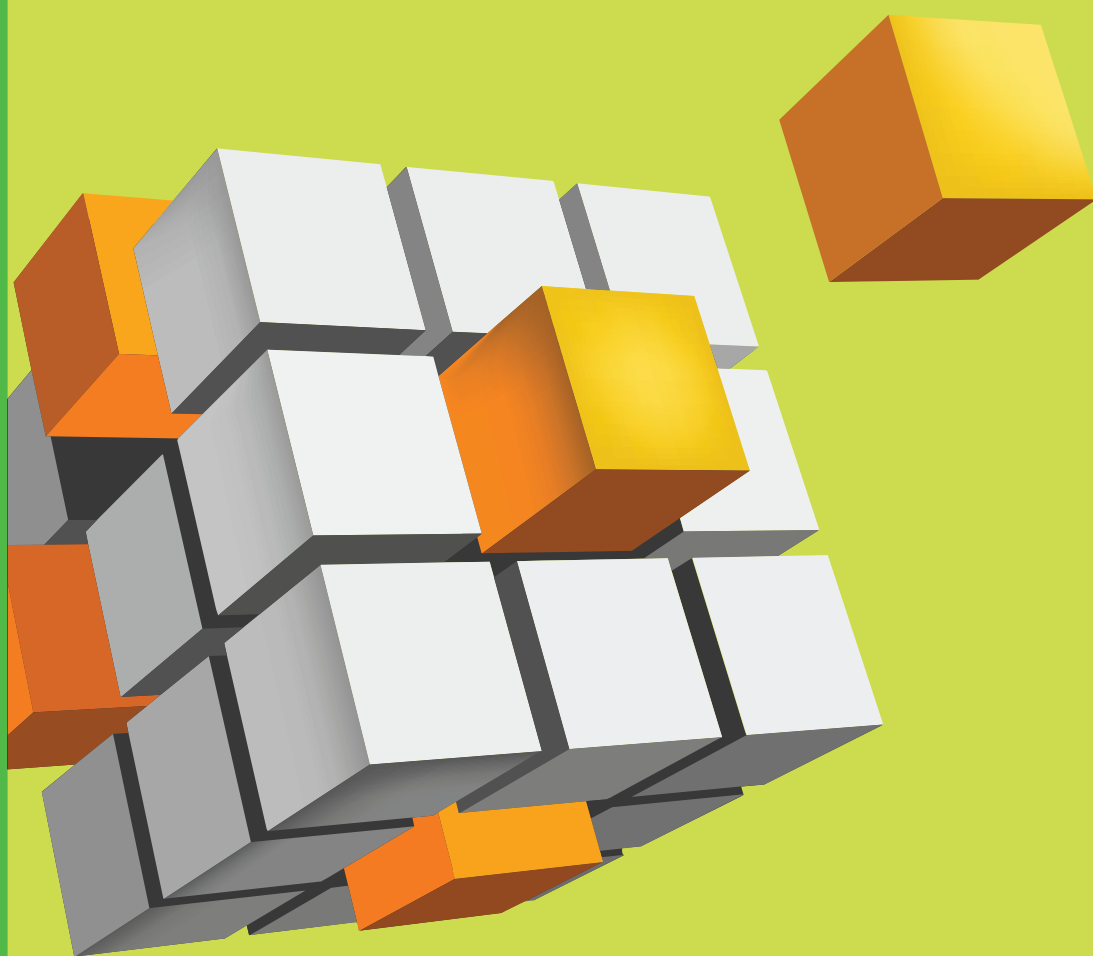


АРХИВИ НА ЈАВНОТО ЗДРАВЈЕ

ARCHIVES OF PUBLIC HEALTH

Vol.4, No.1 2012



Институт за јавно здравје на Република Македонија
Institute for Public Health of the Republic of Macedonia

Архиви на јавното здравје (Арх Ј Здравје) е медицинско стручно-научно списание што го издава Институтот за јавно здравје на Република Македонија.

Издавач: Институт за јавно здравје на Република Македонија

Претседател на Редакцискиот одбор

Шабан Мемети

Главен уредник

Владимир Кендровски

Заменик главен уредник

Гордана Ристовска

Редакцискиот одбор:

Владо Спиркоски, Гордана Кузмановска, Елена Ќосевска, Драгана Чкалевска, Арменд Исени, Владимир Кендровски, Катерина Старковска, Весна Костиќ, Зорица Арсова Сарафиновска, Мирка Шишковска

Уредувачки одбор:

Тед Тулчински (Израел)

Јадранка Мустајбегович (Хрватска)

Јадранка Божиќов (Хрватска)

Лијана Зајетал Крагељ (Словенија)

Фокион К. Восниакос (Грција)

Александар Спасов (Бугарија)

Стефка Петрова (Бугарија)

Снежана Симич, (Србија)

Илија Брчески (Србија)

Лубица Агаласова Соботова (Словачка)

Насер Рамадани (Косово)

Драган Ѓорѓев (Македонија)

Елисавета Стикова (Македонија)

Фимка Тозија (Македонија)

Михаил Кочубовски (Македонија)

Елена Ќосевска (Македонија)

Азиз Положани (Македонија)

Лектор за македонски и англиски јазик:

Ленче Даневска

Техничка подготовка:

Сузана Дунгевска, Борче Андоновски

ISSN 1857-7148

СОДРЖИНА

МОРФОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ НА CIRCULUS ARTERIOSUS CEREBRI – CIRCLE OF WILLIS

Марија Папазова, Јулија Живадиновиќ, Сунчица Петровска, Оливера Јорданова, Билјана Зафировска, Аце Додевски 5

ХИПОПЛАЗИЈА НА WILLIS-ОВИОТ ПОЛИГОН

Марија Папазова, Јулија Живадиновиќ, Сунчица Петровска, Оливера Јорданова, Билјана Трпковска, Аце Додевски 12

S100B ПРОТЕИН ВО СЕРУМ: НОВА МЕТОДА ЗА РАНА ДЕТЕКЦИЈА НА МОЗОЧНА ПОВРЕДА КАЈ КРИТИЧНИ НОВОРОДЕНИ И ПРЕДВРЕМЕНО НОВОРОДЕНИ

Аспазија Софијанова, Катица Пиперкова, Оливера Јорданова. 18

ЕВАЛУАЦИЈА НА БИОЛОШКИОТ МАРКЕР СО БРЗ ОДГОВОР - ЕЛАСТАЗА КАЈ БАКТЕРИСКИТЕ ИНФЕКЦИИ

Аспазија Софијанова, Оливера Јорданова, Катица Пиперкова 24

CORD BLOOD AND SERUM ADIPONECTIN CONCENTRATIONS AND THEIR CORRELATIONS WITH ANTHROPOMETRIC PARAMETERS AT BIRTH

Snezhana Palchevska, Marija Krstevska, Natasha Aluloska, Vesna Delovska-Stojkova, Jadranka Guleva, Jusufi Senasi, Dragoslav Kocovski, Mirjana Kocova 31

ДЕТСКАТА ОРТОПЕДИЈА КАКО ЕДНА ОД ЗНАЧАЈНИТЕ СПЕЦИЈАЛНОСТИ ЗА ПРЕВЕНЦИЈА, ЛЕКУВАЊЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЈА НА ЗАБОЛЕНИТЕ ОД ЦЕРЕБРАЛНА ПАРАЛИЗА

Анастасика Попоска, Даниела Георгиева, Роза Џолева-Толевска, Антонио Георгиев 37

АБДОМИНАЛНА ЗДЕБЕЛЕНОСТ КАКО НАЈЧЕСТА КОМПОНЕНТА НА МЕТАБОЛНИОТ СИНДРОМ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ХИПЕРТЕНЗИЈА ВО ТЕТОВСКИОТ РЕГИОН

Атила Реџеџи 41

УЛОГАТА НА АНАМНЕСТИЧКИТЕ ПОДАТОЦИ ВО ДИЈАГНОЗА НА МЕНИСКАЛНИТЕ ЛЕЗИИ

Анастасика Попоска, Роза Џолева-Толевска, Даниела Георгиева 47

HEALTH STATUS ASSESSMENT OF PETROL STATION WORKERS IN BULGARIA

Karolina Lyubomirova, Evstatieva S, Prodanova Y, Vodenicharov Tz 51

SYSTEMATIC APPROACH TO HEALTH AND SAFETY AT WORK - THE NATIONAL REGISTER OF OCCUPATIONAL MORBIDITY IN BULGARIA

Nevena K. Tzacheva, Karolina D. Lyubomirova, Milena Y. Stoycheva 56

МОРФОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ НА CIRCULUS ARTERIOSUS CEREBRI – CIRCLE OF WILLIS

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CIRCULUS ARTERIOSUS CEREBRI – CIRCLE OF WILLIS

Марија Папазова¹, Јулија Живадиновиќ¹, Сунчица Петровска², Оливера Јорданова³, Билјана Зафировска¹, Аце Додевски¹

¹Институт за анатомија, Медицински факултет, Скопје, Р. Македонија

²Институт за физиологија, Медицински факултет, Скопје, Р. Македонија

³Медицински факултет, Скопје, Р. Македонија

Кореспонденција: Оливера Јорданова (olivera.jordanova@yahoo.com)

Извадок

Willis-овиот полигон е еден од најважните делови на колатералниот систем на мозокот со големо функционално и клиничко значење. Цел на трудот беше да се одредат морфолошките и топографските карактеристики на Willis-овиот полигон. Беа изведени макроскопски испитувања на мозочниот артериски полигон на 100 препарати од фиксирани, хумани мозоци. Беа применети морфолошките методи: инспекција, дисекција и инјекција. Беа одредувани морфолошките и топографските карактеристики на Willis-овиот полигон: формата, положбата, дијаметарот, должината на компонентите како и бројот, видот и дистрибуцијата на гранките на секоја компонента. Средните вредности на димензиите (должина и надворешен дијаметар) на компонентите на полигоните беа употребени како основен критериум со кој се одредуваат типичните полигони и нивните варијанти. Табеларно се прикажани измерените максимални и минимални вредности на должината и дијаметарот на компонентите на *circulus arteriosus cerebri* како и пресметаниот коефициент на варијација (CoV) на овие величини. Предната комуникантна артерија имаше најголема варијација во однос на должината, а левата задна комуникантна артерија имаше најголема варијација во однос на дијаметарот.

Клучни зборови: мозочен артериски полигон на Вилис, варијации, васкуларизација.

Abstract

Circulus arteriosus cerebri –Willis is one of the most important parts of the collateral system of the brain with huge functional and clinical meaning. The aim of this study was to determine the morphological and topographic characteristics of the *circulus arteriosus cerebri* –Willis. The macroscopic examinations on the *circulus arteriosus cerebri* were made on 100 specimens of fixed human brains. We used the following morphological methods: inspection, dissection and injection. Morphological and topographic characteristics of the *circulus arteriosus cerebri* were examined: position, diameter, length and number of the component, aspect and distribution of the limb of every component. The average values of the dimension (length and exterior diameter of the component of the polygons) were used as the principal criteria for determining the typical polygons and their variations. Maximal and minimal values of the length and diameter of the component of *circulus arteriosus cerebri* and the calculated coefficient of variation (CoV) of this value are presented in tables. The anterior communicating artery was found with a larger variation in its length, and the

left posterior communicating artery with a larger variation in its diameter.

Keywords: Circulus arteriosus cerebri – circle of Willis, variations, vascularisations

Вовед

Мозочниот артериски полигон (Circulus arteriosus cerebri – circle of Willis) е специфична анастомотична формација на базата на мозокот, кој може да се подели на anterioren (преден) и posterioren (заден) сегмент. Anteriorниот сегмент го градат завршните делови на левата и десната внатрешна каротидна артерија, т.е. почетните делови на левата и на десната предна мозочна артерија и нивниот кус анастомотичен канал, предна комуникантна артерија. Posteriorниот дел го сочинуваат десната и лева задна комуникантна артерија, завршната бифуркација на базиларната артерија и почетните делови на левата и на десната задна мозочна артерија. Willis-овиот полигон е еден од најважните делови на колатералниот систем на мозокот со големо функционално и клиничко значење.^{1,2,3,4}

Целта на трудот беше да се одредат морфолошките и топографските карактеристики на Willis-овиот полигон: формата, положбата, дијаметарот, должината на компонентите, како и бројот, видот и дистрибуцијата на гранките на секоја компонента.

Материјал и методи

Макроскопските испитувања на морфолошките и топографските карактеристики на мозочниот артериски полигон (Circulus arteriosus cerebri – circle of Willis) се изведени на 100 препарати од фиксирани, хумани мозоци, во лабораторијата на Институтот за анатомија. Беа применети морфолошките методи инспекција, дисекција и инјекција. Визуелизацијата на крвните садови е постигната со инјекционата метода. Прво се експонираат завршниот дел на внатрешната каротидна артерија и компонентите на *circulus arteriosus cerebri*. Во двете внатрешни каротидни артерии и во стеблото на базиларната артерија се внесени пластични катетери и е направена

лигатура на средната мозочна артерија и на дисталниот сегмент на задната мозочна артерија. По перфузијата со изотоничен раствор на натриев хлорид, артерискиот систем е инјектиран со две различни супстанции. Кај 54 препарати е инјектирано 10% микстура од india ink и желатин, а потоа препаратите се фиксирани во 10% раствор на формалдехид. Кај 46 препарати, во артериските стебла се инјектираше methylacrilate. Кај фиксираниите мозоци најпрво е ексцидирана арахноидејата на базата на мозокот, и е извршена внимателна инспекција и дисекција на компонентите на полигонот при што е вложен максимален труд да не се нарушат нивните нормални топографски односи.

Резултати

Анализата на 100 препарати од хумани мозоци покажа дека компоненти на *circulus arteriosus cerebri* се: завршниот дел на десната и левата а. carotis interna (ICA), проксималните сегменти A_1 на десната и на левата а. cerebri anterior (ACA), а. communicans anterior (ACoA) десната и левата а. communicans posterior (PCoA), проксималните сегменти P_1 на десната и на левата а. cerebri posterior (PCA) и терминалниот дел на а. basilaris (BA).

Нормални вредности на димензиите на компонентите на *circulus arteriosus cerebri*

Средните вредности на димензиите (должина и надворешен дијаметар) на компонентите на полигоните се претставени во табела1. Овие вредности претставуваат основа на нашиот критериум со кој се одредуваат типични и варијантни полигони. Во табелата 1 се дадени измерените максимални и минимални вредности на должината и дијаметарот на компонентите на *circulus arteriosus cerebri*, како и пресметаниот коефициент на варијација (CoV) на овие величини. Предната комуникантна артерија има најголема варијација во однос на должината, а левата задна комуникантна артерија има најголема варијација во однос на дијаметарот.

Табела 1. Средна вредност на должината (l) и на дијаметарот (d) на компонентите кои го формираат *circulus arteriosus cerebri*

име на компонента	l (mm)		d (mm)	
	десна	лева	десна	лева
АCoA	2,6 ± 1,9		2,0 ± 0,8	
A ₁	14,6 ± 3,0	13,9 ± 3,0	2,0 ± 0,6	2,2 ± 0,5
ICA	4,7 ± 1,6	4,7 ± 1,6	4,1 ± 0,8	4,1 ± 0,8
PCoA	13,4 ± 4,1	13,2 ± 3,6	1,4 ± 0,9	1,3 ± 0,8
P ₁	6,7 ± 3,1	6,8 ± 4,1	2,1 ± 0,8	2,2 ± 0,7
BA	32,4 ± 2,1		3,1 ± 0,3	

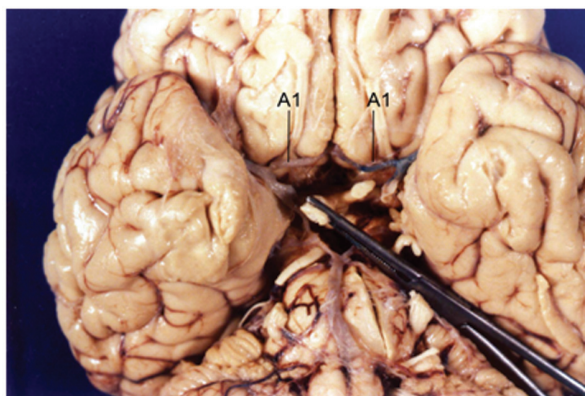
Табела 2. Максимални и минимални измерени вредности и коефициент на варијација (CoV) на компонентите кои го формираат *circulus arteriosus*

име на компонента	должина (mm)			дијаметар (mm)		
	макс.	мин.	CoV	макс.	мин.	CoV
АCoA	7,6	0,6	52,16	5,1	0,5	44,36
десна A ₁	21,8	7,4	20,22	3,1	0,6	22,14
лева A ₁	20,8	6,8	16,48	3,0	1,1	20,46
десна ICA	10,9	0,8	22,37	5,9	3,1	19,60
лева ICA	9,2	2,1	23,20	6,2	3,3	19,18
десна PCoA	21,6	7,2	22,16	4,2	0,4	47,16
лева PCoA	18,6	5,1	24,72	4,4	0,4	48,33
десна P ₁	12,2	4,2	27,16	4,5	0,7	31,24
лева P ₁	14,3	4,4	31,56	5,1	0,5	27,30
BA	36,9	26,1	23,48	3,9	2,9	21,84

Типови на *circulus arteriosus cerebri*. Според симетријата на положбата, симетријата на формата и според димензиите на компонентите, сите испитувани полигони може да се поделат на три типа: типичен, симетрично-варијантен и асиметричен.

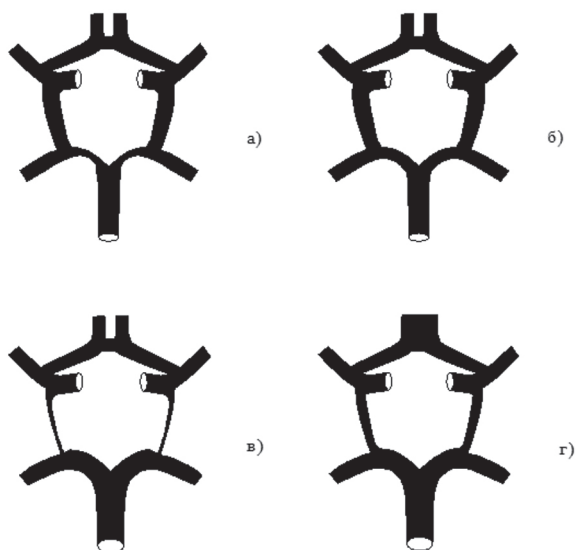
- **Типичен тип на *circulus arteriosus cerebri*.** Типичниот тип на *circulus arteriosus cerebri* ги вклучува сите полигони чии компоненти се типични и покажуваат симетрија на положбата и симетрија на формата. Ваква симетрична антимерија се регистрира кај 62% од испитуваните полигони (сл.1,2).

Слика 1. Модел на типичен *circulus*



Слика 2

Симетрично - варијантен тип на *circulus arteriosus cerebri*. Симетрично-варијантниот тип на *circulus arteriosus cerebri* ги вклучува полигоните со билатерален каротиден тип на задната мозочна артерија (5%), билатерален интермедијален тип на задната мозочна артерија (2%), билатерална хипоплазија на задната комуникантна артерија (2%) и случаите со фузија и *truncus azygos* на предната мозочна артерија (8%) (сл.3,4). Според тоа, во овој тип припаѓаат 17% од испитуваните полигони.

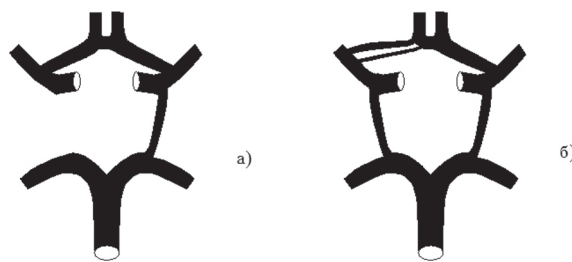


Сл.3. Модели на симетрично-варијантни полигони: а) билатерален каротиден тип на РСА, б) билатерален интермедијален тип на РСА, в) билатерална хипоплазија на РСоА и г) *truncus azygos*



Слика 4

Асиметричен тип на *circulus arteriosus cerebri*. Асиметричниот тип на *circulus arteriosus cerebri* ги вклучува 23% од испитуваните полигони, кои покажуваат асиметрија на положбата и асиметрија на формата. Асиметрија на положбата се регистрира кај 4% од испитуваните полигони, додека асиметрија на формата се регистрира кај 17% од полигоните која е резултат од разликата на дијаметрите на хомологните компоненти и кај 2% кои покажуваат асиметрија во однос на бројот на компонентите (сл. 5).



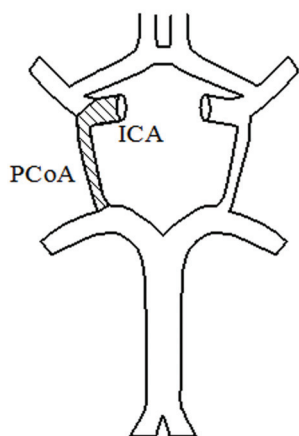
Слика 5 Модели на асиметрични полигони во однос на бројот на компоненти:

а) аплазија на РСоА и б) дупликација на A_1

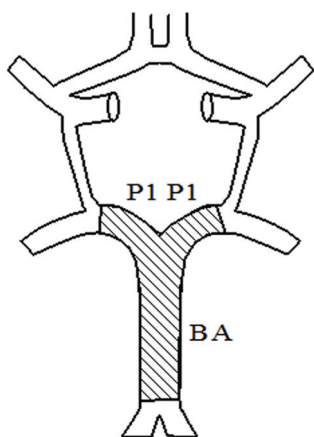


Слика. 6

Релации меѓу компонентите на *circulus arteriosus cerebri*. Квантитативната анализа на 18 измерени дијаметри на компонентите, аферентните и еферентните садови на *circulus arteriosus cerebri* на 100 примероци, ни овозможува од хемодинамски аспект да се утврдат интериндивидуалните релации меѓу големините. Според анализата на податоците се утврдува позитивна релација меѓу големините на задната комуникантна артерија и ипсилатералната внатрешна каротидна артерија (сл.5). Големините на проксималните сегменти на десната и левата задна мозочна артерија варираат заедно со базиларната артерија, т.е. меѓусебно имаат позитивна релација (сл.6).



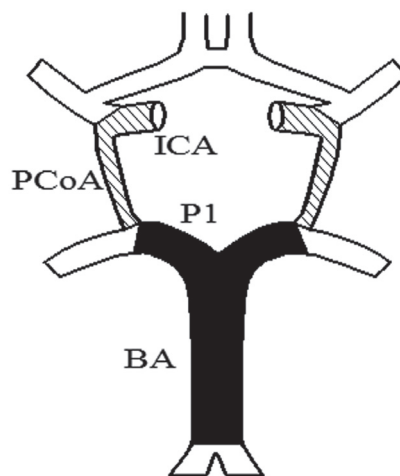
Слика 7. Релација меѓу ICA и ипсилатерална PCoA



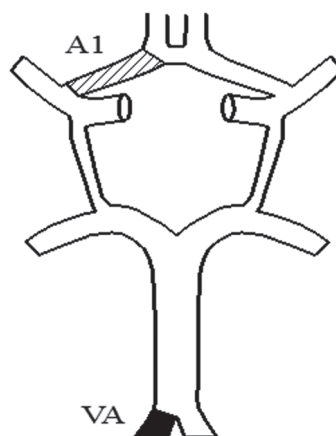
Слика 8. Релација меѓу BA и двете P_1

Инверзна релација постои меѓу внатрешната каротидна артерија и базиларната артерија, т.е. заедно големините на двете внатрешни каротидни артерии и ипсилатералните

задни комуникантни артерии се во инверзна релација со базиларната артерија и двата проксимални сегмента на задните мозочни артерии (сл.7). Големините на проксималниот сегмент на предната мозочна артерија и вертебралната артерија покажуваат меѓусебно инверзна релација (сл.8).

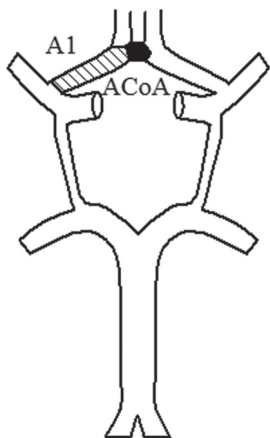


Слика 9 Релација меѓу двете ICA и BA

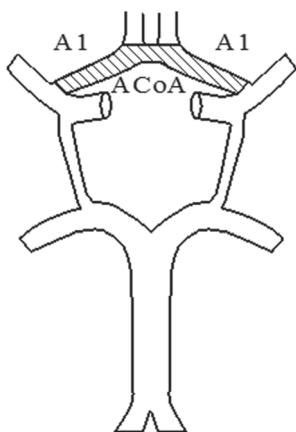


Слика 10 Релација меѓу A_1 и VA

Предната комуникантна артерија покажува инверзна релација со проксималниот сегмент било на левата било на десната предна мозочна артерија (сл. 9). Проксималниот сегмент на левата предна мозочна артерија во пар со предната комуникантна артерија покажуваат позитивна релација во однос на десниот проксимален сегмент, а исто така и десниот проксимален сегмент во пар со комуникантната артерија покажуваат позитивна релација во однос на левиот сегмент (сл. 10).



Слика 11 Релација меѓу ACoA и A₁



Слика 12 Релација меѓу A₁ и ACoA, заедно, со другиот A₁

Дискусија

Компонентите на *circulus arteriosus cerebri* се подложни на морфолошки варијации. Голем број автори објавуваат процентуални вредности на типични полигони чија вредност е многу помала од процентот на варијабилните полигони кои ги истражувале.^{4, 5, 6, 7} Авторите ги објавуваат вредностите на варијациите пронајдени кај здрави лица или во релација со церебрални и ментални нарушувања.^{8, 9, 10} Но, тие не ги назначуваат критериумите за типични полигони. Симетријата на положбата и симетријата на формата, како и дијаметарот и должината на компонентите на *circulus arteriosus cerebri*, се критериумите според кои сите

полигони од испитуваната серија се поделени на типични и варијабилни.

Симетрична антимерија на типичните компоненти се регистрира кај 62% од испитуваните препарати. Според квантитативната анализа на измерените податоци (18 дијаметри на компонентите и на аферентните и еферентните садови на *circulus arteriosus cerebri*) се утврдуваат позитивни релации меѓу големините на задната комуникантна артерија и ипсилатералната внатрешна каротидна артерија, како и меѓу големините на десниот и левиот проксимален сегмент на задната мозочна артерија и базиларната артерија. Инверзна релација се утврдува меѓу внатрешната каротидна артерија и базиларната артерија. Од хемодинамски аспект, инверзната релација индицира постоење рамнотежа меѓу двата аферентни системи. Ваква релација се очекува во случаи на антеропостериорна рамнотежа и постериорен проток преку задната комуникантна артерија. Постои генерална инверзна релација меѓу компонентите кои имаат исто или делумно исто васкуларно подрачје. Инверзна релација постои меѓу проксималниот сегмент на предната мозочна артерија и вертебралната артерија. Објаснувањето е хемодинамско, аналогно на рамнотежата меѓу внатрешната каротидна артерија и базиларната артерија. Предната комуникантна артерија е во инверзна релација со проксималниот сегмент на десната или левата предна мозочна артерија. Ова укажува дека предната комуникантна артерија учествува во десно-лево рамнотежа во anteriорниот дел на *circulus*-от на истиот начин како што задната комуникантна артерија учествува во антеропостериорната рамнотежа. Периферните отпори се прикажани на индиректен начин преку податоците на големината на еферентните садови. Тие се во позитивна релација и покажуваат независни варијации. Значи, поради хемодинамиката во нормални физиолошки услови, постојат релации меѓу дијаметрите на компонентите од *circulus*-от. Стекнатите сознанија за релациите меѓу индивидуалните големини на компонентите на *circulus arteriosus cerebri* укажуваат дека варијациите на *circulus*-от се базирани на една деликатна хемодинамска хармонија меѓу сите компоненти, што е во согласност со сознанијата на Hillen. Функционалната

релација меѓу артериите кои го формираат *circulus arteriosus cerebri* е детерминирана од Lazorthes. Тој сугерира дека дијаметрите на компонентите се адаптираат на компензаторската улога. Компензацијата е потребна и е во релација со промените на протокот на аферентните артерии за време на движење на вратот.

Заклучок

Circulus arteriosus cerebri е најчесто типичен (62%) и се карактеризира со симетрична антимерија на типичните компоненти. Во нормални услови, на ниво на анастомотичните садови нема мешање на крв поради постоење на хемодинамска рамнотежа, но при оклузивни состојби на мозочните артерии префрлувањето на крвта од еден во друг систем, може да биде многу интензивно.

Литература

1. Папазова М, Лазарова Д, Живадиновиќ Ј. Васкуларизација на мозокот. Универзитет Св. Кирил и Методиј Скопје, 2010.
2. Fujimoto K, Tanaka O. Morphological examination of the *circulus arteriosus cerebri* humani (circle of Willis). I. Anterior and posterior communicating arteries. *Kaibogaku Zasshi*. 1989;64(5):481-9.
3. Lee RM. Morphology of cerebral arteries. *Pharmacol Ther*. 1995;66(1):149-73.
4. Papazova Marija. Morfoloshki, topografski i strukturni karakteristiki na prednata mozocna arterija. Doktorska disertacija, Skopje 1998.
5. Ardakani SK, Dadmehr M, Nejat F, Ansari S, Eftekhar B, Tajik P, El Khashab M, Yazdani S, Ghodsi M, Mahjoub F, Monajemzadeh M, Nazparvar B, Abdi-Rad A, Eftekhar B, Dadmehr M, Ansari S, Ghodsi M, Nazparvar B, Ketabchi E. Are the distributions of variations of circle of Willis different in different populations? - Results of an anatomical study and review of literature. *BMC Neurol*. 2006;(24)6:22.
6. Cucchiara B, Detre J. Migraine and circle of Willis anomalies. *Med Hypotheses*. 2008;70(4):860-5.
7. Schoonman GG, van Oosterhout WR, Ferrari MD, van der Grond J. Anatomical Variations in the Circle of Willis and Migraine Susceptibility: Is There an Association? *Headache*. 2009 Oct 21.
8. Cucchiara B, Detre J. Migraine and circle of Willis anomalies. *Med Hypotheses*. 2008;70(4):860-5.
9. Stojanović N, Stefanović I, Randjelović S, Mitić R, Bosnjaković P, Stojanov D. Presence of anatomical variations of the circle of Willis in patients undergoing surgical treatment for ruptured intracranial aneurysms. *Vojnosanit Pregl*. 2009 Sep;66(9):711-7.
10. Voljevica A, Kulenovic A, Kapur E, Talovic E, Vuckovic I, Luinovic A. Presentation of variations in the anterior part of the circle of Willis as a result of MRI-angiography method. *Med Arh*. 2004;58(6):327-30.

ХИПОПЛАЗИЈА НА WILLIS-ОВИОТ ПОЛИГОН

HYPOPLASIA OF POLYGON OF WILLIS

Марија Папазова¹, Јулија Живадиновиќ¹, Сунчица Петровска², Оливера Јорданова³, Билјана Трпковска¹, Аце Додевски¹

¹Институт за анатомија, Медицински факултет, Скопје

²Институт за физиологија, Медицински факултет, Скопје

³Медицински факултет, Скопје

Кореспонденција: Оливера Јорданова (olivera.jordanova@yahoo.com)

Извадок

Полигонот на Willis (circulus arteriosus cerebri – circle of Willis) е специфична анастомотска творба на базата на мозокот, која го поврзува десниот и левиот каротиден систем со вертебро-базиларниот систем. Анатомските варијации на полигонот на Willis се релативно ретки, но комбинациите на две или повеќе варијации се доста чести. Целта на трудот беше да се утврди постоењето и честотата на јавување на хипоплазијата на Willis-овиот полигон, бројот на неговите компоненти со хипоплазија, како и категоризација на хипопластичните полигони и комбинациите на хипоплазија. Макроскопските испитувања на морфолошките варијации на компонентите на circulus arteriosus cerebri – circle of Willis направени се на 100 хумани мозоци фиксирани во 10% формалин, со примена на стандардните морфолошки методи: инспекција и дисекција. Мерните податоци од испитувањата се обработени со дескриптивни и аналитички статистички методи со цел да се дефинираат средната должина, дијаметарот како и постојните варијации. Во испитуваните препарати регистрирани се 36 хипоплазии на 22 хипопластични полигони.

Клучни зборови: полигон на Willis, хипоплазија

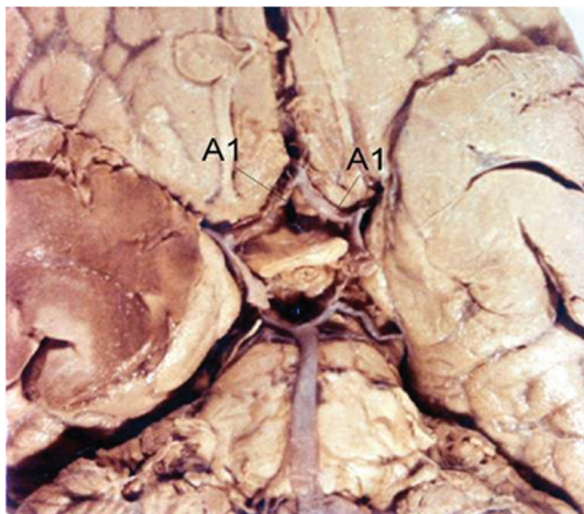
Abstract

Polygon of Willis (circulus arteriosus cerebri – circle of Willis) is a specific anatomical configuration at the base of the brain, which connects the right and the left carotid system with the vertebrobasilar system. Anatomical variations of the polygon of Willis are rare, but the combination of two or more variations is encountered frequently. The aim of this study was to determinate the frequency of the polygon of Willis, the number of its component with hypoplasia, and the categorization of hypoplastic polygons and combinations of hypoplasia. Macroscopic examination of morphological variations of circulus arteriosus cerebri – circle of Willis' components was made on 100 human brain specimens fixed in 10% solution of formaldehyde, using standard morphological methods: inspection and dissection. The obtained data were analyzed using the descriptive and analytical statistical methods in order to define the average length, diameter and existing variations. A total of 36 hypoplasia and 22 hypoplastic polygons were detected in the examined specimens.

Keywords: polygon of Willis (circulus arteriosus cerebri – circle of Willis), hypoplasia

Вовед

Полигонот на Willis (circulus arteriosus cerebri – circle of Willis) е специфична анастомотска творба на базата на мозокот, која го поврзува десниот и левиот каротиден систем со вертебро-базиларниот систем. Има облик на неправилен полигон. Може да се подели на рострален (преден) и каудален (заден) сегмент.^{1, 2, 3} *Ростралниот сегмент* го градат: завршните делови на десната и левата *a. carotis interna*, почетните делови на десната и левата *a. cerebri anterior* и нивниот краток анастомотички сад, *a. communicans anterior*. *Каудалниот сегмент* на полигонот на Willis го образуваат: десната и левата *a. communicans anterior* и завршната гранка на *a. basilaris*, заедно со почетните делови на десната и левата *a. cerebri posterior*.



Слика1. Circulus arteriosus cerebri -Willis

Анатомските варијации на полигонот на Willis се релативно ретки, но комбинациите на две или повеќе варијации се доста чести. Варијациите од типот аплазија и екцесивна хипоплазија имаат најголемо значење бидејќи предизвикуваат анатомски и функционален прекин на континуитетот на **circulus arteriosus cerebri**.⁴ Целта на трудот беше да се утврди постоењето и честотата на

јавување на хипоплазијата на Willis-овиот полигон, бројот на неговите компоненти со хипоплазија, како и категоризација на хипопластичните полигони и комбинациите на хипоплазија.

Материјал и методи

Макроскопските испитувања на морфолошките варијации на компонентите на мозочниот артериски полигон (*circulus arteriosus cerebri – circle of Willis*) на 100 хумани мозоци се изведени во лабораторијата на Институтот за анатомија, а притоа се применети стандардните морфолошки методи: инспекција и дисекција. Сите мозоци се извадени *in toto*, по принципите на обдукционата постапка и потоа фиксирани во 10% формалин. Анализирани се постоењето и честотата на јавување на хипоплазијата на Вилисовиот полигон, бројот на неговите компоненти со хипоплазија, и направена е категоризација на хипопластичните полигони и на комбинациите на хипоплазијата.

Резултати

Хипоплазија и хипопластичен *circulus arteriosus cerebri*

Во испитуваните полигони се регистрираат 36 хипоплазии и 22 хипопластични полигони. Бројот на компонентите со хипопластични дијаметри е даден во табелата1. Хипоплазијата е најчеста на задната комуникантна артерија, почесто лево, а потоа следи проксималниот сегмент на задната мозочна артерија, почесто лево. Хипоплазијата се случува почесто на десната страна отколку на левата страна.

Табела 1. Број на компоненти со хипоплазија

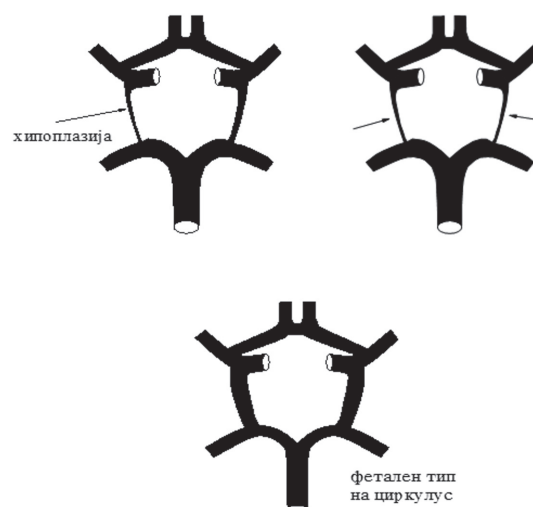
име на компонента	АCoA	A ₁	ICA	PCoA	P ₁
десна	0	7	0	5	8
непарна	1				
лева	0	1	0	9	5

Табела 2 Категоризација на хипопластични полигони и комбинации на хипоплазија

категоризација										
I комуникантни			II P ₁				III A ₁			IV A ₁ /P ₁
PCoA		фетал.	унилат.	+PCoA	+PCoA +ACoA	билат.	унилат.	PCoA	A ₁ /P ₁	+PCoA
уни	би.							уни.	би.	
4	2	1	3	1	1	2	1	2	1	3
7			7				4			4

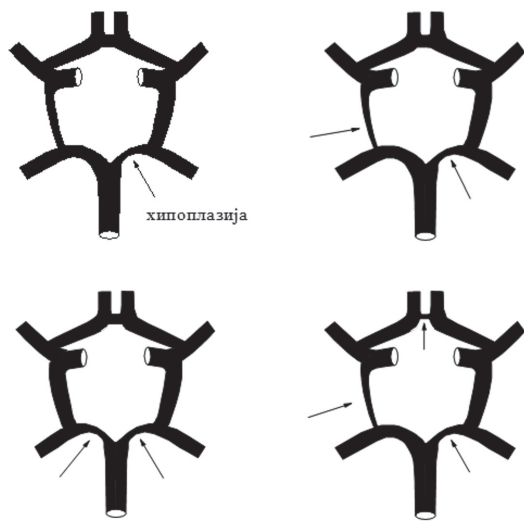
Во табелата 2 се дадени комбинациите на хипопластичните компоненти и нивната

категоризација. Сите хипопластични полигони може да се класираат во четири категории. Во категоријата I се вклучени 7 полигони со хипоплазија на комуникантните садови (сл. 2).



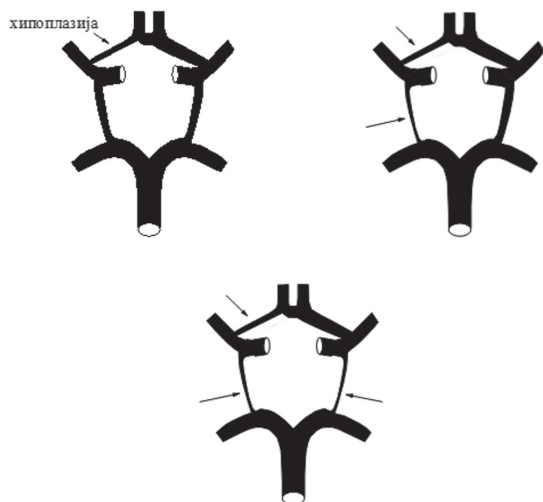
Слика 2 Категорија I на хипопластични полигони

Во категорија II се вклучени 7 полигони со уни- и билатерална хипоплазија на проксималниот сегмент на задната мозочна артерија (сл. 3).



Слика 3 Категорија II на хипопластични полигони

Во категоријата III се вклучени 4 полигони со хипоплазија на проксималниот сегмент на предната мозочна артерија (сл. 4, 5).

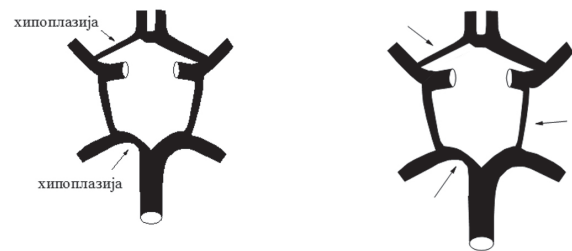


Слика 4 Категорија III на хипопластични полигони

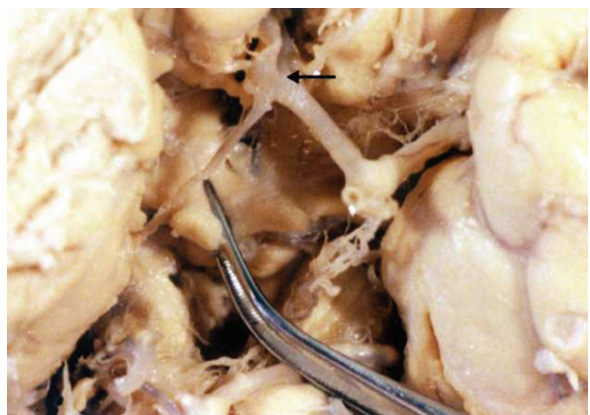


Слика 5 Категорија III со хипопластични циркули

Во категоријата IV се вклучени 4 полигони со хипоплазија на проксималниот сегмент на предната мозочна артерија и проксималниот сегмент на задната мозочна артерија (сл. 6, 7).



Слика 6. Категорија IV со хипопластични полигони



Слика 7 Категорија IV со хипопластични циркули

Дискусија

Хипоплазијата е морфолошка варијација на компонентите на *circulus arteriosus cerebri* со големо функционално и клиничко значење.^{5,6,7} Во испитуваната серија (100 полигони) се регистрираат 36 хипоплазии и 22 хипопластични полигони. Хипоплазијата е најчеста на задната комуникантна артерија, почесто лево, а потоа следува проксималниот сегмент на задната мозочна артерија, почесто десно. Хипоплазија се случува почесто на десната страна. Хипоплазијата на anteriорниот дел на *circulus arteriosus* се регистрира на 1 примерок, а хипоплазија во posteriорниот дел кај 12 примероци. Хипоплазија само на едната страна од циркулусот се регистрира кај 13 примероци, а мешана, т.е. на двете страни кај 10 примероци. Кај 1 примерок се регистрира хипоплазија на сите компоненти на *circulus arteriosus cerebri*. Оваа форма на варијација се означува како „фетален тип“ (според Padget). Хипоплазијата на една или на повеќе компоненти го намалува колатералниот проток во *circulus arteriosus cerebri* и ефикасноста на шант механизмот на неговите компоненти. Од голема важност е локализацијата на хипоплазијата. Ако има повеќе хипоплазии, тогаш е важна и нивната комбинација. Сите хипопластични полигони од испитуваната серија се класирани во четири категории.^{3,8,9} Во категоријата I се вклучени 7 полигони со хипоплазија на комуникантните садови. Потенцијалот на колатералниот крвоток е дефицитарен поради механичка резистенција на задната комуникантна артерија. Во комбинацијата од фетален тип, кога покрај хипоплазија на задните комуникантни артерии е присутна и хипоплазија на предната комуникантна артерија, тогаш ефективната циркулација меѓу anteriорниот и posteriорниот дел на циркулусот е намалена. Во категоријата II се вклучени 7 полигони со хипоплазија на проксималниот сегмент на задната мозочна артерија, уни- и билатерална.^{3,10,11} Колатералниот потенцијал се зголемува преку зголемен каротиден полнеж и преку добро развиена задна комуникантна артерија на спротивната страна. Потенцијалот е редуциран кај два примерока каде во комбинација се јавува хипоплазија на спротивната задна

комуникантна артерија и хипоплазија на предната комуникантна артерија. Во категоријата III се вклучени 4 полигони со хипоплазија на проксималниот сегмент на предната мозочна артерија. Потенцијалот на еквилибриумот во артериската циркулација зависи од расположивоста на колатералниот проток преку задната комуникантна артерија. Нормалната задна комуникантна артерија кај еден примерок претставува анастомотичен потенцијал. Кај два хипопластични полигона постои и хипоплазија на задната комуникантна артерија и изедначувањето на протокот е можно само од спротивната внатрешна каротидна артерија. Во категоријата IV се вклучени 4 полигони со хипоплазија на проксималниот сегмент на предната мозочна артерија и хипоплазија на проксималниот сегмент на задната мозочна артерија. Оваа комбинација на хипоплазии е исклучително лоша и претставува поразлична алтерација во динамичкиот еквилибриум од која било друга комбинација. Двата хипопластични сада се раѓаат од иста внатрешна каротидна артерија, дозволувајќи баланс меѓу рестриктивниот проток во anteriорниот сегмент и полнежот од базиларната артерија. Колатералниот потенцијал е компромитиран кај еден примерок, каде постои дополнителна хипоплазија на контралатералната задна комуникантна артерија. Kameyama ја анализира атеросклерозата на мозочните и вратните артерии и притоа дошол до интересни сознанија. Инциденцијата на церебралниот инфаркт не била во корелација со степенот на атеросклерозата на внатрешната каротидна артерија и на вертебралната артерија, туку била во значајна корелација со атеросклерозата на мозочните артерии.

Заклучок

Хипоплазијата како морфолошка варијација на компонентите на *circulus arteriosus cerebri* е најчесто присутна кај задната комуникантна артерија (14%). Хипоплазијата на проксималниот сегмент на предната мозочна артерија е најчесто во комбинација со хипоплазија на проксималниот сегмент на задната мозочна артерија и со хипоплазија на задната комуникантна артерија.

Литература

1. Kapoor K, Kak VK, Singh B. Morphology and comparative anatomy of circulus arteriosus cerebri in mammals. *Anat Histol Embryol*. 2003 Dec;32(6):347-55.
2. Papazova M, Lazarova D, Zhivadinovik J. Vaskularizacija na mozokot. UKIM, Skopje, 2010.
3. Papazova Marija. Morfoloshki, topografski i strukturni karakteristiki na prednata mozocna arterija. Doktorska disertacija, Skopje 1998.
4. Schoonman GG, van Oosterhout WR, Ferrari MD, van der Grond J. Anatomical Variations in the Circle of Willis and Migraine Susceptibility: Is There an Association? *Headache*. 2009 Oct 21.
5. Scremin IU. Cerebral vascular system. 2end edn. Amsterdam: Elsevier; 2004.
6. Stojanović N, Stefanović I, Randjelović S, Mitić R, Bosnjaković P, Stojanov D. Presence of anatomical variations of the circle of Willis in patients undergoing surgical treatment for ruptured intracranial aneurysms. *Vojnosanit Pregl*. 2009 Sep;66(9):711-7.
7. Tanaka H, Fujita N, Enoki T, Matsumoto K, Watanabe Y, Murase K, Nakamura H. Relationship between variations in the circle of Willis and flow rates in internal carotid and basilar arteries determined by means of magnetic resonance imaging with semiautomated lumen segmentation: reference data from 125 healthy volunteers. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27(8):1770-5.
8. Ardakani SK, Dadmehr M, Nejat F, Ansari S, Eftekhar B, Tajik P, El Khashab M, Yazdani S, Ghodsi M, Mahjoub F, Monajemzadeh M, Nazparvar B, Abdi-Rad A, Eftekhar B, Dadmehr M, Ansari S, Ghodsi M, Nazparvar B, Ketabchi E. Are the distributions of variations of circle of Willis different in different populations? - Results of an anatomical study and review of literature. *BMC Neurol*. 2006;(24)6:22.
9. Cucchiara B, Detre J. Migraine and circle of Willis anomalies. *Med Hypotheses*. 2008;70(4):860-5.
10. Hendrikse J, Hartkamp MJ, Hillen B, Mali WP, van der Grond J. Collateral ability of the circle of Willis in patients with unilateral internal carotid artery occlusion: border zone infarcts and clinical symptoms. *Stroke*. 2001 Dec 1;32(12):2768-73.
11. Hoksbergen AW, Legemate DA, Csiba L, Csáti G, Siró P, Fülesdi B. Absent collateral function of the circle of Willis as risk factor for ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(3):191-8.

S100B ПРОТЕИН ВО СЕРУМ: НОВА МЕТОДА ЗА РАНА ДЕТЕКЦИЈА НА МОЗОЧНА ПОВРЕДА КАЈ КРИТИЧНИ НОВОРОДЕНИ И ПРЕДВРЕМЕНО НОВОРОДЕНИ

S100B PROTEIN IN SERUM: NEW METHOD FOR EARLY DETECTION OF BRAIN INJURY IN CRITICAL AND PRETERM BORN INFANTS

Аспазија Софијанова¹, Катица Пиперкова², Оливера Јорданова¹

¹ Оддел за неонајална интензивна терапија, Универзитетска клиника за дејски болести - Скопје

² Оддел за неонајологија, Универзитетска клиника за дејски болести - Скопје

Извадок

Значајно намалување на церебралното крвање и избегнување на оштетување на мозокот со хронични последици се тренд секаде во светот. Заради тоа барањето и употребата на соодветното мониторирање со маркер на потенцијалното мозочно оштетување ќе придонесе за оптимизирање на времето за навремен третман. Можноста за лонгитудинално мониторирање на ефектите од терапијата и интензивната поддршка се од второстепено значење во споредба со превенцијата, која би значела минимизирање на мозочната траума и намалување на бројот на ментално хендикепирани деца. Ова доведе до потребата за воведување биолошки маркер -мозочно специфичен, кој овозможува лонгитудинално следење и дава посебно значење за докажување на исправноста на интервенциите. Таков е S100B протеинот.

Abstract

Significant reduction of cerebral bleeding and avoiding damage to the brain by chronic consequences is trend world wide. Therefore, the application and use of an appropriate marker for monitoring the potential brain

damage will contribute to optimizing the time for timely treatment. The possibility of longitudinal monitoring of effects of therapy and intensive support are from secondary importance compared with prevention, which would mean minimizing brain trauma and reducing the number of mentally handicapped children. This led to the need of introduction of a biological marker that is brain specific, allowing longitudinal monitoring. At the same time it is of special importance in proving the correctness of the interventions. Such marker is the S100B protein.

Вовед

Дијагнозата на перинаталните инсулти сè уште се базира на адекватната документација од општите медицински и акушерски податоци, како и на радиолошките и лабораториски резултати. Мерењето на мозочните состојки како S100B протеинот може да биде алтернативен и директен индикатор за клеточното оштетување во централниот нервен систем кога клиничките и лабораториски резултати остануваат нејасни до крај. Терминот S100B се однесува на еден член од групата на мултигенетска фамилија на калциум-модулирани протеини (S100 протеини), со релативно ниска молекуларна маса (10 000 далтони), кои првично беа идентифицирани

како протеинска фракција која се детектира во мозокот, но не и во други неврални екстракти. Се нарекоа С100 поради нивната растворливост во 100% заситен раствор на амониум сулфат.¹ Во моментот постојат околу 20 протеини кои се идентифицираат како припадници на протеинската фамилија на С100 протеините, со карактеристично присуство на т.н. пар хеликс-свртница-хеликс-калциум-сврзувачки дел. Прв пат е пронајден во кристална структура од парвалбумин, која индуцира промени во протеинот по сврзување со калциумот. С100 протеините главно се калциум сензитивни и моделираат биолошки активности преку поврзување со калциум. С100Б протеинот како фракција е прв пат изолиран од мозочен екстракт и долго е асоциран како специфичен за мозочното ткиво. Но, и покрај тоа го има и на други места кај цицачите. Во ЦНС се појавува како најзастапен и тоа во глија клетките и во невронските суппопулации. Во останатите клетки е присутен во меланоцитите, Лангерхансовите клетки, хондроцитите, во фоликуларните клетки на аденохипофизата, адреналните сателитски клетки, Леидиговите клетки.^{1,2} Биолошката улога на овој протеин во клеточната популација што го содржи, е инхибиција на протеинската фосфорилација, инхибиција на цитоскелетните конституенти, стимулација на ензимските активности и интеракција со транскрипциските фактори. Секретиран од астроцитите како цитокин има невротропен ефект за време на равојот на мозокот како и во нервната регенерација, но во високи количини може да биде невротоксичен, што вклучува патофизиологија на невродегенеративните болести.

Во перинаталната медицина, мерењето на С100Б протеинот во ЦСЛ служи за мониторирање на новородени со асфиксија и постхеморагична вентрикуларна дилатација. Во овие студии е потврдено дека овој протеин корелира со должината и тежината на мозочната повреда, со лонгитудинална прогноза на невролошкото оштетување кое се гледа по 1 година.^{3,4} Мерењето на овој протеин е добар начин да се селектираат групата новородени со лоша прогноза, на кои во иднина ќе им се даваат невропротективни лекови, а што претставува перспектива на лекување. Мерењето на овој протеин во крвта како маркер за мозочна траума е најлесен и најшироко употребуван во светските лаборатории. Студиите се базираат на хипотезата дека за време на активната мозочна повреда С100Б протеинот

од оштетеното мозочно ткиво се ослободува и шири во системската циркулација како резултат од хемодинамската редистрибуција на мозочно-крвната бариера. Високите концентрации на С100Б протеинот во крв се индекс за посттрауматско мозочно оштетување. Последните студии укажуваат на важноста на мерење на овој протеин (во прогностичката вредност) и по одреден период од поминатата мозочна траума.⁵ Имено, студиите направени на возрасни и на деца, како и во перинаталниот период ја покажуваат важноста на овој протеин како маркер за големината и должината на мозочната траума. Тој е релевантен фактор во перинаталниот морбидитет и морталитет кај високо ризични новородени бидејќи дава можност за директен индикатор на мозочната повреда уште пред да се појават клиничките и радиолошките знаци. Зголемените концентрации на С100Б протеинот се детектираат 48 - 72 часа уште пред лабораториските, клиничките и другите знаци за церебрално крвавење кај предвремено родените (интравентрикуларно крвавење), или хипоксично исхемична енцефалопатија (ХИЕ) кај доношените. Посебно е важна лонгитудиналната студија за С100Б протеинот кој бил следен во периферна крв со пик на концентрација по 6 часа од раѓањето и прогресивно намалување по 24 часа кај асфиктични новородени, а со голема позитивна предиктивна вредност од 90%, сензитивност од 71% и специфичност од 90%.^{6,7} Во истата студија се покажува корелацијата со нарушена церебрална хемодинамика (зголемен церебрален отпор) и со должината на интравентрикуларната хеморагија и кај предвремено родените и кај асфиктичните навремено новородени. Кај асфиктичните навремено новородени раното зголемување на С100Б протеинот се покажало дека е предиктивен фактор за ХИЕ и за последователните несакани невролошки последици. Бидејќи се знае дека исхемично-реперфузиониот период на повредата е мајорна патофизиолошка компликација кај новородените, зголемените вредности во крв на С100Б протеинот се параметар за мозочна повреда кај хируршки болни и предвремено родени со респираторен дистрес кои се подложени на високофреквентна вентилација или ЕКМО - екстракорпорална мембранска оксигенација.^{8,9,10} Потребата од мерење на овој протеин од умбиликалната крв кај високоризични бремености, особено кај оние со интраутерино заостанување во раст

(ИУГР), каде зголемената концентрација на С100Б протеинот е индикатор за мозочна развојна аномалија што индицира мозочна повреда поради оштетената фетоплацентарна бариера, е од огромно значење.^{11,12} С100Б протеинот е особено зголемен кај ИУГР кои прават редистрибуција на фетоплацентарниот крвен дотур, со цел за т.н. мозочно - заштитен ефект, кој пак е важен индикатор за понатамошно мозочно оштетување кај таа група, во однос ИУГР групата каде нема високи вредности на С100Б.¹³ Мерењето на папочната концентрација на С100Б протеинот стана мерка за ефектот од вазодилатациониот третман со администрација на натриум оксид кај мајката со ИУГР фетуси што некаде се покажа многу ефективно и новите перинатални студии даваат можност за давање на овој тип терапија и кај други кондиции кај мајката како хипертензија, инсулин зависен дијабет и коагулопатии. Концентрациите на С100Б протеинот во урина дава исто добри можности во перинаталната медицина поради времето на полуживот од 1 час и поради тоа што се елиминира преку бубрезите.^{14,15,16} Првите истражувања покажале присуство на С100Б протеинот во урина кај здрави предвремено родени и навремено родени и корелира со гестациската старост. Испитувањата биле направени откако крвните анализи покажале исто така зголемување на С100Б протеинот поради мозочно крвање или мозочно оштетување, а другите клинички, лабораториски и ехосонаографски наоди биле негативни. Уринарните С100Б концентрации со лонгитудинално мониторирање покажале дека прогресивното зголемување на протеинот во урината било со пик по 72 часа од раѓањето, и со предиктивна вредност од 100%, сензитивност и специфичност од 100%.¹⁷

Материјал и методи

Во испитувањата се опфатени 119 новородени. Испитуваната група вклучува вкупно 71 ризични новородени кои се хоспитализирани на Клиниката за детски болести - Оддел за интензивна нега и терапија и Оддел за неонатологија-Скопје, од породилиштата при Клиниката за гинекологија и акушерство - Скопје и ЈЗУ Гинекологија и акушерство - Чаир - Скопје, а во контролната група се опфатени 48 здрави новородени од истите породилишта. Примероците се чувани во фрижидер на температура од +2°C - +4°C а потоа се обработени на Институтот за клиничка биохемија при Медицинскиот факултет во Скопје, со ЕКЛИА метода (ECLIA = ElectroChemilLuminiscence ImmunoAssay на Elecsys 2010 Roche Diagnostic).



Графикон 1. Графички приказ на испитуваната и контролната група

Земени се примероци од крв од сите 119 новородени, првиот ден од приемот (во првите 12 - 24 часа) од времето на раѓање, 4 ден и 7 ден. Примероците се чувани во фрижидер на температура од +2°C - +4°C, а потоа се обработени на Институтот за клиничка биохемија при Медицинскиот факултет во Скопје.

Табела 1. Просечни вредности на С100Б протеинот во сите 3 мерења кај испитуваната група

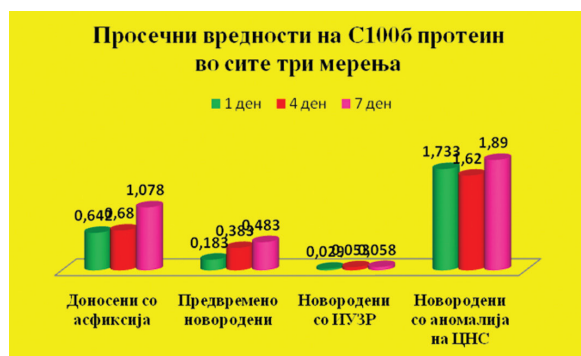
Просечни вредности на С100Б протеинот			
Испитувана група	1 ден	4 ден	7 ден
Доносени со асфиксија	0,642	0,680	1,078
Предвремено новородени	0,183	0,383	0,483
Новородени со ИУЗР	0,029	0,053	0,058
Новородени со аномалија на ЦНС	1,733	1,620	1,890

Табела 2. Биохемиски наод кај испитуваната група првиот ден од приемот

Биохемиски наод	Доносени со асфиксија	Предвременно новородени	ИУЗР	Развојна аномалија на ЦНС	Вкупно
Нормален	4	14	5	0	23
Метаболичен дисбаланс	1	0	0	0	1
Низок Са	21	2	4	3	23
Низок Са - Високи Leu	3	0	0	0	3
Вкупно	29	30	9	3	71

Резултати

Резултати од просечни вредности на С100Б протеинот во сите мерења кај испитуваната група:



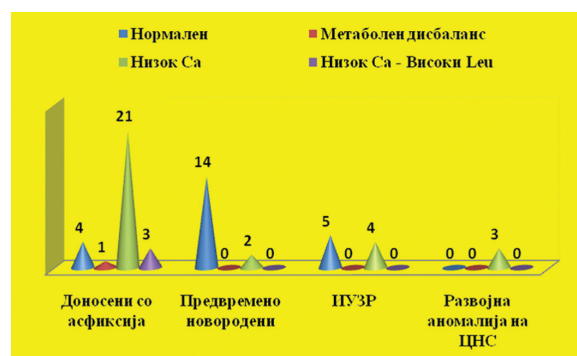
Графикон 2 Просечни вредности на С100Б протеинот кај испитуваните подгрупи во сите три мерења

Од гореприкажаниот графикон можеме да увидиме дека **највисока просечна вредност на С100Б протеинот во сите три мерења има кај групата новородени со аномалија на ЦНС**, додека **најниски просечни вредности за сите три мерења има кај групата новородени со ИУЗР**. Може да се забележи нагорен тренд на хронолошко движење на просечната вредност на С100Б протеинот кај доносените со асфиксија, предвременно новородените и новородените со ИУЗР, додека кај новородените со аномалија на ЦНС има нерамномерен тренд. Ова се должи на малиот број испитаници во оваа подгрупа ($n = 3$). Исто така, може да се забележи дека **само кај групата доносени со асфиксија има нагло покачување на просечните вредности на С100Б протеинот помеѓу**

второто и третото мерење, а благо покачување на просечната вредност на С100Б протеинот помеѓу првото и второто мерење кај групата предвременно новородени. Во четвртиот ден (второ мерење) има изразено просечно покачување на вредноста на С100Б протеинот кај новородените со аномалија на ЦНС, додека пак, благо просечно покачување кај доносените со асфиксија и новородените со ИУЗР.

Резултати од биохемиски наоди

Биохемиските испитувања се извршени кај испитуваната група првиот ден, додека за останатите мерења нема доследни испитувања во сите различни подгрупи, освен кај доносените со асфиксија. Оттука, ќе бидат претставени наодите добиени во првото мерење кај сите новородени во испитуваната група.



Графикон бр. 3 Биохемиски наод кај испитуваната група (со сите 4 подгрупи) првиот ден од приемот

Од графиконот бр. 3 можеме да утврдиме дека најголем број предвременно новороени претежно страдаат од хипокалцемија во

првиот ден, исто како и новородените со ИЗУР и развојни аномалија на ЦНС, додека доносените со асфикција во најголем број имаат ниско ниво на Са.

Дискусија

Светските студии покажале дека С100Б протеинот е значајно зголемен кај пациенти со ХИЕ и интракранијални крвавења придружени со мозочно оштетување, а не е зголемен кај субарахноидалните крвавења кои се ретко придружени со мозочно-клеточно оштетување.^{18,19} Исто така, нема значајно зголемување на С100Б протеинот кај мозочни малформации кои се последица од хронично оштетување, а не на акутно мозочно страдање (20,21). Затоа се смета дека С100Б протеинот треба да се мери веднаш по раѓање во првите 24 часа како биохемиски скрининг маркер за фетален дистрес и во исто време и за ХИЕ кај новородени со асфикција како и кај предвремено родени со крвавење во ЦНС.²²

Во однос на малформациите на ЦНС, серумскиот С100Б протеин не е видно зголемен во резултатите на други автори, што е потврдено и кај испитаната подгрупа во нашата студија. Објаснувањето е дека тие малформации се последица од хронично страдање, а не од акутен процес.^{23,24}

За биохемиските испитувања, особено корелирани со други параметри кај ризични новородени, не најдовме конзистентни показатели во медицинската литература. Меѓутоа, нашите испитувања и мерења првиот ден во сите различни подгрупи, освен кај доносените со асфикција, покажаа дека најголем број од ризичните испитаници се со скоро нормален биохемиски наод, освен што имаат низок Са (под 2.15 mmol/l), додека најмалку страдаат од метаболичен дисбаланс. Значи, најголемиот број доносени со асфикција имаат низок Са, додека само 10% имаат и високо ниво на леукоцити. Само 4% од вкупниот број доносени со асфикција страдаат од метаболичен дисбаланс. Исто така, можеме да заклучиме дека скоро подеднаков број предвремено родени имаат хипокалцемија, колку и оние кои имаат нормален биохемиски наод. Од новородените со ИУЗР 50% страдаат од хипокалцемија, додека преостанатите имаат уреден биохемиски наод. Сите новородени со развојна аномалија на ЦНС покажуваат хипокалцемија првиот ден од приемот. Значи, најголем број предвремено родени

претежно страдаат од хипокалцемија во првиот ден, исто како и новородените со ИУЗР и развојните аномалии на ЦНС, додека доносените со асфикција имаат ниско ниво на калциум, како и високо ниво на леукоцити уште на самиот прием првиот ден.

Заклучок

С100Б протеинот е значително зголемен кај пациенти со ХИЕ и интракранијални крвавења и тој треба најрано, уште во првите 24 часа, да се определи бидејќи претставува маркер за евентуално мозочно-клеточно оштетување. Биохемиските иследувања треба да се прават рано. Од нив најголемо значење има наодот на хипокалцемија, кој е конзистентен кај доносените со асфикција (највисок процент), кај предвремено родените (50%) и кај новородените со ИУЗР (50%).

Литература

1. Freeman JM, Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics* 1988 ; 82 : 240 - 249.
2. Hughes I, Newton R. Genetic aspects of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1992 ; 34 : 80 - 86.
3. Hagberg B, Hagberg G, Olow I, van Wendt L. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VII. Prevalence and origin in the birth year period 1987 - 1990. *Acta Paediatr* 1996 ; 85 : 954 - 960.
4. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrandt P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991 - 1994. *Acta Paediatr* 2001 ; 90 : 271 - 277.
5. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of premature infant. Volpe JJ eds. *Neurology of the newborn* 1995 : 403 - 463 WB Saunders Philadelphia. .
6. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical aspects. Volpe JJ eds. *Neurology of the newborn* 1995 : 314 - 370 WB Saunders Philadelphia.
7. Leviton A, Pagano M, Kuban KC, Krishnamoorthy KS, Sullivan KF, Allred EN. The epidemiology of germinal matrix hemorrhage during the first half - day of life. *Dev Med Child Neurol* 1991 ; 33 : 138 - 145.
8. Paneth N, Pinto-Martin J, Gardiner J, Wallenstein S, Katsikiotis V, Hegyi T, et al. Incidence and timing of germinal matrix/intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *Am J Epidemiol* 1993 ; 137 : 1167 - 1176.
9. Pezzani C, Radvanyi MF, Relier JP, Monod N. Neonatal electroencephalography of the newborn during the first twenty-four hours of life in full-term newborn infants. *Neuropediatrics* 1986 ; 17 : 11 - 17.
10. Rennie JM, South M, Morely CJ. Cerebral blood flow velocity variability in infants receiving assisted ventilation. *Arch Dis Child* 1987 ; 62 : 1247 - 1251.
11. Ilves P, Talvik R, Talvik T. Changes in Doppler ultrasonography in asphyxiated term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 1998 ; 87 : 680 - 684.

12. Shortland DB, Gibson NA, Levene MI, Archer LN, Eveans DH, Shaw DE. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1990 ; 32 : 386 -393.
13. Palencia - Luaces R. Encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido a término: recientes avances, marcadores de hipoxia y opciones terapéuticas. *Rev Neurol* 2000 ; 31 : 617 - 623.
14. Volpe J. *Neurology of the newborn*, unit III, 4th edition, chapter 6 - 9, 2001.
15. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Eng J Med* 2004 ; 351 : 1985 - 1995.
16. Macaia A. Muerte celular en la hipoxia-isquemia neonatal. *Rev Neurol* 2000 ; 31 : 784 -789.
17. G row J, Barks JDE. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts. *Clin Perinatol* 2002 ; 29 : 585 - 602.
18. Daniel A Grant, Carlo Franzini, Jennene Wild, Kellie J. Eede, Adrian Walker, *Physiology* 1995: Autoregulation of the cerebral circulation during sleep in newborn lambs, 2005 : 564, 923 - 930.
19. E.C. Jensen, L.Bennet, C.J. Hunter, G.C. Power, A.J. Gunn, Posthypoxic hypoperfusion is associated with suppression of cerebral metabolism and increased tissue oxygenation in near term fetal sheep, *Journal of Physiology*, 2006, 572 : 131 - 139.
20. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 19 : 739 - 744.
21. Kawasaki H, Nakayama S, Kretsinger RH. Classification and evolution of EF-hand proteins. *Biometals* 1998; 11 : 277 - 295.
22. Kretsinger RH, Nockolds CE. Carp muscle calcium-binding protein: II Structure determination and general description. *J Biol Chem* 1973 ; 248 : 3313 - 3326.
23. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001 ; 33 : 637 -668.
24. Heizmann CW. Calcium-binding proteins in the central nervous system. *Neurochem Res* 1999 ; 24 : 1097 - 1100.

ЕВАЛУАЦИЈА НА БИОЛОШКИОТ МАРКЕР СО БРЗ ОДГОВОР - ЕЛАСТАЗА КАЈ БАКТЕРИСКИТЕ ИНФЕКЦИИ

EVALUATION OF RAPID RESPONSE BIOLOGICAL MARKER - ELASTASIS IN BACTERIAL INFECTIONS

Аспазиа Софијанова¹, Оливера Јорданова¹, Катица Пиперкова²

¹ Оддел за неонатална Интензивна Терапија, Универзитетска Клиника за дејски болести-Скопје

² Оддел за неонатологија, Универзитетска Клиника за Дејски болести-Скопје

Извадок

Покрај огромниот напредок во перинаталната медицина и воведувањето на најновите life-saving процедури и моќни антибиотици, тешките неонатални инфекции остануваат најчеста причина за морбидитет и морталитет. Поради непостоењето на специфични симптоми и можноста за брза детекција на инфицираните новородени, неонатолозите се во постојана потрага за биолошки маркер кој би требало да ги исполнува бараните својства за брзо и сигурно докажување на инфицираните новородени. Во моментот не постои единствен биолошки маркер кој сам по себе би бил сигурен во однос на сензитивноста, специфичноста и клиничка предиктивност, како индикатор за сигурно и брзо препознавање на инфекцијата. Еластазата - биолошки маркер е важен за докажување на раните сепси, доцните сепси и интрахоспиталните инфекции кои се проблем во перинаталната медицина, особено во одделите за ЕНИТ. Брзината на неговото препознавање, уште пред појавата на клиничките знаци, е можна со нивна правилна примена и интерпретација на добиените резултати.

Abstract

In spite the great challenge in the perinatal medicine and the introduction of the brand new life-saving procedures and powerful antibiotics, severe neonatal infection remain the most common cause of the morbidity and mortality. There are no specific symptoms and possibilities for early detection of the infected newborn, so the neonatologists constantly seek for biological markers with specific characteristics for early and secure proof of the infected newborn. There is no unique biological marker which could by itself be enough sure for the sensitivity, specificity and time of reaction, as an early indicator for secure and early recognition of the infection. Elastase as a biological marker is important in proving early onset, late onset and intrahospital infections which are major problem in the perinatal medicine, especially in NICU. Their early recognition, even before the clinical signs is possible with their adequate use and interpretation of the resolved results.

Вовед

Неонатална сепса е сè уште често и животнo загрозувачко пореметување во неонатологијата. И покрај напредокот во перинаталната медицина и воведувањето на најновите life-saving процедури и антибиотици, сепсата и понатаму останува најважна причина за морбидитет и морталитет. Првичното давање на антибиотската терапија е често пати или неоправдано или со закаснување, поради тоа што клиничките знаци за сепса се многу неспецифични, а сè уште не постојат сигурни и доверливи лабораториски показатели.¹ Правилната примена, интерпретацијата и познавањето на основните особини на методите за брз одговор, денес се сметаат за извонредно значаен и актуелен проблем, особено на почетокот на животот заради неспецифичните знаци и симптоми на генерализираните инфекции, хијалиномембранозната болест, пнеумонијата, вродените малформации и другите кондиции кои во најраниот период се презентираат со слична и неспецифична клиничка слика. Во моментот не постои единствен биолошки маркер кој сам по себе би бил сигурен во однос на сензитивноста, специфичноста и времето на реакција, како индикатор за сигурно и брзо докажување на инфекцијата¹. Понекогаш, изработката на тестовите е помалку од 1 час, додека во пракса резултатите стигнуваат многу покасно од различни причини^{2, 3}.

Еластазниот концентрат претставува концентрација на неутрофилна еластаза во крвната плазма (во облик на комплекс со својот природен инхибитор α -1 ПИ) и ја мери активноста на неутрофилните леукоцити.⁴ Кога гранулоцитите се стимулирани при одредени клинички кондиции, особено при септични состојби, се ослободува еластазата уште во раната фаза на инфламаторниот процес.⁶ Ослободената еластаза во плазмата е мерка за активноста на гранулоцитите, а со тоа и на јачината и тежината на инфекцијата.^{5,6} Сите предвремено новородени се со висок процент на ризик за бактериска инфекција.^{7,8,9} Инфекција на долниот дел на гениталниот тракт кај мајката, според светската статистика, од 38-42% завршува со предвремено прскање на обвивките и предвремено породување. Токму поради тоа прематуритетот е опасен, проблематичен за преживување и со висок процент на перинатален морбидитет.¹⁰ Прематуритетот и сепсата остануваат и

понатаму едни од најважните приоритети во модерната перинатална медицина. Но од многу поголема важност е фактот дека сепсата интерферира со други патологии, со што го зголемува ризикот од трајни секвели. Неонаталниот, а особено прематурниот мозок е многу ранлив за било каква оштета, а последиците од една тешка инфекција се предиспонирачки фактор за создавање трајни секвели.⁵ Сепсата и менингитот преку иницирање на ендотелна оштета, ендотоксемија и неконтролирана каскада на инфламација и коагулација се сериозен кандидат за оштетување на белата маса и други делови на мозокот. Инфекциски провоцираната инфламација е исто така важен контрибутор на мултифакториелната етиологија на хроничното белодробие. Овие кондиции се јаки детерминанти за крајниот исход кај едно прематурно новородено.^{11,12}

Високата стапка на инфекции кај прематурните новородени се асоцира со иматурноста на хуморалниот и фагоцитниот систем. Новородените родени пред 30 г.н. се со тешка хипогамаглобулинемија.^{13,14} Високата фреквенција на постанатална неутропенија, и кај неутропенични и нормални новородени^{15,16}, е последица на вкупно намалената неутрофилна маса кај новородените пред 32 г.н.¹⁷ и постои клинички доказ за иматурна гранулореза.¹⁸ Дури и кога периферните крвни неутрофили се нормални, организмите кои предизвикуваат бактериска инфекција^{19,20} се слични со тие видени кај постари деца и возрасни со длабока неутропенија, а тоа е клинички добра евиденција за неутрофилна функционална незрелост.

Инфекцијата и сепсата се придружени со клинички и лабораториски знаци, но поради неспецифичната клиничка слика кај инфицираните новородени, во која има инволвирано и повеќе од еден органски систем, како и поради брзото докажување на претпоставената но сè уште неманифестирана инфекција, се покажа особено важна правилната примена и интерпретација на методите со брз одговор²¹. Од методите со бавен одговор, хемокултурата остана златен стандард во докажување на инфекции, но нејзиниот недостатокот е во тоа што е позитивна само при септикемии, а не при други инфекции (респираторни, НЕК и др.)²². Бактериолошкото тестирање може да биде позитивно како последица на контаминација или колонизација, а негативните резултати не исклучуваат присуство на инфекција или сепса.^{23,24}

Новородените се со многу поголем ризик кон патолошки промени кои се презентираат со различна клиничка слика поради нарушената адаптација и даваат клиничка презентација која тешко се разликува од инфективната патологија кон истите. Поради горенаведените работи, правилната примена и интерпретација на методите со брз одговор е одлучувачка за почетната терапија^{25,26,28}.

Сé уште до сега нема сигурен маркер за рано откривање на инфекциите. Голем број на новородени и прематурни се хоспитализирани поради суспектна инфекција и се третирани со антибиотици. Тоа дава последици по детето, како што се резистенција кон антибиотици и огромна економска загуба²⁸. Токму поради сериозноста на патологијата што произлегува од ненавремено поставена точна дијагноза за тешка инфекција и/или сепса, научниците постојано бараат најбрзи и најверодостојни биолошки маркери со кои би ја откриле истата, а кои треба да ги имаат следните карактеристики^{29,30,31}: одлична сензитивност, висока специфичност и клинички прогностичка важност.

Цел на трудот е да се утврди практичната примена на биолошкиот маркер со брз одговор за докажување на инфекциите преку одредување на ПМН еластаза- α 1 ПИ, во плазмата кај одделни групи на ризични новородени, со цел да се процени прогностичката вредност на методите.

Материјал и методи

Обработени беа вкупно 60 новородени (од кои 35 прематурни) во период од 2 години на Одделот за неонатална интензивна терапија и неонатологија при Клиниката за Детски Болести - Скопје. Новородените и прематурните беа поделени во 5 групи (новородени со докажана инфекција, новородени со сомнение за инфекција, новородени со сомнение за тешка асфиксија, новородени со RDS и новородени без инфекција) со просечна старост 35 ± 5.2 г.н. Критериуми за земање на крвниот примерок беа следните:

- Прв примерок: периферна крв земена на прием (значи во првите 24 часа)
- Втор примерок: после 48-72 часа (2-3 ден) и антибиотскиот третман започнат

по анамнезата, клиничкиот наод или зголемениот ЦРП.

- Трет примерок: после 5-7 дена
- Хемокултура беше земена кај сите пред да се започне со антибиотската терапија.

Во статистичка анализа на добиените резултати од клиничката студија се користени следните декскриптивни (параметриски и непараметриски), како и аналитички статистички методи: фреквенција, проценти, максимум, минимум, стандардна девијација, стандардна грешка, Mann-Whitney U тест.

Резултати

Резултатите од одредувањето на еластазата во првите 24 часа од раѓањето кај испитаниците е прикажано со график 1. Постои статистички значајна разлика помеѓу петте групи ($p < 0.01$), и тоа разлика помеѓу 1-4, 2-4, 3-4 и 4-5 група. ХИК и РДС даваат покачени вредности на еластаза во однос на здравата група.

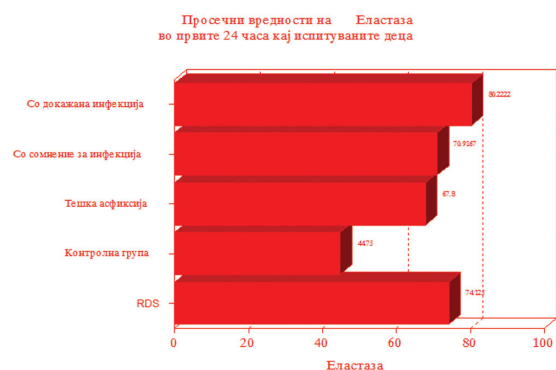


График бр.1 Вредности на Еластазата по групи во првите 24 часа

График 2 ги прикажува резултатите од одредувањето на еластаза во вторите 24 часа кај испитаниците. Постои статистички значајна разлика помеѓу петте групи ($p < 0.01$). Mann-Whitney U тестот покажува разлика помеѓу 1-2 (гранично), 1-4, 1-5, 2-4, 3-4 (гранично) група. Се гледа дека постои разлика, иако гранична, помеѓу групата ХИК и здрави, што оди во прилог дека лесната хипоксија лесно го зголемува нивото на еластаза.

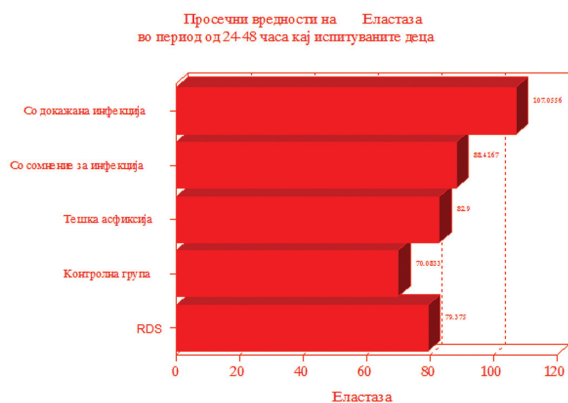


График бр.2. Вредности на Еластазата по групи во 24-48 часа.

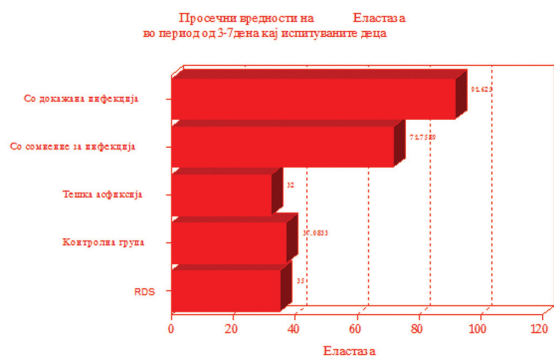


График бр.3. Вредности на Еластазата во 3-7 дена.

Постои статистички значајна разлика помеѓу петте групи ($p < 0.01$). Mann-Whitney U тестот покажува разлика помеѓу 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4 и 2-5 група. Еластазата дури во третото мерење ги издвојува инфицираните болни и суспектните инфекции од сите останати (и овде еластазата покасно се нормализира).

Дискусија

При дијагнозата на системската инфекција во секојдневната пракса треба да се одделат новородените со инфекција од оние без инфекција, што сè уште е голем проблем.^{32,33} Соочени со несигурноста во лабораториските помагала при раната дијагноза на сепса, се прашуваме постојано, дали зад позитивните резултати можеби не се крие некоја друга патологија во раната неонатална адаптација која го менува одговорот кај компромитираното новородено. За таа цел во оваа студија сакавме да ги анализираме познатите

биолошки маркери за рана инфекција со цел да ги разграничime проблемите поврзани со инфекција од останатите. Ова е критичен период за одлука кога и најголем дел од инфекциите започнуваат и можат да имаат несакан крај.^{34,35}

Со започнувањето на новата ера на неонатална интензивна терапија и водењето на новородените по протокол, како и воведување на механичката вентилација како најсовремен метод за третирање на најтешко болните и критични новородени, како и преживувањето на истите; особено на тие со многу ниска родилна тежина, дојде до драматичен пад на морталитетот на оваа критична популација. Меѓутоа појавата на рана и касна системска бактериска инфекција останува и понатаму, како и кај нас така и во светот, разочарувачки проблем кој влијае и понатаму на крајниот исход на оваа категорија пациенти. Последните испитувања покажуваат дека новородените со многу ниска родилна тежина, кои развивале системска инфекција, имаат сигнификантно зголемени потреби за кислород и друга потпорна терапија, подолг престој во болница и повисок морталитет за разлика од тие кои не се зафатени со системска инфекција.^{36,37} И кај терминските новородени и кај тие родени пред термин раните предупредувачки знаци се често пати минимални и толку субтилни и неспецифични, што можат многу лесно да бидат погрешно интерпретирани како последица на неинфективни причини, како што се: транзитрна тахипнеја, промена во телесната температура поради влијание на надворешната средина, апнеи на прематурусите или бронхопулмонална дисплазија.^{38,39} Иако почетокот на болеста е несигурен, клиничкиот курс кај инфицираните може да биде фулминантен и може да доведе до септичен шок, дисеминирана интраваскуларна коагулација и смрт, само по неколку часа од почетокот на клиничките манифестации. Инфицираните новородени мора да бидат навремено дијагностицирани и антибиотската терапија треба веднаш да биде започната. Иако микробиолошкиот резултат изискува време, околу 48 часа и повеќе, раната идентификација на сепса останува основната дијагностичка дилема. Но пак, антибиотскиот третман базиран само на клиничка презентација сам по себе може да доведе до несакани последици.⁴⁰

Полиморфонуцлераните леукоцити и моноцити играат многу значајна улога во

механизмот на раниот целуларен одговор кон бактериската инфекција. Еластазата пак се ослободува за време на фагоцитозата како прва имунолошка реакција на неспецифичен имунитет и се спојува со нејзиниот инхибитор, кој ја инактивира во плазмата.^{41,42} Нејзината физиолошка задача е да го разгради фагоцитираниот материјал. При постоењето на бактериска инфекција гранулоцитите ја ослободуваат еластазата надвор од клетките во раната фаза на инфламаторниот процес. Ослободената еластаза може да ги оштети ткивата и важните регулаторни протеини. Целото количество на ослободена еластаза се поврзува и инактивира од нејзиниот инхибитор, кој потоа дифундира во крвта, и затоа нејзината концентрација е еквивалент на активноста на гранулоцитите и одговара на степенот и големината на инфламацијата.⁴³

Активирањето на гранулоцитите и нивното стимулирање преку инфламаторните медијатори се одвива постепено и касни во однос на другите маркери, кои се јавуваат порано, затоа нејзините вредности се најдобри после 2-от ден што овозможува директно вреднување на активноста на гранулоцитите од самото жариште.⁴⁴ Еластазата е директно поврзана со инфламаторниот процес и има веродостојност и висока прогностичка вредност, особено при прогноза на подоцнежните компликации.^{45,46} Кај новородените постои зголемена подложност кон системска инфекција и пореметена функција на фагоцитите.⁴⁷ Концентрациите кај здравите новородени го достигнуваат својот максимум во третиот ден од животот, најверојатно поради зголемениот број на неутрофили или ресорпција на некротичното ткиво од папчето.⁴⁸

Во нашата студија сите новородени со сепса и со сомнение за сепса имаат статистичка потврда за зголемени вредности на еластазата, но таа е лесно покачена по

првите 24 часа (втор ден). По ефективната терапија нивото на еластаза постепено се нормализира. Нашите податоци сугерираат дека еластазата е сензитивен маркер (58% сензитивност на тестот) која директно корелира со неонаталната бактериска инфекција преку имунолошката одбрана (фагоцитниот систем), бидејќи таа се поврзува со присуството на бактеријата и не е директно поврзана со хуморалниот - имунолошки систем на новороденото. Таа претставува добар параметар за процена на тежината на клиничката состојба на болниот и затоа истата се препорачува за секвенционирани одредување кај пациенти со септикемија, за евалуација на успешноста на терапијата и за посигурно препознавање на рецидивите.⁴⁹

Зголеменото ниво на еластаза кај пневмониите и кај другите локализираните инфекции може да помогне во одлуката за започнување на терапија уште пред да настанат компликации, но може да предвиди и евентуален лош исход. Сепак, нејзиниот забавен одговор и недоволната сензитивност бараат истата да биде комбинирана со порано опишаните биолошки маркери⁵⁰.

Заклучок

Во анализата на нашата студија сите новородени со сепса и со сомнение за сепса покажаа статистички зголемени вредности на еластазата, но истата е лесно покачена после третиот ден, што само по себе ја исклучува како самостоен сигурен и ран маркер во првите 24 часа за докажување на тешка инфекција. После ефективната терапија нивото на еластаза постепено се нормализира, затоа истата е добар параметар за хронолошко следење на инфекцијата и евентуалните компликации.

Литература:

1. Denton M. et al. (1998): *Clinic Microb. Rev.*; p.11, 57-80
2. Palleroni N. J. et al. (1993): *Int. J. Syst. Bacteriol.*; p.43, 606-9
3. Semel J. D. et al. (1978): *Am. J. Med.*; p.64, 403-6
4. Mehr S., Doyle B. and L. (2000): Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants, a review, *Pediatr. Infect. Dis. J.*; p.9, 879-87
5. Gebhard F., Pfetsch H., Steinbach G., Strecker W., Kinzl L., Bruckner U. (2000): Is Interleukin-6 an Early Marker of Injury Severity Following Major Trauma in Humans?, *Arch Surg.*; p.135, 291-295
6. Oberholzer A., Oberholzer C. (MD), Moldawer L. (PhD) (2000): Cytokine signaling-regulation of immune response in normal and critically ill states., *Crit. Care Med.*, Vol. 28, No. 4; (suppl) N3-11
7. De Bont E. S., Martens A., van Raan J., Samson G., Fetter W. P., Okken A., de Leij L. H., Kimpen J. L. (1994): Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis, *Acta Paedtr.*; p.83, 696-699
8. Kohno I., Inuzaka K., Itoh Y. et al. (2000, Mar1): A monoclonal antibody specific to the granulocyte-derived elastase of human fibrinogen and fibrin (its application to the measurement of granulocyte-derived elastase digest in plasma), *Blood.*; p. 95(5),1721-8
9. Muder R. R. et al. (1996): *Clinic Infect. Dis.*; p.22, 508-12
10. Fujita J. et al. (1996): *Respir. Med.*; p.90, 35-8
11. Vartivarian S. E. et al. (1994): *Annu. Intern. Med.*; p.121, 969-73
12. Karpati F. et al. (1994): *Infection*; p.22, 258-63
13. Von Muralt et al.(1988): Prenatal and postnatal prophylaxis of infection in preterm neonates, *Pediatr. Inf. Dis. J.*; p.7, (072-S 078)
14. Behrmann R. E. et al. Nelson (1983): *Textbook of Pediatrics* (twelve ed), ed. by W.B. Saunders Company, Philadelphia; p.399-403
15. Henrik Doellner (MD), Knut J. Arntzen (MD), Per E. Haereid (MD), Solrun Aag (MD) and Rigmor Austgulen (MD, PhD): Interleukin-6 concentration in neonates evaluated for sepsis, *The Journal of Pediatrics*, Vol.132, No.2; p.295-299
16. Astiz M., Rackow E. (1998): Septic shock, *Lancet*; p.351, 1501-05
17. Rangel-Frausto M., Pittet D., Costigan M. et al. (1995): The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study, *JAMA*; p.273, 117-23
18. Abraham E., Wunderink R., Silverman H. et al. (1995): Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alfa in patients with sepsis syndrome. *JAMA*; p.273, 934-41
19. Opal S., Fisher C., Dhainaut J. (1997): Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial, *Crit. Care Med.*; p.25, 1115-24
20. Bone R. C. (1996): Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systematic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS), *Annu. Intern. Med.*; p.60-87, 125
21. Java R., Solomkin J. (1997): Cellular effectors of the septic process (In: Fein A., ed. *Sepsis and multiorgan failure*), Williams and Wilkins, Baltimore, USA; p.74-99
22. Dinarello C. (1996): Cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock, *Curr. Topics, Microbiol. Immunol.*; p.216, 133-65
23. Cobb J., Danner R. (1996): Nitric oxide and septic shock, *JAMA*; p.275, 1192-96
24. Lorente J., Landin L., Pablo R., Renes E. (1993): L-arginine pathway in sepsis syndrome, *Crit. Care Med.*; p.21, 1287-95
25. Adams D. H., Shaw S. (1994): Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration, *Lancet*; p.343, 831-36
26. Astiz M., Saha D., Lustbader D., Rackow E. (1996): Monocyte response to bacterial toxins, expression of cell surface antigens and the release of anti-inflammatory cytokines, *J. Lab. Clin. Med.*; p.128, 594-600
27. Munoz C., Carlet C., Fitting B., Bleriot J., Cavaillon J. (1991): Dysregulation of the in vitro cytokine production by monocytes during sepsis, *J. Clin. Invest.*; p.88, 1747-54
28. Bersten A., Hersch M., Cheung H., Rutledge F., Sibbald W. (1992): The effect of various sympathomimetics on the regional circulations in hyperdynamic sepsis, *Surg.*; p.112, 549-61
29. Yodice P., Astiz M., Kurian B., Lin R., Rackow E. (1997): Neutrophil rheologic changes in septic shock, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*; p.155, 38-423
30. Parrillo J., Burch C., Shelhammer J. et al. (1985): A circulating myocardial depressants substance in humans with septic shock, *J. Clin. Invest.*; p.75, 1539-53
31. Kumar A., Thota V., Dee L., Olson J., Uretz E., Parillo J. (1996): Tumor necrosis factor alpha and Il-1 are responsible for in vitro myocardial depression induced by human septic shock, *J. Exp. Med.*; p.183, 946-58
32. Silverman H., Penaranda R., Orens J., Lee N. (1993): Impaired Beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines, *Crit. Care Med.*; p.21, 31-39
33. Dahn M., Lange P., Kubdel K. et al. (1987): Splanchnic and total body oxygen consumption differences in septic and injured patients, *Surg.*; p.101, 69-80
34. Freidman G., Berlot G., Kahn R., Vincet J. (1995): Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH patients with severe sepsis, *Crit. Care Med.*; p.23, 1184-93
35. Astiz M. E., Rackow E., Schumer W., Weil M. (1988): Early impairment of oxidative metabolism and energy production in severe sepsis, *Circ. Shock*; p.26, 311-20
36. Schaefer C., Biber B., Lerner M., Jobis-Vander-Vilet F., Fagraeus L. (1991): Rapid reduction of intestinal cytochrome during lethal endotoxemia, *J. Surg. Res.*; p.51, 382-91
37. Alistair G. S., Philip M. B., Hewitt J. R. (1980): Early diagnosis of neonatal sepsis, *Pediatrics*; p.65, 1036-1041
38. Kreger B., Craven D., McCabe W. (1980): Gram-bacteriemia IV: reevaluation of clinical features and treatment in 612 patients, *Am. J. Med.*; p.68, 344-55
39. Rackow E. C., Falk J. L., Fein I. A. et al. (1983): Fluid resuscitation in shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hestarch and saline solutions in patients with hypovolemic shock, *Crit. Care Med.*; p.11, 839-50

40. Zeni F., Freeman B., Natanson C. (1997): Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment, *Crit. Care Med.*; p.25, 1095-100
41. Neviere R., Matheiu D., Changnon J. C., Lebleu N., Wattel F. (1996): The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*; p.154, 1684-88
42. Levy B., Bollaert P. E., Lucchelli J. P. et al. (1997): Dobutamine improves the adequacy of gastric mucosal perfusion in epinephrine-treated septic shock, *Crit. Care Med.*; p.25, 1649-54
43. Marik P., Mohedin M. (1994): The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis, *JAMA*; p.272, 1354-57
44. Lyn W., Cohen J. (1995): Adjunctive therapy for septic shock: a review of experimental approaches, *Clin. Infect. Dis.*; p.20, 143-58
45. Bone R. C. (1996): Why sepsis trials fail, *JAMA*; p.276, 565-66
46. Liu M., Slutsky A. (1997): Anti-inflammatory therapies: application of molecular biology techniques in intensive care medicine, *Inter. Care Med.*; p.23, 718-31
47. Stoll B. J., Gordon T., Korones S. B. et al. (1996): Late onset sepsis in very low birthweight neonates: a report from the national institute of child health and human development neonatal research network, *J. Pediatr.*; p.129, 63-71
48. Cooke R. W. I., Nycyk J. A., Okunghuae H., Shah V., Damjanovic V., Hart C. A. (1997): Low dosis vancomycin prophylaxis reduces coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in very low birthweight infants, *J. Hosp. Infect.*; p.37, 297-303
49. Fanaroff A. A., Korones S. B., Wright L. L. et al. (1998): Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicaemia in very low birth weight infants, *The National Institute of Child Health and Development Neonatal Research Network, Pediatr. Infect. Dis. J.*; p.5, 819-25
50. Damman O., Leviton A. (1998): Infection remote from the brain, neonatal white matter damage and cerebral palsy in the preterm infant, *Seminar in Perinatal Neurology*; p.190-201

CORD BLOOD AND SERUM ADIPONECTIN CONCENTRATIONS AND THEIR CORRELATIONS WITH ANTHROPOMETRIC PARAMETERS AT BIRTH

КОРЕЛАЦИЈА МЕЃУ АДИПОНЕКТИН КОНЦЕНТРАЦИЈА ВО КРВ ОД ПАПОК И СЕРУМ СО АНТРОПОМЕТРИСКИТЕ ПАРАМЕТРИ ПРИ РАЃАЊЕ

Snezhana Palchevska¹, Marija Krstevska², Natasha Aluloska¹, Vesna Delovska-Stojkova³,
Jadranka Guleva³, Jusufi Senasi³, Dragoslav Kocovski⁴, Mirjana Kocova¹

¹Department of Neonatology, Department of Endocrinology and Genetics, Pediatric Clinic;
Faculty of Medicine, University "Ss Cyril and Methodius", Skopje, R. Macedonia

²Department of Medical and Experimental Biochemistry, University "Ss Cyril and Methodius", Faculty
of Medicine, Skopje, R. Macedonia

³Special hospital for gynecology and obstetrics, Skopje, R. Macedonia

⁴Faculty for Agricultural Science and Food, University "Ss Cyril and Methodius", Skopje, R.
Macedonia

Corresponding author: Palchevska Snezhana, (zanpal@hotmail.com)

Abstract

Objectives: The aim of the study was to investigate dynamic changes of adiponectin levels in healthy neonates during early neonatal life, and their association with anthropometric parameters. **Material and methods:** A group of 39 neonates of both sexes, born at term (AT), classified as AGA (n=26), SGA (n=7), LGA (n=6), were included in the study. Adiponectin levels were determined in cord blood at delivery and in infants' serum 3rd day after delivery. Birth Weight-BW, Birth Length-BL, Body Weight/Body Length ratio-BW/BL, Body Mass Index-BMI, Ponderal Index-PI, were recorded after birth. **Results:** Mean serum adiponectin levels of different groups at delivery and 3rd day after delivery were not influenced by sex of the newborns. Performing LSD test, a significant difference was found in adiponectin levels 3rd day after delivery between AGA and LGA compared to SGA group newborns (33.94 ± 25.55 and 41.10 ± 25.35 vs 13.40 ± 1.70 ng/mL). Significant differences (increase) were observed in adiponectin levels at delivery and 3rd day after delivery (24.39 ± 18.36 ng/mL: 31.35 ± 24.36 ng/mL), respectively. Adiponectin levels at delivery were positively correlated with BW ($r=0.609$), BW/BL ($r=0.604$), BMI ($r=0.569$), and PI ($r=0.491$), ($p<0.01$). Adiponectin levels 3rd day after delivery were positively correlated with BW ($r=0.522$), BW/BL ($r=0.500$), BMI

($r=0.466$), and PI ($r=0.411$), ($p<0.01$). Positive and statistically highly significant correlation was observed in adiponectin levels at delivery and 3rd day after delivery ($r=0.78668$). **Conclusions:** High adiponectin levels were present in both cord blood and infant circulation at delivery and 3rd day after birth, indicating that adiponectin may be involved in regulating fetal growth.

Key words: adiponectin, term newborn, dynamics, anthropometric parameters

Abbreviations: AT-Term delivery; AGA-Appropriate for gestational age; SGA-small for gestational age; LGA-Large for Gestational Age; MBMI- Mother Body Mass Index; BW-Birth Weight; BL-Birth Length; BW/BL-Body Weight/Body Length ratio; BMI-Body Mass Index; PI-Ponderal Index

Извадок

Цел: Оваа студија имаше за цел да ја одреди асоцијацијата на антропометриските параметри кај здрава неонатална популација со нивото на адипонектин, како и неговата динамика во раниот неонатален период. Материјал и методи: Во студијата беа вклучени 39 термински новородени од двата пола, класифицирани како: соодветни за гестациската возраст - СТБ (26), мали за гестациската возраст - МГБ (7) и големи за гестациската возраст - ГГБ (6). Нивото на

адипонектин беше одредувано во крв од папок и во серум на новородените третиот ден по раѓање. За секое новородено беа нотирали антропометриските параметри на раѓање: РТ- родилна тежина, родилна должина - РД, однос РТ/РД, индекс на телесна маса - ИТМ како и пондерален индекс - ПИ. Резултати: Полот немаше влијание врз средните вредности на адипонектинот во сите испитувани групи. Постоеше сигнификантна разлика во нивото на адипонектин помеѓу групите СГВ и ГГВ од една страна и МГВ од друга, третиот ден по раѓање (33.94 ± 25.55 и 41.10 ± 25.35 во споредба со 13.40 ± 1.7 нг/мл). Исто така, постоеше сигнификантна разлика во нивото на адипонектинот на раѓање и третиот ден постнатално. Вредностите на адипонектин на раѓање како и третиот ден постнатално позитивно корелираа со РТ ($r=0.609$; $r=0.522$), РТ/РД ($r=0.604$; $r=0.500$), ИТМ ($r=0.569$; 0.466), и ПИ ($r=0.491$; $r=0.411$), ($p<0.01$). Позитивна статистички сигнификантна корелација имаше помеѓу вредностите на адипонектин во папочна врвца и во крвта на новородените ($r=0.78668$). Заклучок: Високите вредности на адипонектин во крвта на папокот како и во циркулацијата на новородените во раниот неонатален период индицираат на неговата улога во регулација на феталниот раст.

Клучни зборови: адипонектин, термински новородени, антропометриски параметри, динамика

Introduction

Adiponectin and leptin are members of the growing group of adipose secreted proteins, described as adipocytokines. Adipokines are potent markers in establishing metabolic control. Adiponectin is a plasma protein that was discovered a few years ago.^{1,2} Adiponectin is produced by the adipose tissue, circulating in rather high concentrations (micrograms per milliliter).^{1,3,4,5} In adults, plasma adiponectin levels are inversely related to the degree of adiposity and to serum leptin levels.^{6,7} There is a great number of evidence claiming that adiponectin is an important protein regulating the insulin sensitivity with an inverse relationship between insulin resistance and plasma adiponectin levels.^{8,9} The same pattern is observed in older children aged 5-10 years.¹⁰ Plasma adiponectin concentrations in obese subjects are, paradoxically, lower than in non-obese

subjects, unlike other adipocytokine family members and adiponectin gene transcription decreases in adipocytes from obese subjects.^{11,12}

Several studies suggest that adiponectin plays a role in fetal growth and development.¹³ Newborn babies born at 37-42 gestational week have plasma adiponectin levels correlating positively with anthropometric parameters such as birth weight, leptin levels and adiposity during the first few days of life.^{14,15,16,17} There is a possibility that factors regulating adiponectin inhibition, at the same time correlating to body fat amount and distribution, are not functional in newborn babies.¹⁴ Most of the conducted studies have measured adiponectin levels in newborn babies up to the fifth day of life.

In the context of whole-body metabolism regulation, a great number of studies have described the role of adipocytokines, particularly leptin in intrauterine growth. No information is available on the role of adiponectin in the intrauterine growth. The aim of the present study was to examine whether adiponectin is present in cord blood and to define the association between this protein and fetal birth weight and gender. In addition, we have studied whether dynamic changes of adiponectin levels occur in healthy neonates during early neonatal life.

Material and methods

The study was designed to evaluate adiponectin levels in term delivered neonatal population at delivery and on the 3rd day after delivery, and to determine their association with anthropometric parameters of newborns. A cohort of 39 (22 female and 17 male) neonates, born from uncomplicated pregnancies at term between 37 and 42 gestational weeks has been evaluated in the study. Neonates with risk factors (maternal diabetes, stressful delivery, infection, etc.) were excluded.

Anthropometric measurements were made at birth, including length, weight and head circumference, body weight/body length. Since single standard anthropometric factors (BW; BL) cannot assess the nutritional status of newborn properly, we also used combinations of two anthropometric factors: Ponderal index (PI) and Body Mass Index (BMI). PI and BMI are expressed by the following formulas: $PI = \text{body weight (g)} / [\text{body length (cm)}]^3 \times 100$ and $BMI = \text{body weight (kg)} / \text{birth length}^2 \text{ (m)}$.

Neonates were categorized in three groups according the Lubchenco's curves as: appropriate for gestational age (AGA-birth weight between 10th and 90th percentiles), large for gestational age (LGA-birth weight more than 90th percentile) and small for gestational age (SGA-birth weight lower than 10th percentile) defining AGA, LGA, and SGA groups. Gestational age at birth was calculated from the last menstrual period, supported by ultrasound measurements and confirmed by Dubowitz scoring.

Samples of cord blood were obtained from umbilical cord at delivery. Neonatal blood samples were collected at the 3rd day of life in conjunction with a routine morning blood draw with the purpose to follow the dynamics of adiponectin level and avoid any bias of hormones deriving from maternal tissues. The blood samples were immediately centrifuged and stored at -20°C until assay.

Serum adiponectin levels were measured by the ELISA method (Human DRG Instruments GmbH, Germany). The limit of sensitivity of the adiponectin assay was 0.78 ng/ml and the intra- and inter-assay coefficient of variations (CV%) were 0.9-7.4 and 2.4-8.4 ng/ml, respectively. Between group comparison and correlation of the anthropometric parameters with adiponectin were statistically analyzed using STATISTICA program, one way ANOVA, LSD test, Kruskal-Wallis ANOVA median test and Spearman rank order correlations.

The study was reviewed and approved by the Institutional Rewired Board of the Pediatric Clinic. Informed consent was obtained from all mothers before blood samples were taken and before inclusion of their infants in the study.

Results

Table 1. Group distribution of the studied population

	Gestational Age	Gender Female/Male
Studied cohort (n=39)	39.73±1.20	22/17
Appropriate for gestational age (AGA) (n=26)	39.75±1.09	13/13
Large for gestational age (LGA) (n=6)	40.33±1.10	5/1
Small for gestational age (SGA) (n=7)	39.14±1.21	4/3

Adiponectin levels in infants at delivery and 3rd day after delivery and their anthropometric data expressed as mean values of different groups are presented in Table 2.

Mean birth weight of the newborns classified as AGA was 3492.31±266g. Birth weight of LGA group was 4680.00±705g and it was significantly higher than the birth weight of SGA group (2658.57±176g). Mean birth length and birth weight/birth length ratio were 50.92±1.29 cm, (68.55±4.49g/cm) for AGA, 53.00±1.10cm, (88.36±13.79g/cm) for LGA and 48.71±1.11cm, (54.57±3.39g/cm) for SGA group, respectively. No marked differences were observed in anthropometric data and mean serum adiponectin levels between

Table 2. Adiponectin concentration at delivery (cord blood) and 3rd day after delivery in newborn's serum together with their clinical characteristics

	AGA	LGA	SGA	Total
Birth Weight (g)	3492.31±266	4680.00±705	2658.57±176	3525.38±683
Birth Length (cm)	50.92±1.29	53.00±1.10	48.71±1.11	50.85±1.74
Birth Weight/Birth Length ratio (gr/cm)	68.55±4.49	88.36±13.79	54.57±3.39	69.09±11.74
Ponderal (Rohrer) Index	2.65±0.19	3.15±0.55	2.30±0.17	2.66±0.36
Body Mass Index	13.46±0.86	16.69±2.74	11.21±0.73	13.55±2.03
Adiponectin concentration at delivery(ng/ml)	26.60±19.56	29.33±19.19	11.97±2.80	24.39±18.36
Adiponectin concentration 3rd day after delivery (ng/ml)	33.94±25.55 a	41.10±25.35 b	13.40±1.70 a ,b	31.35±24.36

^a Values with same superscript in the row are significantly different (LSD test) (p<0.05)

sexes. A significant difference was found in adiponectin levels 3rd day after delivery between AGA and LGA compared to SGA group newborns (33.94 ± 25.55 and 41.10 ± 25.35 vs 13.40 ± 1.70 ng/ml, respectively, ($p < 0.05$; $p < 0.05$), performing LSD test. No significant differences were observed between groups adiponectin levels at delivery and 3rd day after delivery when nonparametric Kruskal-Wallis test was performed. Small, but significant differences (increase) were observed in adiponectin levels at delivery and 3rd day after delivery (24.39 ± 18.36 ng/ml: 31.35 ± 24.36 ng/ml), respectively. No additional gender adjustment was needed during the analysis since no significant differences were observed in adiponectin levels between male and female newborns. This indicates that most probably other factors influence adiponectin serum concentration in this starting growth period of the newborn.

The levels of adiponectin at delivery (cord blood) presented in table 3, were strongly correlated with all anthropometric variables ($p < 0.001$), except for Birth Length (BL).

Adiponectin level at delivery was positively correlated with BW ($r = 0.609$), BW/BL ($r = 0.604$), BMI ($r = 0.569$), and PI ($r = 0.491$), ($p < 0.01$). The adiponectin levels 3rd day after delivery were correlated with all anthropometric variables ($p < 0.001$), except for Birth Length (BL).

As it can be seen in table 3 adiponectin levels 3rd day after delivery were positively correlated with BW ($r = 0.522$), BW/BL ($r = 0.500$), BMI ($r = 0.466$), and PI ($r = 0.411$), ($p < 0.01$). Small, negative and non-significant correlations were found between Body Mass Index of the mother (MBMI), adiponectin levels at delivery ($r = -0.104$) and ($r = -0.027$) levels 3rd day after delivery. Positive and statistically high significant correlation was observed in adiponectin levels at delivery and 3rd day after delivery ($r = 0.786$). Gestational age expressed as co-variable showed no significant correlation with adiponectin at delivery ($r = 0.379$) and 3rd day after delivery ($r = 0.219$).

Discussion

The aim of this study was to evaluate adiponectin changes in fetal life versus early postnatal life. In our study, significant differences (increase) were observed in adiponectin levels at delivery and 3rd day after delivery. These findings are in an agreement with the recently published results by Marinoni et al.¹⁸

Circulating levels of adiponectin remained higher than those referred in adults.^{19,20} The mechanism of adiponectin secretion in newborns is still unknown, although it seems to be produced exclusively by adipocytes. Body fat percentage is lower in neonates (13%) compared to children and adults (25-30%).²¹ One of the possible explanations is that the small adipocytes and the low fat mass in neonates correlate with adiponectin high levels in cord blood. Thus, the low fat mass and the prevalence of small adipocytes in newborn's adipose tissue may explain the extremely high levels of adiponectin in cord blood. Recently, adiponectin gene was found to be highly expressed in neonate's brown adipose tissue, leading to assumption that this adiponectin might contribute to higher adiponectin levels in cord blood.^{22, 23}

The relationship of intrauterine environment to fetal concentrations of adiponectin remains to be determined. Previously reported data about the relationship with adiposity in adult patients have to be examined in neonates. There is evidence of adipokine role in intrauterine fetal development^{24, 25} although the results of our study suggest that adiponectin does not seem to regulate fetal growth suggesting possible inclusion of other mechanisms. Studies have reported the role of glucocorticoids in regulating leptin and adiponectin levels in fetal circulation.²⁶ Additional studies need to be conducted in order to understand the exact mechanisms and

Table 3. Correlations between anthropometric data and adiponectin concentrations at delivery (cord blood) and 3rd day after delivery

	BMI	PI	BW	BW/BL	BL
Adiponectin at delivery	$r = 0.569^*$	$r = 0.491^*$	$r = 0.609^*$	$r = 0.604^*$	$r = 0.406$
Adiponectin 3rd day	$r = 0.466^*$	$r = 0.411^*$	$r = 0.522^*$	$r = 0.500^*$	$r = 0.338$

All correlation coefficients with *superscript were highly significant

hormone interrelations as well as their role in fetal growth and development. Although there is not enough evidence regarding the source of adiponectin in cord blood, studies hypothesize its origin mainly from fetal tissues and not from placenta or maternal circulation.¹⁵ The removal of placenta after birth is expected to cause a fall in adiponectin levels after birth, but no decline in adiponectin levels has been observed at birth compared to 3 days post-delivery.²⁷

No marked differences were observed in anthropometric data and mean serum adiponectin between sexes, as published in previous reports.²⁸ No additional gender adjustment was needed during analysis, because adiponectin levels were not significantly different in males compared to female newborns. This indicates that most probably other factors influence adiponectin serum concentration in this starting growth period of the newborn.^{13,14,24,29} Our results failed to prove higher adiponectin levels in female infants, reported in other studies, with a significant increase in circulating adiponectin levels of 40% in female infants.¹⁸

At birth we have found a positive correlation between adiponectin and anthropometric measures, and this is consistent with several studies^{13,14,16} and opposed to others.^{28,30,31} In our study the levels of adiponectin at delivery (cord blood) were strongly correlated with all anthropometric variables, except for Birth Length (BL).

A significant difference was found in adiponectin levels 3rd day after delivery between AGA and LGA compared to SGA group of newborns. Nevertheless, the low adiponectin levels found in SGA newborns in our study and in studies of other authors along with the fact that the increase of adiponectin levels occurs predominantly in the third trimester of pregnancy simultaneously with adipose tissue accumulation, suggest that the increase in fetal weight also influences cord blood adiponectin levels.³² This finding of elevated adiponectin levels correlating fat mass gain is opposite to that described in adults, indicating that the negative influence of fat mass on adiponectin secretion could be absent in the fetus.⁵ This could explain the relatively higher adiponectin levels compared with those in adults. It has been postulated that there are several possible causes of the different dynamics of adiponectin levels in neonates such as lower body fat in neonates, limited adipocyte hypertrophy and increase in adipocyte number.⁽¹³⁾ The adiponectin

levels 3rd day after delivery were correlated with all anthropometric variables, except Birth Length (BL). Small, negative and non-significant correlations were found between Body Mass Index of the mother, adiponectin levels at delivery, and adiponectin levels 3rd day after delivery. On the contrary, noticeable positive and statistically highly significant correlation was observed in adiponectin levels at delivery and 3rd day after delivery.

Gestational age expressed as co-variable showed a significant correlation neither with adiponectin at delivery nor at 3rd day after delivery. As adiponectin is only produced by mature adipocytes and not by its precursors these results suggest that this peptide may be the first reliable marker of AT maturation.³³

Conclusions

In summary, our results demonstrate that adiponectin in neonates cord blood has much higher concentration than in adults. The adiponectin levels 3rd day after delivery were correlated with all anthropometric measures. A significant difference was found in adiponectin levels 3rd day after delivery between AGA and LGA compared to SGA group of newborns. Both gestational age and newborn weight are major determinants of cord blood adipokine profile; we can conclude that the lack of proper acquisition of AT by the fetus is associated with changes in the cord blood adipokine profile that may impair their glucose metabolism and metabolic adaptation to extra uterine life. Data concerning the source and the regulation of this protein in the fetus, its physiological role, and its putative role in pathological processes are yet to be clarified.

References

1. Maeda K, Okubo K, Shimomura I et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221:286-9.
2. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271:10697-703.
3. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270:26746-9.
4. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996; 120:803-12.

5. Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79–83.
6. Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V et al. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. *Physiol Res* 2005; 54:133–40.
7. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:173–80.
8. Hotta K, Funahashi T, Arita Y et al. Plasma concentrations of a novel adipose-specific protein in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 19:1595–9.
9. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930–5.
10. Stefan N, Bunt JC, Salbe AD et al. Plasma adiponectin concentrations in children: Relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4652–6.
11. Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79–83.
12. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ et al. Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int J Exp Diabetes Res* 1:81–8810.
13. Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C et al. Adiponectin in human cord blood: Relation to fetal birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5656–60.
14. Pardo IMCG, Geloneze B, Tambascia MA et al. Hyperadiponectinemia in newborns: Relationship with leptin levels and birth weight. *Obes Res* 2004;12:521–4.
15. Kamoda T, Saitoh H, Saito M et al. Serum adiponectin concentrations in newborn infants in early postnatal life. *Pediatr Res* 2004; 56:690–3.
16. Kajantie E, Hytinen T, Hovi P et al. Cord plasma adiponectin. A 20-fold rise between 24 weeks gestation and term. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4031–6.
17. Chan TF, Yuan SS, Chen HS et al. Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birthweights. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:165–9.
18. Marioni E., Corona G, Ciardo F et al. Changes in the interrelationship between leptin, resistin and adiponectin in early neonatal life. *Frontiers in Bioscience E2* 2010; 1:52–58.
19. Yannakoulia Mary, Nikos Yiannakouris, Susann Bliher et al. Body fat mass and macro nutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*.2003; 88, 1730–6.
20. Yura Shigeo, Norimasa Sagawa, Hiroaki Itoh et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1394–1397.
21. Schmelzle HR, Fusch C. Body fat in neonates and young infants: validation of skinfold thickness versus dual-energy x-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:1096–1100.
22. Zhang Y, Matheny M, Zolotukhin S, Tumer N, Scarpace PJ. Regulation of adiponectin and leptin gene expression in white and brown adipose tissues: influence of α -adrenergic agonists, retinoic acid, leptin and fasting. *Biochim Biophys Acta* 2002 ; 1584:115–122.
23. Viengchareun S, Zennaro M-C, Pascual-Le Tallec L, Lombes M. Adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. *FEBS Lett* . 2002; 532:345–50.
24. Ng Pak C, Cheuk H Lee, Christopher W K Lam et al. Plasma ghrelin and resistin concentrations are suppressed in infants of insulin- dependent diabetic mothers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 5563 –8.
25. Ng Pak C, Cheuk H Lee, Christopher WW, K Lam et al. Leptin and metabolic hormones in preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2000; 83: 198–202.
26. Marinoni Emanuela, Claudio Letizia, Francesca Ciardo and al. Effect of prenatal bethametasone administration on leptin and adiponectin concentrations in maternal and fetal circulation. *Am J Obstet Gynecol*.2008; 199:141–6.
27. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, and al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes JM* 2002; 51:2968–74.
28. Lindsay R S, Walker J, Havel P et al. Adiponectin is present in cord blood but is unrelated to birth weight. *Diabetes Care* 2003; 26: 2244–2249.
29. F Zare, A Moradizirkohi, Zh Maghbooli et al . Relationship between serum Umbilical Cord and Maternal Leptin and Adiponectin Concentration with Fetal Growth Parameters. *Ranian J Publ Health*, 2007; A supplementary issue on Osteoporosis: 75–79.
30. Scott N, Freeman D, Sattar N et al. Role of adiponectin in matching of fetal and placental weight in mothers with type 1 diabetes. *Diab Care* 2008; 31: 123–125 .
31. Cortazzi D, Corbetta S, Ronzoni S et al. Maternal and fetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 447–53.
32. Takaya J, Yamato F, Higashino H & Kaneko K. Intracellular magnesium and adipokines in umbilical cord plasma and infant birth size. *Pediatric Research* 2007; 62: 700–3.
33. Korner A, Wabitsch M, Seidel B and al. Adiponectin expression in humans is dependent on differentiation of adipocytes and down-regulated by humoral serum components of high molecular weight. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005; 337: 540–50.

ДЕТСКАТА ОРТОПЕДИЈА КАКО ЕДНА ОД ЗНАЧАЈНИТЕ СПЕЦИЈАЛНОСТИ ЗА ПРЕВЕНЦИЈА, ЛЕКУВАЊЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЈА НА ЗАБОЛЕНИТЕ ОД ЦЕРЕБРАЛНА ПАРАЛИЗА

CHILDREN'S ORTHOPEDICS AS ONE OF THE IMPORTANT SPECIALTIES FOR PREVENTION, TREATMENT AND REHABILITATION OF THE PATIENTS WITH CEREBRAL PARALYSES

Анастасика Попоска¹, Даниела Георгиева¹, Роза Цолева-Толевска¹, Антонио Георгиев²

¹ ЈЗУ Универзитетска клиника за ортопедски болести, Медицински факултет, „Св. Кирил и Методиј“- Скопје, Р. Македонија

² ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиологија, Медицински факултет, „Св. Кирил и Методиј“- Скопје, Р. Македонија

Кореспонденција: Даниела Георгиева (deni.georgieva@yahoo.com)

Извадок

Церебралната парализа (Paralysis cereбрalis) или детската церебрална одземеност означува состојба на мозочна дисфункција. Таа е хронична невролошка состојба која ја карактеризира непрогресивно нарушување на моторната функција, тонусот, положбата, координацијата, чувството за рамнотежа. Со наведеното можат да бидат манифестни и нарушување на голтањето, говорот, видот, слухот, саливацијата, сензорни нарушувања, нарушувања на перцепцијата и визуелни моторни нарушувања, конвулзии (епилептични напади), ментални нарушувања, како и промена на карактерните особини. Дисфункцијата настанува како последица од повреда односно оштетување на горниот моторен неврон, било во висина на церебралниот кортекс или неговите влакна на нивниот пат низ мозокот кој е во развој. Ортопедијата е хируршко подрачје на медицината во чиј контекст биле, се и ќе останат како предизвик бројни прашања на сегашните и идните генерации. Досега постигнатото искуство и позитивните резултати во конзервативното и оперативното лекување даваат надеж дека е можно дефинитивно или продолжено излекување со максимално можно сочувана функција на локомоторниот систем.

Клучни зборови: церебрална парализа, ортопедија, рана дијагноза, лекување, рехабилитација, мултидисциплинарен пристап.

Abstract

Cerebral palsy or pediatric cerebral paralysis denotes condition of brain dysfunction. It is a chronic neurologic condition being characterized by non-progressive motor function disorder, tone, position, coordination, sense of balance. Other the above mentioned, the disorders of swallowing, speech, sight, hearing, salivation, sensory disorders, perception disorder, visual motor disorders, convulsions (epileptic seizures), mental disorders, changes of characteristic features, could be manifested. Dysfunction develops due to an injury, the upper motor neuron damage, either at the level of cerebral cortex or its fibers in their pathways through the brain, which has been developing. Orthopedics is a surgical field of medicine, in which, as a challenge, there are always many questions for present and future generations. The recent achieved experience and the positive results of conservative and surgical treatment, give hope that definite or prolong cure is possible, with maximal and possibly preserved function of the locomotory system.

Key words: cerebral palsy, orthopedics, early diagnosis, treatment, rehabilitation, multidisciplinary approach

Вовед

Церебралната парализа е нарушување на движењето и телесното движење кои се јавуваат како резултат од повреда на мозокот. Видот на церебралната парализа се разликува според местото на повредената област. Повредата може да се јави пред, за време или по раѓањето, па сè до предшколската возраст. Овие пациенти може да имаат историја за перинатални компликации. Сепак, кај 20-30% од случаите не може да се утврди етиологијата. Клучот за поставување на дијагнозата е да се утврди дека моторните проблеми не напредуваат. Регресија на моторните способности укажува на различна група на дијагностички можности кои вклучуваат оштетувања на мозокот и 'рбетниот мозок, кои можат да се третираат конзервативно и хируршки.^{1,6}

Дијагнозата на церебралната парализа и одредувањето на нејзиниот подвид може да се утврди со физикален преглед. Лекарскиот наод во првата година од животот е променлив и неспецифичен. Првите знаци може да вклучуваат намален пасивен тонус во присуство на живи длабоки тетивни рефлекси без придружна слабост. Раните проблеми со цицањето и голтањето можат да им претходат на докажаните моторни задоцнувања. Бидејќи наодите можат да се менуваат, не треба да се прави конечна дијагноза за церебрална парализа додека детето не наполни најмалку една година (кај дете родено на време) и 15 до 18 месеци (за дете кое е родено предвреме). Покрај тоа, дијагнозата се базира на абнормални наоди во четири или шест големи моторни области: растот, оромоторното функционирање, визуомоторното функционирање, тонусот, развојот на првобитните рефлекси и рефлексите од растегањето на мускулите.^{1,2,5}

Бидејќи оштетувањето на централниот нервен систем ја оневозможува инхибицијата и урамнотежувањето на сопствениот тонус на мускулите, абнормалностите на тонусот се особено значајни за дијагнозата на церебралната парализа. По почетната хипотонија, кај детето може да настане зголемување на тонусот на возраст од 12 и 18 месеци, што покажува јасна ригидна или спастична хипертонија на возраст од 2 години. Оштетувањето на централниот нервен систем ги оневозможува повисоките нивоа на контрола да го елиминираат или инхибираат влијанието на примитивните рефлекси. Според тоа перзистентни

примитивни рефлекси се знаци за церебрална парализа.^{4,9}

Кога е во прашање лекувањето на церебралната парализа треба да се биде свесен за фактот дека не е можно нејзино целосно излекување, и овој податок треба да им се каже на пациентите и на родителите. Со лекувањето можат да се намалат функционалните нарушувања, но хендикепираното лице никогаш нема да биде излекувано. Лекувањето се насочува кон користење и усовршување на преостанатите можности на пациентот и ублажување на настанатите нарушувања. Се настојува, според можностите, да се потпомогне емоционалното созревање, физичката независност, говорот и можноста за комуникација, социјална и економска независност, се стимулира чувството за сопствена вредност, но и развивање на свеста за објективно согледување на состојбата.^{2,4,5}

Лекувањето на пациентите со церебрална парализа е многу комплексно и бара тимски пристап на ортопед, физијатар, физиотерапевт, невролог, неврохирург, педијатар, психолог, дефектолог, логопед, социјален работник. Ортопедскиот хирург е многу важен член од терапевтскиот тим во кој значајна улога имаат и останатите членови, а нивната заедничка работа дава најдобри резултати.^{2,4,9}

Целите на неоперативното лекување се насочени кон развојот на говорот и комуникацијата, самопомошта, спречувањето и корекцијата на деформитетот, овозможување на подвижност и одот на пациентот, оспособување за секојдневниот живот и стекнување различни степени на образование. Најзначајни облици на неоперативното лекување се: лекување со физикална терапија, лекување со гипсена имобилизација, лекување со апарати - ортози и медикаментозна терапија (витаминска терапија, антиепилептична терапија, мускулни релаксанти, седативи, аналгетици итн.^{3,7,8,10}

Целта на хируршкото лекување на горните екстремитети е да ја подобри функцијата, односно да создаде можност за подобра волева контрола на движењата во пределот на рамото, лакотот, рачниот зглоб и прстите, подобро прифаќање на предметите со разна големина, но има и хигиенски и естетски причини. Хирургијата на долните екстремитети има за цел подобрување на функцијата и естетиката

на одот, овозможување на подобро седење, трансфер, одржување на нега и хигиена на пациентот, а понекогаш и отстранување на болка.^{3,8} При донесување на одлука за оперативно лекување треба да се имаат предвид следните значајни елементи: облик на церебралната парализа, тежина на оштетување на централниот нервен систем, изразеност и прогресија на деформитетот, придружни нарушувања, возраст, мотивација и ментален капацитет (количник на интелигенцијата - I.Q.) на пациентот.^{3,7,10}

Целта на овој труд е да се прикаже важноста на ортопедијата како една од значајните специјалности во превенцијата, лекувањето и рехабилитацијата на пациентите заболени од церебрална парализа.

Материјал и методи

Трудот се работеше на Универзитетската клиника за ортопедски болести при Медицинскиот факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје. Беа анализирани 76 пациенти со церебрална парализа, од различен пол, на возраст од 1 до 15 години. Пациентите беа поделени во две групи:

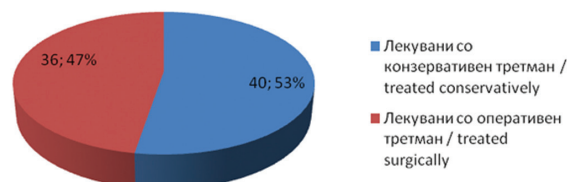
Група 1: Пациенти лекувани со конзервативен третман (редресмани со гипсена имобилизација за корекција на деформитети на стапалото, коксофеморален гипс за некрвава репозиција на луксиран колк, ортози, физикална терапија).

Група 2: Пациенти лекувани со оперативен третман (оперативни методи според Vulpius, Bayer и Ponseti за корекција на деформитети на стапалото, тенотомии на аддукторни тетиви во предел на колкот со апоневректомија, ослободување на хамстринзите, крвава репозиција на луксиран колк).

Резултати

Од вкупниот број анализирани (76) пациенти со церебрална парализа, 40 се лекуваа само со конзервативен третман (група 1), додека 36 пациенти се лекуваа со оперативен третман (група 2), (слика 1).

**Пациенти со церебрална парализа
/ patients with cerebral palsy**



Слика 1. Сооднос на пациенти со церебрална парализа во корелација со начинот на лекување

Група 1: со гипсена имобилизација за корекција на деформитети на стапалото беа лекувани 4 пациенти, 10 деца се лекуваа со коксофеморален гипс по некрвава репозиција на луксиран колк, 3 деца беа лекувани со ортози, додека кај 23 пациенти се спроведе само долготрајна физикална терапија на мускулоскелетниот систем. Истакнуваме дека физикалната терапија и ординирањето на ортози беше вклучено кај сите 40 конзервативно третирани пациенти. Кај оваа група пациенти се добија одлични резултати по кои не беше потребно да се индицира оперативно лекување.

Група 2: корекција на деформитет на стапало по оперативен пат се направи кај 7 деца; кај 8 пациенти се направи двострана тенотомии на аддукторните тетиви во предел на колкот со апоневректомија; ослободување на хамстринзите се направи кај 4, додека крвава репозиција на луксиран колк кај 4 деца. Кај 13 пациенти мораше да се направат повеќе од една од претходно наведените оперативни интервенции кај исто дете. Пациентите од група 2 примарно беа лекувани со конзервативна терапија која донесе успех, но тој не беше доволен, па затоа лекувањето се продолжи со оперативни интервенции, а потоа повторно се индицира конзервативниот третман.

Дискусија

Според разни автори и истражувања се смета дека бројот на деца со церебрална парализа во светот се движи помеѓу 0,5-6 на илјада родени деца. Кога се зборува за зачестеноста на ова заболување, секогаш

треба да се има предвид класичната Felps-ова формула, според која на 100 000 жители годишно се раѓаат 7 деца со церебрална парализа. Од овие седум, едно умира во текот на првата година од животот, а од преостанатите 6, две дечиња се во многу тешка состојба. Кај нив не може да се примени никакво лекување, односно тие имаат потреба од трајна нега и сместување во соодветна установа. Кај останатите 4 деца, едно има потреба од домашна нега или дневна нега во некој од центрите. Две деца имаат средно-тешка форма на нарушување и тие се погодни за сите облици на лекување, додека едно преостанато дете има благ облик на заболување кое практично не бара никакво лекување.^{2, 4, 9}

Фертилизацијата in vitro, современото лекување на стерилитетот со појава на повеќеплодна бременост, го зголемува ризикот од појава на церебрална парализа. Развојот на неонатологијата овозможува голем број од предвреме родените да ја надоместат изгубената тежина, но некои од нив остануваат со трајни оштетувања на мозокот. Со подобрувањето на постнаталните третмани, зголемувањето на преживување на прематурно родените, бројот на децата со церебрална парализа сè повеќе се зголемува. Денес се смета дека не постои тенденција за намалување на интензитетот на јавување на оваа состојба наспрема напредокот на превенцијата и лекувањето, особено Rh инкопатибилијата или значајното подобрување на опстетричката нега.^{1, 4, 5, 6}

Дијагнозата на церебралната парализа се базира речиси во целост врз анамнестичките податоци и добриот клинички преглед од невролог, педијатар, ортопед и физијатар. Од особено значење е раната дијагностика во првите 12-24 месеци бидејќи овозможува брз почеток на лекување кое дава значајно подобри изгледи за успех. При поставувањето на раната дијагноза, која не е едноставна и бара набљудување на детето при секојдневните животни активности во подолг временски период, особено се дава значење на социјалната соработка (внимание), сензориката (вид, слух, говор), моториката (спонтанa подвижност, тонус, рефлекс, постурални реакции) и евентуалното постоење на конвулзии. Другите испитувања најчесто се применуваат за исклучување на прогресивните невролошки заболувања и состојби, како и за локација на местото и утврдувањето на степенот на мозочната лезија.^{2, 3, 5, 9}

Заклучок

Ортопедијата со високостручниот кадар и рапидниот развој на медицинската технологија дава голем придонес во превенцијата, лекувањето и рехабилитацијата на заболениите од церебрална парализа. Навременото поставување на дијагнозата и раното конзервативно и оперативно лекување овозможуваат олеснување на развојот и оспособувањето на овие пациенти за понатамошен поквалитетен живот.

Литература

1. Graham HK. Classifying cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 2005; 25:127-128.
2. Józviak M. Cerebral palsy: progress in diagnosis and management. *Ortop Traumatol Rehabil* 2001 Dec 30; 3(4):445-449.
3. Karol LA. Surgical management of the lower extremity in ambulatory children with cerebral palsy. *J Am Acad Orthop Surg* 2004 May-Jun; 12(3):196-203.
4. Miller F. Cerebral palsy. 1st ed. New York: Springer; 2005.
5. Saraph V, Zwick EB, Zwick G, Steinwender C, Steinwender G, Linhart W. Multilevel surgery in spastic diplegia; evaluation by physical examination and gait analysis in 25 children. *J Pediatr Orthop* 2002 Mar-Apr; 22(2):150-157.
6. Schfaefe GB. Genetic considerations in cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol* 2008 Mar 15(1):21-26.
7. Terjesen T. Development of the hip joints in unoperated children with cerebral palsy: a radiographic study of 76 patients. *Acta Orthop* 2006 Feb; 77(1):125-131.
8. Turker RJ, Lee R. Adductor tenotomies in children with quadriplegic cerebral palsy: longer term follow-up. *J Pediatr Orthop* 2000; 20:370-374.
9. Wood E, Rosenbaum P. The gross motor function classification system for cerebral palsy: a study of reliability and stability over time. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:292-296.
10. Wu CT, Haung SC, Chang CH. Surgical treatment of subluxation and dislocation of the hips in cerebral palsy patients. *J Formos Med Assoc* 2001 Apr; 100(4):250.

АБДОМИНАЛНА ЗДЕБЕЛЕНОСТ КАКО НАЈЧЕСТА КОМПОНЕНТА НА МЕТАБОЛНИОТ СИНДРОМ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ХИПЕРТЕНЗИЈА ВО ТЕТОВСКИОТ РЕГИОН

ABDOMINAL OBESITY IS THE MOST COMMON COMPONENT OF METABOLIC SYNDROME IN HYPERTENSIVE PATIENTS IN TETOVA REGION

Атила Реџеџи¹

¹Медицински факултет, Државен универзитет во Тетово, Република Македонија

Кореспонденција: Атила Реџеџи (diag@t-home.mk)

Извадок

Цел: Европското здружение на кардиолози во своите клинички упатства за третман на артериска хипертензија ја нагласува важноста на идентификување на метаболичкиот синдром (MetS) кај хипертензивни пациенти како група со висок ризик за појавување на кардиоваскуларни болести и компликации. Целта на трудот беше да се одреди преваленцијата на метаболичкиот синдром и нејзините компоненти меѓу хипертензивните пациенти кои се јавуваат на преглед кај матичниот лекар. **Материјал и методи:** Вкупно 203 пациенти (72 мажи и 131 жени) со артериска хипертензија на возраст од >18 години, кои посетиле две ординации на матичен лекар во Тетово, беа испитани заради присуство на метаболичен синдром, врз основа на критериумите утврдени од страна на Националната програма за едукација за холестерол (Панел III Упатства). Примероците беа избрани последователно од страна на матичен лекар, по 5 пациенти на ден, 2 пати неделно. **Резултати:** Од 203-те хипертензивни пациенти, 63,06% ги исполнуваа критериумите за дијагноза на метаболичен синдром. Стапката беше значително повисока кај жените (70,99%) отколку кај мажите (48,6%) ($P < 0.05$). Вкупната преваленција за абдоминална обезност беше 69,4% (43% мажи и 83,9% жени), за хипертриглицеридемија 42,3% (38,8% мажи и 44,2% жени), за низок HDL 42,3% (43%

мажи и 41,9% жени), за хипергликемија 34,48% (26,35% мажи и 38,9% жени). Најчеста компонента кај пациентите со метаболичен синдром, за двата пола, беше абдоминална обезност (71,1% мажи и 96,7% жени) и хипертриглицеридемија (68,5% мажи и 61,29% жени). Како трет најчест фактор беше хипергликемија (52%) кај жени и низок ХДЛ (60%) кај мажи. Со исклучок на абдоминална обезност, сите овие фактори не се разликуваа значајно помеѓу двата пола. **Заклучок:** Преваленцијата на метаболичкиот синдром кај пациенти со артериска хипертензија, кои посетуваат ординација на матичен лекар, е висока. Абдоминалната обезност е најзастапен фактор. Диететски совети, промени во стилот на живеењето и поефикасен фармаколошки третман на оваа група пациенти, би било од корист во спречувањето на кардиоваскуларните болести.

Клучни зборови: хипертензија, метаболичен синдром, преваленција, матичен лекар

Abstract

Objective: The European Society of Cardiology clinical guidelines for management of hypertension emphasizes the importance of identifying patients with metabolic syndrome (MetS) as a group at high risk for development of cardiovascular disease and complications.

The aim of this study was to determine the prevalence of metabolic syndrome and its components among hypertensive patients attending a primary physician care office.

Material and methodes: A total of 203 patients (72 men and 131 women) with arterial hypertension, aged >18 years, who visited two offices of primary care physicians (GP) in Tetovo were examined for the presence of metabolic syndrome using the criteria of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment of Panel (ATPIII) guidelines. Samples were selected consecutively by the primary physicians, 5 patients per day, 2 times per week. **Results:** Among 203 hypertensive patients, 63.06% met the criteria for diagnosis of metabolic syndrome. Rate was significantly higher in females (70.99%) than in males (48.6%) ($P < 0.05$). The overall prevalence for visceral adiposity was 69.4% (43% males and 83.9% females), for hypertriglyceridemia 42.3% (38.8% males and 44.2% females), for HDL 42.3%, (43% males and 41.9% females) for hyperglycaemia 34.48% (26.35% males and 38.9% females). The most frequent components in patients with metabolic syndrome, for both sexes, were visceral adiposity (71.1% males and 96.7% females) and triglycerides (68.5% males and 61.29% females). The third most frequent factor was hyperglycemia (52%) in females and HDL (60%) in males. With the exception of visceral adiposity, all these factors did not change significantly between the two sexes.

Conclusions: The prevalence of metabolic syndrome is high among patients with arterial hypertension attending primary physician care office. Abdominal obesity is the most common factor. Dietary advice, life style change and a more efficient pharmacological treatment of these patients would be beneficial in preventing cardiovascular disease.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, prevalence, primary care

Вовед

Метаболичкиот синдром е комплексно нарушување кое се дефинира како комбинација од меѓусебно поврзани фактори кои на директен начин го зголемуваат ризикот од коронарна срцева болест (КСБ), други форми на атеросклеротични кардиоваскуларни болести (АКБ) и дијабетес тип 2 (ДМТ2).^{1,2,3,4} Како таков, има висока општествено-економска цена и се смета за епидемија со широк опсег во целиот свет.

Според National Cholesterol Education Program of Adult Treatment Panel (ATPIII) guidelines дијагнозата за метаболичен синдром се базира врз присуството на најмалку три од овие пет компоненти: хипертензија, инсулинска резистенција, зголемени триглицериди, намален HDL и висцерален обезитет.⁵

Новите проспективни студии потврдуваат дека метаболичкиот синдром - MetS, според порастот се придружува на кардиоваскуларните збиднувања за два пати, како и на порастот на општата смртност за 1,5 пати.⁶ Има студии кои ја покажуваат поврзаноста на MetS како показател за ризикот од ДМТ2. Врз основа на овие студии, потврдено е дека MetS за пет пати го зголемува ризикот од појава на ДМТ2.⁹ MetS не само што го покачува ризикот, туку е и предиктивен фактор за појавата на ДМТ2.^{4,7,8}

Беше анализирана прогностичката вредност на MetS и нејзините посебни компоненти кај хипертоничарите. Беше констатирано дуплирање на кардиоваскуларните збиднувања кај хипертоничарите со MetS.¹⁰ Исто така беше покажано дека MetS кај хипертоничарите ја покачува преваленцијата на дијастолната дисфункција на левата комора, хипертрофијата на левата комора, артеросклерозата на каротидните артерии, хипертензивната ретинопатија, како и ризикот од ренална хипертензивна болест.^{11,12,13} Европското здружение на кардиолозите во Клиничкото упатство за третманот на артериската хипертензија, ја потенцира важноста на откривањето на MetS кај хипертоничарите, како група со висок ризик од појава на кардиоваскуларни болести.¹⁴ Целта на овој труд беше да се одреди преваленцијата на метаболичкиот синдром кај група пациенти со хипертензија кои оделе редовно на преглед кај својот матичен лекар.

Материјал и методи

Вкупната бројка од 203 пациенти (72 машки и 131 женски) со артериска хипертензија на возраст од >18 год. кои посетувале две ординации на матичен лекар во Тетово, од 1-ви декември 2011 до 1-ви февруари 2012, беа прегледани заради присуство на MetS. Примероците беа селектирани од матичен лекар на консекутивен начин, по пет пациенти на ден, двапати неделно. Критериумите за инклузија беа мажи и жени на возраст над 18 години со претходна

дијагноза за артериска хипертензија. Бројките од ≥ 140 mmHg за систолен притисок и ≥ 90 mmHg за дијастолан притисок, според критериумите на JNC7 - Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, се сметаа за хипертензија.

Пациентите кои прифатија да учествуваат во оваа студија беа усмено информирани за целта на студијата. Сите пациенти беа интервјуирани од страна на лекарот и податоците беа внесени во прашалникот каде, покрај демографските податоци (возраст, пол, место на живеење, професија), имаше и податоци за можните хронични болести и за употребената терапија, стилот на живеење и навиките (употреба на тутун, алкохол, физичка активност).

Беа направени антропометриски мерења (тежина, должина и обем на струкот). Обемот на струкот беше мерен со еластичен метар во средната точка меѓу *crista iliacae* и долниот ребрен лак во хоризонтален план. Примероците крв за биохемиски анализи беа земени на гладно, наутро по 12 часа гладување. Холестеролот, триглицеридите, HDL и гликозата, беа обработени со автоматски анализер "SIEMENS" во лабораторијата на Клиничката болница во Тетово.

За толкување на резултатите за основа беа земени критериумите на Национална програма за едукација за холестерол, ревидирана (rNCEP: ATP III) од 2004 год, која го дефинира MetS како присуство на најмалку три од овие пет чинители:

- Висцерална обезност: промер на струкот ≥ 102 cm (мажи), ≥ 88 cm (жени);
- Хипертриглицеридемија: триглицериди $\geq 1,7$ mmol/L, или специфичен третман за оваа абнормална липидност;
- Намален HDL холестерол: $<1,03$ mmol/l (машки), $<1,29$ mmol/l (жени) или специфичен третман за оваа абнормална липидност;
- Хипертензија: крвен притисок $\geq 130/85$ mmHg, или медикаментозен третман за притисок;
- Гликоза на гладно: $\geq 5,6$ mmol/l или третман за дијабет.

Податоците беа обработени со статистичката програма Statistica, верзија 7.

Резултати

Примерокот за оваа студија беше составен од 203 пациенти со висок крвен притисок: 72

(35,3%) мажи и 131 (64,7%) жени. Просечната возраст на групата беше 54 години (од 27 до 79 години). Преваленцијата на пациентите со метаболичен синдром одредена според критериумот ATP-III, според полот е претставена во табела 1. Кај 63,06% од 203-та пациенти со висок крвен притисок, се препознаа критериумите за дијагностицирање на метаболичниот синдром. Стапката беше многу поголема кај жените (70,99%) во однос на мажите (48,6%) ($P < 0,05$), додека, пак, меѓу пациентите без метаболичен синдром побројни беа мажите (51,4%) во споредба со жените (29,01%).

Табела 1. Преваленција на метаболичкиот синдром кај хипертензивните пациенти според полот

Дијагноза според ATP III	Вкупно		Жени		Маж	
	Бр	%	Бр	%	Бр	%
Со метаболичен синдром	128	63,05	93	70,99	35	48,6
Без метаболичен синдром	75	36,95	38	29,01	37	51,4

Разликата меѓу мажите и жените е статистички значајна за $p < 0,05$

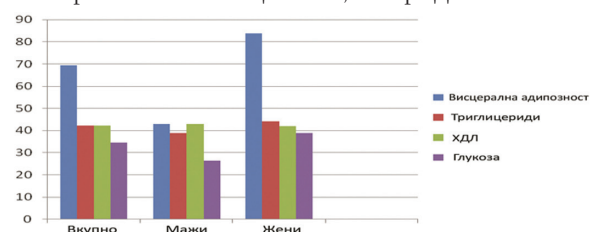
Фреквенцијата на ризик-факторите за MetS според полот, користејќи ги критериумите на ATP- III прикажани се во табелата 2 и графиконот 1. Општата преваленција за висцерална адипозност беше 69,4%. Евидентно повисока беше кај жените (83,9%) во споредба со мажите (43%). Општата преваленција за хипертриглицеридемија беше 42,3%, (44,2% кај жените и 38,8% кај мажите). Општата преваленција за намалениот HDL беше 42,3% (41,9% кај жените и 43% кај мажите) и општата преваленција за хипергликемија беше 34,48 (38,9% кај жените и 26,35% кај мажите). Најчеста компонента кај жените беше висцералната адипозност (83,9%), потоа хипертриглицеридемијата (44,2%), низок HDL (41,9%), и хипергликемијата (38,9%), додека кај мажите најчеста компонента беше намалениот HDL и висцералната адипозност по 43%, потоа хипертриглицеридемија (38,8%) и хипергликемијата (26,3%).

Табела 2. Фреквенција на компонентите на метаболичкиот синдром кај сите хипертензивни пациенти, според полот

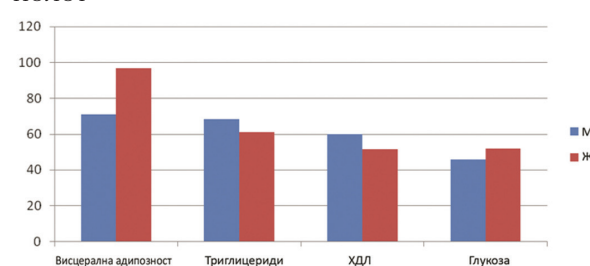
Варијабли	Вкупно n=203		Жени n=131		Мажи n=72		
	Бр	%	Бр	%	Бр	%	
Висцерална адипозност	141	69,4	110	83,9	31	43	<0,001
Триглицериди	86	42,3	58	44,2	28	38,8	0,55
HDL	86	42,3	55	41,9	31	43	0,88
Глукоза	70	34,48	51	38,9	19	26,3	0,089

Разликата меѓу мажите и жените е статистички значајна за $p < 0,05$

Графикон 1. Компонентите на метаболичкиот синдром кај сите хипертензивни пациенти, според полот



Графикон 2. Компонентите на метаболичен синдром кај хипертензивни пациенти со метаболичен синдром, според полот



Табелата 3 и графиконот 2 ја покажуваат фреквенцијата на секој од 4-те АТР-III критериуми, кај пациентите со MetS според полот, кога е исклучена хипертензијата што беше критериум за опфатеност на примероците. Најчести компоненти на двата пола беа висцералната адипозност (обемот на струкот) и хипертриглицеридемија (89,8%). Како трет почест фактор кај жените беше хипергликемијата (52%), додека кај мажите намалениот HDL (60%). Тестовите покажаа дека сите овие критериуми, со исклучок на циркумференцијата на струкот, не се разликуваа значајно помеѓу двата пола.

Дискусија

MetS предизвика голем интерес последниве години, не само заради фактот дека, без сомнение, претставува висок ризик за појава на коронарната болест на срцето, за другите форми на кардиоваскуларните атеросклеротични болести и дијабетот тип 2,^{32,33,34,42} туку и јасното влијание на социоекономските фактори и стилот на живеење, како на пр. физичката активност и начинот на исхрана.^{15,16}

Табела 3. Фреквенцијата на посебните компоненти кај пациентите со метаболичен синдром, според полот

Варијабли	Вкупно		Жени		Мажи	
	Бр	%	Бр	%	Бр	%
Висцерална адипозност	115	89,8	90	96,7	25	71,1
Триглицериди	81	63,28	57	61,29	24	68,5
ХДЛ	69	53,9	48	51,6	21	60
Глукоза	65	50,78	49	52	16	45,7

Резултатите од оваа студија спроведена кај 203 хипертоничари на возраст над 20 години, кои редовно го посетуваат матичниот лекар во две ординации на примарна медицина во Тетово, покажуваат дека 63% од хипертоничарите имаат MetS. Оваа бројка, која е поголема од преваленцијата на MetS кај општата популација во регионот и во Европа, покажува коегзистенција на хипертонијата со други фактори на ризикот кај MetS.^{17,18,19} Оваа бројка е приближна со податоците за Германија (61%), додека поголема отколку во Шпанија (22%) и Италија (21%).²⁰

Преваленцијата на MetS, исто така зависи и од средната вредност на возраста на избраната популација; колку што е постара популацијата преваленцијата е поголема.⁶ Во нашата студија тоа беше возраста од 54 години. Овие вредности зависат и од местото на прибирање на примероците. Преваленцијата на MetS кај пациентите регрутирани од ординациите на примарната медицина е пониска од оние резултати добиени од специјализираните клиники.²¹ Во нашиот труд поголемата преваленција на MetS кај хипертоничарите беше констатирана кај жените, и тоа со статистичко значење кај сите возрасни групи.

Студиите покажале дека висцералната адипозност е најчеста компонента на MetS и има големо влијание врз артериската хипертензија.^{22,23,24} И во нашиот труд висцералната адипозност беше најраспространета од поединечните компоненти на MetS. Оваа е во корелација за двата пола, но кај жените е присутна со доста поголем процент (83,9% кај сите хипертоничари и 93,7% кај хипертоничарите со MetS). Ова може да се објасни со социјалните карактеристики и навиките на живеење на оваа категорија на нашата популација, во смисла на пасивен живот и мала физичка активност.

Заклучоци

Преваленцијата на MetS е висока кај хипертензивните пациенти кои го посетуваат матичниот лекар. Од поединечните компоненти на MetS, висцералната адипозност е најчеста кај двата пола. Детекцијата на оваа категорија на хипертоничари од страна на матичниот лекар, употребувајќи ги критериумите на Национална програма за едукација за холестерол (rNCEP: ATP III), е многу едноставна. Советите за диета и промена на навиките на живеење, напоредно со фар-

маколошкото третирање, ќе придонесе во превенцијата на кардиоваскуларните болести кај оваа категорија пациенти.

Литература

1. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
2. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164:1066-1076.
3. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52:1210-1214.
4. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, Ford I, Forouhi NG, Freeman DJ, Jukema JW, Lennon L, Macfarlane PW, Murphy MB, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Whincup PH, Shepherd J, Wannamethee SG. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008; 371:1927-1935.
5. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
6. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1113-1132.
7. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-1428.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F, American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev* 2005; 13:322-327.
9. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008; 31:1898-1904.
10. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1817-1822.
11. Grattagliano I, Vendemiale G, Boscia F, Micelli-Ferrari T, Cardia L, Altomare E. Oxidative retinal products and ocular damages in diabetic patients. *Free Radic Biol Med* 1998; 25:369-372.
12. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16:120-26.
13. Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al. Scientific Council of the European Society of Hypertension. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens* 2008; 26:1891-1900.

14. European Society of Hypertension–European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of hypertension* 2003; 21:1011–53.
15. Roberts CK, Barnard RJ. Effects of exercise and diet on chronic disease. *J Appl Physiol* 2005; 98: 3–30.
16. Stone N, Saxon D. Approach to treatment of the patient with metabolic syndrome. *Lifestyle therapy. Am J Cardiol* 2005; 22: 15E–21E.
17. Matei C, Pop I, Jurcut R et al. Romanian multicentric study of the prevalence of metabolic syndrome - ROMES. *Hellenic J Cardiol* 2008; 49: 303–309.
18. Athyros VG, Ganotakis ES, Bathianaki M, et al. MetSGreece Collaborative Group. Awareness, treatment and control of the metabolic syndrome and its components: a multicentre Greek study. *Hellenic J Cardiol* 2005; 46: 380–386.
19. Czernichow S et al. Metabolic syndrome in relation to structure 17. and function of large arteries: a predominant effect of blood pressure. A report from the SU.VI.MAX vascular study. *American journal of hypertension* 2005; 18(9 Pt 1):1154–60.
20. Wille E, Scholze J, Alegria E, Ferri C, Langham S, Stevens W et al. Modelling the costs of care of hypertension in patients with metabolic syndrome and its consequences, in Germany, Spain and Italy. *Eur J Health Econ* 2011; 12(3):205–18.
21. Navarro J, Redón J, Cea-Calvo L et al. Metabolic syndrome, organ damage and cardiovascular disease in hypertension. The ERIC-HTA study. *Blood Press* 2007; 16: 20–27.
22. Bulhões K, Araújo L. Metabolic syndrome in hypertensive patients: correlation between anthropometric data and laboratory findings. *Diabetes Care* 2007; 30(6):1624–6.
23. Walter Zidek, Lisa Naditch-Brülé, Stefano Perlini, Csaba Farsang and Sverre E Kjeldsen. Blood pressure control and components of the metabolic syndrome: the GOOD survey. *Cardiovascular Diabetology* 2009; 8:51
24. N Yasein, M Ahmad, F.Matrook, L.Nasir and E.S. Froelicher. Metabolic syndrome in patients with hypertension attending a family practice clinic in Jordan. *East Mediterr Health J* 2010; 16(4):375–80

УЛОГАТА НА АНАМНЕСТИЧКИТЕ ПОДАТОЦИ ВО ДИЈАГНОЗА НА МЕНИСКАЛНИТЕ ЛЕЗИИ

ROLE OF THE ANAMNESIS IN DIAGNOSIS OF MENISCAL LESIONS

Анастасика Попоска¹, Роза Цолева-Толевска¹, Даниела Георгиева¹

¹Универзитетска клиника за ортопедски болести – Скопје

Кореспонденција: Роза Цолева-Толевска (dzoleva@yahoo.com)

Извадок

Целта на овој труд е да се утврди кои анамнестички податоци се релевантни во поставување на дијагноза за менискална лезија. Материјал и методи: Беа обработени 170 пациенти со приемна клиничка дијагноза за менискална лезија. Беа анализирани следните анамнестички податоци: возраст, пол, време на случување на повредата, механизам на повредување, локализација на болката, присуство на оток во коленото, ограничена подвижност. Резултати: Од вкупниот број пациенти, 113 беа мажи и 57 жени, односот мажи:жени изнесуваше 3:1. Средната возраст кај мажите беше 31,6 години, а кај жените 36,2 години. Статистичка сигнификантност (за $p=0,0000$) беше присутна кај механизмот на повредување, локализацијата на болката, отокот и ограничената подвижност. Заклучок: Анамнестичките податоци се релевантни за поставување на дијагноза за менискална лезија. Механизмот на повреда, локализацијата на болката, ограничената подвижност како и присуството на оток во коленото се важни податоци, кои доколку се присутни кај пациентот, во голема мера даваат потврда дека се работи за менискална лезија.

Abstract

The aim of this study was to evaluate which data are relevant in establishing diagnosis of meniscal lesions. Material and methods: We analyzed 170 patients with clinical diagnosis of meniscal lesion. The following anamnestic data were analyzed: sex, age, time of incidence of the lesion. Results: Out of all patients 113 were males and 57 were females. The ratio male to female was 3:1. Average age of the males was 31.6 years and of the females 36.2 years. Statistical significance (for $p=0.0000$) was found for mechanism of injury, localization of the pain, and limited mobility. Conclusion: Anamnestic data are relevant in establishing correct diagnosis of meniscal lesion.

Вовед

Повредите на коленото се често застапени кај човекот, особено кај најактивната и работоспособна популација. Најчесто се повредуваат мекоткивните структури на коленото, и тоа: менискусите, лигаментите, зглобната 'рскавица, тетивите на околната мускулатура. Притоа, повредите на менискусите се најбројни, заземајќи го првото место во однос на сите други повреди кај човекот.

Повредите на менискусите може да бидат единечни или комбинирани. Тоа пред сè зависи од јачината на повредата, механизмот на повредувањето, но и од возраста на пациентот. Дијагностицирањето на менискалните лезии е од особен интерес за ортопедите, бидејќи нивното ефикасно лекување води кон успешно враќање на пациентот на првобитните активности.

Менискусите се полумесечести, клинесто обликувани, фиброкартилагинозни структури кои ја компензираат асиметријата меѓу феморалните кондили и тибијалното плато. Нивни основни функции се: оптоварувачко-носечка функција, зголемување на конгруентноста на зглобните површини, одржување на стабилноста на колената, лубрикација на зглобот и заштита на зглобната 'рскавица.^{1,2}

Дијагнозата на менискалните лезии започнува со добро земена анамнеза, продолжува со клинички преглед кој опфаќа бројни клинички знаци и тестови патогномонични за менискусите, потоа следуваат дополнителните помошни дијагностички методи какви што се: нативна радиографија, ултрасонографија и магнетна резонанца и на крај како дијагностичка, но истовремено и оперативна процедура се прави артроскопија на коленото.^{3, 4, 5, 6}

Целта на овој труд беше да се утврди кои анамнестички податоци се релевантни во поставување на дијагноза за менискална лезија.

Материјал и методи

Беа обработени 170 пациенти со приемна клиничка дијагноза за менискална лезија. Пациентите беа дијагностицирани и лекувани на Клиниката за ортопедски

болести за што постои соодветна медицинска документација. Беа користени методот на клиничко испитување и методот на статистичка обработка на податоците.

Методот на клиничко испитување се состои од анамнеза и клинички преглед за да се постави клиничка дијагноза за менискална лезија. Со добро земена анамнеза се настојува а се добијат податоци кои ќе бидат релевантни за конечно поставување на дијагнозата за менискална лезија. За таа цел ние ги користевме следните анамнестички податоци: возраст, пол, време на случување на повредата, механизам на повредување, локализација на болката, присуство на оток во коленото и ограничена подвижност. Методот на клинички преглед опфаќаше голем број клинички знаци и тестови кои се важни за поставување точна дијагноза за менискална лезија, но не се од интерес на овој труд.

Собраните податоци беа обработени со помош на соодветни статистички методи при што за CI (confidence interval) точност е земено $p < 0.05$

Резултати

Од вкупниот број пациенти, 113 беа мажи и 57 жени, односот мажи:жени изнесуваше 3:1. Средната возраст кај мажите беше 31,6 години, а кај жените 36,2 години. Беа анализирана дистрибуцијата на пациентите според времето на повредување до приемот во болница (табела 1), при што беше констатирана статистичка несигнификантност ($p < 0.05$).

Табела 1. Дистрибуција на пациентите според времето на повредување

Време на повредување	Менискална лезија	
	број	%
до 2 недели	27	15,8
до 2 месеци	57	33,3
до 2 години	54	31,6
> 2 години	33	19,3

Анализата на пациентите според механизмот на повредување покажа статистичка сигнификантност ($p = 0,0000$), за менискална лезија при флексија на колено со внатрешна или надворешна ротација на потколеницата (табела 2).

Табела 2. Дистрибуција на пациентите според механизмот на повредување

Механизам на повредување	Менискална лезија	
	број	%
Флексија со внатрешна ротација	109	63,8
Флексија со надворешна ротација	31	18,1
Нејасен	31	18,1
Без повреда	0	

Дистрибуцијата на пациентите според локализацијата на болката укажа на статистичка сигнификантност ($p=0,0000$) за болка лоцирана во предно-внатрешниот или предно- надворешниот дел од коленото (табела 3).

Табела 3. Дистрибуција на пациентите според локализација на болката

Локализација на болката	Менискална лезија	
	број	%
Предно-внатрешна	102	59,6
Предна		
Предно-надворешна	23	13,5
Задна		
Задно-внатрешна	33	19,3
Задно-надворешна	13	7,6
Нејасна	0	

Статистичка сигнификантност ($p=0,0000$) постоеше и кај пациентите кои имаа ограничена подвижност во коленото (табела 4).

Табела 4. Дистрибуција на пациентите според ограничената подвижност на коленото

Ограничено движење	Менискална лезија	
	број	%
Постојано	162	94,7
Повремено	9	5,3

Исто така, и присуството на оток во коленото покажа статистичка сигнификантност ($p=0,0000$) (табела 5).

Табела 5. Дистрибуција на пациентите според присуството на оток во коленото

Оток	Менискална лезија	
	број	%
Да	157	91,8
Не	14	8,2

Дискусија

Повредите на коленото отсекогаш биле предизвик за ортопедите за поставување точна дијагноза. Но, таа секогаш не се поставува лесно, особено не точната дијагноза. Една од причините за потешкотиите во дијагностицирање на повредите на коленото е што различни структури во коленото може да имаат идентични или слични симптоми и наоди.⁷

Преку добро земена анамнеза се добиваат корисни информации за поставување на дијагноза. Исто толку важен е клиничкиот преглед кој опфаќа повеќе клинички знаци и тестови. Нивната вредност зависи, пред сè, од интерпретацијата на различните испитувачи.^{8, 9, 10}

Користењето на дополнителните дијагностички процедури ги збогатува информациите кои се потребни во процесот на поставување на прецизна дијагноза за повреда на коленото. Во последната деценија приматот го има магнетната резонанца која е дијагностички метод што дава добра визуелизација на мекоткивните структури, пред сè на менискусите, лигаментите и зглобната 'рскавица.^{11, 12}

Сепак артроскопијата е златен стандард во дијагностицирање и лекување на повредите на коленото. Таа е дијагностичко-оперативен метод кој дава директен визуелен увид на структурите на коленото, обезбедувајќи прецизна дијагностика и истовремено лекување на минимално инвазивен начин.^{13, 14}

Заклучок

Анамнестичките податоци се релевантни за поставување на дијагноза за менискална лезија. Механизмот на повреда, локализацијата на болката, ограничената подвижност како и присуството на оток во коленото се важни податоци, кои доколку се присутни кај пациентот, во голема мера даваат потврда дека се работи за менискална лезија.

Литература

1. Chivers D. M, et al. Anatomy and physical examination of the knee menisci: a narrative review of orthopaedic literature. *J Can Chiropr Assoc.* 2009; 53(4): 319-333.
2. Evans Philip. The knee joint: A clinical guide. Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne and New York, 1986.
3. Aydingoz U et al. MR imaging of meniscal bucket-handle tears: a review of signs and their relation to arthroscopic classification. *Eur Radiol.* 2003; 13(3):618-25
4. Boks SS et al. Follow-up of posttraumatic ligamentous and meniscal knee lesions detected at MR imaging: systematic review. *Radiology.* 2006;238(3):863-71.
5. Edwin H.G. Oei et al. MR Imaging of the menisci and cruciate ligaments: A systematic review. *Radiology,* 2003; 226:837-48.
6. Jung JY et al. Diagnosis of internal derangement of the knee at 3.0-T MR imaging: 3D isotropic intermediate-weighted versus 2D sequences. *Radiology* 2009;253(3):780-7. .
7. Malanga GA, Andrus S, Nadler SF, McLean J. Physical examination of the knee: a review of the original test description and scientific validity of common orthopaedic tests. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84(4):592-603.
8. Hing W, White S, Reid D, Marshall R. Validity of McMurray test and modified versions of the test: A systematic literature review. *J Man Manip Ther* 2009; 17(1):22-35.
9. Jain DK, Amaravati R, Sharma G. Evaluation of the clinical signs of anterior cruciate ligament and meniscal injuries. *Indian J Orthop* 2009 Oct; 43(4):375-8.
10. Wagemakers HP et al. Outcome of knee injuries in general practise: 1-year follow-up. *Br J Gen Pract* 2010; 60(571):56-63.
11. Kocabey Y et al. The value of clinical examination versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of meniscal tears and anterior cruciate ligament rupture. *Arthroscopy* 2004; 20(7):696-700.
12. Munshi M et al. The efficacy of magnetic resonance imaging in acute knee injuries. *Clin J Sport Med* 2000;10(1):34-9.
13. Eikelaar H. Arthroscopy of the knee. Royal United Printers Hoitsema B. V.-The Netherlands, 1975.
14. Koenig JH et al. Meniscal root tears: diagnosis and treatment. *Arthroscopy* 2009;25(9):1025-32.

HEALTH STATUS ASSESSMENT OF PETROL STATION WORKERS IN BULGARIA

ПРОЦЕНКА НА ЗДРАВСТВЕНАТА СОСТОЈБА НА РАБОТНИЦИ НА БЕНЗИНСКИ СТАНИЦИ ВО БУГАРИЈА

Lyubomirova K¹, Evstatieva S¹, Prodanova Y¹, Vodenicharov Tz¹

1Faculty of Public Health, Department "Occupational Health" Medical University Sofia, Bulgaria

Corresponding author: Karolina Lyubomirova (carol_lub@dir.bg)

Abstract

There is a lack of information about the health of workers in different economic branches in Bulgaria. The national statistics consists of occupational morbidity data and work accidents only. Researches on socially important diseases ignore the influence of risk factors at work on morbidity. The health status of 2325 employees at petrol stations in Bulgaria was assessed by the results of the periodic check-up examinations and the temporary disability reports. High prevalence of eye disorders (37%), circulatory diseases (13%), musculoskeletal (13 %) and neural diseases (6.8%) was registered. The temporary disability records showed a high prevalence of cases with long absence of work due to lung diseases, musculoskeletal diseases and traumas. Though 94.5% of workers were under 45 years old, the high prevalence of diseases as well as the high percentage of employees temporarily disable to work, determined the high health risk for the workers at petrol stations in Bulgaria to develop occupational and socially important diseases in the near future.

Key words: petrol stations, risk factors, morbidity

Извадок:

Постои недостаток на информации за здравјето на работниците во различни економски области во Бугарија. Националната статистика се состои единствено од податоци за професионалниот морбидитет и повредите на работното место. Истражувањата за социјално важни заболувања го игнорираат влијанието на факторите на ризик на работа на морбидитетот. Здравствената состојба на 2325 вработени на бензински станици во Бугарија беше проценета преку резултатите на периодичните контролни прегледи и извештаите за привремена неспособност. Висока преваленца на пореметувања на видот (37%), циркулаторни заболувања (13%), мускулно-скелетни (13 %) и невролошки заболувања (6,8%) беше регистрирана. Извештаите за привремена неспособност покажаа висока преваленца на случаи со долга одсутност од работа како резултат на белодробни заболувања, мускулно-скелетни болести и повреди. Иако 94,5% од работниците беа помлади од 45 години, високата преваленца на заболувањата, како и високиот процент на вработени привремено неспособни за работа, го определи високиот здравствен ризик за работниците на бензинските станици во Бугарија да развијат професионални и социјално важни заболувања во блиска иднина.

Клучни зборови: бензински станици, фактори на ризик, морбидитет

Introduction

During the last 15 years the legislation and the health and safety activities in Bulgaria have been changed. As a result the employers were assigned to be the main responsible for the health of their employees. The main duties and rights of all participants in delivering occupational health were pointed out. One of the main health and safety structures are the occupational health services (OHS), consisting of medical experts, engineers and other specialists. However, due to lack of unified risk assessment procedure and control, often the activities were performed partially and formally. Thus, they haven't contributed to improvement of the working conditions and to prevention of worker's health.

As a result of these preconditions, along with other social aspects, the statistics shows that the population of Bulgaria is among the most affected by occupational and other community important diseases such as blood and circulatory problems, endocrine diseases and cancer. Different programs have been developed and performed over the last years, aiming to decrease the influence of the well-known risk factors such as smoking, low physical activity, unhealthy food. However, there are no large-scale programs that handle the risk reduction of workplace factors. There is also a significant lack of information about the health status of the workers. The available statistics is concerned only with prevalence of occupational diseases and number of work accidents. The data about the health status of workers from different economic branches

and the influence of workplace factors on the common and occupational morbidity, however, are unknown. To fulfill the gap of information, a study for monitoring the health status of a big cohort of petrol station workers was performed. The group was selected because of the specific characteristics of the workplace risk factors.

The aim of the study was to examine the health status of a cohort of petrol station workers, or more specifically: to identify the risk factors at the workplace; to analyze the health status of the workers through the results of the periodic check-up exams and the data from the temporary disability reports; to design and realize a risk reduction program.

Materials and methods

The health status of 2325 workers at petrol stations in Bulgaria was assessed in the period 2009-2010. The results of the periodic check-up examinations, performed by different medical specialists according to the specific risk factors, were analyzed. The employees underwent periodical check-up examinations in 2009 and 2010. According to the legislative requirements they underwent different medical check-ups determined by the risk factors at their workplace. The medical experts who have participated in the check-up exams at the petrol stations were internal medicine experts, ophthalmologists and neurologists. Laboratory tests included: blood test, urine test, and electrocardiography. The temporary disability data were collected from the official medical documents of the employees.

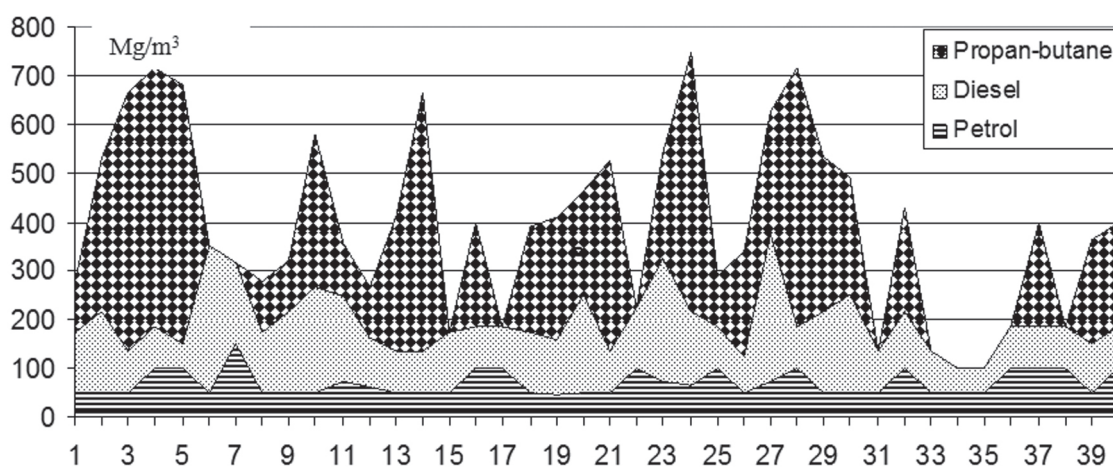


Fig.1. Measured concentrations of benzene, diesel and propane-butane in 40 petrol stations in Bulgaria in 2009 (* TLV for petrol (gasoline)-300 mg/m³, TLV for diesel-1600 mg/m³, TLV for propane-butane-1800 mg/m³)

Results

I. Risk factors at the workplace. Exposure assessment.

During the risk assessment procedure at the petrol stations in Bulgaria the following leading health risk factors were identified: neuro-psychological pressure and communication with clients; outdoor activities and dynamic microclimate, work at risk from explosion, exposure to petrol (benzene), diesel and propane-butane.

The analysis of the measurements of the toxic substances at the workplace is presented in Fig.1. The results showed that concentrations of chemical substances, to which the employees were exposed, were below the limit values in all points of measurements. Such values were obtained because the workplaces were in the open space. The main risk factors at the workplace, which influenced the health of the employees were: neuro-psychological pressure and communication with clients, and dynamic microclimate, which depended on the atmospheric changes.

II. Health status of the employees

The examined cohort consisted of 2325 employees: 982 (42%) men and 1343 women (58%). The age and sex distribution of the employees are presented in Table 1.

Table 1. Characteristics of the examined employees

Index	N	%
1.Number of employees	2325	100,0
2.Sex		
Men	982	42.2
Women	1343	57.8
3.Age groups		
Up to 25 years old	445	19.1
25 - 35 years old	1095	47.1
35 - 45 years old	657	28.3
45 - 55 год.	100	4.3
above 55 years old	28	1.2

The age distribution showed that 94.5% (2197 employees) were less than 45 years old, which according to the WHO classification belonged to the group of "young employees". Consequently, it is assumed that they were

in a good health status. Of 2325, 1835 (78.9%) employees have passed the periodical check-up examinations, which supported the reliability of the data. The results of the medical check-up examinations are presented in Table 2.

Table 2. Employees with registered adverse health effects by medical experts

Employees who underwent check-up exam		Internal check-up	Neurologist	Ophthalmologist
Diagnosed as ill	Number	363	178	407
	%	19.78	11.12	23.19

The analyses of the results showed that 758 employees out of 1835 who underwent a periodical check-up exam, had had a health problem. A total of 41.3% of the employees were diagnosed as ill. The point prevalence of the diseases was 64.14 per 100 employees who underwent the medical examination. The laboratory tests showed that 227 employees (13.16%) had abnormal blood test results; 116 (7.92%) had abnormal urine test result and 60 (3.44%) had abnormal electrocardiography test result. The abnormal test results were mainly due to changes in the peripheral blood count (70 employees), elevated cholesterol concentration (115 employees) or high glucose blood concentration (63 cases).

A total of 181 (9.9%) employees were referred to additional tests and clinical examinations. The structure of the diseases (in %), registered during the check-up examinations is presented in Figure 2.

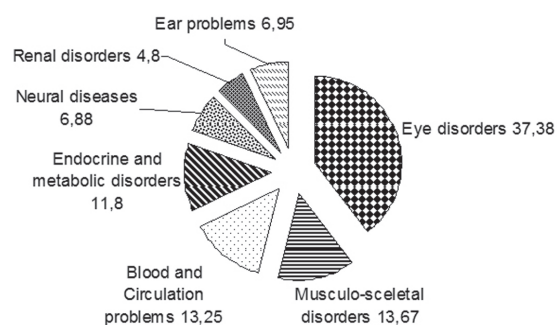


Fig.2. Types of diseases diagnosed during the periodic check-up examinations among petrol station workers in Bulgaria

It should be underlined that a few groups of diseases presented 95.76% of all diseases registered during the examinations. They were:

1. Eye disorders: refraction and vision problems, conjunctivitis;
2. Musculoskeletal disorders: low back pain, intervertebral discs' profusion;
3. Blood and circulation problems: hypertension, ischemic heart disease, varicoses;
4. Endocrine and metabolic disorders: obesity, hyperthyroidism, diabetes mellitus (II type), lipid metabolism disorders;
5. Neural system problems: headache, migraine, paralytic syndromes, autonomic neuro-systems disorders.

The analysis of the temporary disability data showed that 721 of the employees suffered from a disease and were not able to work for 31485 days in 2010. The temporary disability was due to common diseases (1342 medical reports = 20923 days) and to other reasons (363 medical reports = 10562 days). The prevalence of the temporary disability for 2010 was 31%, which means that one of three employees was not able to work for a period of time. The duration of the temporary disability determined the index of the weight of the disability of 1354.2 per 100 employees, which was a high value, classifying the disability as a long-lasting.

The mean duration of the cases /absence of work/ was 24.3 days, which was much higher than the mean value for the common population-10.8 days.

The mean duration per one employer was 43.7 days, which was a very high value. The main diseases that caused temporary disability included: lung diseases (31.4%), renal diseases (7.6%), traumas (7.6%), musculoskeletal diseases (6.2%), stomach diseases (5.0%), and neural diseases (3.1%). There were no occupational diseases registered among the employees for 2010. One occupational accident was registered and it accounted for 0.004% of the employees.

Discussion and conclusions

Labour force's health is one of the priorities of the health strategies in Bulgaria and worldwide^{1, 2, 6}. The early diagnostics of adverse health effects among employees and the identification of health risk factors

are preconditions for protection and strengthening of health^{3, 7, 8}.

The review of the national statistical databases showed that main reasons for hospitalization and death in Bulgaria were cancer, circulation diseases and lung diseases^{4, 5}. According to the National Center of Health Information 110165 people in Bulgaria have died in 2010 due to different diseases, which was 1462.2 per 100 000 inhabitants: 67.5% of them (74392 people) died from circulatory problems, 15.5% - from cancer, 3.7% - from lung diseases and 1.6% - from endocrine and metabolic diseases. The abovementioned groups of diseases caused disability among 177 000 people for 2001, 241000 for 2004 and 182000 for the next years.

It is of great concern that 60% of those disable people were in the age group 20-60 years old, i.e. they should be able to work.

The study for the assessment of the health status of the workers in petrol stations in Bulgaria identified the main risk factors at the workplaces. The risk factors of the workplace at petrol stations were neuro-psychological pressure and communication with clients, and dynamic microclimate. The analysis of the results revealed the highest prevalence of eye disorders (37.5% of the workers who underwent the exam). The diseases of the musculoskeletal system and blood-circulation system formed the two other major groups of morbidity. The point prevalence index was 64.14 per 100 workers. Though the employees were relatively young, 41.3% were registered to have adverse health effects. Sixty-seven new cases of diseases were diagnosed and referred to adequate treatment.

The conclusions of the periodic check-up exams were that the health status of the workers at petrol stations was unsatisfactory because of the high percentage of workers with diagnosed diseases, most of which were serious and chronic.

The analysis of the temporary disability data showed that the number of cases with diseases was not high but the number of days (sick-leave days) was large. It meant that the employees were ill rarely but for longer periods of time. The percentage of the employees who were not able to work for the whole year during the investigation was 3.6%.

Analysis of the structure of the diseases that caused temporary disability showed that the characteristics of the diseases were hardly related with the identified risk factors at the workplace. That is why a health promotion

program concerning health protection should be developed and implemented into practice, alongside the risk reduction measures at the workplace.

The high prevalence of diseases as well as the high percentage of employees temporarily disable to work, determined the high health risk for the workers at petrol stations in Bulgaria to develop occupational and socially important diseases in the near future. It is of great moral, social and economic importance for the whole society, and special attention should be paid to the improvement of the working conditions by the occupational health experts as well as by the Ministry of Health and Ministry of Labour. Such programs should be aimed at achieving optimal workplace and health life-style, which will guarantee health and safety of the employees and consequently, improvement of the main public health determinants.

References:

1. Kochubovski M., Kolevska L., Kendrovski V., Stikova E. Air pollution in Skopje with suspended particulate matters-heavy metals and review of their time and space distribution in relation to the health of the exposed population, 5th International Symposium and Exhibition on Environmental Contamination in Central and Eastern Europe, Prague; 2000: 84-92.
2. Kochubovski M, Kendrovski V. Influence of asbestos from Kosovo factory as transboundary air outdoor pollution in the Republic of Macedonia, 3rd International Conference of Balkan Environmental Association (B.E.N.A), Bucharest; 2000: 24.
3. Kosevska E., J. Karadjinska-Bislimovska, Spasovski M, Tozija F, Kochubovski M, Kendrovski V, Cicevalieva S, Dimitrievska V. Health promotion activities in the Republic of Macedonia. A Handbook for teachers, researchers, health professionals and decision makers "Health promotion and disease prevention", Publisher: Hans Jacobs Publishing Company. ISBN 978-3-89918-169-2; Lage; 2007: 176-187.
4. Lyubomirova K., Petkov D. Health risk management and prevention (occupational health medicine example). Health management, 2008, vol.8, 1, 20-23.
5. National center of health information. Disability in Bulgaria 2001-2009. Sofia, 2010. Available at: www.nchi.government.bg/.../bjuletin_inv.pdf
6. Petkov V. Health aims. Health management, 2002, vol. II (3), 60-62.
7. Savova Z. Organization principles of human resources management for a better health care, health politics and management. Simelpress, Sofia, 2011, vol. 11 (3), 26-32.
8. Shipkovenska E., Lyubomirova K. Preventive Health Care and Disease Prevention. In: A Handbook for teachers, researchers, health professionals and decision makers „Health promotion and disease prevention“, Publisher: Hans Jacobs Publishing Company. ISBN 978-3-89918-169-2; Lage; 2007: 354-362.

SYSTEMATIC APPROACH TO HEALTH AND SAFETY AT WORK - THE NATIONAL REGISTER OF OCCUPATIONAL MORBIDITY IN BULGARIA

СИСТЕМАТСКИ ПРИСТАП ЗА ЗДРАВЈЕ И БЕЗБЕДНОСТ НА РАБОТНО МЕСТО - НАЦИОНАЛЕН РЕГИСТАР ЗА ПРОФЕСИОНАЛНИ БОЛЕСТИ ВО БУГАРИЈА

Nevena K. Tzacheva¹, Karolina D. Lyubomirova¹, Milena Y. Stoycheva¹

¹Faculty of Public Health, Medical University – Sofia, Bulgaria

Corresponding author: Karolina Lyubomirova (carol_lub@dir.bg)

Abstract

In recent years national register of occupational morbidity in Bulgaria uses systematic approach to study workplace health and safety. The register contains current and comprehensive information on occupational diseases since 1975 for the whole country. Since 2001 it has been based on the statistical system, including common methodology and nomenclatures, harmonized with the requirements of EUROSTAT. The objective of this study was to investigate the health status of people with professional diseases for assessing the occupational features as well as the methods of analysis and examination of performance for the period 2005 - 2007 and in comparison with longer stages of observation. The information with subsequent analysis and forecast of registered and recognized occupational diseases as well as the health occupational assessment of the expertise of working capacity is aimed to prevent occupational diseases, accidents and other health problems associated with high risk workplace. However, the Register is a modern training facility for undergraduate and graduate students on issues of health and safety information. The reports and academic expert assessments support the organization, communication and management of occupational medicine in Bulgaria. The National Register of Occupational Diseases (NROD) is one of the Europe measurable

national systems approaches to study the health and safety at work in Bulgaria. The comprehensive documentary study which allows NROD points to the necessity of data consolidation for all health problems in workers, working conditions and occupational hazards by conducting comprehensive, collaborative clinical and epidemiological parallel studies on the health status of workers.

Key words: workplace, risk factors, occupational diseases, statistics.

Извадок

Во последните години националниот регистар на професионални болести на Бугарија користи систематски пристап за испитување на здравјето на работното место и безбедноста. Регистарот содржи тековни и сеопфатни информации за професионалните болести од 1975 година за целата земја. Од 2001 година се базирал на статистичкиот систем, вклучувајќи општа методологија и номенклатури, хармонизирани со барањата на EUROSTAT. Целта на оваа студија беше да се истражи здравствениот статус на луѓето со професионални болести за проценка на професионалните особености, како и методите за анализа и истражувањето на перформансата за периодот 2005 – 2007 година и во споредба со подолги фази на следење. Информацијата со субсеквентни

анализи и предвидување на регистрираните и препознаени професионални болести, како и здравствено-професионалната проценка на експертизата за работна способност има за цел да ги превенира професионалните болести, несреќите и другите здравствени проблеми поврзани со високо ризично работно место. Сепак, Регистерот е модерен инструмент за обука на додипломски и постдипломски студенти за нештата за здравствени и безбедносни информации. Извештаите и академските експертски проценки ја подржуваат организацијата, комуникацијата и управувањето со медицината на труд во Бугарија. Националниот Регистар за професионални болести (NROD) е еден од европските национални системи кои се мерливи за истражување на здравјето и безбедноста на работа во Бугарија. Сеопфатната документирана студија која ја овозможува NROD укажува на неопходноста на консолидирање на податоците за сите здравствени проблеми на работниците, работните услови и професионалните опасности со заедничко спроведување на сеопфатни, клинички и епидемиолошки паралелни студии за здравствениот статус на работниците.

Клучни зборови: работно место, фактори на ризик, професионални болести, статистика.

Introduction

In recent years (2001-2011) the National Register of Occupational Morbidity in Bulgaria applies a systematic approach to study the health and safety at work. It contains current and comprehensive information on occupational diseases and persons with occupational diseases since 1975 for the whole country. It has been based on a statistical system, a common methodology and nomenclatures, harmonized with the requirements of "Social Statistics and Information Society", EUROSTAT, the European Commission since 2001. Bulgaria as a member of the European Union since 01.01.2007 gradually and consistently introduces European standards and requirements in all areas, including health activities. Prevention and health promotion are the guiding principles in labor law, health and workplace safety in the European Union and in Bulgaria^{1,2}. EU Directive 89/391 lays down the principles and provides a framework for studying health and safety of workers. Work-related cases of illness

are not always the primary cause for a disease, but may be driven both by operational factors and are associated with environmental and social conditions. Therefore, it is important to determine their ratio in our so-called "acceptable risk" for health and workplace safety.

The data obtained by the registry are essential for professional morbidity attributed both to individual companies, employers and workers and to economic activities with high occupational risk, justifying the higher temporary and permanent disability, the number of occupational accidents and diseases among workers, which result in significant economic damage. The concept of occupational diseases refers to cases where there is a proven professional background of the disease by relevant authorities. It depends on national legislation and insurance practice³.

The prevalence of occupational diseases is linked to the economic profile of the country and the high professional risk associated with geographical and economic zoning of Bulgaria. Information with subsequent analysis and forecast of registered and recognized occupational diseases and occupational assessment are focused on prevention of occupational diseases, accidents and other health problems associated with high-risk jobs.

Essentially the work of the registry is to collect, process, register, analyze and evaluate the occupational diseases registered by the national health network of work capacity expertise. It provided official data to Eurostat till 2007. There are personal data on all registered patients with specific occupational conditions, medical history and their relationship to the workplace, and the percentage of permanent disability with contraindicated working conditions. On this basis, currently the Department of Occupational Medicine at the Faculty of Public Health in the Medical University - Sofia is a member of the working group studying the conditions in the countries - EU members for the period from 2009 to 2013.

The aim of this study was to investigate the health status of people with professional diseases for assessing the occupational features as well as the methods of analysis and examination of performance for the period 2005 - 2007 and in comparison with longer stages of observation.

Methods

Purpose, objectives and hypothesis of the study

This study is a promising target for establishing a number of regularities and new facts in the direction of consolidation of data on occupational and/or overall morbidity, leading to temporary and/or permanent disability, the determinants of this phenomenon, nosology dynamics, and the economic damage of injuries workforce. The establishment of models for causal relationship between working conditions and frequency/severity of changes in occupational morbidity in Bulgaria is of particular importance, thus emerges Bulgarian feature of these variables. This is a contribution to the studies of this phenomenon done by Occupational Safety and Health Association (OSHA) and International Labour Organization (ILO), which coordinate and control the processes of health and safety at work^{4,5}.

At the same time the register is a modern base for training of undergraduate and graduate students on issues of health and safety information. It supports the organization, communication and management of occupational medicine in Bulgaria with prepared reports and academic expertise.

To achieve this goal we set the following tasks:

1. Identification of steps in the dynamics of registered occupational diseases for the period from 1975 to 2007 with their main characteristics.
2. Specifically designed study of 16 - year period (1992 - 2007) to assess the trends in occupational diseases, health and safety of the workforce in Bulgaria.
3. Study of the leading factors of working environment and working process and the spread of economic profile and geographical zoning for the period 2005 to 2007.
4. Determining the most common professional disabilities for the period 2005-2007 with expertise of the rate of occupational disability.
5. Improvement of methodology for assessment and analysis of the health of injured workers with an integral model of electronic health information patient record.

Research Methodology

The material of the study was documentary data of occupational diseases and sick persons from the National Register of Occupational Diseases as the official carrier of information in Bulgaria, together with responses from interviews with patients and professional experts in performance.

Working concepts

Morbidity (incidence) is the set of newly discovered and newly registered diseases of general or professional nature for insured workers during a period (year, three years). Period prevalence is the sum of all registered, both new and old diseases with common and/or professional character for a given period. Point prevalence is the sum of all registered, both new and old diseases, among a contingent in a critical moment. Current prevalence data are derived mostly from compulsory medical examinations of insured workers. Wage-earner is an insured person in working age, insured for one or more of the social risks covered by existing national schemes. Insured employee is each working person who is self-insured or insured by the insurer (employer, organization, etc.). Insurer is any physical or legal person who is obliged by the law to make contributions to another person.

Nature and volume of study:

The object of the study were the official medical documents such as expert judgments across the country, given to the National Register.

Logical units of study:

- Workers with professional illness for 3-year retrospective period, registered in the National Register;
- Occupational diseases;
- Diseases in general;
- Occupational risk factors and working conditions.

Signs of monitoring of logical units:

- For professionally sick workers
- Demographic characteristics: gender, age, residence, citizenship;
- Insurance features: type of work, social status;

- Employment and occupational characteristics: occupation, job (company, department, division) service;
- Characteristics associated with health: vocational rehabilitation, dispensary, contraindicated conditions.

For occupational disease

- Diagnosis in ICD -10 or ICD - 9 for the period before 2005;
- Disease severity in percentage of temporary disability;
- Date of disability and disease detection;
- Workplace in case of occupational disease;
- Workflow in case of occupational disease;
- Risk assessment in case of occupational disease;
- Protective equipment.

For diseases in general:

- Diagnosis in ICD-10 or ICD - 9 for the period before 2005;
- Disease severity in percentage of temporary disability.

The total number of patients studied professionally for 2005-2007 was 1972. Documentary research was conducted in 2005-2007 on the basis of: National Register of Occupational Morbidity – Ministry of Health, official data base and Eurostat representative for Bulgaria from 2001 to 2007 (created by a team headed by Prof. Dr. N. Tzacheva), with full coverage throughout the country, ensuring completeness (detection) and accuracy (reliability) of the information. Methods for registration and collection of primary information were essential to ensure reliability and accuracy of this study.

We have used the sociological and documentary methods. The sociological method involved the conducting of free, individual interview, which allow to determine the expert opinion of directors of Labour Expert Medical Commission on local and national level in regard to the health status of occupationally ill workers. Frequent issues are associated with attending the review work, their age, work experience, occupation, employment, working conditions, focusing on those that led to the creation, development or complications of occupational disease, and some data on diseases in general, the attitude of family medical doctors (GPs) and their support for detection and monitoring of diseases' dynamics.

The documentary method served to objectify the health status of patients with occupational diseases through the employment of medical characteristic information and the expertise of working capacity for each case.

Methods for processing and analysis of primary data included

A statistical information package Epi_Info 2000 for personal network of primary registration documents in the National Register of Occupational Diseases was used. In addition, we have done: Frequency analysis of qualitative variables with absolute and relative frequencies, frequency indicators for the study of morbidity with temporary disability, morbidity with permanent disability and occupational diseases - on the level/distribution of 100, 1000 and 10000 workers;

- Variance analysis of quantitative variables: mean, standard deviation, confidence interval of the average;
- To establish trends: the method of least squares;
- Verification of the hypothesis: t-test for pair differences and t-Student criterion of Fisher;
- To visualize - a graphical analysis, circular pillars, and linear graphs.

Results

The final version of the Register was created by means of the method of expert assessment, SWOT analysis and assessment of registration documents consistent with several European and national materials such as:

- EU Health Strategy for 2002-2007 and 2008-2013 referring to reliable sources of medical and statistical data for health and safety in the workplace, including working conditions, health and demographic characteristics of the professional workforce and statistics of accidents, occupational diseases and related health problems in workers;
- The Bulgarian Legislation and improvement of medical labor legislation that allows application of modern epidemiology of occupational diseases, based on evidence from occupational medicine: Social Security Code (1999), Law for Health and Safety at Work (1997, 2007), Statistical system „Occupational disease“ (2004); Ordinance on the medical examination

of the performance (2008). Special attention spent on the statistical system for occupational diseases, harmonized by us in 2000 and consistent with EODS - Eurostat, European Commission, provided with extensive and summary information on workers' health and safety at work;

- The health information in the National Register of Occupational Diseases for the period 2007 - 2008 complemented and supported by a project funded by the Medical University - Sofia. Thus, the official data for Bulgaria for 2007 - 2008 matched the methodological tools, harmonized with EUROSTAT and the development of our registration document approved by the National Insurance System (NSI) in 2006.

We have identified some steps in the dynamics of registered occupational diseases for the period 1975 - 2007 with their main characteristics⁶. The dynamics of occupational diseases in Bulgaria by absolute number, absolute growth and growth rate for the period 1975 - 2007 passed through several stages:

- 1975 - 1978 - characterized by reducing the number of occupational diseases, with levels for one-year period from 2800 to 1800 cases;
- 1979 - 1990 as the longest stage, included occupational diseases, which had increased to 3000 cases per year;
- 1991 - 1996 - characterized by a reduction in the registration of occupational ill workers due to objective reasons;
- 1997 - 2000 - characterized by extremely low levels of occupational diseases - about 350 to 700 cases annually as a result of a large proportion of "hidden" occupational morbidity in continuous deepening of the negative impact of various factors in the workplace and work;
- 2000 - 2007 - positive trend and a positive chain growth rate for 2007 as a result of efforts to improve legislation in the field of employment medical expertise activity.

The results from the study of the 16 - year period (1992 - 2007) for occupational diseases, health and safety of the workforce in Bulgaria are presented on Table 1, Fig. 1 and Fig.2.

Table 1. Dynamics of occupational diseases in Bulgaria for the period 1992 - 2007

Years	Total employed	Total number of risky sectors	Total number of occupational diseases	Frequency per 10 000 employees	Frequency per 10 000 exposed workers
1992	2662658	1521312	2382	8,95	15,66
1993	2266984	1136217	2091	9,22	18,40
1994	2032113	1026344	1806	8,89	17,60
1995	1924484	912639	1790	9,30	19,61
1996	1852208	901324	1700	9,18	18,86
1997	2155010	1096486	590	2,74	5,38
1998	2086291	998973	700	3,36	7,01
1999	1994284	977729	357	1,79	3,65
2000	1900940	897457	429	2,26	4,78
2001	1863713	844459	660	3,54	7,82
2002	1927690	870757	895	4,64	10,28
2003	1998996	851720	950	4,75	11,15
2004	2106008	876760	1168	5,55	13,32
2005	2177226	844534	1010	4,64	11,96
2006	2267727	849139	850	3,75	10,01
2007	2342755	846065	1125	4,80	13,30

Figure 1. Frequency of occupational diseases in Bulgaria per 10.000 employees for the period 1992-2007

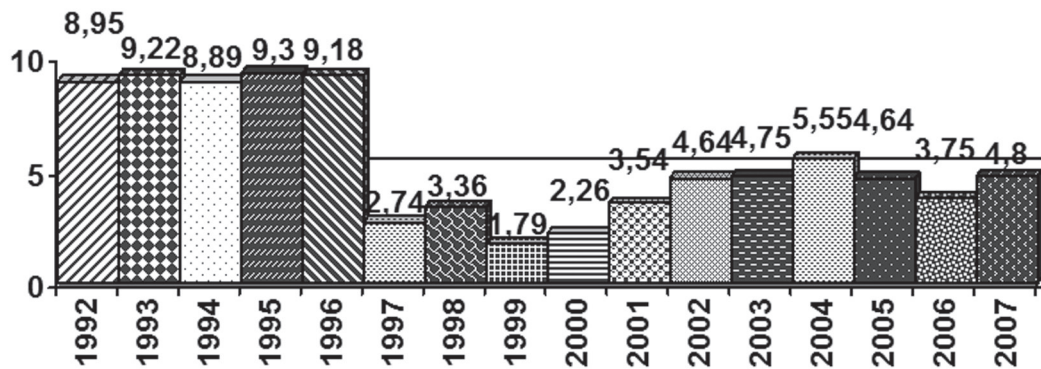
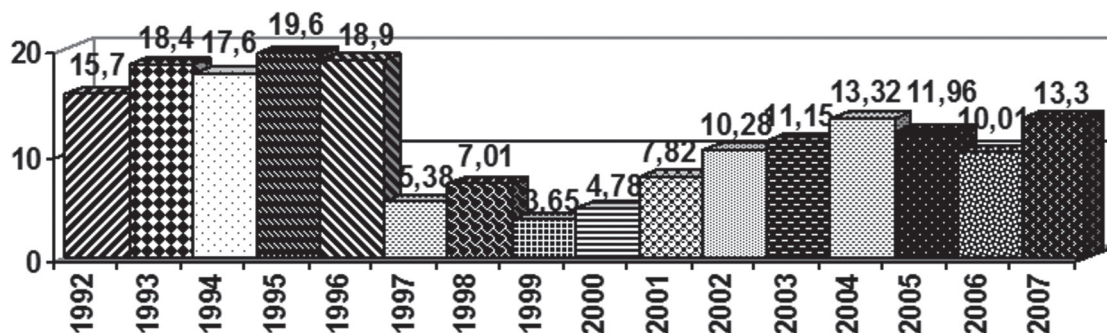


Figure 2. Frequency of occupational diseases in Bulgaria per 10 000 exposed workers for the period 1992-2007



The dynamics of the occupational morbidity per 10000 employees and per 10000 exposed workers for the period 1992 – 2007 is presented i.e. the last two stages of development of the cases comprising persons with occupational diseases and the conditions of health and safety jobs. On this basis, the dynamics and statistics of occupational ill persons for the 16 - year- period was monitored. The correlation coefficient ($R=0.694$) showed a statistically significant relationship with the quadratic curve that has the best zoom and most adequately describes the spread of diseases. The regression equation showed that morbidity per 10000 exposed workers = $0.154 \cdot \text{god}^2 - 3.042 \cdot \text{god} + 23.256$, where variable god is 16-year-period, the year 1992 being the starting point. The model was evaluated by analysis of variance $F = 6.024$ $p = 0.014$.

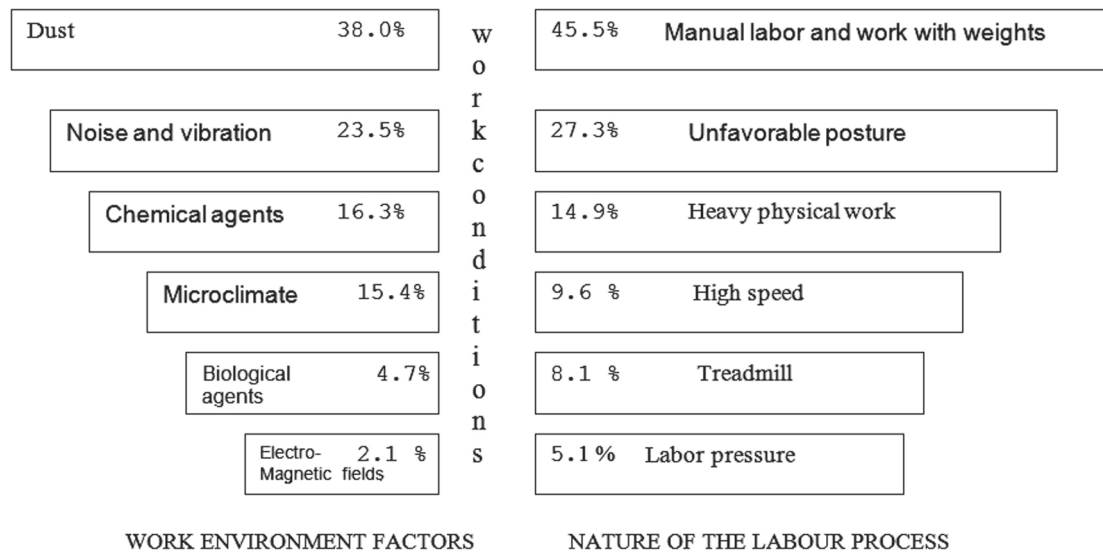
Discussion

A comprehensive study of health and safety in the workplace through documentary analysis

of persons with occupational diseases for the period 2005 - 2007 was conducted, as well as a study of leading factors of working environment and working process and the spread of economic profile and geographical zoning.

Based on these characteristics and the method of interpolation we determined the total number (32.100) of all registered cases of persons with occupational diseases in Bulgaria at 31.12.2007. The incidence of occupational morbidity among workers in the country is nearly 14‰. The study found the most widespread occupational risk factors for the people in Bulgaria during the period studied: manual labor, heavy physical work, monotony, work on the line „assembly line“ in connection with the rational organization of work systems, noise factor and vibration impact separately or combined exposure, dust of different compositions; toxic chemical substances as raw materials, intermediate and final products of technological processes⁷⁸.

Figure 3. Distribution of components of environmental factors and nature of the labor process in occupational ill persons for the period 2005-2007



WORK ENVIRONMENT FACTORS NATURE OF THE LABOUR PROCESS

The distribution of these leading risk factors associated with economic characteristics is shown on the following map of the country regions. The big cities like Sofia, Plovdiv, Stara Zagora were with the highest share.

Based on the analyzed data the most common injuries of professional character

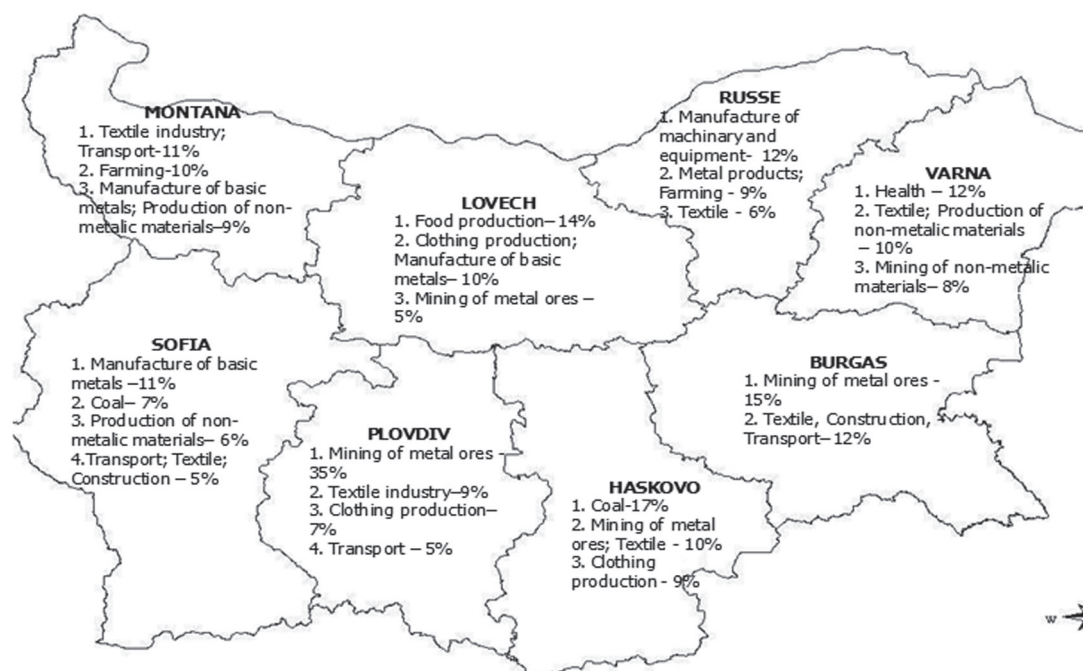
for the period 2005 to 2007 disabilities were determined. For the three-year retrospective period 2005 - 2007, the leading occupational diseases and occupational risks for workers across the country were identified:

Disorders of the musculoskeletal system and related diseases of the peripheral nervous system;

Auditory neuritis and orbital disease;

Lung diseases.

Chart 1 Distribution by geographical regions and economic profile for 2005-2007



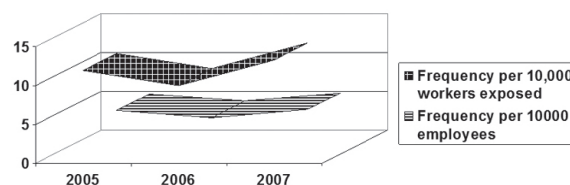
These results were confirmed by the distribution of occupational hazards in key economic sectors and activities in the country^{6,7}. As the leading economic activities change their profile and include the extraction of ore and nonferrous materials, textiles and apparel manufacturing, public services, the profile and the sectors generating occupational hazards and hence the number of people with professional workforce of the country changed as well. Preventive activities should be geared towards these professional risk sectors and categories of workers.

The dynamics of the levels of persons with occupational diseases per 10000 exposed workers and per 10000 employees in 2005 and 2007 is presented on Table 2.

The change of the frequency index of exposed workers is clearly distinct from that of employees, which confirms our thesis that the health status of occupational ill persons is associated with the diseases, both from general and professional character, and with all other health events in workers (Table 2, Table 3).

The level of occupational morbidity in the dynamics of the 3 - year retrospective period is presented on Figure 5. The level stabilization in 2007 is noteworthy.

Figure 4. Occupational morbidity in Bulgaria for a 3 - year period



The assessment of the medical expertise and the degree of permanent disability show the higher loss between 30 and 49.99%, and in the next step from 50 to 70.99%, i.e. invalidity is largely influenced by the presence of professional and/or work-related disabilities.

Figure 5 Distribution of recorded cases of people with occupational diseases by degree of disability (in %)

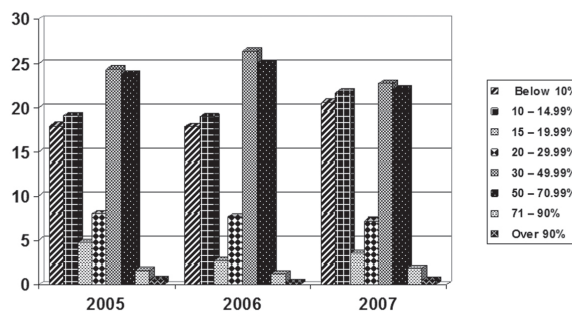


Table 2 Allocation of professional hazards in the main economic activities in Bulgaria for the period 2005 – 2007 (in %)

Risk Factor	Year		
	2005	2006	2007
Load on muscles, ligaments, tendons and fascia	30,0	32,82	23,91
Overloading of joints and muscles, sudden temperature changes	9,01	5,88	8,53
Systematic pressure and microtrauma to the nerve trunks	8,51	5,06	8,09
Systematic overloading of coordination of movements	0,3	0,35	0,98
Prolonged standing and walking with weights	0,2	0,35	0,71
Continued work in conditions of low and high temperatures	0,69	1,18	1,87
Working in an environment with high humidity	0,59	1,06	1,69
Systemic effects of radiation	0,2	0,12	0,44
Loud noise and sudden sounds and vibrations	20,0	15,65	18,84
Local and public vibration	13,07	14,82	13,87
Production of toxic substances	2,57	4,12	3,38
Prolonged contact with acids, bases, metals	0,2	0,24	0,62
Prolonged inhalation of industrial dust with quartz, barite, iron	10,2	10,0	9,42
Toxic aerosols	0,4	0,59	1,07
Allergic, sensitizing substances	0,4	0,59	0,71
Industrial dusts, vapors and gases	0,5	0,71	0,89
Contact with infectious diseases	1,49	0,35	1,78
Prolonged inhalation of organic dusts, molds, fungi	1,49	5,41	2,67

Table 3 Distribution of registered cases of occupational sick persons by occupational groups (in %)

Year	2005	2006	2007
Occupational group			
Underground miner, worker driller	20,1	20,12	23,47
Fitter, mechanic, welder	5,74	4,12	4,62
Automatic line worker	3,96	2,71	2,22
Spinner, knitter	1,88	2,12	3,11
Turner, locksmith, shlyafist	6,63	5,41	6,84
Tractor, excavator, bulldozerist	5,25	3,88	4,62
Tailor	10,0	5,65	6,4
Driver	9,31	6,0	6,84
Food production worker	2,28	2,24	1,6
Carpenter	1,19	1,29	0,62
Weaver, carpet	5,15	1,41	2,67
Quality Controller	0,69	1,29	1,07
Crane	2,28	1,18	2,67
Molder, moulder, metallurgy	4,36	1,53	3,91
Medical worker	1,85	2,35	1,96
Construction worker	3,56	1,65	1,16
Agricultural worker	1,78	2,35	3,11
Other and blank registration cards	13,86	34,71	23,11

Conclusion

The National Register of Occupational Diseases (NROD) is one of the Europe measurable national systems approaches to study the health and safety at work in Bulgaria.

The comprehensive documentary study which allows NROD points to the necessity of data consolidation for all health problems in workers, working conditions and occupational hazards by conducting a collaborative clinical and epidemiological parallel studies on the health status of workers. NROD provides opportunities ahead for the determination of "the acceptable risk" for the most common job-related disabilities as well as provides reliable data to determine the economic damages.

The Register reveals the theoretical foundations of the common methodology to study the health and safety at the workplace, especially in high-risk professions and jobs.

Acknowledgement

This study was supported by the Medical University Sofia, program GRANT 2008 and was awarded for significant scientific results in 2011.

References

1. Shipkovenska E, Lyubomirova K. Preventive Health Care and Disease Prevention. In: A Handbook for teachers, researchers, health professionals and decision makers „Health promotion and disease prevention“, Publisher: Hans Jacobs Publishing Company. ISBN 978-3-89918-169-2; Lage; 2007. 354-362.
2. Kosevska E, Karadjinska-Bislimovska J, Spasovski M, Tozija F, Kochubovski M, Kendrovski V, Cicevalieva S, Dimitrievska V. Health promotion activities in the Republic of Macedonia. A Handbook for teachers, researchers, health professionals and decision makers "Health promotion and disease prevention", Publisher: Hans Jacobs Publishing Company. ISBN 978-3-89918-169-2; Lage; 2007. p.176-187.
3. National Insurance Institute, Report on Occupational Morbidity and Accidents, Available at: www.noi.bg/
4. European good practice awards 2010/11 - a European campaign on safe maintenance. Available at: http://osha.europa.eu/en/publications/reports/good_practice_awards_maintenance-TEAL11001ENC
5. International Labour Organisation. Program on Safety and Health at Work and the Environment. Available at www.ilo.org/safework/lang-en/index.htm
6. Tzacheva N. Health of the workforce in Bulgaria / occupational health issues/. Sofia, 2007.
7. Tzacheva N., Titianova E., Velcheva V. Autonomic (vegetative) neuropathy – problems of definition, diagnosis and occupational expertise. Neurologia Balkanica 2007;11: 31-37.
8. Tzacheva N, Yancheva M, Dinkova K. Workplace environment and allergies in Bulgaria., Archives of Balkan medical union 2007; 42: 71-74.

УПАТСТВО ЗА ПРИЈАВА НА ТРУД ОД СОРАБОТНИЦИТЕ НА АЈЗ

Архиви на јавното здравје (АЈЗ) е медицинско стручно-научно списание што го издава Институтот за јавно здравје на Република Македонија.

Изворните трудови имаат белези на научни трудови, додека останатите трудови имаат белези на стручни трудови.

Авторите се одговорни за почитувањето на етичките начела при медицинските истражувања, а изнесените ставови, изведени од анализата на сопствените резултати, не се нужно и ставови на Редакцијата на АЈЗ.

Редакцијата ги испраќа ракописите на стручните рецензии; рецензентите и Редакцијата ја определува дефинитивната категоризација на ракописот кој е прифатен за печатење. Редакцијата го задржува правото ракописите да ги печати према рецензираниот приоритет.

Упатството за соработниците на АЈЗ е во согласност со Ванкуверските правила за изедначени барања за ракописите кои се праќаат до биомедицинските списанија.

ТЕКСТ НА РАКОПИСОТ

Архиви на Јавното Здравје објавува ракописи пишувани на македонски јазик, но можна е и пријава на труд на англиски јазик. Доколку употребата на кратенки е неопходна, секоја кратенка прецизно се дефинира при првото појавување на текстот. Сите ракописи се испраќаат во електронска форма на електронската адреса на Институтот за јавно здравје (v.kendrovski@iph.mk; g.ristovska@iph.mk; i.spiroski@iph.mk), со двоен проред и најмногу 28 редови во страница. Лево, горе и долу треба да се остави слободна маргина од најмалку 3 см, а десно од 2,5 см. Редниот број на страниците се пишува во десниот горен агол. Ракописот на трудот треба да е придружен со писмо на првиот автор, со изјава дека истиот текст не е веќе објавен или поднесен/прифатен за печатење во друго списание или стручна публикација и со потврда дека ракописот е прегледан и одобрен од сите коавтори, односно со пропратна декларација за евентуален конфликт на интереси од некој од авторите.

Изворните и стручните трудови и соопштувањата го имаат следниов формален редослед:

насловна страна, извадок на македонски јазик со клучни зборови, извадок на англиски јазик со клучни зборови, вовед, материјал и методи, резултати, дискусија, заклучоци, литература, прилози (табели, графици и слики) и легенди за прилозите.

Насловна страна треба да има: наслов на македонски и англиски, имиња и презимиња на авторите, како и институциите на кои им припаѓаат, имињата на авторите и насловот на установата се поврзуваат со арапски бројки; автор за кореспонденција со сите детали (телефон, е-маил); категорија на трудот; како и напишан придонес за трудот од секој автор (идеја, дизајн, собирање на податоци, статистичка обработка, пишување на трудот). Насловот треба концизно да ја изрази содржината на трудот. Се препорачува да се избегнува употребата на кратенките во насловот.

Извадокот на македонски јазик треба да соржи најмногу 350 збора (изворен труд), односно 250 (стручен труд) и да се однесува на сите битни чинители изнесени во трудот: кус приказ на воведот и целта на трудот, методот, битните резултати (со нумерички податоци) и основните заклучоци. Заедно со извадокот, треба да се достават и неколку клучни, индексни зборови (максимум 5).

Извадокот на англиски јазик мора да е озаглавен со насловот на трудот, преведен исто така на англиски јазик. Содржината на англискиот извадок треба да е идентична со содржината на извадокот на македонски јазик. Клучните зборови треба да се во согласност со MeSH (Medical Subject Headings) листата на Index Medicus.

Воведот треба да претставува краток и јасен приказ на испитуваниот проблем и целите на истражувањето, со наведување на етичкиот комитет односно институцијата која го одобрила испитувањето (клиничка студија која се работи според принципите на Хелсиншката декларација за пациентите и нивните права).

Методите треба да бидат точно назначени, за да се овозможи повторување на прикажаното истражување. Особено е важно да се прецизираат критериумите за селекција на опсервираните случаи, воведените модификации на веќе познатите методи, како и идентификација на употребените лекови според генеричното име, дозите и начинот на администрација.

Резултатите треба да се прикажат јасно, по логичен редослед. Резултатите се изнесуваат во стандардните СИ единици. Во текстот да се назначи оптималното место каде ќе се вметнат табелите и илустрациите, за да се избегне непотребното повторување на изнесените податоци. Значајноста на резултатите статистички да се обработи, со детален опис на употребените статистички методи.

Дискусијата треба да ги истакне импликациите од добиените резултати, споредени со постојните сознанија за испитуваниот проблем,.

Заклучоците треба да не бидат подолги од 150 зборови.

ПРИЛОЗИ

Како прилог-документација на трудовите предложени за печатење, може да се достават по 2 табели и 2 илустрации. Табелите треба да имаат свој наслов и реден број кој ја поврзува со текстот. Хоризонтални и вертикални линии на табелата не се дозволени; ознаките на колоните во табелата се пишуваат скратено или со симбол, а нивното објаснување се пишува на дното на табелата, во вид на легенда. Илустрациите се доставуваат со реден број како слика во црно-бела техника, а секоја слика треба да е придружена со опис (легенда) за објаснување на фигурата. Микрофотографиите може да содржат посебни ознаки во вид на стрелки или симболи. Покрај описот на сликата, мора да се наведе и зголемувањето и видот на боењето на препаратот (ако тоа веќе не е направено во секцијата материјал и методи). Сите ознаки на фотографиите мора да бидат доволно големи, за да може јасно да се распознаат и по смалувањето во печатницата, при нивното вклучување во печатената страница на списанието.

ЛИТЕРАТУРА

Цитираната литература се пишува на посебен лист, отчукана во двоен проред, со редни броеви според редоследот на појавувањето на цитатот на текстот на трудот. Литературата се цитира на следниов начин (кратенки за насловите на списанијата треба да се според листата прифатени во Index Medicus: а) статијата во списание (се наведуваат сите автори, ако ги има 6 или помалку; ако ги има повеќе од 6 се наведуваат првите 3 автори и се додава: и сор.) Neglia JP Meadows AT, Robison LL et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med 1991; 325:1330-6. б) заеднички автор GIVIO (Interdisciplinary group for cancer care evaluation). Reducing diagnostic delay in breast cancer. Possible therapeutic implications. Cancer 1986; 58: 1756-61. в) без автор анонимно. Breast screening: new evidence. (Editorial) Lancet 1984; i :1217-8). г) поглавје во книга или монографија Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. Во: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, Ed. Pathogenic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia; W B Saunders, 1974: 457-72.

Првите отпечатоци на трудовите се праќаат на авторите за корекција: авторите се должни корегирани отпечаток да го вратат на Редакцијата на АЈЗ во рок од 3 дена. Адресата на Редакцијата е: Институт за јавно здравје на Република Македонија, ул. 50 Дивизија бр.6, 1000 Скопје, тел: ++ 389 02 3125 044 e-mail: v.kendrovski@iph.mk ; g.ristovska@iph.mk ; i.spiroski@iph.mk

