogu se prezentirati kliničkom slikom alergijskog proktokolitisa (tragovi krvi i sluzi u stolici), alergijskog enterokolitičkog sindroma (kronični proljevi, povraćanje, dehidracija i slabo napredovanje na tjelesnoj masi) ili alergijske enteropatije (kronični proljevi, povraćanje, malapsorpcija i gubitak bjelančevina crijevom). (2) Prepoznavanje alergije na proteine kravljeg mlijeka u dojenčeta može biti izazovno zbog preklapanja simptoma s drugim stanjima. (2,55) Važno je postavljanje ispravne dijagnoze kako bi se izbjegle nepotrebne restrikcije u prehrani djeteta. Tijekom razgovora s roditeljima značajni su podaci o atopijskim bolestima u obitelji, osobna anamneza djeteta i informacije o simptomima koji se povezuju s konzumacijom proteina kravljeg mlijeka. (2) Pažnju treba obratiti na vremenski razmak od konzumacije proteina kravljeg mlijeka do pojave simptoma, količini koja izaziva reakciju, duljinu trajanja simptoma kao i na opis simptoma i znakova. (2) IgE posredovane preosjetljivosti mogu se isključiti ako u krvi nema eozinofilije, ako je IgE uredne koncentracije, a nalaz specifičnih IgE negativan te na kožnom ubodnom testu (eng. *prick - test*) nema indurata. (2) Negativni nalaz, međutim, ne isključuje odgođene alergijske reakcije posredovane staničnom imunosti. Kao zlatni standard za postavljanje dijagnoze alergije na kravlje mlijeko danas je test eliminacijskom dijetom s ponovnim uvođenjem potencijalnog alergena (tzv. ekspozicijski test). (2) Test se provodi tako da se u trajanju od 2 do 4 tjedna, iz prehrane izuzme kravlje mlijeko i proizvodi koji ga mogu sadržavati. Ako su nakon 4 tjedna simptomi još uvijek prisutni treba u obzir uzeti druge potencijalne dijagnoze, a ako simptomi nestanu nakon 4 tjedna, sljedeći korak je ekspozicijski test koji se provodi u nadziranim uvjetima. (2) Ponovna pojava simptoma nakon ekspozicijskog testa potvrđuje dijagnozu alergije na proteine kravljeg mlijeka. S obzirom na to da simptomi alergija na kravlje mlijeko

prestaju kada se iz prehrane ukloni alergen, upravo je to temelj liječenja. U slučaju da postoji alergija na kravljje mlijeko u isključivo dojenog djeteta, savjetuje se da majka iz svoje prehrane izbacila kravljje mlijeko i namirnice koje ga mogu sadržavati. Pri tome dojilji treba savjetovati da uzima suplementaciju kalcija. (2) Tvornički dojenački mliječni pripravci u kojima su proteini hidrolizirani i samim time nisu imunogeni, nazivaju se hipoalergeni, odnosno semielementarni pripravci. (2) Dojenčad koja i na ovakvu zamjenu razvija simptome, treba se hraniti elementarnim tvorničkim dojenačkim pripravkom u kojem su proteini kravljeg mlijeka zamijenjeni sintetskim aminokiselinama. (2)

6.1.3. Cistična fibroza

Cistična fibroza je nasljedna bolest koja se prenosi autosomno recesivno, a za nastanak kliničke slike odgovorna je mutacija gena *CFTR* (eng. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) koji kodira kloridne kanale u epitelnim stanicama brojnih organa. Posljedica ove mutacije je stvaranje gustog, ljepljivog sekreta u plućima, egzokrinom dijelu gušterače, crijevima, žučnim vodovima i sjemenovodima. Gusti sekret teško se odstranjuje, dovodi do začepjenja izvodnih kanala žlijezdi, razaranja žlijezdanog tkiva i posljedično tome do kronične plućne bolesti, opstrukcije crijeva, insuficijencije gušterače i bilijarne ciroze. (56) Insuficijencija egzokrinog dijela gušterače, odnosno smanjena produkcija amilaza, lipaza i proteaza, dovodi do maldigestije sa sekundarnom malapsorpcijom, što potencijalno može dovesti do nenapredovanja na tjelesnoj masi. (57) U novorođenčadi na cističnu fibrozu treba posumnjati kada ne dolazi do evakuacije mekonija u očekivanom vremenu (12-24 sata), što je uzrokovano opstrukcijom crijeva gustim sekretom. (56) Dojenčad koja boluju od cistične fibroze često su manja nego što je očekivano za dob i spol zbog čega je redovito potrebno pratiti somatski razvoj. (56,58) U djece s cističnom fibrozom nenapredovanje na tjelesnoj masi posljedica je kombinacije maldigestije, povećanog gubitka nutrijenata stolicom te povećanih energetske potrebe. (56) Promjene na plućima dovode do opstruktivnih smetnja ventilacije zbog čega više energije troše na disanje nego zdrava dojenčad. (59) Osim toga, energetske potrebe su povećane i zbog učestalih infekcija kao i ostalih komplikacija bolesti te se smatra kako djeca s cističnom

fibrozom imaju 20% veće energetske potrebe od svojih zdravih vršnjaka. (57) Cistična fibroza se može prezentirati kliničkom slikom kronične plućne bolesti, sinusitisa, insuficijencijom gušterače, opstrukcijom crijeva, prolapsom rektuma ili bilijarnom cirozom. (57) Bolest karakterizira trijas simptoma: učestale respiratorne infekcije, steatoreja i malnutricija. (56) Prvi respiratorni simptom je kroničan, suh kašalj koji je izraženiji noću, a napredovanjem bolesti dolazi do učestalih infekcija, atelektaza, bronhiektazija i fibroze. (57) U novorođenčadi se od nespecifičnih simptoma ističu simptomi mekonijuskog ileusa, produljena žutica zbog opstrukcije žučnih vodova i krvarenja zbog manjka vitamina K. (56) Insuficijencija gušterače obično je prisutna već po rođenju, a s vremenom se razvija maldigestija s malapsorpcijom uz pojavu steatoreje, slabijeg napredovanja i pothranjenosti dojenčeta. (57) Malapsorpcija proteina može se očitovati edemima, čest je nedostatak liposolubilnih vitamina, a može se razviti i akrodermatitis zbog smanjene apsorpcije cinka. (57,60) Izrazit gubitak soli znojenjem, osobito u febrilitetu, dovodi dojenče u opasnost od razvoja elektrolitskog disbalansa (hiponatremije, hipokloremije i hipokalemije) i metaboličke alkaloze. (56) Potvrda dijagnoze cistične fibroze, osim kliničke slike uključuje i laboratorijske testove, mjerenje klorida u znoju i dokaz mutacija gena *CFTR*. (57) Koncentracija klorida u znoju veća od 60 mmol/L ukazuje na dijagnozu cistične fibroze, iako se u prvim mjesecima života već i koncentracije iznad 30 – 40 mmol/L smatraju povećanima. (57) Procjena funkcije gušterače i jetre obuhvaća i mjerenje masti, kimotripsina i fekalne elastaze u stolici, mikroskopski pregled stolice, ultrazvuk abdomena i biokemijske testove. (61) Simptomatska terapija, smanjenje rizika za razvoj komplikacija i adekvatna nutritivna potpora temelj su liječenja bolesnika. Danas je u upotrebi i specifična terapija *CFTR* modulatorima koji ciljaju i ispravljaju disfunkciju *CFTR* proteina nastalu mutacijom u genu *CFTR*. (76) Infekcije respiratornog sustava potrebno je liječiti antibioticima prema bakteriološkom nalazu i antibiogramu. (57) Pacijenti također zahtijevaju mukolitičku terapiju koja se sastoji od kratkotrajnih inhalacija hipertoničnih otopina soli i primjene rekombinantne humane DNAze koja smanjuje gustoću sekreta. (57) Mobilizacija i eliminacija guste sluzi postiže se i raznim fizikalnim mjerama kao što je korištenje visoko-frekventnog oscilirajućeg prsluka. (57) U svrhu smanjenja gastrointestinalnih komplikacija provodi se nadoknada enzima gušterače i primjena ursodeoksikolne kiseline. Uz to se obično dodaje sol u hranu i nadoknađuju vitamini topljivi u mastima (A, D, E i K). (57,58) Kontrola apsorpcije masti iznimno je važna u dojenčadi obzirom

da su masti glavni izvor energije u tom periodu. Ako dojenče ne napreduje usprkos primjeni supstitucijskih enzima gušterače, preporučuje se uvesti visokokalorične tvorničke dojenačke mliječne pripravke, dok se za isključivo dojenju djecu preporučuju češći obroci. (58)

7. PRIMJERI ORGANSKIH BOLESTI S POVEĆANIM SISTEMSKIM KALORIJSKIM POTREBAMA

7.1. Tubulopatije

7.1.1. Bartterov sindrom

Bartterov sindrom je nasljedna tubulopatija uzrokovana inaktivirajućim mutacijama gena za ionske kanale u uzlaznom kraku Henleove petlje. Rezultat disfunkcije proteina je gubitak soli i vode, dehidracija i kompenzacijska stimulacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS). (62) Također, zbog negativnog naboja u lumenu kanalića, izostaje reapsorpcija kalcija, koji se gubi mokraćom. (62) Aldosteron u distalnom tubulu i sabirnim kanalima dovodi do pretjerane sekrecije vodikovih i kalijevih iona što rezultira hipokalemijskom metaboličkom alkalozom. (62) Zbog aktivacije RAAS-a i hipokalemije, dolazi do porasta koncentracije prostaglandina E2 koji renalnim i sistemskim učincima pogoršava kliničko stanje. U bubregu prostaglandin E2 djeluje suprotno od RAAS sustava, zbog čega, uz hiperreninemiju i hiperaldosteronizam, svejedno postoji pojačano izlučivanje soli. (62) Sistemski učinci prostaglandina E2 odgovorni su za pogoršanje kliničke slike djece koja su već u elektrolitnom disbalansu i dehidrirana, uzrokujući proljev, povraćanje, vrućicu i slabo napredovanje i usporen rast. (63) Antenatalni Bartterov sindrom se očituje već intrauterino polihidramnijem i zaostajanjem u rastu. (62) Klinička slika klasičnog oblika Bartterovog sindroma obilježena je dehidracijom, poliurijom, povraćanjem, opstipacijom, umorom i mišićnom slabosti zbog elektrolitnog disbalansa. (62) Djeca s Bartterovim sindromom su mršava, oslabljenog turgora kože i specifičnih crta lica (velike oči, trokutasto lice, izraženo čelo, kutovi usana izvnuti prema dole, protruzija ušiju). (62)

Etiološka terapija trenutno nije dostupna, a liječenje se temelji na nadoknadi elektrolita i inhibitorima prostaglandina. (62) Uz to je potrebno dati diuretike koji štede kalij, antagoniste aldosterona i ACE (angiotenzin konvertirajući enzim) inhibitore. (62)

7.1.2. Distalna tubularna acidoza

Distalna tubularna acidoza (DTA), poznata i kao renalna tubularna acidoza tipa 1, poremećaj je karakteriziran nemogućnošću bubrega da zakisele urin, što dovodi do metaboličke acidoze. U distalnoj tubularnoj acidozi, pogođeni su distalni tubuli bubrega, koji su odgovorni za sekreciju vodikovih iona u interkaliranim stanicama preko H^+ -ATP-aze, H^+/K^+ -ATP-aze i anionskog HCO_3^-/Cl^- izmjenjivača. (62,64) U dojenačkom periodu primarno se radi o prirođenim bolestima, a u kasnijoj dobi su češći sekundarni uzroci uslijed kojih dolazi do oštećenja tubula drugim bolestima ili nekim lijekovima. (62) Smanjena sekrecija vodika u distalnom tubulu dovodi do povećane sekrecije i gubitka kalija mokraćom što rezultira hipokalemijskom metaboličkom acidozom. (62) Posljedica acidoze je i hipokalcemija s hipofosfatemijom koja može dovesti do razvoja rahitisa. (62) Na DTA treba posumnjati u dojenčadi sa zaostajanjem u rastu, smanjenim apetitom, mišićnom slabosti i grčevima, opstipacijom, znakovima rahitisa, nefrolitijazom, poliurijom i polidipsijom. (62,65) Liječenje ovog stanja usmjereno je na korekciju acidoze, održavanje ravnoteže elektrolita i prevenciju komplikacija poput bubrežnih kamenaca i rahitisa. Za korekciju acidoze i nadoknadu elektrolita, najčešće se primjenjuje mješavina kalijevog i natrijevog citrata (obično u dozi od 2 – 5 mEq/kg/dan). (62) Pojačana hidracija može pomoći u sprječavanju stvaranja nefrokalcinoze, koja je česta komplikacija distalne renalne tubularne acidoze.

7.1.3. Fanconijev sindrom

Fanconijev sindrom je tubulopatija koja nastaje uslijed poremećene funkcije proksimalnih bubrežnih tubula, a rezultira smanjenom reapsorpcijom i gubitkom natrija, kalija, bikarbonata, kalcija,

fosfata, aminokiselina, albumina, karnitina i niskomolekularnih proteina. (62) Posljedica gubitaka je hiperkloremijska metabolička acidoza uz elektrolitni disbalans. (66) Fanconijev sindrom može biti nasljedan (vezan uz prirođene metaboličke bolesti ili idiopatski), stečen (nefrotski sindrom, imunološke bolesti i dr.) ili uzrokovan intoksikacijom lijekovima, teškim metalima ili kemikalijama. (66) Smanjeno napredovanje na tjelesnoj masi čest je klinički entitet vezan uz Fanconijev sindrom. Acidoza i hipokalemija negativno utječu na rast dojenčeta smanjujući koncentraciju cirkulirajućeg hormona rasta i inzulinu sličnog faktora rasta, a dovode i do gubitka apetita. (67) Osim zaostajanja u tjelesnom rastu i razvoju, elektrolitni disbalans dovodi i do slabosti mišića, poliurije i polidipsije zbog hipokalemije, nefrokalcinoze zbog hiperkalciurije i rahitisa zbog gubitka fosfata i kalcija. (62) U dojenčadi su česte pojave febriliteta tijekom teških dehidracija. (62) Liječenje dojenčadi s Fanconijevim sindromom mora biti individualizirano uzimajući u obzir specifične uzroke ovog stanja. Primjerice, u dojenčadi s metaboličkim bolestima kao što su tirozinemija i galaktozemija, ključno je izbjegavati davanje nutrijenata koji izazivaju kliničku sliku. (66) Za cistinozu koja je najčešći nasljedni uzrok Fanconijevog sindroma u dojenčeta dostupna je specifična terapija cisteaminom. Imunološke bolesti za kontrolu simptoma zahtijevaju primjenu imunosupresivne terapije, a kada je uzrok Fanconijevog sindroma intoksikacija potrebno je isključiti ili smanjiti dozu odgovornog toksina ili lijeka. (66) Važan dio liječenja je nadoknada izgubljenih elektrolita i korekcija acidoze te adekvatna hidratacija dojenčeta. (62) To uključuje primjenu kalijeva citrata za korekciju acidoze i hipokalemije, nadoknadu soli natrijevim kloridom, bikarbonatom ili citratom i nadoknadu fosfata i vitamina D u svrhu liječenja rahitisa. (62, 66) Gubitke glukoze, aminokiselina, niskomolekularnih proteina i urata nije potrebno korigirati. (62) U proksimalnom tubulu inhibitori sinteze prostaglandina mogu djelovati pozitivno na reapsorpciju natrija zbog čega se ponekad koriste u terapiji. (62)

7.2. Prirodene bolesti srca

Prirodene bolesti srca su skupina strukturnih i funkcionalnih abnormalnosti srca koje nastaju intrauterino zbog genetskih i teratogenih čimbenika, a mogu biti prepoznate po rođenju ili kasnije u životu. (68,69) Moguće ih je podijeliti prema hemodinamskim karakteristikama na greške bez pretoka, greške s lijevo-desnim i s desno-lijevim pretokom. (68) Kardiomiopatije i poremećaji ritma također spadaju u prirodene srčane bolesti, a na njih otpada otprilike 6,7% svih prirodnih srčanih bolesti u Republici Hrvatskoj. (68) Slabije napredovanje dojenčadi s prirodnim bolestima srca posljedica je povećanih kalorijskih potreba za održavanje bazalnog metabolizma i povećanog rada srca, a veliku ulogu imaju i plućna hipertenzija te povišeni katekolamini. (69) Hipoksija i hipoperfuzija dovode do prelaska na anaerobni metabolizam, koji je energetski nepovoljniji, i smanjene sinteze proteina. (70) U terapiji dojenčadi sa srčanim greškama, često je potrebna primjena diuretika koja može dovesti do elektrolitnog disbalansa, metaboličke alkaloze i gubitka minerala mokraćom te tako precipitirati slabije napredovanje dojenčeta na tjelesnoj masi. (69) U dojenčadi koja je razvila plućnu hipertenziju zbog vaskularnog otpora postupno dolazi do zatajenja desnog srca, pojave venskog zastoja u gastrointestinalnom sustavu i malapsorpcije. (69) Da bi se zadovoljile energetske potrebe dojenčadi s prirodnim srčanim bolestima, potrebno je osigurati adekvatan unos makronutrijenata i kalorija. Preporučuje se osigurati prehranu majčinim mlijekom ili tvorničkim dojenačkim mliječnim pripravkom da se ostvari unos od 120 kcal/kg/dan. (70) Preporučeni volumen mlijeka ne bi trebao prelaziti 150 mL/kg dnevno. Međutim, ako s tim volumenom nije moguće osigurati odgovarajući nutritivni unos, može se povećati kalorijska gustoća obroka. (9) Ponekad se zbog toga u dojenčadi sa srčanim greškama koriste izokalorijski mliječni pripravci (navedeni imaju 1 kcal/ml, za razliku od standardnih dojenačkih mliječnih pripravak koji imaju 0,7 kcal/ml). (70) Nerijetko je potrebno i hranjenje putem nazogatrične sonde, a u akutno bolesnog novorođenčeta koje ne tolerira enteralni unos, potrebno je osigurati adekvatnu parenteralnu prehranu. Korekcija srčane greške postiže se kirurškim zahvatima za koje je dojenče potrebno nutritivno pripremiti.

7.3. Prirođeni poremećaji metabolizma

Prirođeni poremećaji metabolizma velika su skupina nasljednih monogenских bolesti u kojima uslijed mutacija gena dolazi do sinteze manjkavog proteina koji sudjeluje u metaboličkim procesima te posljedičnog bloka u metaboličkom putu i razvoja kliničke slike. (16) Najčešće je narušena funkcija različitih enzima, kofaktora, proteina prijenosnika i receptora na stanicama. (16) Najčešći patomehanizam nastanka metaboličkih bolesti je neadekvatna razgradnja i iskorištavanje unesenih molekula ili molekula koje nastaju u metaboličkim procesima te smanjena sinteza tijelu neophodnih molekula. (16) Klinička slika dojenčeta s metaboličkom bolesti često je nespecifična i zamjeni se za druga češća stanja, stoga u diferencijalnoj dijagnozi vitalno ugrožavajućih stanja, a bez evidentnog uzroka, treba pomišljati na nasljedne metaboličke bolesti i žurno učiniti metaboličku obradu. (16) Dojenče se osim lošim općim stanjem može prezentirati i različitim neurološkim simptomima, zaostajanjem u psihomotoričkom razvoju, hipotonijom, konvulzijama, otežanim sisanjem, neadekvatnim prirastom na tjelesnoj masi, recidivnim povraćanjem, proljevom, hepatomegalijom, dehidracijom, dispnejom, poliurijom, neobičnim mirisom izlučevina, promjenama skeleta, kose i kože te drugim znakovima. (71) Laboratorijski nalazi koji mogu upućivati na metaboličke bolesti su hipoglikemija, elektrolitni disbalans, hiperamonijemija, metabolička acidoza, laktacidemija, promjene u krvnoj slici, ketonurija, povišene vrijednosti kreatin kinaze i/ili aminotransferaza, znakovi zatajenja jetre, hiperlipidemija i drugi. (16) Nakon postavljanja sumnje na određenu metaboličku bolest potrebno je učiniti ciljanu dijagnostiku, a izbor pretraga ovisi o vodećim simptomima i diferencijalnoj dijagnozi. (16)

7.3.1. Organske acidurije

Organske acidurije su skupina nasljednih metaboličkih bolesti karakteriziranih nedostatkom enzima uključenih u metabolizam aminokiselina i masnih kiselina. (16) Posljedica nepotpune razgradnje je nakupljanje organskih kiselina koje djeluju toksično na stanice i tkiva dojenčeta te tako uzrokuju

simptome bolesti. (16) Do nakupljanja metabolita dolazi zbog toga što se supstrat ne može razgraditi zbog bloka u metaboličkom putu, uslijed manjka kofaktora ili ne može prijeći membranu staničnog odjeljka. (71) Organske acidurije su velika skupina bolesti koje se mogu podijeliti na poremećaje razgradnje aminokiselina razgranatog lanca (leucin, izoleucin, valin), poremećaje ketolize (masne kiseline i ketogene aminokiseline) i cerebralne organske acidurije. (16) Od poremećaja razgradnje aminokiselina razgranatog lanca koje uzrokuju slabo napredovanje na masi valja izdvojiti leucinozu (bolest javorova sirupa), propionsku, metilmalonsku i izovalerijansku aciduriju. (16) Ovisno o težini kliničke slike i vremenu pojave prvih simptoma razlikuju se novorođenački tip, intermitentni tip i kronični progresivni tip. (16) Novorođenački tip javlja se već u prvim danima života a obilježen je općim lošim stanjem, dijete je uspavano, hipotonično, slabo jede, a kasnije počinje iregularno disati uz bradikardiju. (16) Intermitentni tip obilježen je povremenim krizama nakon infekcija, gladovanja ili obroka bogatog proteinima, a simptomi su najčešće vezani uz neurološki sustav kao primjerice ataksija, poremećaj svijesti, hemiplegija ili hemianopsija. (16) Djeca s kroničnim oblikom prezentiraju se slabim apetitom, povraćanjem, mišićnom slabosti i hipotonijom, zaostajanjem u psihomotoričkom i tjelesnom razvoju te rekurentnim infekcijama. (16) Obrada djeteta uključuje laboratorijske pretrage krvi i urina koje otkrivaju hiperamoniemiju, metaboličku acidozu i ketonuriju, ponekad hipoglikemiju, anemiju, neutropeniju i/ili trombocitopeniju. (16) Poremećaji ketolize se često manifestiraju tijekom infekcija, gladovanja i povraćanja, a praćeni su ketoacidozom uz normalnu koncentraciju amonijaka i normalnu koncentraciju glukoze u krvi. (16) Klinički se očituje poremećajem svijesti i povraćanjem, zadahom po acetonu i ubrzanim disanjem. (16) Cerebralne organske acidurije su skupina bolesti koje se primarno očituju simptomima SŽS-a. (16) Najčešća je glutarna acidurija tip 1 koja je obilježena nakupljanjem glutarne, 3-OH-glutarne i glutakonične kiseline. (16) Prva prezentacija bolesti obično je encefalopatička kriza u djeteta starijeg od 6 mjeseci nakon koje ostaju teške motoričke posljedice i distonija. (16) Bolest je uključena u programe novorođenačkog probira jer je uz dijetoterapiju i nadoknadu karnitina moguće spriječiti razvoj encefalopatičke krize i osigurati bolji ishod pacijentima. (16)

8. PRIMJERI NEORGANSKIH STANJA KOJE DOVODE DO NEADEKVATNOG KALORIJSKOG UNOSA

8.1. Poteškoće pri dojenju

Jedan od najčešćih uzroka slabijeg napredovanja dojenčeta na tjelesnoj masi upravo su poteškoće pri dojenju koje obeshrabruju majke, čine ih nervoznima i navode na odustajanje od dojenja. (2) Tehnika dojenja nije lako savladiva svim majkama, a ni svako dojenče jednako ne prihvaća dojku i pravilno siše. (2) Svladavanje tehnike dojenja ključno je za uspješno uspostavljanje odnosa između majke i djeteta kao i za zadovoljavanje djetetovih nutritivnih potreba. (2) Za uspješno dojenje važno je da dijete i majka zauzmu položaj koji im je ugodan, da je glava dojenčeta u ravnini s tijelom i da se osigura pravilan hvat dojke ustima djeteta. (2) Duljina trajanja podoja ovisi o potrebi dojenčeta no obično nije duža od pola sata, uzimajući u obzir da se većina obroka pojede tijekom prvih 10 minuta. (2) Sastav mlijeka se tijekom jednog podoja mijenja tako da mlijeko u početku ima više vode (prvo mlijeko), a pred kraj je bogatije masnoćama i energijom, zbog čega je važno da dijete do kraja isprazni dojku tijekom obroka. (2) Jedan od mogućih razloga slabijeg napredovanja na tjelesnoj masi upravo je činjenica da ponekad majke ponude dio obroka iz jedne i dio obroka iz druge dojke čime dijete dobiva iz obje dojke samo takozvano prvo mlijeko. (2) Najviše dojilja doživljava poteškoće tijekom prvog mjeseca dojenja, što je razdoblje koje može biti izazovno za majku i dijete. (72) Brojne majke iskuse bol tijekom dojenja koja je često posljedica nepravilnog hvata dojke ustima djeteta. (2) Kako bi dojenje bilo učinkovito, dijete mora pravilno obuhvatiti dojku. Ovo se postiže tako da djetetova usta budu dovoljno otvorena kako bi obuhvatila značajan dio areole, a ne samo bradavicu. Tijekom dojenja, jezik djeteta treba biti postavljen tako da pritišće donji dio areole prema nepcu, što omogućuje djetetu da iz dojke isiše mlijeko. Takvo postavljanje osigurava optimalan kontakt i pritisak na mliječne kanale, omogućujući pravilan protok mlijeka te smanjuje nelagodu za majku. (2) U slučaju kada dijete siše samo bradavicu, ili ne prihvati dojku na pravilan način, javlja se bol, dijete ne može pojesti dovoljno mlijeka, a stvaraju se i ragade na bradavicama koje pogoršavaju bol. (2,72) Problem s prihvatom bradavice mogu imati i majke čije su bradavice plosnate ili uvučene ili su im dojke prepunjene mlijekom i tvrde. (2) Za majke koje imaju ragade ili plosnate ili uvučene bradavice mogu se koristiti šeširići koji se postavljaju na bradavicu

i tako olakšavaju dojenje. (2) Prepunjenost dojki posljedica je prevelike produkcije mlijeka u kombinaciji s nedovoljnim pražnjenjem. (2) Dojku je ponekad potrebno nježno izmasirati i istisnuti malo mlijeka kako bi dojenče lakše prihvatilo dojku. (2) Loše opće stanje nalik gripi uz visoku temperaturu, bolnu, crvenu i otečenu dojku, upućuje na upalu dojke, odnosno mastitis, najčešće uzrokovan zlatnim stafilokokom. (2) Neke majke zbog zabrinutosti da ne proizvode dovoljno mlijeka za svoje dijete posežu za tvorničkim dojenačkim mliječnim pripravcima ili ih uvedu kao potpunu zamjenu za vlastito mlijeko. (2,72) Najvažniji poticaj proizvodnji i naviranju mlijeka je djetetovo sisanje što znači da je pravilna tehnika prihvata dojke iznimno važna za adekvatnu galaktopoezu i laktaciju. (2) Važno je dojenče češće stavljati na prsa kako bi se potaknula proizvodnja mlijeka, a mogu se koristiti i pumpe za izdavanje. (2) Negativan utjecaj na produkciju mlijeka imaju pušenje, konzumacija alkohola, stres, iscrpljenost, strah i neki lijekovi (L-dopa, piridoksin, ergotaminski preparati). (2) Promatranje djeteta tijekom podoja, nakon podoja i između podoja može ukazati na to dobiva li dojenče dovoljno mlijeka i je li zadovoljno i sito. (2) Uspješno dojeno dijete je zadovoljno nakon obroka, mirno zaspi, ne traži često dojku, dobro je hidrirano (mokraća je svijetla) i zadovoljavajuće napreduje na tjelesnoj masi. (2) Majčino mlijeko svojim sastavom optimalno je prilagođeno djetetu koje se razvija, njegov se sastav kontinuirano mijenja ovisno o potrebama djeteta, a i sadrži nezamjenjive molekule važne za imunološki sustav dojenčeta. (2) Dojenje je idealan način prehrane dojenčeta i treba ga poticati, a majkama koje imaju poteškoća pri dojenju valja osigurati adekvatnu edukaciju i potporu. (2,72)

9. LIJEČENJE SLABOG NAPREDOVANJA NA TJELESNOJ MASI I NUTRITIVNA POTPORA

Liječenje dojenčeta koje slabo napreduje na tjelesnoj masi usmjereno je na optimizaciju nutritivnog unosa i uklanjanje uzroka nenapredovanja. (9) Bez obzira na to radi li se o organskom ili neorganskom uzroku, već se nakon prve evaluacije djeteta kreće s nutritivnom potporom kod kuće uz ambulantne kontrole. (9) Hospitalizacija je indicirana u dojenčadi koja su iznimno pothranjena i/ili

dehidrirana, imaju alarmantne kliničke znakove, zlostavljana su ili zanemarena ili ako je pokušaj ambulantnog liječenja bio neuspješan. (9) Ako se dojenče hrani tvorničkim mliječnim pripravkom, korisno je pitati roditelje o pripremi mliječnog pripravka i ako je ona neprimjerena, objasniti roditeljima ispravan način pripreme mlijeka. (9) Ako tijekom pregleda nema zabrinjavajućih kliničkih znakova ni anamnestičkih podataka, prvi korak obično je povećanje broja i volumena obroka uz ambulantnu kontrolu nakon 7 do 10 dana. (9) Potrebni dnevni unos kalorija računa se prema formuli $120 \times$ medijan mase (kg) za izmjerenu duljinu. (2) Majčino mlijeko ima kalorijsku vrijednost približno 70 kcal/100 mL. (2) Uzmemo li da medijan mase za visinu za neko dojenče (očekivana masa) iznosi 6 kg, tada je su njegove kalorijske potrebe 720 kcal/dan što se može osigurati s 1030 mL mlijeka podijeljeno u 8 obroka (130 mL/obrok). Kada dojenče ne može tolerirati povećani volumen obroka, moguće je povećati kalorijsku gustoću obroka na 75-80 kcal/100 mL ili i više 100 kcal/100 mL što se postiže korištenjem odgovarajućih tvorničkih dojenačkih mliječnih pripravaka. (9) U mliječni pripravak se može dodati i polisaharid (maltodekstrin) ili srednjelančani trigliceridi (MCT ulje). Za djecu kojoj je uvedena dohrana dodatne kalorije se mogu osigurati davanjem visokokalorijskih namirnica, primjerice avokada, maslaca, sira, vrhnja i slično. (9) Ako tijekom kontrolnog pregleda dijete nije dobilo očekivanu tjelesnu masu unatoč dobroj kalorijskoj potpori, u podlozi može biti organski uzrok nenapredovanju koji zahtjeva dijagnostičku obradu. (9) Obično se tijekom hospitalizacije provodi opservacija i praćenje prirasta na masi za razlikovanje organskih od neorganskih uzroka. U većini slučajeva tijekom boravka u bolnici dolazi do poboljšanja prirasta na tjelesnoj masi što eliminira mogućnost postojanja organskog uzroka nenapredovanja. (9) S druge strane, ako dijete i dalje ne napreduje, dijagnostičkom obradom važno je pronaći podležću bolest i liječiti ju uz nastavak nutritivne potpore. (9) Ovisno o dijagnozi koja je dovela do slabog napredovanja na tjelesnoj masi modalitet liječenja mogu biti fizikalne mjere (primjerice podizanje uzglavlja u GERB-u), farmakološko i/ili kirurško liječenje. Ponekad se nutritivna potpora ne može osigurati bez upotrebe nazogastrične sonde ili PEG-a, a u nekim slučajevima mora se posegnuti i za parenteralnom prehranom. (2,9)

10. ZAKLJUČAK

Slabo napredovanje na tjelesnoj masi u dojenačkoj dobi je relativno čest problem u pedijatrijskoj populaciji. U podlozi mogu biti različite bolesti i stanja i zbog toga predstavlja klinički izazov koji zahtijeva multidisciplinarni pristup. Različiti čimbenici, kako organski, tako i neorganski, mogu pridonijeti nenapredovanju dojenčeta, što naglašava važnost sveobuhvatne evaluacije i individualni pristup svakom dojenčetu. Precizna dijagnostika zahtijeva detaljnu anamnezu, klinički pregled te prema potrebi laboratorijske i dodatne dijagnostičke metode. Rano prepoznavanje osnovnog uzroka preduvjet je za brzu intervenciju, što je ključno za prevenciju dugoročnih komplikacija. Korištenje centilnih krivulja za praćenje rasta i razvoja dojenčeta omogućava pravovremeno otkrivanje odstupanja od očekivanih vrijednosti, što je bitno za postavljanje dijagnoze i planiranje liječenja i daljnjeg praćenja djeteta. Liječenje slabog napredovanja na tjelesnoj masi mora biti prilagođeno, uzimajući u obzir specifične potrebe svakog dojenčeta. Nutritivna potpora je od ključne važnosti za osiguranje adekvatnog unosa makro- i mikronutrijenata dojenčeta sa zaostajanjem u somatskom razvoju. U slučajevima organskih uzroka potrebna je specifična medicinska intervencija, koja može uključivati farmakoterapiju, kirurške zahvate ili dijetetske mjere. Jedan od ključnih aspekata uspješnog liječenja nenapredovanja na tjelesnoj masi dojenčeta je edukacija roditelja i skrbnika o važnosti pravilne prehrane, prepoznavanja znakova nedovoljnog unosa hrane te redovitog praćenja rasta djeteta. Uz individualizirani pristup i prema potrebi multidisciplinarnu suradnju možemo osigurati optimalano zbrinjavanje dojenčeta koje slabo napreduje na tjelesnoj masi te tako osigurati optimalan rast i razvoj i smanjiti dugoročne posljedice koje ovo stanje može imati na zdravlje djeteta.

11. ZAHVALE

Iznimno mi je zadovoljstvo izraziti svoju zahvalnost svima koji su bili dio mog akademskog puta i omogućili njegovo uspješno dovršavanje. Na prvom mjestu, želim zahvaliti svojoj mentorici, doc. dr. sc. Danijeli Petković Ramadža, na izuzetnoj podršci, stručnom vodstvu i korisnim savjetima kroz cijeli proces izrade diplomskog rada. Posebnu zahvalnost dugujem svojoj obitelji, koja je bila moja stalna podrška tijekom studija. Hvala mojoj majci, ocu, sestri, bakama i djedovima na njihovom razumijevanju, ljubavi i ohrabrenju. Vaša vjera u mene i neiscrpna podrška bili su ključni u nadilaženju svih izazova s kojima sam se susrela. Iskreno zahvaljujem svim članovima Zavoda za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, a posebno prof. dr. sc. Mariji Jelušić i prim. dr. sc. Marijanu Frkoviću na trudu i podršci tijekom mog boravka na zavodu. Također, želim izraziti svoju zahvalnost svojim kolegama studentima i prijateljima, čija su podrška, savjeti i druženja učinili ovo akademsko putovanje lakšim i ugodnijim. Hvala vam na zajedničkim trenucima, razgovorima i motivaciji.

12. LITERATURA

1. Bergman P, Graham J. An approach to "failure to thrive". *Aust Fam Physician*. 2005;34(9):725-729.
2. Tješić-Drinković D. Prehrana. U: Mardešić D i sur, ur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 238-306.
3. Olsen EM, Petersen J, Skovgaard AM, Weile B, Jørgensen T, Wright CM. Failure to thrive: the prevalence and concurrence of anthropometric criteria in a general infant population. *Arch Dis Child*. 2007;92(2):109-114. doi: 10.1136/adc.2005.080333.
4. Myrelid A, Gustafsson J, Ollars B, Annerén G. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child*. 2002; 87(2):97-103. doi: 10.1136/adc.87.2.97.
5. Pizzol D, Tudor F, Racalbutto V, Bertoldo A, Veronese N, Smith L. Systematic review and meta-analysis found that malnutrition was associated with poor cognitive development. *Acta Paediatr*. 2021;110(10):2704-2710. doi: 10.1111/apa.15964.
6. Mangili G, Garzoli E, Sadou Y. Feeding dysfunctions and failure to thrive in neonates with congenital heart diseases. *Pediatr Med Chir*. 2018;40(1). doi: 10.4081/pmc.2018.196.
7. Dumić M., Mardešić D. Rast i razvoj. U: Mardešić D i sur, ur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 25-34.
8. Tang MN, Adolphe S, Rogers SR, Frank DA. Failure to thrive or growth faltering: medical, developmental/behavioral, nutritional, and social dimensions. *Pediatr Rev*. 2021; 42(11):590603. doi: 10.1542/pir.2020-001883.
9. Smith AE, Shah M, Badireddy M. Failure to Thrive. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 - [ažurirano 12.11.2023.; pristupljeno 15.4.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459287/>
10. Homan GJ. Failure to thrive: a practical guide. *Am Fam Physician*. [Internet]. 2016. [pristupljeno 15.4.2024.];94(4):295-299. Dostupno na: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0815/p295.html>
11. Lezo A, Baldini L, Asteggiano M. Failure to thrive in the outpatient clinic: a new insight. *Nutrients*. 2020;12(8):2020. doi: 10.3390/nu12082202.

12. Krugman SD, Dubowitz H. Failure to thrive. *Am Fam Physician*. [Internet]. 2003. [pristupljeno 15.4.2024.];68(5):879-884. Dostupno na: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2003/0901/p879.html>
13. Jeong SJ. Nutritional approach to failure to thrive. *Korean J Pediatr*. 2011;54(7):277-281. doi: 10.3345/kjp.2011.54.7.277.
14. Cole SZ, Lanham JS. Failure to thrive: an update. *Am Fam Physician*. [Internet]. 2011. [pristupljeno 15.4.2024.];83(7):829-834. Dostupno na: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2011/0401/p829.html>
15. Wright CM, Parkinson KN, Drewett RF. How does maternal and child feeding behavior relate to weight gain and failure to thrive? Data from a prospective birth cohort. *Pediatrics*. 2006;117(4):1262-1269. doi: 10.1542/peds.2005-1215.
16. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D i sur, ur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 127-151.
17. Refeat MM, Naggar WE, Saied MME, Kilany A. Whole exome screening of neurodevelopmental regression disorders in a cohort of Egyptian patients. *Neurogenetics*. 2023;24(1):17-28. doi: 10.1007/s10048-022-00703-7.
18. Orihovac Ž. Rascjepi usne i nepca. U: Ivica L i sur, ur. *Maksilofacijalna kirurgija*. Zagreb: Ljevak; 2019. Str. 86–100.
19. Dujšin M. Bolesti probavnih organa. U: Mardešić D i sur, ur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 813-849.
20. Bouma S. Diagnosing pediatric malnutrition: paradigm shifts of etiology-related definitions and appraisal of the indicators. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(1):52-67. doi: 10.1177/0884533616671861.
21. Franceschi R, Rizzardi C, Maines E, Liguori A, Soffiati M, Tornese G. Failure to thrive in infant and toddlers: a practical flowchart-based approach in a hospital setting. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):62. doi: 10.1186/s13052-021-01017-4.
22. Mardešić D, Barić I. Poremećaji prometa vode, elektrolita, minerala i poremećaji acidobaznog statusa. U: Mardešić D i sur, ur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 197-203.

23. Lisi EC, Cohn RD. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(7):586-599. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03918.x.
24. Larson-Nath CM, Goday PS. Failure to thrive: a prospective study in a pediatric gastroenterology clinic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(6):907-913. doi: 10.1097/MPG.0000000000001099.
25. Selbuz S, Kırsaçlıoğlu CT, Kuloğlu Z, Yılmaz M, Penezoğlu N, Sayıcı U i sur. Diagnostic workup and micronutrient deficiencies in children with failure to thrive without underlying diseases. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(4):581-588. doi: 10.1002/ncp.10229.
26. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011;12(3):167-178. doi: 10.1038/nrg2933.
27. Duarte GA, Ramos RB, Cardoso MC. Feeding methods for children with cleft lip and/or palate: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(5):602-609. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.10.020.
28. Dodrill P, Gosa MM. Pediatric dysphagia: physiology, assessment, and management. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl 5):24-31. doi: 10.1159/000381372.
29. Bhattacharyya N. The prevalence of pediatric voice and swallowing problems in the United States. *Laryngoscope*. 2015;125(3):746-750. doi: 10.1002/lary.24931.
30. Newman LA, Keckley C, Petersen MC, Hamner A. Swallowing function and medical diagnoses in infants suspected of Dysphagia. *Pediatrics*. 2001;108(6): E106. doi: 10.1542/peds.108.6.e106.
31. Roden DF, Altman KW. Causes of dysphagia among different age groups: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Clin North Am*. 2013;46(6):965-987. doi: 10.1016/j.otc.2013.08.008.
32. Durvasula VS, O'Neill AC, Richter GT. Oropharyngeal Dysphagia in children: mechanism, source, and management. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014;47(5):691-720. doi: 10.1016/j.otc.2014.06.004.
33. Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA. Deglutition and respiration: development, coordination, and practical implications. *Semin Speech Lang*. 2007;28(3):166-179. doi: 10.1055/s-2007-984723.

34. Prasse JE, Kikano GE. An overview of pediatric dysphagia. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009;48(3):247-251. doi: 10.1177/0009922808327323.
35. Lefton-Greif MA, Arvedson JC. Pediatric feeding and swallowing disorders: state of health, population trends, and application of the international classification of functioning, disability, and health. *Semin Speech Lang*. 2007;28(3): 161-165. doi: 10.1055/s-2007-984722.
36. Saal HM, Harbison MD, Netchine I. Silver-Russell Syndrome. U: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM i sur. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. [ažurirano 9.5. 2024.; pristupljeno 20.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1324/>
37. Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet*. 2014;383(9911):83-93. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60651-0.
38. Richter JE, Boeckxstaens GE. Management of achalasia: surgery or pneumatic dilation. *Gut*.;60(6):869-876. doi: 10.1136/gut.2010.212423.
39. Sintusek P, Mutalib M, Thapar N. Gastroesophageal reflux disease in children: What's new right now? *World J Gastrointest Endosc*. 2023;15(3):84-102. doi: 10.4253/wjge.v15.i3.84.
40. Van Howe RS, Storms MR. Gastroesophageal reflux symptoms in infants in a rural population: longitudinal data over the first six months. *BMC Pediatr*. 2010;10:7. doi: 10.1186/1471-2431-10-7.
41. Chen PL, Soto-Ramírez N, Zhang H, Karmaus W. Association between infant feeding modes and gastroesophageal reflux: a repeated measurement analysis of the infant feeding practices study II. *J Hum Lact*. 2017;33(2):267-277. doi: 10.1177/0890334416664711.
42. Jadcherla SR, Hogan WJ, Shaker R. Physiology and pathophysiology of glottic reflexes and pulmonary aspiration: from neonates to adults. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(5):554-560. doi: 10.1055/s-0030-1265896.
43. Jadcherla SR, Hoffmann RG, Shaker R. Effect of maturation of the magnitude of mechanosensitive and chemosensitive reflexes in the premature human esophagus. *J Pediatr*. 2006;149(1):77-82. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.02.041.
44. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F i sur. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European

Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:516–554. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.

45. Garfield K, Sergent SR. Pyloric Stenosis. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 - [ažurirano 30.1.2023.; pristupljeno 3.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555931/>
46. Peredo DE, Hannibal MC. The floppy infant: evaluation of hypotonia. *Pediatr Rev.* 2009;30(9):e66-76. doi: 10.1542/pir.30-9-e66.
47. Barišić N. Bolesti živčanog sustava. U: Mardešić D i sur, ur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 961-962.
48. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(2):182-193.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.028.
49. Sweetser S. Evaluating the patient with diarrhea: a case-based approach. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(6):596-602. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.02.015.
50. Day, A.S. Chronic diarrhoea in infants and children: approaching and managing the problem. *Curr Treat Options Peds* [Internet]. 2020. [pristupljeno 7.5.2024.]; 6, 1–11. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s40746-020-00187-3>
51. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter Si sur. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(2):27-38. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.27.
52. Troncone R, Auricchio S. Rotavirus and celiac disease: clues to the pathogenesis and perspectives on prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(5):527-528. doi: 10.1097/MPG.0b013e31804ca0ec.
53. Silano M, Agostoni C, Guandalini S. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(16):1939-1942. doi: 10.3748/wjg.v16.i16.1939.
54. Björck S, Lindehammer SR, Fex M, Agardh D. Serum cytokine pattern in young children with screening detected coeliac disease. *Clin Exp Immunol.* 2015;179(2):230-235. doi: 10.1111/cei.12454.
55. Darma A, Sumitro KR, Jo J, Sitorus N. Lactose intolerance versus cow's milk allergy in infants: A clinical dilemma. *Nutrients.* 2024;16(3):414. doi: 10.3390/nu16030414.

56. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev.* 2021;42(2):55-67. doi: 10.1542/pir.2019-0212.
57. Mardešić D. Tješić – Drinković D. Bolesti dišnih organa. U: Mardešić D i sur, ur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 796.–802.
58. Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. Growth and nutrition in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):775-791. doi: 10.1055/s-0039-1696726.
59. Mariotti Zani E, Grandinetti R, Cunico D, Torelli L, Fainardi V, Pisi G i sur. Nutritional care in children with cystic fibrosis. *Nutrients.* 2023;15(3):479. doi: 10.3390/nu15030479.
60. Paranjape SM, Mogayzel PJ Jr. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev.* 2014;35(5):194-205. doi: 10.1542/pir.35-5-194.
61. Tješić-Drinković D, Percl M, Tješić-Drinković Do, Čohar B, Dujšin M, Hegeduš-Jungvirth M i sur. Postupnik za dijagnozu cistične fibroze - Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog Zbora, *Paediatr Croat.* 2004;48:141-145.
62. Batinić D. Bolesti mokraćnih i spolnih organa. U: Mardešić D i sur, ur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 931–937.
63. Reinalter SC, Jeck N, Brochhausen C, Watzer B, Nüsing RM, Seyberth HW i sur. Role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome, *Kidney International* [Internet]. 2002. [pristupljeno 12.5.2024.];62: 253-260. Dostupno na: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00435.x>
64. Both T, Zietse R, Hoorn EJ, van Hagen PM, Dalm VA, van Laar JA i sur. Everything you need to know about distal renal tubular acidosis in autoimmune disease. *Rheumatol Int.* 2014;34(8):1037-1045. doi: 10.1007/s00296-014-2993-3.
65. Alexander RT, Law L, Gil-Peña H i sur. Hereditary Distal Renal Tubular Acidosis. U: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. [pristupljeno 12.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547595/>
66. Igarashi T. Pediatric Fanconi Syndrome. U: Avner, E., Harmon, W., Niaudet, P., Yoshikawa, N., Emma, F., Goldstein, S. (eds) *Pediatric Nephrology*. [Internet]. Berlin, Heidelberg:

Springer, 2014. [pristupljeno 12.5.2024.]. Dostupno na: https://doi.org/10.1007/978-3-642-27843-3_38-1

67. Devuyst O, Igarashi T. Renal Fanconi syndrome, Dent disease, and Bartter syndrome. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. [Internet]. 2018. [pristupljeno 12.5.2024.]. Str. 783–799. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804182-6.00041-1>
68. Malčić I. Bolesti srca i krvnih žila. U: Mardešić D i sur, ur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 707-729.
69. Luca AC, Miron IC, Mîndru DE, Curpăn AŞ, Stan RC, Țarcă E i sur. Optimal nutrition parameters for neonates and infants with congenital heart disease. *Nutrients*. 2022;14(8):1671. doi: 10.3390/nu14081671.
70. Dong S, Wu L, Duan Y, Cui H, Chen K, Chen X i sur. Metabolic profile of heart tissue in cyanotic congenital heart disease. *American journal of translational research*. 2021;13(5):4224.
71. Dimitrov B, Molema F, Williams M, Schmiesing J, Mühlhausen C, Baumgartner MR i sur. Organic acidurias: Major gaps, new challenges, and a yet unfulfilled promise. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(1):9-21. doi: 10.1002/jimd.12254.
72. Gianni ML, Bettinelli ME, Manfra P, Sorrentino G, Bezze E, Plevani L i sur. Breastfeeding difficulties and risk for early breastfeeding cessation. *Nutrients*. 2019;11(10):2266. doi: 10.3390/nu11102266.
73. Svjetska zdravstvena organizacija. Child growth standards: Standards [Internet]. WHO. [datum pristupa: 10. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/tools/child-growthstandards/standards>
74. Mardešić D. Anamneza i pregled u pedijatriji. U: Mardešić D i sur, ur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 67-73.
75. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR i sur. Neonatal screening in Europe revisited: An ISNS perspective on the current state and developments since 2010. *Int J Neonatal Screen*. 2021; 7(1): 15. doi: 10.3390/ijns7010015.
76. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front Pharmacol*. 2020;10:1662. doi: 10.3389/fphar.2019.01662.

13. ŽIVOTOPIS

Josipa Žigrović

Telefonski broj: (+385) 993094123

Državljanstvo: hrvatsko

E-adresa: zigrovićjosipa@gmail.com

Datum rođenja: 08. travnja 1999.

Kućna adresa: Ulica Vladimira Nazora,
40a, 10380 Sveti Ivan Zelina (Hrvatska)

Spol: žensko

STUDENSKI POSLOVI

Autor zdravstvenih blogova

Poliklinika Mazalin [01. veljače 2023. – 31. siječnja 2024.]

Mjesto: Zagreb | Zemlja: Hrvatska

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

- Studentica 6. godine

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu [17. rujna 2018. – Trenutačno]

Mjesto: Zagreb | Zemlja: Hrvatska

- Srednja škola

Srednja škola Dragutina Stražimira [2014 – 2018]

Mjesto: Sveti Ivan Zelina | Zemlja: Hrvatska

- Osnovna škola

Osnovna škola Dragutina Domjanića [2006 – 2014]

Mjesto: Sveti Ivan Zelina | Zemlja: Hrvatska

JEZIČNE VJEŠTINE

Materinski jezik/jezici: hrvatski

Drugi jezici: engleski, njemački

AKTIVNOSTI

- Demonstrator

Pedijatrijski zavod za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju
[20. listopada 2023. – Trenutačno]

Mjesto: Zagreb | Zemlja: Hrvatska