

АРХИВИ НА ЈАВНОТО ЗДРАВЈЕ ARCHIVES OF PUBLIC HEALTH

Vol. 9 No.1 2017



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

Архиви на јавно здравје (Arch J Здравје) е медицинско научно списание кое го издава Институтот за јавно здравје на Република Македонија

Archives of public health (Arch P Health) is a medical scientific journal published by Institute of public health of Republic of Macedonia

Уредник (Editor)

Гордана (Gordana) Гордана (Ristovska)

Заменик уредник (Deputy editor)

Вјоса (Vjosa) Речица (Rechica)

Уредувачки одбор (Editorial board)

Шабан (Shaban) Мемети (Memeti) - Македонија (Macedonia)

Тед (Ted) Тулчински (Tulchinsky) – Израел (Israel)

Михаил (Mihail) Кочубовски (Kocubovski) – Македонија (Macedonia)

Владимир (Vladimir) Кендровски (Kendrovski) – Германија (Germany)

Лили (Lili) Стојановска (Stojanovska) - Австралија (Australia)

Горан (Goran) Белојевич (Belojevic) - Србија (Serbia)

Фимка (Fimka) Тозија (Tozija) - Македонија (Macedonia)

Елисавета (Elisaveta) Сتيкова (Stikova)- Македонија (Macedonia)

Елена (Elena) Косевска (Kosevska) – Македонија (Macedonia)

Азиз (Aziz) Положани (Polozhani) - Македонија (Macedonia)

Констандина (Konstandina) Кузевска Манева (Kuzevska Maneva) – Македонија (Macedonia)

Маријан (Marijan) Бошевски (Bosevski) – Македонија (Macedonia)

Љубица (Ljubica) Аргаласова (Argalášová) Соботова (Sobotová) – Словачка

Илија (Ilija) Брчевски (Brceviski) - Србија (Serbia)

Сергеј (Sergej) Пријич (Prijić) – Србија (Serbia)

Мариана (Mariana) Голумбеану (Golumbeanu) – Романија (Romania)

Каролина (Karolina) Љубомирова (Ljubomirova)– Бугарија (Bulgaria)

Насер (Naser) Рамадани (Ramadani)- Косово (Kosovo)

Лектор за македонски и англиски јазик

Ленче Даневска

Техничка подготовка

Владимир Хаџи Пулевски

СОДРЖИНА

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА - CLINICAL SCIENCE

КОМПАРАЦИЈА НА ШЕСТ-МИНУТНИОТ ТЕСТ НА ОДЕЊЕ КАЈ ДЕЦА СО РАЗЛИЧНИ НЕВРОМУСКУЛНИ БОЛЕСТИ И ЗДРАВИ ДЕЦА ВО ВОЗРАСНАТА ГРУПА ОД 5 ДО 14 ГОДИНИ**COMPARISON OF SIX MINUTES WALKING TEST IN CHILDREN WITH DIFFERENT NEUROMUSCULAR DISEASES AND HEALTH CHILDREN AT 5 TO 14 YEARS OF AGE**

Наталија (Natalija) Ангелкова (Angelkova), Филип (Filip) Дума (Duma), Весна (Vesna) Саболиќ (Sabolic), Елмедина (Elmedina) Асани (Asani), Аделина (Adelina) Далипи (Dalipi), Саранда (Saranda) Рустеми (Rustemi), Амир (Amir) Ајдаровски (Ajdarovski), Сабир (Sabir) Сулејман (Sulejman) 5

**ВИСОКО РИЗИЧНИ НОВОРОДЕНИ И ПЕРВАЗИВНИ РАЗВОЈНИ НАРУШУВАЊА
HIGH-RISK NEWBORNS AND PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS**

Валентина (Valentina) Дуковска (Dukovska), Филип (Filip) Дума (Duma), Наталија (Natalija) Ангелкова (Angelkova), Весна (Vesna) Аврамовска (Avramovska), Татјана (Tatjana) Зорчец (Zorsec), Аспазија (Aspazija) Софијанова (Sofijanovna), Соња (Sonja) Бојаџиева (Bojadzieva), Ана (Ana) Попоска (Poposka), Анастасија (Anastazija) Спасовска (Spasovska) 11

**СПОРЕДБА НА ЛАПАРОСКОПСКА ХЕРНИОПЛАСТИКА СО КОНВЕНЦИОНАЛНА ТЕХНИКА КАЈ ЖЕНСКИ ДЕЦА СО ИНДИРЕКТНА ИНГВИНАЛНА ХЕРНИЈА
COMPARISON OF LAPAROSCOPIC HERNIA REPAIR WITH CONVENTIONAL TECHNIQUE IN FEMALE CHILDREN WITH INDIRECT INGUINAL HERNIA**

Тони (Toni) Ристески (Risteski), Ристо (Risto) Симеонов (Simeonov), Шабан (Shaban) Мемети (Memeti), Весна (Vesna) Наунова (Naunova), Миле (Mile) Петровски (Petrovski).... 18

**ЛАПАРОСКОПСКА АПЕНДЕКТОМИЈА КАЈ ДЕЦА ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY IN CHILDREN IN REPUBLIC OF MACEDONIA**

Ристо (Risto) Симеонов (Simeonov), Тони (Toni) Ристески (Risteski), Шабан (Shaban) Мемети (Memeti), Весна (Vesna) Цветаноска (Cvetanoska), Миле (Mile) Петровски (Petrovski) 26

**КОГНИТИВНИОТ ДЕФИЦИТ КАЈ ВОЗРАСНИ ПАЦИЕНТИ ПО АНЕСТЕЗИЈА ВО НЕКАРДИЈАЛНАТА ХИРУРГИЈА
COGNITIVE DEFICITS IN ADULT PATIENTS AFTER ANESTHESIA IN NON-CARDIAC SURGERY**

Радмила (Radmila) Трајкова (Trajkova), Силвана (Silvana) Кралева (Kraleva), Емил (Emil) Хавзиу (Havziu) 35

**E-КАДЕРИНОТ ИНЕГОВАТА УЛОГА КАЈ ПАЦИЕНТКИ СО СЕРОЗЕН ОВАРИЈАЛЕН
КАРЦИНОМ ВО НАПРЕДНАТ СТАДИУМ
E-CADHERIN AND ITS ROLE IN PATIENTS WITH ADVANCED SEROUS OVARIAN
CARCINOMA OF THE OVARIES**

Игор (Igor) Алулоски (Aluloski), Гордана (Gordana) Петрушевска (Petrusevska),
Славица (Slavica) Костадинова Куновска (Kostadinova Kunovska) 41

**ОСТЕОГЕНЕЗА И РЕХАБИЛИТАЦИЈА КАЈ ПЕРТРОХАНТЕРНИ ФРАКТУРИ СО
DYNAMIC HIP SCREW- ДХС
OSTEOGENESIS AND REHABILITATION IN PERTROCHANTERIC FRACTURES WITH
DYNAMIC HIP SCREW- DHS**

Билјана (Biljana) Митревска (Mitrevska), Анастасика (Anastasika) Попоска
(Poposka), Емилија (Emilija) Гркова-Мишковска (Grkova Mishkovska), Ериета
(Erieta) Николик- Димитрова (Nikolik Dimitrova), Валентина (Valentina) Коевска
(Koevska), Марија (Marija) Гоцевска (Gocevska)..... 52

ЈАВНО ЗДРАВЈЕ – PUBLIC HEALTH

**ЛАБОРАТОРИСКИ СТЕКНАТИ ИНФЕКЦИИ КАЈ ВРАБОТЕНИТЕ ВО МИКРОБИО-
ЛОШКИТЕ ЛАБОРАТОРИИ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
LABORATORYACQUIREDINFECTIONSAMONGEMPLOYEESINTHEMICROBIOLOGICAL
LABORATORIES IN MACEDONIA**

Билјана (Biljana) Какараскоска Боцеска (Kakaraskoska Voceska), Фимка (Fimka) Тозија
(Tozija), Жаклина (Zaklina) Цековска (Sekovska), Елисавета (Elisaveta) Стикова (Stikova)
Милена (Milena) Петровска (Petrovska) 58

**ИНЦИДЕНЦИЈА И ПРЕВАЛЕНЦИЈА НА ТИРОИДЕН КАРЦИНОМ ВО РЕПУБЛИКА
МАКЕДОНИЈА (1999-2010)
INCIDENCE AND PREVALENCE OF THYROID CARCINOMA IN REPUBLIC OF
MACEDONIA (1999-2010)**

Тања (Tanja) Маказлиева (Makazlieva), Оливија (Olivija) Васкова (Vaskova), Тони (Toni)
Трипуноски (Tripunoski), Венјамин (Venjamin) Мајсторов (Majstorov) 66

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

КОМПАРАЦИЈА НА ШЕСТ МИНУТНИОТ ТЕСТ НА ОДЕЊЕ КАЈ ДЕЦА СО РАЗЛИЧНИ НЕВРОМУСКУЛНИ БОЛЕСТИ И ЗДРАВИ ДЕЦА НА ВОЗРАСТ ОД 5 ДО 14 ГОДИНИ

Наталија Ангелкова¹, Филип Дума¹, Весна Саболиќ¹, Елмедина Асани¹, Аделина Далипи¹, Саранда Рустеми¹, Амир Ајдаровски¹, Сабир Сулејман¹

¹Универзитетска клиника за детски болести, Оддел за неврологија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија

Извадок

Цитирање: Ангелкова Н, Дума Ф, Саболиќ В и др. Компарација на шест минутниот тест на одење кај деца со различни невромускулни болести и здрави деца на возраст од 5 до 14 години. Арх Ј Здравје 2017; 9 (1):5-10

Клучни зборови: деца, невромускулни болести, 6-минутен тест на одење

***Кореспонденција:** д-р Наталија Ангелкова. Универзитетска клиника за детски болести, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија. E-mail: angelkovan@gmail.com

Примено: 6-Фев-2017; **Ревидирано:** 30-Мар-2017; **Прифатено:** 10-Апр-2017; **Објавено:** 30-Мај-2017

Печатарски права: © 2017 Наталија Ангелкова. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Целта на трудот е да се утврди значењето на 6-минутниот тест на одење кај деца со невромускулни болести. Во студијата беа евалуирани поминатите дистанци, како и степенот на замор кај испитаниците. Резултатите од тестирањето се корелирани со дистанците поминати од групата здрави деца на иста возраст. Материјал и методи: Единаесет деца со дијагностички потврдени невромускулни болести, мускулна дистрофија на Duchenne (6), конгенитална миопатија (2), мијастенија гравис (2) и спинална мускулна атрофија (1), го изведоа 6-минутниот тест на одење (6-minute walk test, 6MWT), почитувајќи го протоколот според АТС правилата (ATS statement: guidelines for the six-minute walk test). Слабост и замор беа забележани кај изведуваче на 6-минутниот тест на одење од страна на испитуваната група. Резултатите беа споредени со постигањата и резултатите од овој тест кај 11 здрави деца на иста возраст и пол со испитаниците. За да се процени степенот на слабост беше одредуван процент од предиктивната вредност на поминатата дистанца за 6 минути според нормативни скали, со цел да биде исклучено влијанието на возраста и висината на децата врз вредностите на 6MWT. Заморот беше изразен како процент на намалување на поминатата дистанца за време од 1 минута мерено од првата кон шестата минута. Резултати: Замор беше регистриран кај 52% од сите тестирани деца со невромускулни болести. Student-овиот t-тест покажа постоене на статистички значајна разлика помеѓу средната вредност од поминатите дистанци од првата до шестата минута кај децата со невромускулни болести споредено со средната вредност од поминатите дистанци кај здравите врстници ($t = 6,2381$, $P < 0,0001$ со интервал на доверба 95% и степен на слобода 10). Pearson-овите тестови на корелација покажаа силна негативна линеарна корелација ($r = -0,913897$, $p < 0,01$) помеѓу заморот и процент од предвидената дистанца при 6-минутниот тест на одење кај децата со невромускулни болести. Заклучок: Шест минутниот тест на одење има потврдена дијагностичка важност кај новооткриени пациенти под сомнение за невромускулна болест. Исто така, тој е значаен метод за следење на степенот на прогресија на болеста и ефективноста на спроведената терапија.

CLINICAL SCIENCE

COMPARISON OF SIX-MINUTES WALKING TEST IN CHILDREN WITH DIFFERENT NEUROMUSCULAR DISEASES AND HEALTHY CHILDREN AT THE AGE OF 5 TO 14 YEARS

Natalija Angelkova¹, Filip Duma¹, Vesna Sabolic¹, Elmedina Asani¹, Adelina Dalipi¹, Saranda Ristemi¹, Amir Ajdarovski¹, Sabir Sulejman¹

University Children's Hospital Skopje, Neurology Department, Medical Faculty, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia.

Abstract

Citation: Angelkova N, Duma F, Sabolic V et al. Comparison of six-minutes walking test in children with different neuromuscular diseases and healthy children at the age of 5 to 14 years. Arch Pub Health 2017; 9(1): 5-10. [Macedonian]

Key words: children, neuromuscular diseases, 6-minute walk test

***Correspondence:** Dr Natalija Angelkova. University Children's Hospital Skopje, Neurology Department, Medical Faculty, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: angelkovan@gmail.com

Received: 6-Feb-2017; **Revised:** 30-Mar-2017; **Accepted:** 10-Apr-2017; **Published:** 30-May-2017

Copyright: © 2017 Natalija Angelkova This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

The aim of this study was to determinate the importance of 6MWT in children diagnosed with neuromuscular diseases. We evaluated the distances walked and the level of fatigue manifested. The data were correlated with the distances walked by healthy children at the same age. Materials and methods: Eleven children diagnosed with neuromuscular diseases such as Duchenne muscular dystrophy (6), congenital myopathy (2), myasthenia gravis (2) and SMA type 3 (1) performed the 6-minute walk test (6MWT) according to ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Weakness and fatigue were registered in the examined group. Collected data were correlated with the results obtained from a group of healthy children at the same age and gender. Percent-predicted distance on the 6MWT was computed from normative values to determine weakness, excluding the influence of age and height of the children on 6MWT results. Fatigue was determined by the percentage of decrement in distance walked from the first to sixth minute. Results: Fatigue was registered in 52% of all children with neuromuscular diseases. Student's t-test showed a statistically significant difference between the average distance walked from 1-6 minute by children with neuromuscular diseases compared to average distance walked by healthy children at the same age and the result was $t = 6.2381$ $P < 0.0001$ with 95% CI and DF10. Pearson's correlation coefficients showed a strong negative linear correlation ($r = -0.913897$ $p < 0.01$) between fatigue and percent-predicted 6MWT distance in children with neuromuscular diseases. Conclusion: The 6-minute walk test has proven diagnostic value in newly evaluated patients suspected of having a neuromuscular disease. It has a monitoring value for follow-up of disease progression and the effectiveness of treatment.

Вовед

Голем број од пациентите со различни невромускулни болести како примарен симптом наведуваат слабост или замор кои се јавуваат при потешко физичко оптоварување, но и при секојдневна физичка активност. Вообичаената клиничка проценка на моторните постигања и мерење на мускулна сила не ги објективизираат првите симптоми на болеста со голема точност. Шестминутниот тест на одење (6-minute walk test, 6MWT) претставува клинички значаен тест за квалификација и квантификација на способноста за самостојно одење како и за одредување на мускулната сила на долните екстремитети кај различни невромускулни болести.¹⁻³ Воспоставени се нормативи како референтни вредности за помината дистанца за одредени возрасни групи пациенти.^{4,5} Ваквите карактеристики овозможуваат 6-минутниот тест на одење да се прифати од невромускулната заедница и регулаторните агенции во последните години како примарен тест за проценка и следење на исходот, примарно кај пациентите со мускулна дистрофија, но и кај други невромускулни засегања. Прогресивната мускулна слабост кај овие пациенти претставува главна карактеристика на болеста што доведува до прогресивно слабеење на моторните функции. Замор при движење е следниот симптом, којшто се опишува како физиолошки или стекнат. Физиолошкиот замор се дефинира како намалена способност за генерирање сила или нејзино намалено искористување.⁶ Предизвикан замор може да се проследи како најважен симптом при состојби каде нема видлива манифестација на болеста, а се предизвикува со целна моторна активност во одредено време. ^{6, 8}

Целта на трудот беше одредување на дистанцата помината при 6-минутниот тест на одење од страна на децата со невромускулни болести со сè уште сочувана способност за одење; споредба на моторните постигања кај оваа група деца во однос на здрави деца на иста возраст; одредување на степен на замор кој се јавува при спроведувањето на тестот.

Материјал и методи

Во студијата беа вклучени 22 испитаници на возраст меѓу 5 и 14 години. Долната граница на возраста беше одредена според способноста на децата за соработка и можноста за самостојно изведување на тестот.

Првата група испитаници ја сочинуваа 11 деца со различни невромускулни болести: мускулна дистрофија Duchenne (6 пациенти), конгенитална миопатија (2 пациенти), миастенија гравис (2 пациенти), спинална мускулна атрофија (1 пациент).

Втората контролна група ја сочинуваа 11 здрави деца на иста возраст и пол како и испитаниците од првата група.

Изведување на 6-минутен тест на одење: испитаниците треба да се способни за движење самостојно без помош од друго лице или помагало (ATS guidelines).⁷ Се изведува рамномерно одење по рамна патека во должина од 25 м, обележана на почеток и крај. Движењето е умерено, без забавување или застанување и без трчање, во тек на 6 минути. Освен антропометриски мерења се регистрираат виталните параметри - пулс, респирации и артериски притисок 5 минути пред почетокот на тестот и 5 минути по завршување на тестот. Се регистрираат два параметра за секој пациент:

1. Време на поминување на секоја секвенца од патеката – време на поминување на секој 25 м изразено во минути и секунди.
2. Дистанца која пациентот ја поминува за 1 минута изразена во метри.

По завршувањето на тестот кај секој пациент поединечно беше одредувана разлика од добиената вредност на тестот со предвидената вредност на поминатата дистанца за 6 минути според нормативни скали а изразена во проценти, со цел да биде исклучено влијанието на возраста и висината на децата врз апсолутните вредности на 6MWT.

Сумирани се дистанците за секоја минута одење одделно од 1 до 6 минути во тек на тестот, посебно по испитаник, а

потоа кумулативно по групи. Вкупните вредности на помината дистанца се споредени со нормативи и процент од предвидени вредности за поминати дистанци. Заморот е одредуван според разликата во поминатата дистанца во првата споредено со шестата минута од тестирањето, изразена во проценти при што позитивната конечна вредност претставува степен на замореност.

За статистичка обработка беа користени:

- Pearson-ов коефициент на корелација за испитување на поврзаноста помеѓу заморот и вредностите на процент од предвидените вредности за 6MWT кај испитаниците со невромускулна болест.

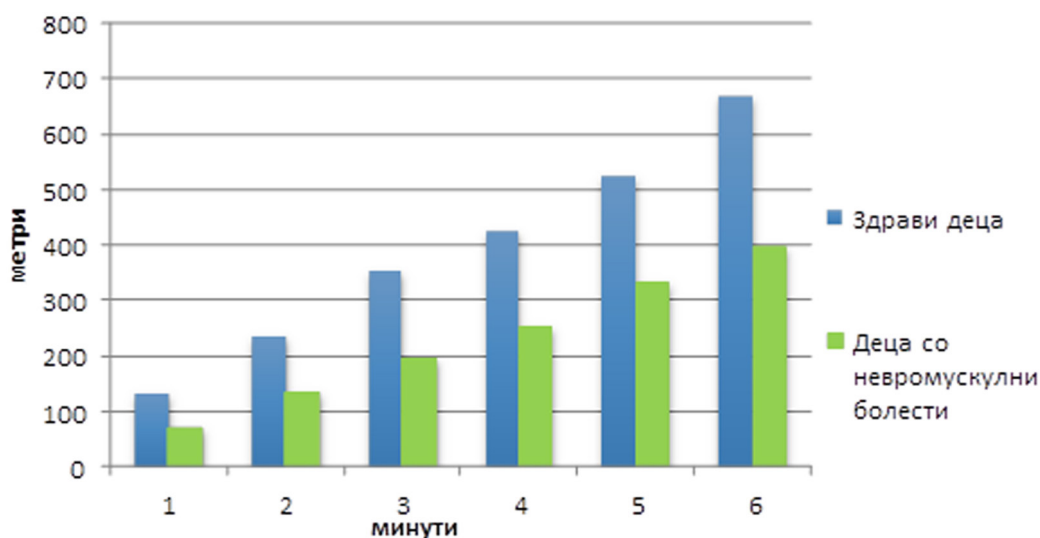
- Student-ов t-тест за утврдување на статистичката разлика помеѓу средните вредности на помината дистанца од 1 до 6 минути кај децата со невромускулни болести споредено со здравите деца на иста возраст.

Резултати

Слабост беше регистрирана кај 52% од децата со невромускулни болести. Преостанатите 48% од пациентите каде мускулната слабост не беше докажана, беа пациенти со мускулна дистрофија во стадиум на болеста со сè уште сочувана мускулна активност. Средните вредности на поминати дистанци за секоја минута од 1 до 6 за двете групи се претставени во табела 1 и на графикон 1.

Табела 1. Средни вредности на помината дистанца изразена во метри поминати од 1-6 минути во тек на 6MWT по групи

Минута	Здрави испитаници на возраст 5-14г. Дистанца (м)	Деца со невромускулни болести на возраст 5-14г. Дистанца (м)
1	133,27	68,73
2	234,27	133
3	353,54	193,82
4	426	253,82
5	523,09	333,73
6	670,09	398



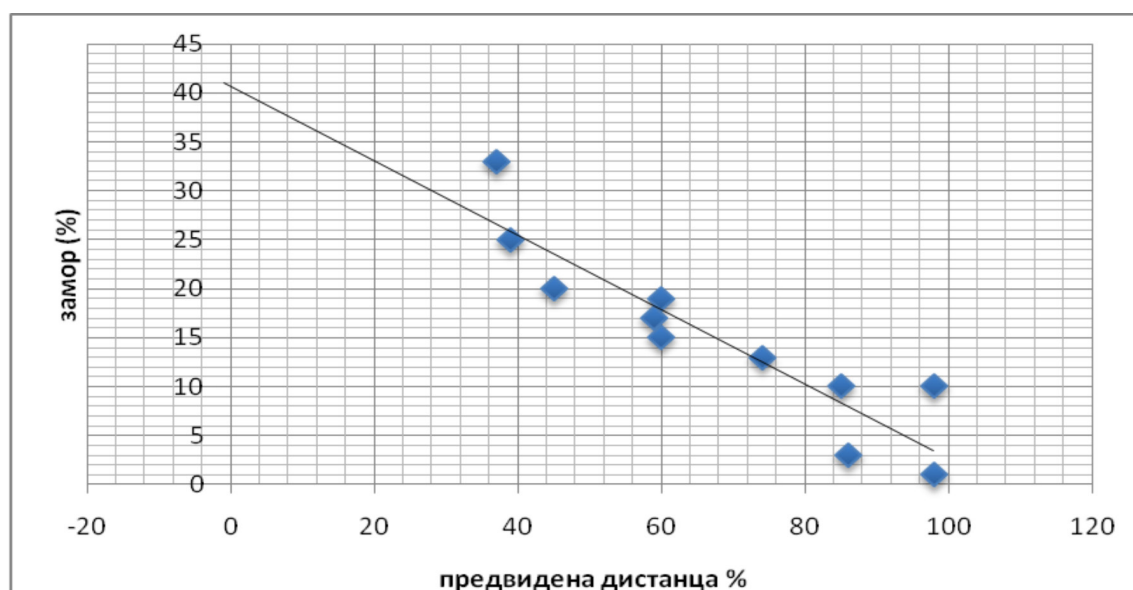
Графикон 1. Средни вредности на помината дистанца во метри за 1-6 минути во тек на 6MWT по групи

Табела 2. Вредности на процент од предвидена дистанца и процент на замор поединечно по пациенти

Пациент бр.	%-предвидена дистанца	Замор %
1	86	3
2	39	25
3	85	10
4	98	1
5	37	33
6	74	13
7	98	10
8	59	17
9	60	15
10	45	20
11	60	19

Со користење на Student-овиот t-тест се покажа статистички значајна разлика помеѓу средните вредности на поминати дистанци од првата до шестата минута од страна на децата со невромускулни болести во споредба со средните вредности на поминати дистанци од здравите деца ($t = 6.2381$ $P < 0.0001$ со 95% интервал на доверба).

Со Pearson-овите коефициенти на корелација се покажа силна негативна линеарна корелација ($r = -0.913897$ $p < 0.01$) помеѓу заморот и процент од предвидената дистанца кај децата со невромускулни заболувања.



Графикон 2. Сооднос меѓу процент од предвидена дистанца помината за 6 минути и замор

Дискусија

Невромускулните заболувања (НМЗ), вродени или стекнати, се карактеризираат со постоење на дисфункција на дел од невромускулниот систем. Сите вродени невромускулни заболувања се прогресивни, со губење на моторните функции предизвикувајќи замор и слабост на мускулите. Дијагностичката постапка на НМЗ вклучува невролошки преглед и проценка на мускулниот тонус, како и биохемиски, неврофизиолошки и генетски тестови за одредување на причината на заболувањето. Тестот на одење 6MWT е воведен во клиничката пракса како метод за посуптилна проценка на откривање и следење на прогресијата на болеста кај пациентите со НМЗ, со веќе воспоставени нормативи и стандарди на изведување.^{7,8} Значењето на тестот, неговата специфичност и сензитивност во проценката на мускулната слабост е предмет на интерес на миологијата и сè повеќе служи како алатка за проценка на преземените терапевтски процедури.

Во нашата студија ги прикажуваме првите резултати од изведениот 6MWT од разнородна група на 11 пациенти со НМЗ. Кај сите е спроведен тестот во исти услови и според утврдени стандарди (ATS statement). Резултатите се споредувани поединечно во однос на здравите испитаници од контролната група. Таа се состои од 11 здрави испитаници, вклучени на доброволна основа во студијата, соодветно според пол и возраст со пациентите од испитуваната група. Најзначајно отстапување во однос на здравата група испитаници покажаа пациентите со СМА и конгенитална миопатија (37% до 45% од предвидената дистанца). Кај пациентите со СМА слабоста е мајорен знак на клиничката форма на болеста (тип 3). При изведување на 6MWT според основните карактеристики на болеста, заморот се јавува со времето на оптоварување и секоја следна дистанца е пократка што означува намалување на способноста за одење. Montes J. et al. ја прикажале појавата на намалување на постигањата од првата кон шестата минута, како што се покажа и кај нашиот пациент.

Кај пациентите со конгенитална миопатија манифестацијата на замор е еднаква како и кај пациентот со СМА; заморот се јавува пропорционално со поминатата дистанца, што се совпаѓа со резултатите на Brown et al.

Кај пациентите со мускулна дистрофија немаше скратување на поминатата дистанца со оглед на презервираната мускулна сила во рана фаза на болеста, како и заради спроведената стероидна терапија. Замор се регистрираше значајно помалку во однос на СМА. Ваков резултат бил утврден и во студијата на Montes J. et al. каде било забележано одржување на брзината на одење без намалување на поминатата дистанца и без намалување на брзината на движење.

Кај пациентите со мијастенија замореноста е пропорционална на оптоварувањето при системската форма на болеста. Нашите пациенти со мијастенија гравис остварија 85%, односно 98% од предвидената дистанца што се потврдува и со малиот процент на замор при тестот на одење при окуларна форма на болеста.

6MWT е широко прифатен тест за мерење на способноста за одење кај повеќето невромускулни болести со публикувани нормативи и стандарди. Ние го применивме овој тест и за регистрација на замор. Според ваквата регистрација сите испитаници со невромускулни болести покажаа одреден степен на замор.

Средната вредност на поминатата дистанца за секоја минута кај пациентите со невромускулни болести беше приближно 2 пати помала од поминатата дистанца кај здравите деца. Средната поминатата дистанца кај испитуваната група изнесуваше 398 m за 6 минути споредено со групата здрави вршници каде дистанцата помината за 6 минути изнесуваше 670,09 m. Заморот беше различно дисперзиран во зависност од основната дијагноза.

Заклучок

Тестот 6MWT овозможува објективна проценка на способноста за одење. Апсолутните вредности за помината дистанца се стандардизирани според возраста и полот, а во некои студии и според висината на изведувачите. Процентот од предвидената дистанца може да се користи како алтернативна проценка на степенот на слабост. Соодносот помеѓу дистанцата помината во шестата минута и дистанцата помината во првата минута претставува мерка на замор.

6MWT има дијагностичка важност кај новодијагностицирани пациенти со невромускулни болести. Тој претставува мерка за проценка на прогресијата на болеста кај пациентите и можност за евалуација на ефектите од лекувањето.

Референци:

- Montes J, McDermott MP, Martens WB, et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2010;74:833-838.
- Lowes LP, Alfano L, Viollet L, et al. Knee extensor strength exhibits potential to predict function in sporadic inclusion-body myositis. *Muscle Nerve* 2012; 45:163-168.
- Alfano LN, Lowes LP, Flanigan KM, Mendell JR. Correlation of knee strength to functional outcomes in Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2013; 47:550-554.
- Geiger R, Strasak A, Trembl B, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150:395-399, 399 e391-392.
- Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21:87-93.
- Vollestad NK. Measurement of human muscle fatigue. *J Neurosci Methods* 1997;74:219-227
- ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-117.
- Braun R, Wang Z, et al. Gene therapy for inherited muscle diseases: Where genetics meets rehabilitation medicine. *Am J Phys Rehabil* 2014; 93: S97-S107.
- Goemans N, Klingels K, van den Hauwe M, Boons S, Verstraete L, Peeters C, Feys H, Buyse G. Six-minute walk test: reference values and prediction equation in healthy boys aged 5 to 12 years. *PLoS One* 2013;8(12):e84120. doi: 10.1371/journal.pone.0084120.
- Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, Elfring G, Reha A, Barth J, McDonald CM. Percent-predicted 6-minute walk distance in Duchenne muscular dystrophy to account for maturational influences. *PLoS Currents* 2012;4:RRN1297
- McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: Reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve* 2013;48:343-356.
- Bushby K, Connor E. Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. *Clin Invest* 2011;1(9):1217-1235.

ВИСОКОРИЗИЧНИ НОВОРОДЕНИ И ПЕРВАЗИВНИ РАЗВОЈНИ НАРУШУВАЊА

Валентина Дуковска¹, Филип Дума¹, Наталија Ангелкова¹, Весна Аврамовска¹, Татјана Зорчец², Аспазиа Софијанова³, Соња Бојаџиева⁴, Ана Попоска⁵, Анастасија Спасовска⁶

¹ Универзитетска клиника за децки болести, Оддел за неврологија, Скопје, Република Македонија

² Универзитетска клиника за децки болести, Оддел за психологија, Скопје, Република Македонија

³ Универзитетска клиника за децки болести, Оддел за интензивна нега и шераија, Скопје, Република Македонија

⁴ Универзитетска клиника за децки болести, Оддел за гастроентерохијатологија, Скопје, Република Македонија

⁵ Завод за слух, говор и глас, Скопје, Република Македонија

⁶ Универзитетска клиника за урологија, Скопје, Република Македонија

Изводок

Цитирање: Дуковска В, Дума Ф, Ангелкова Н и сор. Високоризични новородени и первазивни развојни нарушувања. *Арх Ј Здравје* 2017; 9 (1):11-17

Клучни зборови: високоризични деца; аутистичен спектар; рана дијагностика; развојни тестови; рана интервенција;

***Кореспонденција:** др Валентина Дуковска. Универзитетска клиника за детски болести, Скопје, Република Македонија. E-mail: drvalentinadukovska@yahoo.com

Примено: 3-фев-2017; **Ревидирано:** 31-мар-2017; **Прифатено:** 25-апр-2017; **Објавено:** 30-мај-2017

Печатарски права: © 2016 Валентина Дуковска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Цел на трудот: Анализа на развојните способности кај високоризичните новородени со акцент на ризикот, раниот скрининг и раната дијагностика на нарушувањата од аутистичниот спектар (ASD). Материјал и методи: Во периодот од јануари 2013 година до декември 2015 година, 612 високоризични деца поминале низ Невролошко-развојната амбуланта при Универзитетската клиника за детски болести во Скопје. Извршена е проценка на развојните способности на секое дете со примена на развојниот тест, Griffiths developmental scales како и примена на M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) во скринирањето на деца на возраст од 16 до 30 месеци при сомение за аутистичен спектар на нарушувања. Резултати: Кај 4,4% од децата констатирани се отстапувања во социјалниот развој и говорот, отстапувања во полето на социјализација и симптоми за ASD. Децата се на средна возраст од 23 месеци. Сите деца се со уреден невролошки статус. На развојните тестови, Griffiths developmental scales, покажуваат уреден развој на крупна моторика и уреден развој на фина моторика. Развојниот коефициент во областа на социјалниот развој изнесува 64%, а во областа на говорот 44%. Четири деца покажуваат јасни знаци за дисфункција на сензорната интеграција. 3,3% од децата со елементи на ASD се од вештачко оплодување -IVF, близначка бременост и предвремено породување. Заклучок: Целта на развојното следење и развојната дијагностика треба да биде утврдување на ризикот, како и навремено откривање на симптомите за ASD кај високо ризичните деца, особено кај недоносените и близнаците.

CLINICAL SCIENCE

HIGH-RISK NEWBORNS AND PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS

Valentina Dukovska¹, Filip Duma¹, Natalija Angelkova¹, Vesna Avramovska¹, Tatjana Zorcec², Aspazija Sofijanova³, Sonja Bojadzieva⁴, Ana Poposka⁵, Anastazija Spasovska⁶

¹ University Clinic for children's diseases, Department for neurology, Skopje, Republic of Macedonia

² University Clinic for children's diseases, Department for psychofiziology, Skopje, Republic of Macedonia

³ University Clinic for children's diseases, Intensive care unit, Skopje, Republic of Macedonia

⁴ University Clinic for children's diseases, Department for gastroenterohepatology, Skopje, Republic of Macedonia

⁵ Institute for Hearing, Speech and Voice, Skopje, Republic of Macedonia

⁶ University Clinic for urology, Skopje, Republic of Macedonia

Abstract

Citation: Dukovska V, Duma F, Angelkova N. et al. High-risk newborns and pervasive developmental disorders. *Arch Pub Health* 2017; 9(1): 11-17 [Macedonian]

Key words: high-risk infants; autistic spectrum; early diagnostics; developmental tests; early intervention;

***Correspondence:** Dr Valentina Dukovska, University Clinic for children's diseases, Skopje, Republic of Macedonia. e-mail: drvalentinadukovska@yahoo.com

Received: 3-Feb-2017; **Revised:** 31-Mar-2017; **Accepted:** 25-Apr-2017; **Published:** 30-May-2017

Copyright: © 2017 Valentina Dukovska This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Aim of the paper: Analysis of developmental abilities in high-risk infants, with an emphasis on risk, early screening and early diagnosis of disorders of the autistic spectrum (ASD). Materials and methods: Between January 2013 and December 2015, a total number of 612 high - risk infants, were followed as outpatients at the Clinic for neurology and development. We used Griffiths developmental scales for assessment of developmental abilities and M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) when there was a suspicion for ASD. Results: In 4,4% of the children disorder in the field of socialization, social development and speech, as well as symptoms of ASD were found. The median age of the infants during examination was 23 months. Each child had a normal neurological status. Using the developmental tests, Griffiths developmental scales, the examined children, showed normal development of gross motor skill and normal development of fine motor skills. The developmental coefficient in the area of social development was 64%, and 44% in the area of speech. Four children showed clear signs of sensory integration dysfunction. 3,3% of children with symptoms of ASD were conceived with IVF, were twins and were preemies. Conclusion: The goal of developmental follow-up and developmental diagnostics should be establishing the risk and symptoms of ASD in high - risk children, especially in premature infants and twins.

Вовед

Во последните години се забележува зголемување на бројот на преживевани високоризични новородени, особено на предвремено родени, што се должи на техничко-технолошкиот напредок, напредокот на медицината и подобриот квалитет во работењето на единиците за неонатална интензивна терапија. Но, ова секогаш не е придружено со намалување на процентот на краткотрајните и долготрајните невроразвојни нарушувања. Сè уште постои значаен ризик од појава на невросензорни нарушувања - церебрална парализа, ретинопатија, глувост, како и развојни когнитивни нарушувања^{1,2,3}. Според одредени студии, 50% од недоносените имаат проблеми со вниманието и однесувањето и имаат потреба од стручна помош^{4,5}.

Ниската родилна тежина и гестациската возраст се идентификувани во неколку студии, како важни фактори на ризик за нарушувања во социјалната интеракција, комуникација и однесување, како и за психолошки нарушувања^{6,7}. За време на детството и адолесценцијата, ниската родилна тежина на децата ги изложува на поголеми проблеми во однесувањето отколку нивните врсници, како и на тешкотии во вниманието и хиперактивност, и тешкотии со социјалната интеграција, вклучувајќи прекумерна срамежливост, повлечено однесување и сиромашни социјални вештини кои се, исто така, опишани. Искуството од клиничкото следење на недоносените посочува дека подгрупа од овие деца покажуваат јасно атипични карактеристики во однесувањето, од кои многу се слични на оние кои обично се јавуваат кај децата со аутистичен спектар на нарушувања⁸. И покрај овие извештаи на атипичен психосоцијален развој кај децата со ниска родилна тежина и предвремено раѓање, преваленцијата на аутистичниот спектар на нарушувања кај оваа популација, сè уште не е систематски истражена.

Метаанализа на седум ретроспективни епидемиолошки студии, спроведени на пет различни географски локации, ги наведуваат следниве фактори како ризик за нарушувањата од аутистичниот спектар на нарушувања: ниската родилна тежина, гестациската возраст на раѓање, родилната асфиксија и возраста на мајката (> 35 години)⁹. Во врска со гестациската возраст постојат податоци дека квалитативните и квантитативните карактеристики на ASD може да зависат од гестациската возраст. Во студијата на Movsas and Paneth, 2012, се вели дека кај децата родени под 34. гестациска недела најголемите отстапувања се во областа на социјалната интеракција и присуство на аутистични елементи на однесување, за децата родени помеѓу 34. и 36. гестациска недела, постои подеднаков ризик за отстапување во сите развојни области¹⁰. Две проспективни студии^{11,12}, испитуваат возрасни, родени како предвремени новородени, за ASD, и ги споредуваат со термински новородени. 8% од предвремено родените се со ASD наспроти ниту еден кај терминските родени.

Во ретроспективна студија спроведена во болницата Кајсер во Северна Калифорнија се истакнува дека децата кои се изложени на компликации непосредно после или во текот на раѓањето, вклучувајќи ја перинаталната асфиксија и прееклампсијата, се со поголем ризик за појава на ASD, - ризикот за појава на ASD бил за 10% поголем отколку кај децата без компликации¹³.

Аутистичниот спектар на нарушувања сè повеќе се смета за јавно здравствен проблем од голема важност^{14,15}. Голем напредок е направен во областа на раното откривање на знаци на ASD и потврдени скрининг алатки, за да се изврши ран и точен скрининг кај високоризичните бебиња, за да се продолжи со специфично тестирање за аутизам и да се започне со решавање на проблемот.

Овие ретроспективни и проспективни студии кои даваат податоци за поврзаноста на високоризичните новородени, предвременото породување, односно гестациската возраст и родилната тежина со ASD, ја даваат основата за поголеми студии за истражување, како и за нашата пилот студија.

Целта на трудот е да се изврши анализа на развојните способности на децата со фактор на ризик од можна појава на пречки во психомоторниот развој, со цел да се дојде до заклучок за можниот ризик од појава на нарушувањата од аутистичниот спектар кај оваа популација и потребата од понатамошно развојно следење и доаѓање до заклучок за дијагнозата и можниот третман.

Материјал и методи

Популацијата која е опфатена во истражувањето го задоволува вклучувачкиот фактор, а тоа е - високоризично дете. Примерокот е пригоден примерок и се состои од 612 високоризични деца кои од јануари 2013 година до декември 2015 година се обратиле до Невролошко-развојната амбуланта при Универзитетската клиника за детски болести.

Во истражувањето се користени техниките на тестирање и анализа на документација. За проценка на развојните способности е користен развојниот тест, Griffiths developmental scales како и примена на M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) во скринирањето на деца на возраст од 16 до 30 месеци при сомнение за аутистичен спектар на нарушувања.

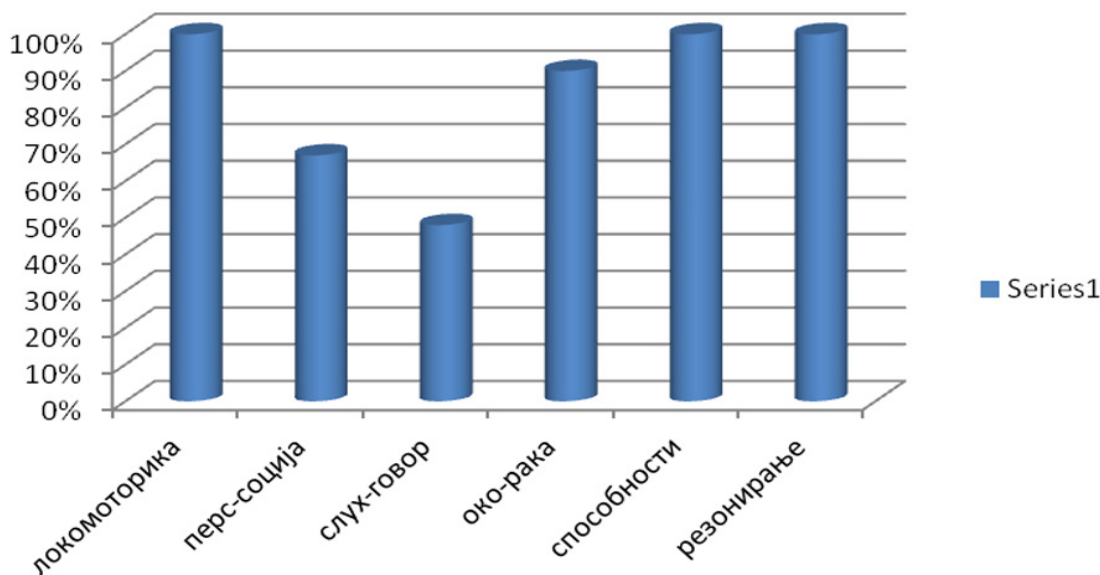
На секое дете му е даден мултидисциплинарен пристап на Клиниката: добро земена невроразвојна анамнеза за пренаталниот, перинаталниот и раниот постнатален период, физикален педијатриски преглед, невролошки преглед и проверка на состојбата

на слухот што е од огромно диференцијално дијагностичко значење. Спроведувањето на генетска проценка – кариотип и генетика за X-фрагилен хромозом исто така е дел од испитувањата кои имаат диференцијално дијагностичко значење. Понатаму кај децата се прави ЕЕГ и магнетна резонанца на мозок.

Од особено значење е развојната проценка кај секое дете. Со развојната проценка според Griffiths developmental scales се добива објективен увид во одделните развојни области – локомоторика, персонално-социјални односи, слух-говор, око-рака координација, способности и практично резонирање. Честопати можеме да дојдеме до заклучок дека всушност станува збор за отстапување во менталните способности. Наредниот чекор е употреба на M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) во скринирањето на деца на возраст од 16 до 30 месеци при сомение за аутистичен спектар на нарушувања.

Резултати

Од анализираните високо ризични деца 4,4% покажуваат отстапувања во полето на социјализација, однесување и говор и симптоми за ASD. Децата на првиот преглед биле со средна возраст од 23 месеци. Невролошкиот статус кај сите деца е со уреден наод. Резултатите од развојните тестови, Griffiths developmental scales, прикажани на графикон 1. покажуваат уреден развој на крупна моторика и уреден развој на фина моторика. Развојниот супкоефициент во областа на социјалниот развој изнесува 64%, што е на ниво на лесно отстапување, а во областа на говорот 44%, што е исто така на ниво на лесно отстапување, според критериумите за категоризација на развојните коефициенти според Griffiths¹⁶.



Графикон 1. Графички приказ на развојните способности според Griffiths developmental scales

Од децата со симптоми за ASD, 3,3% се од IVF, близначка бременост и предвремено породување.

Со примена на SPD, - symptom checklist for infants and toddlers, кај четири деца дојдовме до заклучок за јасни знаци за дисфункција на сензорната интеграција, што не насочува кон друг пристап во однос на третманот.

Дискусија

Истражувањата кои како предиспонирачки фактори за појава на ASD ги наведуваат, ниската родилна тежина, екстремната недоносеност, интраутерините инфекции, за механизмот на делување велат дека оштетувањата во пределот на церебелумот се силно асоцирани со појавата на ASD¹⁷. Истражувањата покажуваат дека недоносените кои имаат оштетување на белата мозочна маса имаат трипати зголемен ризик од појава на аутистичен спектар на нарушувања во споредба со недоносените кои немаат мозочно оштетување¹⁸.

Две студии, една во САД¹⁹, и една во Британија²⁰, наоѓаат висока поврзаност помеѓу аутистичниот спектар на

нарушувања и близнаците. Ризикот за аутизам кај идентичните близнаци бил за 12-14 пати поголем, отколку во општата популација, а кај неидентичните близнаци процентот бил поголем за 4 пати. Но сè уште нема доволен број на студии, со што со сигурност би се потврдил овој податок. Појавата на ASD кај едниот близнак, незначе дека ќе се појави и кај другиот²⁰.

Истражувачите пронајдоа силна врска помеѓу предвременото раѓање и ризикот од ASD и недостаток на внимание и хиперактивност - АДХД, но исто така од друга страна истакнуваат дека ризикот за појава на ASD и АДХД, како и ризикот од појава на други проблеми кои се тесно поврзани со оваа група на високоризични новородени, како што се, (тешка ментална ретардација, проблеми со учењето), може да биде поврзан и со други фактори кои членовите на семејството ги споделуваат. Една голема студија за предвремено раѓање, сугерира дека само еден дел од претходно наведените ризици се резултат на самото предвремено раѓање. Студијата го потврдува големиот ризик и грижа на општество-

то за предвременото раѓање и потребата за воведување услуги за намалување на инциденцијата на предвремено раѓање. Водечкиот автор Brain D'Onofrio, вонреден професор на Одделот за психолошка и експертска наука на Универзитетот во Индијана Блумингтон, истакнува дека е голема потребата услугите на раната интервенција, како во дијагностички така и во рехабилитациони аспекти треба да се прошират на браќата и сестрите, односно на целото семејство каде има случај на предвремено раѓање²¹. Студијата „Предвремено раѓање, морталитет и морбидитет“, вклучува истражувачи од Каролинскиот институт во Стокхолм, Шведска. Ова е најголемата студија базирана на 3.3 милиони предвремено родени деца во Шведска, помеѓу 1973 и 2008 година. Користејќи го пристапот на браќа – сестри споредба, и опфаќајќи широк дијапазон на предвремено гестациски возрасти, ја испитува поврзаноста меѓу предвременото раѓање и морталитетот, менталното функционирање, образовните резултати и социјалното функционирање²². Студијата го потврдува ризикот кај предвременото раѓање како и претходните студии, но користејќи нов пристап: наместо споредба недоносени и доносени врши споредба на недоносени и нивните доносени браќа и сестри, што фрла едно ново светло врз проблемот. Голем број опфатени деца создава услови да се донесуваат сериозни заклучоци за ретки состојби, како што се 25.-30. гестациска недела, ASD и шизофренија. Користејќи го новиот пристап студијата настојува да разграничи, што е многу тешко, што се должи на влијанието на условите во семејството а што е резултат на самото предвременно породување. Браќата и сестрите со предвременно роденото дете имаат исти мајка и татко, ист социо-економски статус, исти генетски фактори.

Студијата објавена во *Journal of Pediatrics* во 2014, покажува силна поврзаност меѓу аутистичниот спек-

тар на нарушувања и екстремно предвременото раѓање, под 27 гестациски недели. Студијата заклучува дека намалувањето на гестациските недели го зголемува ризикот од појава на аутистичниот спектар на нарушувања²³.

Во нашето истражување 4,4% од анализираниите високоризични деца покажуваат отстапувања во полето на социјализацијата, однесувањето и говорот и симптоми за ASD. 3,3% се од IVF, близначка бременост и предвременно породување.

Во студијата на Kuzniewicz MW, Wi S и Qian Y, преваленцијата за ASD кај предвременно родените пред 37. гестациска недела е 1.78%, кај децата над 37. гестациска недела е 1.22%²³.

Ризикот за појава на ASD и АДХД кај предвременно родените деца, останува ист и кај двете користени методи, споредба на недоносени и доносени и споредба на недоносени и нивните доносени браќа и сестри. Во другите области, како што се тешки ментални нарушувања, како тешка ментална ретардација и биполарно растројство, поврзаноста значително се намалува во студиите каде е користен методот на споредба на предвременно родени деца и нивните браќа и сестри. Ова значи дека ризикот не е во предвременото раѓање туку во други фактори кои ги делат браќата и сестрите²².

Кога ќе се погледнат раните ризик фактори, може да се прогнозира не само еден проблем туку можното настанување на повеќе проблеми кои имаат далекусежни импликации. Ваквите студии се сè повеќе значајни, бидејќи секојдневно се зголемува бројот на предвременно родените деца.

Врз основа на изнесените резултати се истакнува дека дел од раната интервенција е спроведувањето на ран скрининг за знаци на ASD кај високоризичните новородени и тестирање за аутизам кај оние кај кои е позитивен скринингот^{24,25}.

Заклучок

Резултатите кои ги добивме и покажуваат отстапувања во социјално-емоционалниот развој и говорот, како и постоење на знаци на ASD, ја истакнуваат важноста на развојното следење и развојната дијагностика, како и раниот скрининг за ASD кај високоризичните деца, како надополнување на досегашното насочување кон невромоторните и когнитивните проблеми. Раната дијагностика ќе овозможи рано и правилно менаџирање на раната интервенција и раниот третман, кои се значајни за подобрување на психомоторниот развој кај децата со ASD и нивнат социјализација.

Како во светски рамки така и кај нас се истакна потребата од понатамошни анализи со цел утврдување на ризикот од појава на ASD кај високоризичните деца, особено кај недоносените и близнаците.

Референци:

- Msall ME. The limits of viability and the uncertainty of neuroprotection: challenges in optimizing outcomes in extreme prematurity. *Pediatrics* 2007;119 (1):158– 160.
- Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996–1997 and 1999–2000. *Pediatrics* 2007;119 (1):29– 36.
- DeMauro SB, D'Agostino JA, Bann C, et al. Developmental outcomes of very preterm infants with tracheostomies. *J Pediatr* 2014; 164(6):1303-10.
- Anderson PJ, Doyle LW. Executive functioning in school-aged children who were born very preterm or with extremely low birth weight in the 1990s. *Pediatrics* 2004;114 (1):50– 57.
- Msall ME. Supporting vulnerable preschool children: connecting the dots before kindergarten. *Pediatrics* 2004;114 (4):1086.
- Wahlbeck K, Osmond C, Forsen T, et al. Associations between childhood living circumstances and schizophrenia: a population-based cohort study. *Acta Psychiatr Scand* 200;104 (5):356– 360.
- Saigal S, Pinelli J, Hoult L, et al. Psychopathology and social competencies of adolescents who were extremely low birth weight. *Pediatrics* 2003;111:969– 975.
- Catherine L, Haim B, Nancy RS, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics*. 2008; April, 121(4):758-765.
- Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediat Adolesc Med* 2007; 161, 326–333 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404128> (пристапено на 11.02.2017).
- Movsas TZ, Paneth N. The effect of gestational age on symptom severity in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2012; 42, 2431–2439 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422339> (пристапено на 04.02.2017).
- Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, et al. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11: 317–326. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839830> (пристапено на 04.02.2017).
- Meyer U, Yee BK., Feldon J. The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse. *Neuroscientist* 2007;13, 241–256.
- Getahun D, Fassett M, Peltier M, et al. Association of perinatal risk factors with autism spectrum disorder. *American Journal of Perinatology* 2017; Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1597624> (пристапено 11.02.2017)

14. Kuehn BM. CDC: autism spectrum disorders common. *JAMA* 2007;297(9):940.
15. Leslie DL, Martin A. Health care expenditures associated with autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161 (4):350– 355.
16. Ivens J, Martin N. A common metric for the Griffiths scales. Available from: <http://adc.bmj.com/content/archdischild/87/2/109.full.pdf> (пристапено 03.04.2017).
17. Autism speaks. Prematurity & Autism. Available from: <https://www.autismspeaks.org/blog/2012/08/10/prematurity-autism> (пристапено 10.08.2012).
18. Geggel L. Brain damage in premature newborns may raise risk for autism. *SPECTRUM* 2013. Available from: <https://spectrumnews.org/news/brain-damage-in-premature-newborns-may-raise-risk-for-autism/> (пристапено на 05.02.2017).
19. Greenberg D, Hodge ES, Sowinski j and Nicoll D. Excess of twins among affected sibling pairs with autism: implications for the etiology of autism . *The american journal of human genetics* 2001;69(5):1062-1067.
20. Betancur C, Leboyer M and Gillberg Ch. Increased rate of twins among affected sibling pairs with autism. *The american journal of human genetics* 2002; 70(5):1381-1383.
21. D’Onofrio B. Preterm Birth and Mortality and Morbidity. *JAMA Psychiatry* 2013; Available from: <http://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1743009> (пристапено 11.02.2017).
22. Indiana University. Study shines new light on consequences of preterm births. *Science Daily* 2013. Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2013/09/130925185425.htm> (пристапено 11.02.2017).
23. Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, et al. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *J Pediatr* 2014;164(1):20-5.
24. Prior M, Roberts J. Early Intervention for Children with Autism Spectrum Disorders: Guidelines for Good Practice. *Brain Res.* 2011;1380:229-39.
25. Dawson G, Jones EJ, Merkle K, et al. Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51(11):1150-9.

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

СПОРЕДБА НА ЛАПАРОСКОПСКА ХЕРНИОПЛАСТИКА СО КОНВЕНЦИОНАЛНА ТЕХНИКА КАЈ ЖЕНСКИ ДЕЦА СО ИНДИРЕКТНА ИНГВИНАЛНА ХЕРНИЈА

Тони Ристески¹, Ристо Симеонов¹, Шабан Мемети¹, Весна Наунова¹, Миле Петровски¹¹Универзитетска клиника за детска хирургија, Медицински факултет, Универзитет "Св. Кирил и Методиј", Скопје, Република Македонија

Извадок

Цитирање: Ристески Т, Симеонов Р, Мемети Ш, Наунова В, Петровски М. Споредба на лапароскопска херниопластика со конвенционална техника кај женски деца со индиректна ингвинална хернија. *Arch J Здравје* 2017; 9(1): 18-25

Клучни зборови: ингвинална хернија, женски деца, лапароскопски асистирани техника

***Кореспонденција:** д-р Тони Ристески. Универзитетска Клиника за детска хирургија, Медицински факултет, Универзитет "Св. Кирил и Методиј" Скопје, Република Македонија. E-mail: drtonirist@yahoo.com

Примено: 2-Мар-2017; **Ревидирано:** 20-Мар-2017; **Прифатено:** 7-Апр-2017; **Објавено:** 30-Мај-2017

Печатарски права: © 2017 Тони Ристески. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси

Истражувањето има за цел да ги спореди отворената конвенционална техника за третман на ингвиналните хернии наспроти лапароскопски асистирани техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен кај женски деца со клинички дијагностицирана индиректна ингвинална хернија. Материјал и методи: Истражувањето претставува проспективна аналитичка (case control) студија, спроведена на Универзитетската клиника за детска хирургија во Скопје во периодот 2015-16. Опфатени се 20 женски деца на возраст од 1-14 години со клинички дијагностицирана индиректна ингвинална хернија. Испитаниците од испитуваната група се третирани со лапароскопска херниопластика, а оние од контролната група со конвенционална техника. Резултати: Просечното време траење на интервенцијата во испитуваната, односно контролната група изнесува 27,6±6,1 vs. 64,8±7,2 минути. Должината на престојот во болница во двете групи изнесува 10,8±3,1 vs. 27,2±4,2 часови. Најкраткиот престој изнесува 8 vs. 24 часа, а најдолгиот 18 vs. 36 часа. Педесет проценти од децата во испитуваната група заземале нормална положба во кревет за помалку од 4 часа споредено со оние од контролната група кај кои тоа изнесувало 9 часа. Просечното време до вертикализација во кревет во двете групи изнесува 4,1±0,9 vs. 9,9±1,8 часови со минимум 3 vs. 7 и максимум 6 vs. 12 часови. Просечната должина на белегот изнесува 1,9±0,9 мм во испитуваната и 34,8±17,4 мм во контролната група. Анализија поради болка е дадена кај 2 (20%) од децата во испитуваната и 8 (80%) од оние во контролната група. Лесно впечатлив белег имаат 8 (80%) од пациентите во контролната група и ниеден пациент од испитуваната група. Белегот не ја нарушува естетиката кај 9 (90%) од пациентите во испитуваната група, и кај 2 (20%) од оние во контролната група. Заклучок: Лапароскопски асистирани техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален канал со еден порт претставува минимално инвазивна метода за третман на ингвинални хернии во детска возраст и врвно достигнување во оваа проблематика, со посебни предности кај женските деца.

CLINICAL SCIENCE

COMPARISON OF LAPAROSCOPIC HERNIA REPAIR WITH CONVENTIONAL TECHNIQUE IN FEMALE CHILDREN WITH INDIRECT INGUINAL HERNIA

Тони Ристески¹, Ристо Симеонов¹, Шабан Мемети¹, Весна Наунова¹, Миле Петровски¹¹ University Clinic for children surgery, Medical Faculty, University Sts. Cyril and Methodius. Skopje, Republic of Macedonia.

Abstract

Citation: Risteski T, Simeonov R, Memeti Sh, Naunova V, Petrovski M. Comparison of laparoscopic hernia repair with conventional technique in female children with indirect inguinal hernia. *Arch Pub Health* 2017; 9(1): 18-25. [Macedonian]

Key words: inguinal hernia, girls, laparoscopic assisted technique

***Correspondence:** Dr Toni Risteski, University Clinic for children surgery, Medical Faculty, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: drtonirist@yahoo.com

Received: 2-Mar-2017; **Revised:** 20-Mar-2017; **Accepted:** 7-Apr-2017; **Published:** 30-May-2017

Copyright: © 2017 Toni Risteski. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

The study aims to compare the conventional open technique for treating inguinal hernia versus laparoscopic assisted technique of percutaneous closure of the internal inguinal ring in female children with clinically diagnosed indirect inguinal hernia. Materials and methods: The study is a prospective analytical (case control) study performed at the University Clinic for Pediatric Surgery in Skopje in the period 2015-16. Twenty female children aged 1-14 years with clinically diagnosed indirect inguinal hernia were analyzed. Children from the experimental group were treated with laparoscopic hernia repair, and those from the control group with conventional techniques. Results: The average duration of the intervention in the experimental and control group was 27.6 ± 6.1 vs. 64.8 ± 7.2 minutes. The length of hospital stay in the two groups was 10.8 ± 3.1 vs. 27.2 ± 4.2 hours. The shortest stay was 8 vs. 24 hours and the longest 18 vs. 36 hours. Fifty percent of the children in the experimental group took up a normal position in bed for less than 4 hours compared to the control group in which it happened in 9 hours. The average time to recovery from bed in the two groups was 4.1 ± 0.9 vs. 9.9 ± 1.8 hours with a minimum of 3 vs. 7 and maximum of 6 vs. 12 hours. The average length of the mark was 1.9 ± 0.9 mm in the experimental and 34.8 ± 17.4 mm in the control group. Analgesia because of pain was given to 2 (20%) children in the experimental group and to 8 (80%) in the control group. Easy impressive scar have 8 (80%) patients in the control group and no patient in the experimental group. The mark does not disturb the esthetics in 9 (90%) of patients in the experimental group and in 2 (20%) in the control group. Conclusion: Laparoscopic assisted technique of percutaneous closure of the internal inguinal ring with one port represents a minimally invasive method and ultimate achievement in this field for treatment of inguinal hernias in children, with special advantage in females.

Вовед

Најчестата причина за појава на ингвиналните хернии во детска возраст е неoblитерација на processus vaginalis peritonei.¹⁻³ Најчесто ингвиналните хернии кај децата се индиректни хернии, додека директна ингвинална хернија се јавува многу ретко во детска возраст, во склоп на системски болести на сврзното ткиво.⁴⁻⁷ Вродена ингвинална хернија кај доенчиња и деца е резултат од неуспехот на затворањето на processus vaginalis.² Респективно на етиологијата, конгениталната ингвинална хернија не се повлекува спонтано, а со оглед на високиот ризик за инкарцерација, јасно е дека единствениот прифатлив модалитет на третман е хируршка поправка.^{3,7-8}

Третманот на ингвиналната хернија во детска возраст е традиционално со отворени методи на херниотомија и херниопластика, третман на избор уште од 25 година од нашата ера.⁹⁻¹¹

Лапароскопскиот третман на ингвиналната хернија бил воведен по успехот на повеќето лапароскопски техники во детската хирургија, со премисата дека ќе има помалку постоперативна непријатност и болка.^{6,12-15} Исто така овој третман дава можност билатералните хернии да се третираат истовремено, со подобрен козметички ефект. Во 1997 година, El-Gohary прв објавил статија за лапароскопски третман на ингвинална хернија кај женски пациенти.²¹ Согласно трендовите во светот во последната деценија, сè повеќе еволуираат и се воведуваат минимално инвазивни методи како алтернатива на отворената хирургија. Трендот денес е воведување на екстракорпорално врзување и намалување на бројот на работни портови и ендоскопски инструменти.^{14,15,17-22}

Лапароскопската херниопластика првично беше воспоставена како трипортна техника, каде се бара големо искуство во однос на интракорпоралното врзување, така што некои истражувачи ја развиле техниката преку поставување на три или два порта.⁹⁻¹¹ Меѓутоа, истражувачите не добиле сигнификантни резултати употребувајќи ги и споредувајќи ги двете техники со три и два порта.^{11,24} Во сите

овие постапки, внатрешниот прстен се затвора со интраабдоминално шиене со лапароскопска игла. Ова е една од најпознатите тешки технички аспекти на лапароскопијата. Интраабдоминалното шиене бара искуство и многу часови обука. Дури и со соодветно искуство, тоа одзема најголем дел и најмногу време од оперативната постапка. Интраабдоминалното шиене вклучува многу манипулации со инструменти во абдоминалната шуплина и носи ризик од висцерална повреда.^{13,14,18}

Најчесто употребуваната техника за лапароскопска херниопластика кај деца е онаа каде се употребуваат два иглодржачи за да го затворат внатрешниот прстен со циркуларен шев или пак Z шев. Инсерцијата на циркуларен шев е од надвор перкутано под лапароскопска контрола со различни техники (Prasad's, Endoneedle, Reverdin needle, или супкутано ендоскопски асистирани лигација на внатрешниот прстен).¹¹ Интракорпоралното шиене и врзување станало популарно помеѓу детските хирурзи, и резултатите на големи серии биле објавени од различни истражувачи со стапка на рекурентност од 0,4 до 4,1%.^{8,14,19,20}

Ризикот од развој на контралатерална хернија се проценува на 10,2% и е многу повисока за левостраните хернии (19,2%).^{6,9,16,22}

За намалување на стапката на рекурентност се користат технички модификации, вклучувајќи инјектирање на физиолошки раствор за подигнување на перитонеумот и поставување на еден шев, шиене во форма на N начин итн.¹²⁻¹⁴

Ова истражување има за цел да ги спореди отворената конвенционална техника за третман на ингвиналните хернии наспроти лапароскопски асистираниот третман на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен кај женски деца со клинички дијагностицирана индиректна ингвинална хернија.

Материјали и методи

Истражувањето претставува проспективна аналитичка (case control) студија, спроведена на Универзитетската кли-

ника за детска хирургија во Скопје во периодот 2015-16. Опфатени се две групи (испитувана и контролна) со вкупно 20 женски деца на возраст од 1-14 години. Во секоја група има по 10 пациенти селектирани по случен избор согласно однапред поставени инклузиони и ексклузиони критериуми. Сите испитаници во истражувањето имаат клинички дијагностицирана индиректна ингвинална хернија.

Оперативни техники

Користени се две техники за третман на клинички дијагностицирана индиректна ингвинална хернија. Испитаниците од испитуваната група се третирани со лапароскопски асистирани техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен. Оваа техника се изведува со помош на лапароскопски сет со којшто се прави затворање на внатрешниот ингвинален прстен со нересорптивен конец преку еден порт со помош на камера. Испитаниците од контролната група се третирани со отворена конвенционална хируршка техника. Сите интервенции се изведувани во општа еднотрахеална анестезија и според принципот one day surgery.

За целите на овој труд анализирани се: возраст во месеци, времетраење на интервенција, престој во болница, време до нормална активна положба во кревет, време до вертикализација, големина на белег, постоперативна болка.

Согласност

Партиципирањето во студијата е доброволно и е изведено со претходна согласност на Универзитетската клиника за детска хирургија во Скопје. Процесот на селекција на пациентите не вклучи никаков облик на принуда. На сите родители/старатели на деца, потенцијални учесници во студијата, детално им беа појаснети причините за спроведување на истражувањето.

Сите родители беа информирани за процедурите кои се преземаат за доверливост на добиените информации во однос на нивна загарантирана анонимност и исклучиво користење за научни цели.

Статистичка анализа

Дескриптивната анализа на нумеричките серии е направена со употреба на мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални и максимални вредности, и интерактивни рангови), како и мерки на дисперзија (стандардна девијација). Анализирани аtributeви серии се прикажани како апсолутни и релативни броеви. За споредба на просечните вредности на нумеричките серии е користен Student-ов t-тест (за два независни примерока). Pearson Chi square тест за хомогеност, и Fischer exact тест се користени за утврдување на разликата меѓу одредени аtributeвни дихотомни белези во двете групи испитаници. За утврдување на статистичка значајност користено е ниво на сигнификантност од $p < 0,05$. Употребени се статистички програми (Statistica for Windows 7,0 и SPSS 17.0).

Резултати

Со истражувањето се опфатени вкупно 20 деца од женски пол на возраст од 12 – 168 месеци (1 – 14 години) поделени во две групи – по 10 испитаници во испитувана и контролна група. Просечната возраст на испитаниците од испитуваната, односно контролната група изнесува $79,2 \pm 36,3$ vs. $64,8 \pm 47,1$ месец, со минимум 36 vs. 12 месеци и максимум 168 месеци во двете групи. За $p > 0,05$ нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечната возраст на испитаниците (табела 1).

Како што се гледа од табелата 1, просечното времетраење на интервенцијата во испитуваната, односно контролната група изнесува $27,6 \pm 6,1$ vs. $64,8 \pm 7,2$ минути со минимум од 21 vs. 30 и максимум од 41 vs. 55 минути.

За $p < 0,0001$ утврдена е сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на просечното времетраење на интервенцијата, во прилог на пократко време кај испитуваната група.

Должината на престојот во болница во двете групи изнесува $10,8 \pm 3,1$ vs. $27,2 \pm 4,2$ часови. Најкраткиот престој изнесува 8 vs. 24 часа, а најдолгиот 18 vs. 36 часови.

Кај 50% од испитаниците должината на престојот е пократок од 10 vs. 25 часа. За $p < 0,0001$ утврдена е сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на должината на престој во болница, во прилог на пократко време кај испитуваната група (табела 1).

Анализата на времетраењето до заземање на нормална положба во кревет, во испитуваната и контролната група, изнесува $4 \pm 0,9$ vs. $9 \pm 2,2$ часови, со минимум 3 vs. 6 и максимум 6 vs. 12 часови.

Педесет проценти од децата во испитуваната група заземале нормална положба во кревет за помалку од 4 часа споредено со оние од контролната група кај кои тоа изнесувало 9 часа. За $p < 0,0001$ утврдена е сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на заземање нормална положба во кревет, во прилог на пократко време кај испитуваната група (табела 1).

Табела 1. Споредба на лапароскопска и конвенционална техника според демографски и клинички карактеристики

Карактеристики	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (IQR)	p
Возраст (месеци)							
Испитувана група	79,2	10	36,3	36	168	66 (60 - 96)	t-test = 1,766 df=18 p=0,454
Контролна група	64,8	10	47,1	12	168	60 (24 - 84)	
Времетраење на интервенција (минути)							
Испитувана група	27,6	10	6,1	21	41	26 (23 - 31)	t-test = -3,592 df=18 p=0,0001**
Контролна група	38,3	10	7,2	30	55	37,5 (34 - 40)	
Престој во болница (часови)							
Испитувана група	10,8	10	3,1	8	18	10 (8 - 12)	t-test = -9,977 df=18 p=0,0001**
Контролна група	27,2	10	4,2	24	36	25 (24 - 30)	
Време до нормална активна положба во кревет (часови)							
Испитувана група	4	10	0,9	3	6	4 (3 - 4)	t-test = -6,708 df=18 p=0,0001**
Контролна група	9	10	2,2	6	12	9 (8 - 10)	
Време до вертикализација (часови)							
Испитувана група	4,1	10	0,9	3	6	4 (3 - 5)	t-test = -8,949 df=18 p=0,0001**
Контролна група	9,9	10	1,8	7	12	10 (8 - 12)	
Големина на белег (мм)							
Испитувана група	1,9	10	0,9	1	4	1,9 (1 - 2)	t-test = -5,962 df=18 p=0,0001**
Контролна група	34,8	10	17,4	20	80	34,8 (25-38)	

* сигнификантно за $p < 0,05$

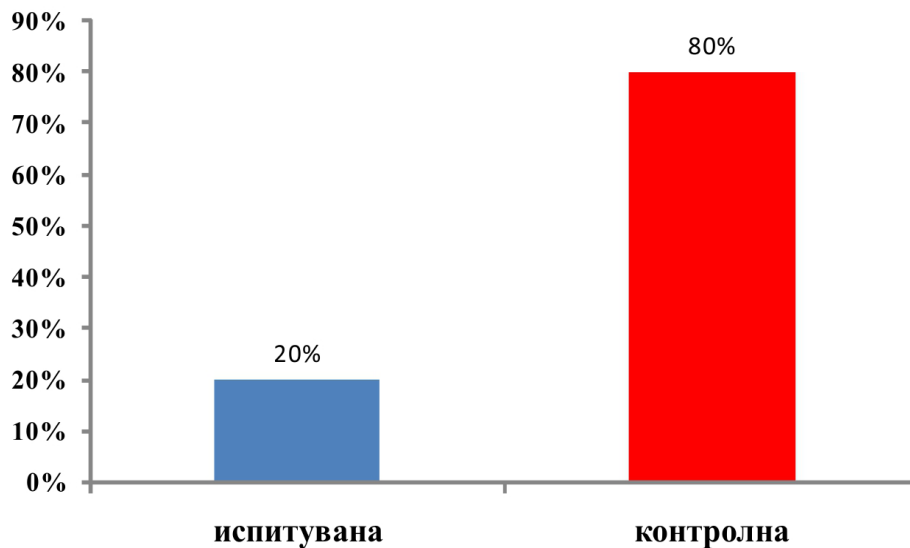
** сигнификантно за $p < 0,001$

Просечното време до вертикализација во кревет во двете групи изнесува $4,1 \pm 0,9$ vs. $9,9 \pm 1,8$ часови, со минимум 3 vs. 7 и максимум од 6 vs. 12 часови. Кај 50% од

испитаниците во двете групи времето до вертикализација во кревет е пократко од 4 vs. 80 часови. За $p < 0,05$ утврдена е сигнификантна разлика помеѓу двете

групи во однос на просечното време до вертикализација во кревет, во прилог на пократко време кај испитуваната група. Просечната должина на белегот изнесува $1,9 \pm 0,9$ мм во испитуваната и $34,8 \pm 17,4$

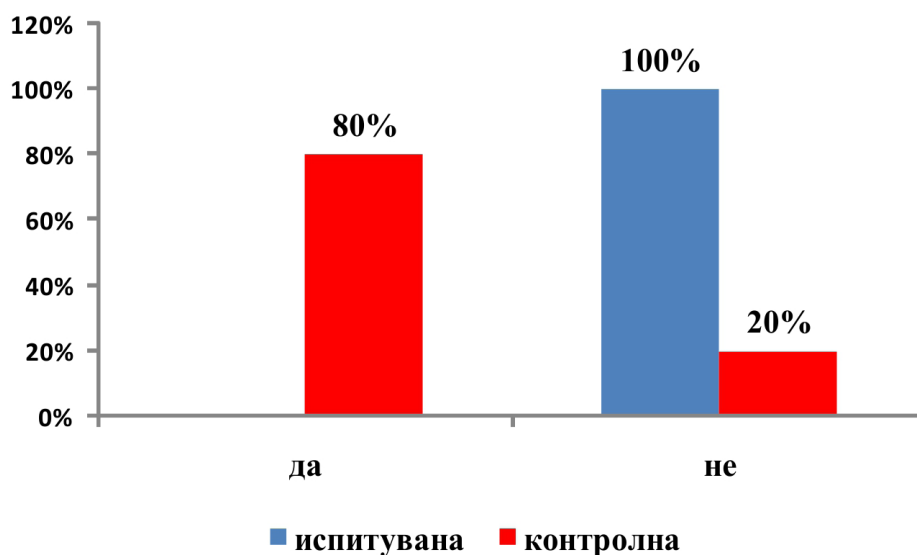
мм во контролната група, со сигнификантна разлика ($p < 0,0001$) помеѓу двете групи, во прилог на испитуваната група (табела 1).



Графикон 1. Дистрибуција на примерокот по групи и примена аналгезија

По направената лапароскопска херниопластика, аналгезија, поради болка е дадена кај 2 (20%) од децата во испитуваната и 8 (80%) од оние во контролната

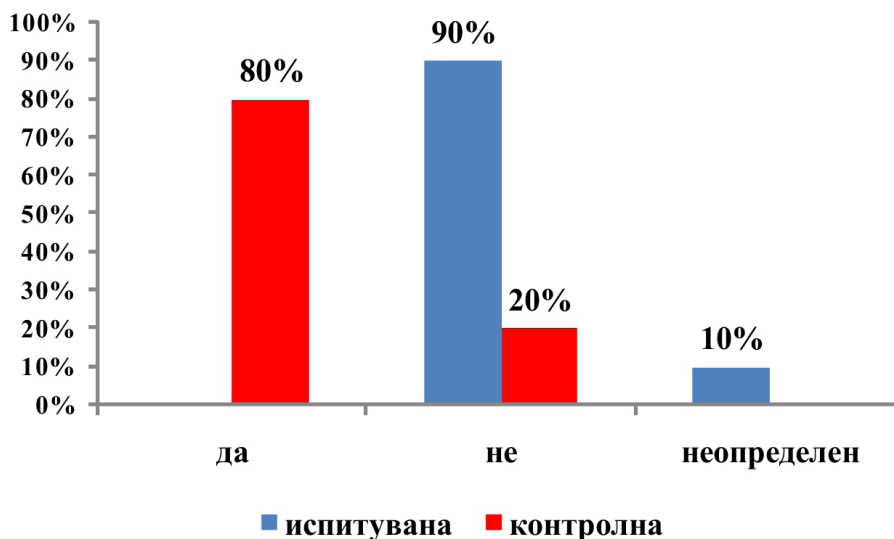
група. Постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на постоперативно примената аналгезија (Fisher exact two tailed test: $p=0,008$).



Графикон 2. Дистрибуција на примерокот по групи и впечатливост на белег

Лесно впечатлив белег имаат 8 (80%) од пациентите во контролната група и ние-

ден пациент од испитуваната група (графикон 2),



Графикон 3. Дистрибуција на примерокот по групи и нарушување на естетиката од белегот
 Дистрибуција на примерокот по групи и нарушување на естетиката од белегот

Белегот не ја нарушува естетиката кај 9 (90%) од пациентите во испитуваната група, и кај 2 (20%) од оние во контролната група (графикон 3).

Дискусија

Се чини дека наспроти бројните техники за третман на ингвиналните хернии во детска возраст во последната деценија, еднопортната лапароскопски асистирана техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален прстен претставува врвно достигнување во оваа проблематика.^{19,20 23-25} Всушност, традиционалната отворена хируршка техника беше единствениот пристап за поправка на ингвинална хернија, но сепак, од неодамна се појавија лапароскопски пристапи со цел да се утврди важноста од експлорација на контралатералната страна и можноста од ситуирање во ист акт, во тек на самата интервенција.^{22,26}

Лапароскопски асистираната техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален канал со еден порт прв ја вовел Patkowski во 2006 година, како минимално инвазивна метода за третман на ингвинални хернии во детска возраст.^{19, 20}

Лапароскопски асистираната техника на затворање на внатрешниот ингвинален прстен е лесна и побрза техника во минимално инвазивна хирургија, наспроти повеќепортните лапароскопски техники, со единствен порт положен во папокот.^{11,12,18,23} Нема потреба од дополнителни троакари за прифаќање на иглата, што ја прави постапката помалку скапа од други повеќепортни лапароскопски техники за третман на ингвинална хернија во детска возраст. Предноста на лапароскопската ингвинална херниопластика кај децата е третман на директен пристап на внатрешниот ингвинален прстен, со избегнување на отворање на ингвиналниот канал.^{19,20 23-25} Со ова се намалува постоперативната болка поврзана со ингвинална инцизија.

Во однос на козметичкиот ефект, децата кај кои се применува еднопортната техника имаат само една рана во папокот, со минимална стапка на рекурентност наспроти традиционалниот отворен хируршки пристап, иако голем број на студии не укажуваат на сигнификантна разлика.^{7,8}

Со лапароскопски асистирана техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален канал со еден порт, децата имаат помала постоперативна болка.

Оваа техника овозможува билатералните хернии или скриени метакрони хернии да се третираат истовремено, при што се постигнува и подобар козметички ефект во споредба со отворените хируршки и другите стандардни лапароскопски техники. 16,22,26 Оваа техника е многу поевтина од другите лапароскопски повеќепортни техники за третман на хернии во детска возраст.^{19,20,25} Од 2015 година оваа техника е воведена во нашата земја на Универзитетската клиника за детска хирургија во Скопје. Нашите резултати на споредба на двете техники кај женски деца во детската возраст се слични со оние пријавени од страна на другите хируршки центри во Европа.^{9,15,17,25} Лапароскопски асистирана техника на перкутано затворање на внатрешниот ингвинален канал со еден порт дава сигнификантно подобри козметички ефекти споредено со класичната техника, не само во однос на должината на лузната туку и во однос на нарушување на естетскиот изглед.^{17,19,20} Ова се должи на малите лузни на местата на инсерција на троакарот во папокот, кои се речиси невидливи со текот на времето. Сето ова придонесува за дополнителни предности на еднопортната лапароскопска херниопластика споредено со класичната техника на решавање на ингвиналните хернии.

Во лапароскопските пристапи кон внатрешниот ингвинален прстен, нашата техника вклучува само перитонеум за да се избегне повреда на големи крвни садови и нерви.

Иако се работи за релативно скапа метода, сепак е многу поевтина во споредба со веќе постојните три- или повеќепортни лапароскопски техники за херниопластика во светот, бидејќи се работи според принципот *one day surgery*, релативно кратко интраоперативно време, како и пократко време на анестезија. Според резултатите од нашето истражување, ефективноста на третманот е во согласност со резултатите од светската литература.^{14,16,17,24,25}

Ограничувања на истражувањето

Ограничувања на студијата се малиот примерок на пациенти, како и застапеноста само на еден пол. Се наметнува потреба од потврдување на добиените резултати на поголем примерок вклучу-

чени пациенти, како и вклучување на двата пола.

Заклучок

Со зголемувањето на бројот на минимално инвазивни пристапи во хирургија, лапароскопски асистираната техника на херниопластика не е веќе гламурозна постапка, со што станува суштински дел во програмите за обука. Оваа техника е безбедна и претставува подобар избор за третман на вродени ингвинални хернии кај женските деца споредено со класичната техника. Таа овозможува лесна и точна идентификација на типот на дефектот, како и неговата корекција. Со оваа техника постои можност за билатерална експлорација и третман во ист акт, во тек на иста интервенција. Лапароскопски асистираната техника на херниопластика во споредба со класичната техника претставува минимално инвазивна процедура, со клинички и естетски предности во однос на сите други техники.

Референци

1. Bendavid R. Abdominal wall hernias. New York: Springer; 2001.
2. Fitzgibbons R, Greenburg A, Nyhus L. Nyhus and Condon's hernia. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
3. Специјална хирургија, редактор Димов А., Скопје, Медицински факултет, 2013 стр.342-348.
4. Bendavid R. Epidemiology of Inguinal Hernia, Weber, Alejandro (et al.) In : Bendavid R, ed. Abdominal wall hernias. Principle and Management. New York : Springer; 2001:109-115.
5. Li L, Jun Z, Jingbo F, et al. Intracorporeal single-handknot techniques. *Pediatr Endosurg Innovat Techn* 2004;8(2):163-165.
6. 6Tiryaki T, Baskin D, Bulut M. Operative complications of hernia repair in childhood. *Pediatr Surg Int* 1998;13:160-61.

7. Montupet P, Esposito C. Laparoscopic treatment of congenital inguinal hernia in children. *J Pediatr Surg* 1999; 34:420-23.
8. Chan KL, Hui WC, Tam PKH. Prospective, randomized, single centre, single blind comparison of laparoscopic vs open repair of pediatric inguinal hernia. *Surg Endosc* 2005;19:927-32.
9. Shawn JR, Marion CWH, Brindle M, Moss RL. Small evidence for small incisions: pediatric laparoscopy and the need for more rigorous evaluation of novel surgical therapies. *J Pediatr Surg* 2005;38:1429 -33.
10. Parelkar SV, Oak S, Gupta R, Sanghvi B, Shimoga PH, Kaltari D, et al. Laparoscopic inguinal hernia repair in the pediatric age group-experience with 437 children. *J Pediatr Surg* 2010; 45:789-92.
11. Shalaby R, Ismail M, Dorgham A, Hefny K, Alsaied G, Gabr K, et al. Laparoscopic hernia repair in infancy and childhood: evaluation of 2 different techniques. *J Pediatr Surg* 2010; 45:2210-16
12. Schier F. Laparoscopic inguinal hernia repair-a prospective personal series of 542 children. *J Pediatr Surg* 2006; 41:1081-1084.
13. Schier F, Montupet P, Esposito C. Laparoscopic inguinal herniorrhaphy in children: a three-center experience with 933 repairs. *J Pediatr Surg* 2002;37:395-7.
14. Chan KL, Chan HY, Tam PKH. Towards a near-zero recurrence rate in laparoscopic inguinal hernia repair for pediatric patients of all ages. *J Pediatr Surg* 2007; 42:1993-7.
15. Lobe TE, Schropp KP. Inguinal hernias in pediatrics: initial experience with laparoscopic inguinal exploration of the asymptomatic contralateral side. *J Laparoendosc Surg* 1992; 2:135-40.
16. Rathauer F. Historical overview of bilateral approach to pediatric inguinal hernias. *Am J Surg* 1985;150:527-32.
17. Baniaghbal B, Al-Hindi S and Davies MRQ. Laparoscopic-Assisted Percutaneous Inguinal Hernia Closure in Children. *Pediatr Endosurg Innov Techn* 2004;8(2):113-8.
18. Shawn JR, Marion CWH, Brindle M, Moss RL. Small evidence for small incisions: pediatric laparoscopy and the need for more rigorous evaluation of novel surgical therapies. *J Pediatr Surg* 2005;38:1429 -33.
19. Patkowski D, Chrzan R, Jaworski W, et al. Percutaneous internal ring suturing for inguinal hernia repair in children under three months of age. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15: 851-6.
20. Wolak PK and Patkowski D. Laparoscopic inguinal hernia repair in children using the percutaneous internal ring suturing technique - own experience Video surgery Maloinvazuyne 2014; 9 (1): 53-8.
21. El-Gohary MA. Laparoscopic ligation of inguinal hernia in girls. *Pediatr Endosurg Innov Tech* 1997; 1:185-8.
22. Schier F, Danzer E, Bondartschuk M. Incidence of contralateral patent processus vaginalis in children with inguinal hernia. *J Pediatr Surg* 2001; 36:1561-3
23. Baniaghbal B, Al Hindi S, Davies MRQ. Laparoscopic-assisted percutaneous inguinal hernia closure in children. *Pediatr Endosurg Innov Tech* 2004; 8:113-8.
24. Ozgediz D, Roayaie K, Lee H, et al. Subcutaneous endoscopically assisted ligation (SEAL) of the internal ring for repair of inguinal hernias in children: report of a new technique and early results. *Surg Endosc* 2007;21:1327-31.
25. Kumar A, Ramakrishnan TS. Single port laparoscopic repair of paediatric inguinal hernias: Our experience at a secondary care centre. *J Min Access Surg* 2013;9(1): 7-12.
26. Wang J-H, Zhang W, Tou J-F, et al. Incidence of pediatric metachronous contralateral inguinal hernia in children aged ≥ 1 year. *World J Pediatr* 2012;8:256-9.

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

ЛАПАРОСКОПСКА АПЕНДЕКТОМИЈА КАЈ ДЕЦА ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА

Ристо Симеонов¹, Тони Ристески¹, Шабан Мемети¹, Весна Цветаноска¹, Миле Петровски¹¹Универзитетска клиника за детска хирургија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија

Извадок

Цитирање: Симеонов Р, Ристески Т, Мемети Ш, Цветаноска В, Петровски М. Лапароскопска апендектомија кај деца во Република Македонија. Арх Ј Здравје 2017; 9 (1): 26-34.

Клучни зборови: деца, акутен апендицитис, лапароскопска апендектомија

***Кореспонденција:** д-р Ристо Симеонов. Универзитетска клиника за детска хирургија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија E-mail: ristosim@yahoo.com

Примено: 3-мар-2017; **Ревизирано:** 25-апр-2017; **Прифатено:** 29-апр-2017; **Објавено:** 30-јуни-2017

Печатарски права: © 2017 Ристо Симеонов. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Акутниот апендицитис претставува честа акутна хируршка состојба во детската возраст која налага брз и безбеден третман со најмалку можни компликации. Целта на трудот беше да изврши евалуација на првичните искуства од примената на лапароскопската апендектомија (ЛА) кај педијатриски пациенти со акутен апендицитис. Материјал и методи: Ова е дескриптивна студија на клинички материјал од првите 15 деца на возраст од 4-14 години, со клиничка дијагноза на акутен апендицитис, третирани со ЛА во 2014/15 на Универзитетската клиника за детска хирургија во Скопје. Резултати: Од 15 деца третирани со ЛА 10 (66,7%) беа машки. Просечното оперативно време на ЛА изнесуваше 43,9±7,1 минути, со времетраење од минимум 30 и максимум 60 минути. Постоперативното време до почеток на перисталтиката изнесуваше 4,5±0,8 часови, а времето до првото испуштање на гасови беше 4,7±1,3 часови. Пероралниот внес на течности, односно храна започна по 8,9±1,5 vs. 11,2±1,8 часови, а кај 50% од пациентите тоа се случи 10 IQR (8-10), односно 12 IQR (10-12) часови по операцијата. Просечната хоспитализација изнесуваше 2,9±0,7 денови, а 50% од пациентите престојуваша помалку од 3 IQR (2-3) дена. Третманот со аналгетици/антибиотици траеше 1,4±0,5 vs. 2,7±0,5 дена. Просечната должина на белегот изнесуваше 3,5±0,3 мм. Сите патохистолошки верификации соодветствуваа со макроскопскиот изглед. Кај сите пациенти, ЛА беше завршена без конверзија. Не беа регистрирани постоперативни или одложени компликации. Заклучок: ЛА е безбедна и ефикасна техника за третман на акутен апендицитис и дава предности во однос на намалување на постоперативната болка, намален престој во болница, и брзо враќање на нормалните активности. Иако се ова наши први искуство со ЛА кај деца, тие може да се споредат со светската литература. Со добра обука, подобрување на хируршката техника, ЛА сè повеќе ќе станува хируршка процедура од избор при третман на акутен апендицитис во детска возраст.

CLINICAL SCIENCE

LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY IN CHILDREN IN REPUBLIC OF MACEDONIA

Risto Simeonov¹, Toni Risteski¹, Shaban Memeti¹, Vesna Cvetanoska¹, Mile Petrovski¹¹ University Clinic for children surgery, Medical Faculty, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia

Abstract

Citation: Simeonov R, Risteski T, memeti Sh, Cvetanoska V, Petrovski P. Laparoscopic appendectomy in children in Republic of Macedonia. Arch Pub Health 2017; 9(1): 26-34. [Macedonian]

Key words: children, appendicitis acute, laparoscopic appendectomy

***Correspondence:** Dr Risto Simeonov, University Clinic for children surgery, Medical Faculty, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: ristosim@yahoo.com

Received: 3-Mar-2017; **Revised:** 25-Apr-2017; **Accepted:** 29-Apr-2017; **Published:** 30-Jun-2017

Copyright: © 2017. Risto Simeonov. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Acute appendicitis is very common acute surgical condition in childhood that requires quick and safe treatment with least possible complications. The aim of the paper was to evaluate the initial experience of the application of laparoscopic appendectomy (LA) in pediatric patients with acute appendicitis. Material and methods: This is descriptive study comprising clinical material of the first 15 pediatric cases clinically diagnosed with acute appendicitis and treated with LA at the University Clinic of Pediatric Surgery in Skopje in the period 2013/14. Results: From the total of 15 children treated with LA, 10 (66.7%) were male. The average duration of laparoscopic appendectomy was 43.9±7.1 minutes, with a minimum duration of 30 and maximum of 60 minutes. Postoperative time to the start of peristalsis was 4.5±0.8 hours and the time to the first gas discharge was 4.7±1.3 hours. Fluids and food intake started after 8.9±1.5 vs. 11.2±1.8 hours respectively, with 50% of patients doing that 10 IQR (8-10) or 12 IQR (10-12) hours after surgery. The average hospitalization was 2.9±0.7 days, and 50% of children stayed less than 3 IQR (2-3) days. Treatment with analgetics/antibiotics lasted 1.4±0.5 vs. 2.7±0.5 days, respectively. The average scars size was 3.5±0.3 mm. Pathohistological verification corresponded with the macroscopic appearance. In all patients, LA was completed without conversion. No postoperative or delayed complications were registered. Conclusion: LA is a safe and effective technique for treatment of acute appendicitis with advantages in terms of reduced postoperative pain, reduced hospitalization and a rapid return to normal activities. Although this is our initial experience with LA in children, it is comparable to world literature. With good training, improved surgical technique, LA will increasingly become the surgical procedure of choice in the treatment of acute appendicitis in children.

Вовед

Апендицитисот е една од најчестите причини за абдоминална болка кај светската популација. Акутниот апендицитис претставува најчеста акутна хируршка состојба во детската возраст. Причината за акутниот апендицитис е опструкција на луменот на апендиксот, што резултира со зголемен интралуминален притисок, којшто пак доведува до локална исхемија и некроза со консеквентна перфорација.¹⁻⁷

Податоците за процентот „животен ризик“ од акутен апендицитис во општата популација покажуваат дека тој изнесува 7-9%. Кај момчињата односно девојчињата до 16 годишна возраст тој изнесува 8.7% vs. 6.7%. Инциденцијата во неонаталниот период е екстремно ниска, и постепено се зголемува со највисоки вредности кај возрасната група од 12 до 16 години.^{1-3,6,8} Се проценува дека перфорацијата се јавува кај 20-35% од пациентите, со најголем ризик за појава во најраната возраст. Стапката на перфорација изнесува 80-100% кај децата помали од 3 години, споредено со 10-20% кај децата на возраст од 10-17 години.^{5,6,9-14}

Фреквенцијата и сериозноста на состојбата на пациентите со акутен апендицитис налага брз и безбеден третман со што е можно помалку компликации.^{13,15,16} Според многу студии, морталитетот од апендицитис е сведен на минимум, а морбидитетот може да биде висок, особено кај случаите со перфорација.^{3,8,9,17-19} Многу автори укажуваат дека одложената дијагноза и третман се најчестата причина за морталитетот и морбидитетот асоциран со ова заболување. Стапката на морталитет од 0,2-0,8% во општата популација и 0,1-1% во детската возраст, се должи сигнификантно повеќе на компликациите од болеста отколку на самата хируршка интервенција.^{11,14,20-24}

Поради ефикасноста и нискиот степен на морбидитет и морталитет, апендектомијата според McBurney претставува златен стандард во третманот на акутниот апендицитис, како кај возрасната така и кај детската популација. Оперативниот зафат се изведува итно, по

неопходна подготовка којашто опфаќа давање течности и периоперативен антибиотски третман.^{3,4,5,17,19,21} Во текот на последните децении, со развојот на лапароскопската хирургија, се наметнува идејата и за изведување на лапароскопска апендектомија. Со брзиот развој на техничката лапароскопска опрема и бројните предности (помала потреба од постоперативна аналгезија, пократок престој во болница, помала стапка на инфекции на оперативната рана, подобар козметички ефект итн.), лапароскопската апендектомија сè повеќе ја заменува класичната хирургија.^{17,22,25-29}

Во текот на последната деценија, лапароскопскиот хируршки пристап стекнува се поголема популарност и кај педијатриската популација. Истовремено лапароскопијата како метода во детската хирургија е најчесто применета при акутно апендикуларно страдање.^{3,4,7,23} Искуствата на многу автори, укажуваат дека лапароскопската апендектомија во педијатријата е безбедна и ефективна метода. Таа овозможува добра експлорација на перитонеалната празнина, добра идентификација на структурите и патолошкиот супстрат и значајно побрз и полесен постоперативен тек.^{12,27,30-33} Искуствата со примена на лапароскопската апендектомија во детската возраст во Р Македонија се сè уште мали споредено со искуствата од развиените земји. Трудот има за цел да ги презентира првичните искуства од примената на лапароскопската апендектомија кај педијатриски пациенти со акутен апендицитис.

Материјали и методи

Истражувањето претставува дескриптивна студија на клинички материјал од првите 15 педијатриски случаи, третирани со лапароскопска апендектомија на Универзитетската клиника за детска хирургија во Скопје. Примерокот на испитаници го сочинуваат деца на возраст од 4-14 години, кои во периодот 2013/2014 година беа третирани со лапароскопска апендектомија по клинички дијагностициран акутен апендицитис. За појава на евентуални компликации, пациентите од примерокот беа следени една година по направената интервенција.

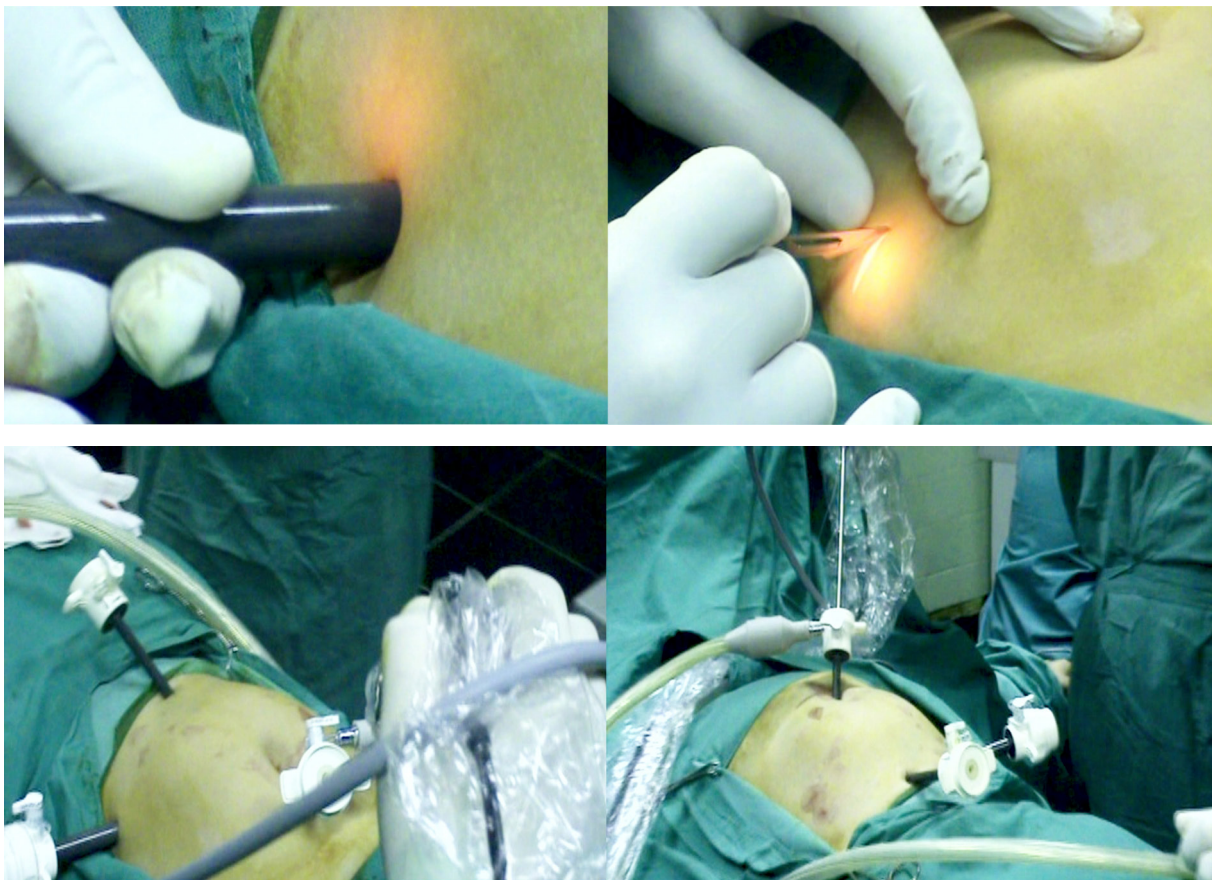
Оперативна техника

Кај сите пациенти беше изведена лапароскопска апендектомија во општа ендотрахеална анестезија. Профилакса беше ординирана со единечна венска доза на цефалоспорински антибиотик. Пациентите беа поставени во Тренделенбург положба и лесно наклонети кон лево. Оперативниот тим го сочинуваа 2 члена (оператор и асистент) кои заземаа положба од ле-

вата страна на пациентот. Беше користен базичен сет за лапароскопија со 5 мм или 10 мм троакари и оптичка камера (Olympus, HDTVcompatible 1.2 x), WA50372B 00). Veress-ова игла беше пласирана преку супраумбиликален пристап, а пневмоперитонеум беше создаден со јаглерод диоксид под притисок од 10-12 mm Hg (слика 1).



Слика 1. Креирање на пневмоперитонеум со абдоминален притисок од 10-12 mmHg



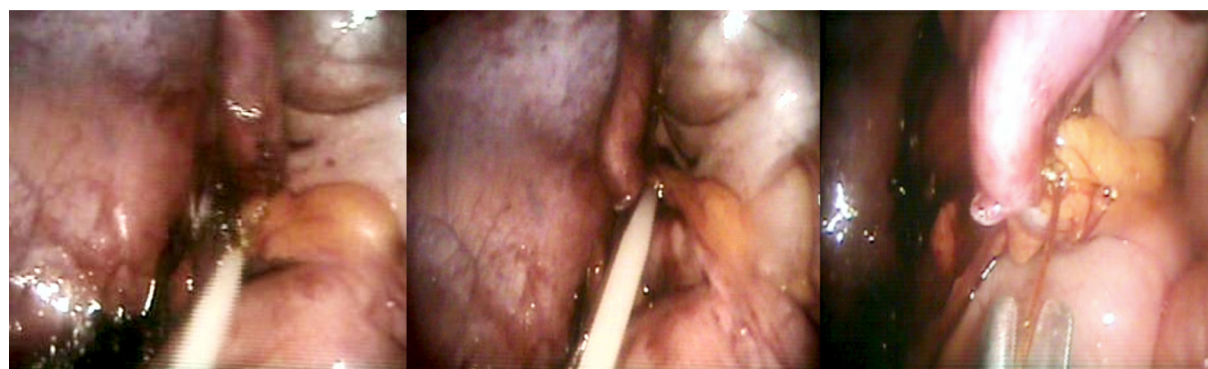
Слика 2. Инсерција на три троакари, и тоа два од 5 мм и еден од 10 мм

Оперативениот зафат беше изведен со користење на 3 троакари од кои два троакари од по 5 мм и еден троакар од 10 мм, поставени умбили-

кално, во лева илијачна јама и над mons pubis (слика 2). Мезоапендиксот беше лигиран со монополарен електрокаутер (слика 3).



Слика 3. Мезоапендиксот беше лигиран со монополарен електрокаутер



Слика 4. Базата на апендиксот подврзана со endoloop конец

По идентификација на структурите и ресецирање на мезоапендиксот, за згрижување (поврзување) на базата на апендиксот беа користени две опции во зависност од интраоперативниот наод, и тоа: Roeder јазол (комерцијалниот производ Endoloop®) или лапароскопски (Ligasure®) (слика 4). Следуваше ресекција на апендиксот по што тој беше ставен во endobag вреќа и веднаш отстранет за да се избегне контаминација на оперативната кожна инцизија. Фасцијата на местото на инсерција на троакарот од 10 мм беше сошиена со 0 Polyglactin 910, додека фасцијата кај обата порта со троакари од 5 мм не беше затворена. Кожата беше затворена со нересорптивен шев. Сликите презентирани во методологијата се направени при нашите интервенции врз пациентите од примерокот на ова истражување.

Статистичка анализа

Дескриптивната анализа на нумеричките серии беше направена со употреба на мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални и максимални вредности, и интерактивни рангови), како и мерки на дисперзија (стандардна девијација). За утврдување на статистичката значајност беше користено ниво на сигнификантност од $p < 0,05$. Анализираниите атрибутивни серии се прикажани како апсолутни и релативни броеви. Беа користени статистичките програми Statistica for Windows 7,0 и SPSS 17.0.

Резултати

Истражувањето опфати вкупно 15 деца третирани со лапароскопска апендектомија после клинички дијагностициран

акутен апендицитис. Од сите испитаници, 10 (66,67%) беа од машки, а 5 (33,33%) од женски пол. Просечната старост на пациентите изнесуваше 120,8±42,4 месеци. Педесет отсто од испитаниците беа постари од 120 IQR (84–156) месеци, со минимум односно максимум возраст од 48 vs. 168 месеци (табела 1). Со температура над 37,50Ц при прием беа 10 (33,33%) од пациентите, и тоа по 5 (16,67%) од машки, односно од женски пол (табела 1).

Просечното време на лапароскопската апендектомија изнесуваше 43,9±7,1 минути, со минимум, односно максимум времетраење од 30 vs. 60 минути. Кај 50% од пациентите времетраењето на операцијата беше пократко од 40 IQR (40-45) минути. Постоперативното време до почеток на перисталтиката изнесуваше 4,5±0,8 часови, а времето до првото испуштање на гасови 4,7±1,3 часови. Со перорален внес на течности, односно

храна пациентите започнуваа по 8,9±1,5 vs. 11,2±1,8 часови, а 50% од пациентите тоа го направија 10 IQR (8-10), односно 12 IQR (10-12) часови по операцијата.

Просечниот престој на децата во болница изнесуваше 2,9±0,7 денови, а 50% од нив престојуваа помалку од 3 IQR (2-3) дена. Третманот со аналгетици т.е. антибиотици траеше 1,4±0,5 vs. 2,7±0,5 дена (табела 1). Во тек на лапароскопската експлорација за апендицитис, како случаен наод беа идентификувани: 1) ингвинална хернија кај еден пациент, и 2) Meckel-ов дивертикулум кај гангренозно променет апендицитис кај еден пациент. Дивертикулумот кој не беше оперативно решен во текот на самата интервенција беше решен шест месеци по апендектомијата. Големината на белегот измерена на контролен преглед по 14 дена изнесуваше 3,5±0,3 мм.

Табела 1. Дескриптивна анализа на примерокот според демографски и клинички карактеристики

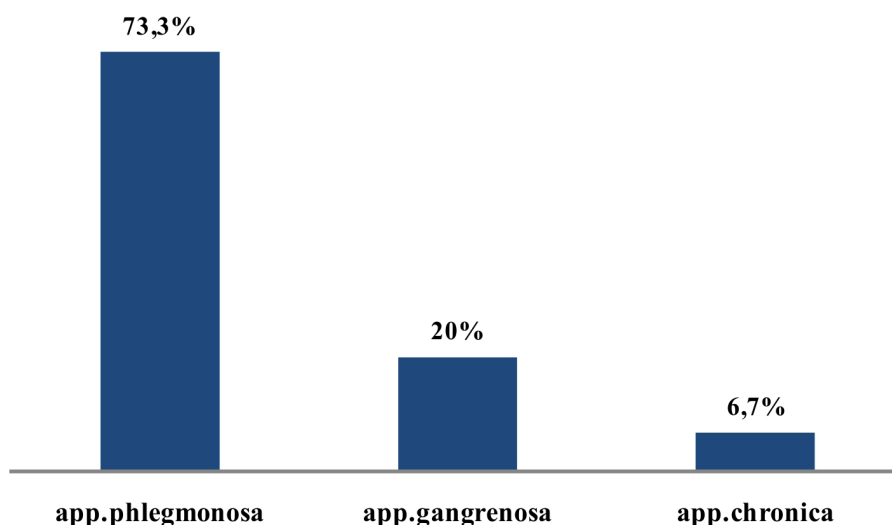
Карактеристики	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Медијана (IQR)
Возраст(месеци)	120,8	15	42,4	48	168	120 (84 - 156)
Времетраење на интервенција (минути)	43,9	15	7,1	35	60	40 (40 - 45)
Време до почеток на перисталтика (часови)	4,5	15	0,8	3	6	4 (4 - 5)
Време до прво испуштање на гасови (часови)	4,7	15	1,3	3	8	4 (4 - 6)
Време до перорален внес на течности (часови)	8,9	15	1,5	6	11	10 (8 - 10)
Време до перорален внес на храна (часови)	11,2	15	1,8	8	14	12 (10 - 12)
Престој во болница (денови)	2,9	15	0,7	2	4	3 (2 - 3)
Третман со аналгетици (денови)	1,4	15	0,5	1	2	1 (1 - 2)
Третман со антибиотици (денови)	2,7	15	0,5	2	3	3 (2 - 3)
Големина на белег (мм)	3,5	15	0,3	3	4	3,4 (3,2 - 3,8)

Анализата на дистрибуцијата според патохистолошкиот наод укажа дека најголем број од пациентите - 11 (73,3%) имаа *app. phlegmonosa*, по што следеа 3

(20%) со *app. gangrenosa* и 1 (6,7%) со *app. chronica* (графикон 1). Патохистолошката верификација кај сите пациенти беше соодветна на макроскопскиот изглед.

Кај сите пациенти, лапароскопската апендектомија беше завршена без конверзија во отворена метода. Кај ниеден од паци-

ентите не беше регистрирана ниту постоперативна ниту одложена компликација (инцизиона хернија или апсцес).



Графикон 1. Дистрибуција на пациентите според патохистолошкиот наод

Дискусија

Примената на лапароскопската апендектомија во решавањето на случаи со апендицитис во детската возраст наоѓа сè поширока примена во многу развиени педијатриски центри во Европа и во светот.³⁴⁻³⁶ Истовремено, отворениот хируршки третман при акутниот апендицитис во детската возраст генерално се преферира од одредени хирурзи, поради фактот дека се повеќе запознаени со оваа техника, и имаат поголема рутина во нејзиното брзо и безбедно изведување.^{7-12, 24-27, 33, 35}

Потенцијалните предности на лапароскопската апендектомија вклучуваат намалување на постоперативната болка, пониска стапка на инфекција на рана, покус престој во болница, и побрзо враќање на секојдневните активности, вклучувајќи го училиштето и физкултурата. Многу студии укажуваат на тоа дека по совладување на соодветна крива на учење, нема сигнификантна разлика помеѓу отворениот и лапароскопскиот метод во однос на времетраењето на оперативната интервенција.^{6,8,11,29,33}

Во секојдневната клиничка пракса често се случува клиничката слика на акутниот апендицитис да се преклопува со акутна гинеколошка состојба кај женската популација (пример: руптурирана циста на овариум, торзија на циста на овариум, торзија на овариум, или симптоми од Мекелов дивертикулум).^{5-16,18-22} Лапароскопската апендектомија на хирургот му нуди можност за детална експлорација на абдоминалната празнина како и лесна, брза и прецизна идентификација на патолошкиот супстрат, што е есенцијално кај дискутабилните случаи.^{5,12,28,33} По соодветната експлорација и идентификавање на патолошкиот супстрат, значајно се намалува бројот на т.н. „негативни“ или „бели“ апендектомии.³⁴⁻³⁸ Според многу автори, лапароскопската апендектомија има и одредени свои предности и кај пациентите со прекумерна тежина.^{8,9}

Инциденцијата на компликации кај експлоративната лапароскопија во детска возраст е околу 4-5%. Стапката на конверзија се движи од 5-10%.¹⁻⁵ Постојат компликации поврзани особено со инсерција на троакарите во абдоми-

налната празнина и инсуфлацијата со јаглерод диоксид интраперитонеално, како и компликации од самата хируршка техника. Компликации кои се специфични за хируршката техника може да се појават и кај минимално инвазивна техника, исто како и кај отворената техника.^{14,15} Ниедно дете во нашата серија немаше инфекција на раната, интраоперативни или постоперативни компликации, ниту смртен исход.

Во нашата серија пациенти, лапароскопската апендектомија траеше во просек 43,9 минути, што е во согласност со времетраењето од 40 минути во истражувањето на 200 педијатриски пациенти.^{16,17,18} Според одредени автори, децата оперирани со лапароскопска апендектомија имаат помала постоперативна болка.³⁻¹¹ Искусствата укажуваат на тоа дека, на крајот од постапката, треба да се направи напор да се отстранат сите гасови од стомакот за да се избегне создавање на непотребен висок интраабдоминален притисок.^{19,20}

Просечниот болнички престој на децата во нашето истражување изнесуваше 2,9 дена, додека многу автори укажуваат дека лапароскопската апендектомија е едnodневна интервенција.^{2,6,9,30,36}

Во нашето истражување беше тешко да се одреди цената на лапароскопската апендектомија, бидејќи според DRG груперот (дијагностички сродни групи) нема разлика помеѓу лапароскопската и отворената класична апендектомија во однос на цената, односно партиципацијата која ја плаќа пациентот.

Заклучок

Голем број институции, врз основа на сопствените искуства, ги посочуваат предностите на лапароскопската во однос на отворената апендектомија кај педијатриските пациенти. Од анализата на нашите првични искуства со аплицирање на лапароскопска апендектомија кај деца, може да заклучиме дека таа е безбедна постапка, со која сме постигнале терапевтски резулта-

ти споредливи со светската литература. Со добра обука, подобрување на хируршката техника, лапароскопската апендектомија сè повеќе ќе станува хируршка процедура од избор при третман на акутен апендицитис во детска возраст. Потребно е, не само да се продолжи со овој пристап, туку да се иницираат и дополнителни истражувања кои би укажале на наши согледувања од споредбата на ефектите од лапароскопската и отворената апендектомија кај деца.

Референци

1. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol* 1990;132:910-925.
2. Hua J, Gong J, Xu B, et al. Single-incision versus conventional laparoscopic appendectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 426-436.
3. McBurney C. The incision made in the abdominal wall in cases of appendicitis, with a description of a new method of operating. *Ann Surg* 1894;20:38-43.
4. Connor TJ, Garcha IS, Ramshaw BJ, et al. Diagnostic laparoscopy for suspected appendicitis. *Am Surg* 1995;61:187-189.
5. Miyauchi Y, Sato M, Hattori K. Comparison of outcomes between single incision laparoscopic appendectomy and conventional laparoscopic appendectomy in children. *J Laparosc Adv Surg Tech A*. 2011.
6. Bergholz R, Klein I, Wenke K, et al. Midterm outcome of trans umbilically laparoscopic-assisted versus laparoscopic and open appendectomy in children—a matched prospective study. *Eur J Pediatr Surg* 2014; 25: 216-219.
7. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy* 1983;15:59-64.
8. Aziz MI, van der Burg BL, Hamming JF. Laparoscopic versus open appendectomy in children: a meta-analysis. *Ann Surg* 2006;243:17-27.

9. Markar SR, Karthikesalingam A, Di Franco F, et al. Systematic review and meta-analysis of single-incision versus conventional multiport appendectomy. *Br J Surg* 2013; 100: 1709-1718.
10. Miyauchi Y, Sato M, Fau - Hattori K, et al. Comparison of postoperative pain between single-incision and conventional laparoscopic appendectomy in children. *Asian J Endosc Surg* 2014; 7: 237-240.
11. Kang DB, Lee SH, Lee SY, et al. Application of single incision laparoscopic surgery for appendectomy in children. *J Korean Surg Soc* 2012; 82: 110-115.
12. Langness SM, Hill SJ, Wulkan ML. Single-site laparoscopic appendectomy: a comparison to traditional laparoscopic technique in children. *Am Surg* 2011; 77: 961-964.
13. Padilla BE, Dominguez G, Millan C, et al. Initial experience with magnet-assisted single trocar appendectomy in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2013; 23: 463-466.
14. Varlet F, Tardieu D, Limonne B, Metafiot H, Chavrier Y. Laparoscopic versus open appendectomy in children - comparative study of 403 cases. *Eur J Pediatr Surg* 1994; 4: 333-337.
15. Pier A, Gotz F, Bacher C. Laparoscopic appendectomy in 625 cases: from innovation to routine. *Surg Laparosc Endosc* 1991;1: 8-13.
16. Guller U, Hervey S, Purves H, Muhlbaier LH, Peterson ED, et al. Laparoscopic versus open appendectomy: outcomes comparison based on a large administrative database. *Ann Surg* 2004; 239: 43-52.
17. Heikkinen TJ, Haukipuro K, Hulkko A. Cost-effective appendectomy. Open or laparoscopic? A prospective randomized study. *SurgEndosc* 1998;12:1204-1208.
18. Lintula H, Kokki H, Vanamo K, Valtonen H, Mattila M, Eskelinen M. The costs and effects of laparoscopic appendectomy in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:34-37.
19. Cai YL, Xiong XZ, Wu SJ, et al. Single-incision laparoscopic appendectomy vs conventional laparoscopic appendectomy: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5165-5173.
20. Kaplan M, Salman B, Yilmaz TU, Oguz M. A quality of life comparison of laparoscopic and open approaches in acute appendicitis: a randomized prospective study. *Acta Chir Belg* 2009; 109:356-363.
21. Long KH, Bannon MP, Zietlow SP et al. A prospective randomized comparison of laparoscopic appendectomy with open appendectomy: clinical and economic analyses. *Surgery* 2001;129:390-400.
22. Vernon AH, Georgeson KE, Harmon CM. Pediatric laparoscopic appendectomy for acute appendicitis. *SurgEndosc* 2004;18:75-79.
23. Frazee RC, Bohannon WT. Laparoscopic appendectomy for complicated appendicitis. *Arch Surg* 1996;131:509-511.
24. Varlet F, Tardieu D, Limonne B, Metafiot H, Chavrier Y. Laparoscopic versus open appendectomy in children - comparative study of 403 cases. *Eur J Pediatr Surg* 1994;4:333-337.
25. Antoniou S.A., Koch O.O., Antoniou G.A., et al. Meta-analysis of randomized trials on single-incision laparoscopic versus conventional laparoscopic appendectomy. *Am J Surg* 2014; 207: 613-622.
26. Stringel G. Appendicitis in children: a systematic approach for a low incidence of complications. *Am J Surg* 1987;154:631-635.
27. Heinzelmann M, Simmen HP, Cummins AS, Largiader F. Is laparoscopic appendectomy the new "gold standard"? *Arch Surg* 1995;130:782-785.
28. Lejus C, Delile L, Plattner V, et al. Randomized, single-blinded trial of laparoscopic versus open appendectomy in children: effects on postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996;84:801-806.
29. Klingler A, Henle KP, Beller S, Rechner J, Zerz A, Wetscher GJ, Szinicz G. Laparoscopic appendectomy does not change the incidence of post operative infectious complications. *Am J Surg* 1998;175:232-235.
30. Chandler NM, Ghazarian SR, King

- TM, et al. Cosmetic outcomes following appendectomy in children: a comparison of surgical techniques. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 584-588.
31. Simon P, Burkhardt U, Sack U, Kaisers UX, Muensterer OJ. Inflammatory response is no different in children randomized to laparoscopic or open appendectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009;19:S71-6.
 32. Lavonius MI, Liesjarvi S, Ovaska J, Pajulo O, Ristkari S, Alanen M. Laparoscopic versus open appendectomy in children: a prospective randomised study. *Eur J PediatrSurg* 2001;11:235-238.
 33. Lejus C, Delile L, Plattner V, Baron M, Guillou S, Héloiry Y, Souron R. Randomized, single-blinded trial of laparoscopic versus open appendectomy in children: effects on postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84:801-806.
 34. Grewal H, Sweat J, Vazquez WD: Laparoscopic appendectomy in children can be done as a fast-track or same-day surgery. *JLS*. 2004;8:151-154.
 35. Aziz O, Athanasiou T, Tekkis PP, et al. Laparoscopic versus open appendectomy in children: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2006; 243: 17-27.
 36. Esposito C, Calvo AI, Castagnetti M, et al. Open versus laparoscopic appendectomy in the pediatric population: a literature review and analysis of complications. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; 22: 834-839.

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

КОГНИТИВНИОТ ДЕФИЦИТ КАЈ ВОЗРАСНИ ПАЦИЕНТИ ПО АНЕСТЕЗИЈА ВО НЕ-КАРДИЈАЛНАТА ХИРУРГИЈА

Радмила Трајкова¹, Силвана Кралева¹, Емил Хавзиу¹¹Градска Општа Болница „8-ми СЕПТЕМВРИ“, Скопје, Република Македонија

Извадок

Цитирање: Трајкова Р, Кралева С, Хавзиу Е. Когнитивниот дефицит кај возрасни пациенти по анестезија во не-кардијалната хирургија. Арх Ј Здравје 2017; 9 (1): 35-40.

Клучни зборови: анестезија, когниција; постоперативна дисфункција; не-кардијална хирургија;

***Кореспонденција:** д-р Радмила Трајкова, Градска Општа Болница „8-ми СЕПТЕМВРИ“, Скопје, Република Македонија. E-mail: radmilatrajkova@live.com

Примено: 5-фев-2017; **Ревидирано:** 31-мар-2017; **Прифатено:** 25-апр-2017; **Објавено:** 30-мај-2017

Печатарски права: © 2017 Радмила Трајкова. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Истражувањата од почетокот на 21-ви век укажуваат дека падот на когнитивната функција е препознаен како компликација од анестезија и оперативна интервенција. Дали и колкави промени на менталниот статус ќе предизвика видот на анестезијата, е прашањето на кое бараме одговор, што е и цел на овој труд. Материјал и методи: Направена е проспективна студија кај 40 пациенти на возраст над 60 години во временски период од три месеци. Според оперативната анестезиолошка проценка, евалуирани се општата здравствена состојба, одреден е степенот на ризик од интервенции (АСА статус), возраста, видот на операција, изборот на анестезија, степенот на образование. За испитување на менталниот статус користен е Блеседовиот тест за ориентација, меморија и концентрација (БОМК). Евалуацијата на когнитивните промени е следена преку користење на тестот четири пати (предоперативно, првиот, вториот и седмиот постоперативен ден). Резултати: Добиените резултати од БОМК при прием и резултатите добиени постоперативно, укажуваат на евалуација на когнитивните промени кај испитуваните пациенти од ортопедија, урологија и дигестивна хирургија. Значајни промени се добиени кај четири пациенти. Заклучок: Потребен е мултидисциплинарен пристап во решавање на когнитивните дисфункции. Навременото препознавање на ПОД (постоперативен делириум) и ПОКД (постоперативен когнитивен дефицит) го намалува престојот во болница иго подобрува квалитетот на животот на пациентите.

CLINICAL SCIENCE

COGNITIVE DEFICITS IN ADULT PATIENTS AFTER ANESTHESIA IN NON-CARDIAC SURGERY

Radmila Trajkova¹, Silvana Krалева¹, Emil Havziu¹¹ General Hospital “8th of September”, Skopje, Republic of Macedonia

Abstract

Citation: Trajkova R, Krалева S, Havziu E. Cognitive deficits in adult patients after anesthesia in non-cardiac surgery. Arch Pub Health 2017; 9(1): 35-40. [Macedonian]

Key words: anesthesia, cognition, non-cardiac surgery, postoperative dysfunction;

***Correspondence:** Dr Radmila Trajkova, General Hospital “8th of September”, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: radmilatrajkova@live.com

Received: 3-Feb-2017; **Revised:** 31-Mar-2017; **Accepted:** 25-Apr-2017; **Published:** 30-May-2017

Copyright: © 2017. Radmila Trajkova. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Studies of the early 21st century indicate that the decline in cognitive functions as a complication of anesthesia and operative intervention. Whether there would be changes and the amount of changes in mental status will cause a type of anesthesia is a question that requires an answer, which is the objective of this paper. Material and methods: Prospective study of 40 patients over the age of 60 during a three month period was performed. A preoperative anesthetic assessment was used to evaluate overall health and to determine the degree of risk interventions (ASA status) according to age, type of operation, the choice of anesthesia, and level of education. To test mental status we used the Blessed test for orientation, memory and concentration (BOMC). We used the test to evaluate cognitive changes four times: pre-operative, and then on the first, second, and seventh days following the operation. We then performed a statistical analysis of the results. Results: The results obtained from the post-operative BOMC test suggest cognitive changes in patients with orthopedic, urologic, and digestive surgery. There were significant results in four patients. Conclusion: It takes a multidisciplinary approach to solving cognitive dysfunctions. Early recognition of POD (postoperative delirium) I POCD (postoperative cognitive deficit) reduces hospitalization, as well as it improves the quality of life of patients.

Вовед

Модерната анестезиологија драматично напредува намалувајќи ги ризикот и последиците поврзани со старите анестезиолошки дроги и методи, зголемувајќи ја можноста за побезбедни и побезболни операции. Во последната декада на 20-иот век, т.н. „декада на мозокот“, кога мозокот е центар на интересирање на повеќе науки и анестезиологијата се свртува кон науката за свесноста.¹ Под когнитивни функции се подразбира способност на интерпретација на основните психолошки капацитети, какви што се перцепција, меморија, процесуирање на информации согласно степен на образование, решавање на проблемот, планирање на иднината, сè со цел, адаптација на условите на социјалната средина.²

Медицинската посебност на анестезиологијата е уникатен начин за продлабочување на сознанието за свеста и помнењето, користејќи ги анестетиците како алатки, кои пак во различни дози предизвикуваат различни нивоа на промена на свеста, од амнезија до несвесност.

Светската здравствена организација и современата литература го опишуваат феноменот „анестезиолошка-хируршка ноќна мора“, во вид на појава на постоперативен когнитивен дефицит (ПОКД). Во известувањата од пациентите и нивните семејства, когнитивните дисфункции се опишани во бројни анегдоти од типот „по операцијата, дедо веќе никогаш не беше истиот“. Може да се каже дека ваквите изјави се дефиниција за когнитивните дисфункции кај луѓето.³

Пред модерното општество се појавува нов предизвик, стареењето на популацијата. Продолжувањето на човековиот век е цивилизациски напредок. Демографската револуција укажува дека до 2050 година во Јапонија 40% од населението ќе бидат постари од 60 години. Сепак, долговечноста не е само привилегија, бидејќи постарите лица се подложени на многу штетни влијанија, а сè почесто на мали и поголеми оперативни третмани.^{4, 5, 6}

Целта на овој труд е да се анализира влијанието на видот на анестезијата (општа ендотрахеална анестезија или регионална анестезија) врз крајниот резултат на когнитивниот статус, на пациентите над 60 годишна возраст.

Материјал и методи

Во оваа клиничка студија се испитуваа 40 пациенти во период од три месеци, од мај до јули 2016 година во ГОБ „8-ми Септември“ во Скопје. Сите пациенти се обработени при нивниот прием: се одреди нивната општа здравствена состојба и степен на итност за операција според АСА статусот (Американска Асоцијација на Анестезиолози), возраста, видот на операција, видот на анестезија, степенот на образование и менталниот статус. Оттаму, врз основа на овие демографски и клинички податоци, е направен дизајниран прашалник.

За одредување на менталниот статус на пациентите е користен Блеседовиот тест.^{7,8} Со него се испитуваа меморијата, ориентацијата и концентрацијата на испитаниците. Сите прашањата се бодуваа и врз основа на добиените бодови се евалуираше когнитивната состојба. Во оваа студија е користен овој тест, бидејќи е брз и едноставен начин за испитување на пациентите поради фреквенцијата во хирургијата. Промените во менталниот статус на пациентите беа испитувани: пред операцијата (t0), потоа неколку часа по операцијата (t1), на вториот (t2) и на седмиот ден по операцијата (t3); потоа, на крајот, се сумираа резултатите.

Кај пациентите подеднакво беа застапени ОЕА (општа ендотрахеална анестезија) и РА (регионална анестезија). Во ОЕА, после преоксигенацијата со 100% кислород, воведот во анестезија се оствари со fentanyl (3 мг/кг) и propofol (2 мг/кг). Ларингоскопијата и интубацијата се олеснија со rocuroniumbromid 0.5 мг/кг. Пациентите беа вентилирани со контролирана механичка вентилација со вдишна фракција на мешавина од 50% O₂ и 50% воздух. End-tidal фракцијата на CO₂ меѓу 35-40 мм Hg. Во РА е користено 0,5% Bupivacain.

Материјал и методи

Во оваа клиничка студија се испитуваа 40 пациенти во период од три месеци, од мај до јули 2016 година во ГОБ „8-ми Септември“ во Скопје. Сите пациенти се обработени при нивниот прием: се одреди нивната општа здравствена состојба и степен на итност за операција според АСА статусот (Американска Асоцијација на Анестезиолози), возраста, видот на операција, видот на анестезија, степенот на образование и менталниот статус. Оттаму, врз основа на овие демографски и клинички податоци, е направен дизајниран прашалник.

За одредување на менталниот статус на пациентите е користен Блеседовиот тест.^{7,8} Со него се испитуваа меморијата, ориентацијата и концентрацијата на испитаниците. Сите прашањата се бодуваа и врз основа на добиените бодови се евалуираше когнитивната состојба. Во оваа студија е користен овој тест, бидејќи е брз и едноставен начин за испитување на пациентите поради фреквенцијата во хирургијата. Промените во менталниот статус на пациентите беа испитувани: пред операцијата (t0), потоа неколку часа по операцијата (t1), на вториот (t2) и на седмиот ден по операцијата (t3); потоа, на крајот, се сумираа резултатите.

Кај пациентите подеднакво беа застапени ОЕА (општа ендотрахеална анестезија) и РА (регионална анестезија). Во ОЕА, после преоксигенацијата со 100% кислород, воведот во анестезија се оствари со fentanyl (3 мг/кг) и propofol (2 мг/кг). Ларингоскопијата и интубацијата се олеснија со rocuroniumbromid 0.5 мг/кг. Пациентите беа вентилирани со контролирана механичка вентилација со вдишна фракција на мешавина од 50% O₂ и 50% воздух. End-tidal фракцијата на CO₂ меѓу 35-40 мм Хг. Во РА е користено 0,5% Bupivacain.

Резултати

Во истражувањето партиципираа 40 пациенти. Половата структура ја сочинуваа 50% пациенти од машки пол и 50% од женски пол, со просечна возраст од 71±7,16 години. Во возрастната структура, 55% испитаници беа на возраст од 65 до 74 години, додека во структурата според степен на образование доминираа испитаници со средно стручно образование, 52,5%. Анализата на клиничките параметри вклучува АСА скор, според кој 57,5% се испитаници со АСА 1. Согласно видот на операција, најчесто е застапена дигестивната патологија кај 37,5% пациенти, а според видот на анестезија, подеднакво се застапени и ОЕА и РА (Табела бр.1).

Табела 1. Социо-демографски и клинички карактеристики на примерокот

варијабла	N (%)	варијабла	N (%)	варијабла	N (%)
Пол		возраст	Min = 60 max = 89 mean ± SD (71±7,1)	6) АСА скор	
мажи	20 (50%)	60- 64 г.	10 (25%)	1	23 (57,5%)
жени	20 (50%)	65 - 74 г.	22 (55%)	2	14 (35%)
		75 – 89 г.	8 (20%)	3	3 (7,5%)
Варијабла N (%)			Варијабла N (%)		
Вид на анестезија			Образование		
дигестивна	15 (37,5%)	ОЕА	20 (50%)	4 одд,	3 (7,5%)
ортопедија	13 (32,5%)	РА	20 (50%)	8 одд.	12 (30%)
урологија	12 (30%)			ССС	21 (52,5%)
				ВСС	4 (10%)

Кај сите болни на прием, предоперативно е проценет когнитивниот статус и истиот е спореден со резултатите од когницијата во првиот постоперативен ден, во вториот и во седмиот ден. Бодовите за секоја од шесте содржини се множат, при што се добива вкупен број на поени, од кои за секој грешен одговор се добива по еден бод, а повеќе од 10 поени се знак за деменција. Согласно добиените резултати, 7 пациенти отстапуваат од нормалата, но позначајни промени има кај 4 пациенти.

Во првиот ден кај два пациенти водени во ОЕА, имаше промени во однесувањето и нивниот ментален статус. Кај едниот имаше лесна дезориентација во време, промени во мемориската фаза при броење од 20 наназад и месеците од декември наназад. Кај вториот пациент имаше промени во сите шест содржини на БОМК (Блеседов тест за ориентација меморија и концентрација). На вториот кон третиот ден, кај два пациенти водени во РА, кои предоперативно немале промени, имаше промени во сите шест содржини, со вкупно 28 бода. На седмиот ден се подобри состојбата кај пациентите, освен кај еден, но сепак според бодирањето беше под 10 поени, консултиран е невропсихијатар и е закажана контрола.

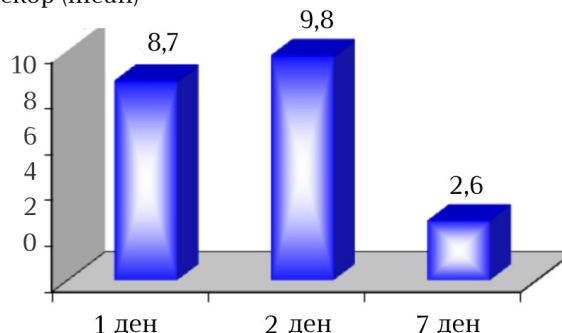
Когнитивниот статус на испитаниците беше анализиран преку Блеседовата скала, според која како критериум за постоење на деменција е земен скор >10. Кај 7 (17,5%) од пациентите вклучени во истражувањето, вредностите на Блеседовата скала покажуваат отстапување, односно пореметување на когнитивните функции постоперативно (Табела бр.2).

Табела 2. Резултати од анализата на Блеседовата скала

скор.	1 ден	2 ден	7 ден
0 - 10	4 (10%)	5 (12,5%)	5 (12,5%)
> 10	2 (5%)	2 (5%)	0
Вкупно	6 (15%)	7 (17,5%)	5 (12,5%)

Просечните вредности на скоровите од Блеседовата скала изнесуваат $8,7 \pm 1,4$ по првиот ден од оперативната интервенција, $9,8 \pm 1,6$ по 2 дена од интервенцијата и $2,6 \pm 0,7$ една недела постоперативно (Графикон бр.1).

Блеседова скала
скор (mean)



Графикон 1. Резултати од анализата на Блеседовата скала

Дистрибуцијата на симптомите од транзиторните промени, како резултат на анестезијата и оперативната интервенција, се развиле само кај 7 пациенти, но кај 4 пациенти имаше позначајни промени (Табела бр. 3).

Табела 3. Friedman ANOVA скала – дистрибуција на симптоми

резултат	1 ден	2 ден	7 ден
0	1 (2,5%)	3 (7,5%)	2 (5%)
2			1 (2,5%)
4	2 (5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)
7	1 (2,5%)		1 (2,5%)
9		1 (2,5%)	
12	1 (2,5%)		
28	1 (2,5%)	2 (5%)	
Вкупно	6 (15%)	7 (12,5%)	7 (17,5%)

Добиените резултати покажаа дека ОЕА и РА причинуваат транзиторни промени во свеста и менталниот статус кај пациентите. Четири пациенти (10%) значајно отстапуваат од нормалата, од кои 2 во ОЕА и 2 во РА (Табела бр.4).

Табела 4. Резултати од Блеседовата скала и видови анестезија

скор.	1 ден		2 ден		7 ден	
	ОЕА	Спинална анестезија	ОЕА	Спинална анестезија	ОЕА	Спинална анестезија
0	15 (37,5%)	19 (47,5%)	17 (42,5%)	16 (40%)	18 (45%)	17 (42,5%)
2	1 (2,5%)		1 (2,5%)	1 (2,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)
4	2 (5%)		1 (2,5%)			1 (2,5%)
7		1 (2,5%)				1 (2,5%)
9			1 (2,5%)	1 (2,5%)		
12	1 (2,5%)					

Во структурата на оперативните интервенции поврзани со позначајни когнитивни нарушувања, застапени се 1 (да се назначи дали е реден број или број на операции) операции на фрактура на колк, 2 (да се назначи дали е реден број или број на операции) интервенции во урологија (БПХи ТУРП), една операција на малигном на ректосигмоидалниот дел на дебело црево.

Дискусија

Современите истражувања, иако се уште на почеток, покажуваат тенденција да докажат колку анестезијата делува врз специфичните региони на мозокот кои се одговорни за когнитивните функции и какви промени при тоа настануваат. Ако анестетиците делуваат на церебралниот крвен проток преку директен ефект на циркулацијата, промената на мозочниот метаболизам и депресијата на респираторниот центар, почетната претпоставка е дека промената на мозочниот метаболизам е во основата на намаленото ниво на свеста, афекцијата на вниманието, меморијата и времето на реакцијата на поединецот, кои понекогаш е тешко да се препознаат.⁹

Испитувајќи ја патогенезата, денес е прифатена поставката дека промените на состојбата на свеста се бараат како резултат на дисбаланс на невротрансмитерите. Постојат повеќе невротрансмитери кои се вклучени во контролата на свеста и когницијата, а централно место земаат

ацетилхолинот и допаминот, кои пак делуваат спротивно. Ацетилхолинот ја намалува ексцитабилноста на невроните, а допаминот ја зголемува. Нерамнотежата на едниот или другиот невротрансмитер, доведува до невронска нестабилност и непредвидлива невротрансмисија.¹⁰

Студиите покажуваат дека падот на когнитивните функции е директно препознаен како компликација на можната оперативна интервенција и претставува значаен предиктор на морталитетот и морбидитетот во првата година по операцијата.¹¹

Се претпоставува дека 10% од болните при прием имаат некој скриен симптом на пореметување на когнитивните функции, додека 10-50% од промените се јавуваат во текот на хоспитализацијата.¹²

Сите пореметувања во менталната состојба на пациентите по операција, ги карактеризираме во три поголеми групи – ПОД (постоперативен делириум), ПОКД (постоперативен когнитивен дефицит) и деменција. ПОД и ПОКД во голем број студии се анализираат заедно, иако постои разлика во времето на манифестацијата на клиничката слика, како и во времето на појавување на симптомите по хируршката интервенција. Ако акутните промени на свеста и вниманието што се карактеристични за ПОД имаат тенденција да се појавуваат кратко време по операцијата и се флукутирачки, минливи, кај ПОКД првите симптоми се појаву-

ваат во текот на првата недела, па и подоцна, по оперативната интервенција, во вид на благи, но можеби долготрајни fogginess.¹³

Истражувачкиот интерес во овие првични испитувања беше насочен кон воочување на промените во когнитивниот статус кај повозрасните пациенти над 60 години по анестезија, во не-кардијална-тахирургија.

Постојат различни асоцијации околу појавата на промените во когнитивната сфера кога е во прашање изборот на анестезија РА (регионална анестезија) или ОЕА (општаендотрахеална анестезија). По разгледување на податоците од објавените студии, резултатите не покажуваат корист на РА во однос на ОЕА. Многу анестезиолози ја промовираат РА кај повозрасните пациенти, но резултатите по тримесеци не покажуваат супериорност на РА спрема ОЕА. Во друга студија, ОЕА е таа која предизвикува транзиторни промени, но и тука немаме значителна статистичка разлика, а бројот на болни во студијата бил мал.¹⁴ Одредени студии го проучувале и влијанието на полот, па утврдиле дека знаци на ПОД почесто се јавуваат кај жените, а кај мажите настапува когнитивна декомпензација.

Заклучок

Признавањето за постоење на когнитивен дефицит кај пациентите по анестезија во не-кардијалната хирургија, посебно кај герижатриските пациенти, ја подигнува свеста за когнитивниот резултат од анестезијата по оперативната интервенција. Сенаметнува и потребата за нови истражувања на поголеми групи пациенти, сè со цел да се обезбеди навремена идентификација на ризик факторите за појава на когнитивните дисфункции, а воедно и да се обезбеди профилакса и добра нега за секој поединец. Истражувањата ќе допринесат за нови сознанија за ефектот на анестезијата, посебно на видот на анестезија и на центрите на мозокот кои се одговорни за менталниот статус кај човекот.

Референции

1. Hubler M, Koch, Domino K, Complications and mishaps in anesthesia, First edition, Springer, 2014.
2. Ropper F, Samuels M, Klein J. Adams and Victor's principles of neurology, 10th edition, Mc.Graw-Hill, 2014.
3. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anesthesia on old people. Lancet, 1955, 269: 259-263.
4. Mashour G, Aridan M, Neurologic outcomes of surgery and anesthesia, first edition, Oxford University Press, 2003.
5. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD study. ISPOCD investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction. Lancet, 1998, 351(9106):857-61.
6. Newman SD, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. Anesthesiology 2007; 106 (3): 572-590.
7. Davidovic M, Kosanovic M, Barjaktarovic N, Trailov D. Starost i starenje. In: Davidovic M i urednici. Gerijatrija. Beograd: Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu; 1998:3-22.
8. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. Br J Psychiatry 1968; 114(512):797-811.
9. Vujadinović, D., Potparić, O., Gačić, N., Kaluderović, M., Bogdanović, A. Našaiskustva u lečenju pacijenata sa teškom kranio cerebralnom povredom u druženom sa povredom grudnog koša. Acta Chirurgica Iugoslavica 1995; 41:149-50
10. McCormick DA: Neurotransmitter action in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamic cortical activity. Prog Neurobiol 1992; 39:337-338
11. Ristić B, Ignjatović-Ristić D, Miličić B, Obradović Z. Faktorikoji utiču na postoperativnu mortalitet kod bolesnika sa prelomom kuka. Vojnosanit Pregl 2006; 63(1):49-53.
12. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2006; 20(2): 315-30.
13. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. Br J Anaesth 2009; 103 (Suppl 1): 41-6.
14. Chung F, Meier R, Lautenschlager E, et al. General anesthesia: Which is better in the elderly? Anesthesiology 1.

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

КОГНИТИВНИОТ ДЕФИЦИТ КАЈ ВОЗРАСНИ ПАЦИЕНТИ ПО АНЕСТЕЗИЈА ВО НЕ-КАРДИЈАЛНАТА ХИРУРГИЈА

Игор Алулоски¹, Гордана Петрушевска², Славица Костадинова Куновска²

¹ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство, Скопје, Република Македонија

² Институт за патологија, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија

Цитирање: Алулоски И, Петрушевска Г, Костадинова Куновска С. Е-кадериновиот и неговата улога кај пациентки со серозен оваријален карцином во напреднат стадиум. Арх Ј Здравје 2017; 9 (1):41-51.

Клучни зборови: оваријален карцином, Е-кадериновиот, бета-катенин;

***Кореспонденција:** д-р Игор Алулоски, Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство, Скопје, Република Македонија. E-mail: i_aluloski@hotmail.com

Примено: 15-мар-2017; **Ревидирано:** 19-мај-2017; **Прифатено:** 10-мај-2017; **Објавено:** 30-јуни-2017

Печатарски права: © 2017 Игор Алулоски. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Извадок

Оваријалниот карцином претставува петта водечка причина за смрт од која било група на карциноми и водечка причина за смрт од сите гинеколошки малигноми, помеѓу женската популација во Северна Америка и Европа. Целта на оваа студија беше да ја анализира корелацијата помеѓу експресијата на Е-кадериновиот и клиничките и патохистолошките карактеристики кај серозен оваријален карцином во напреднат стадиум и нивната корелација во однос на севкупното преживување. Материјал и методи. Експресијата на Е-кадериновиот беше анализирана имунохистохемски во депарафинизирани и рехидрирани ткивни пресеци, добиени од 36 пациентки со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином, хируршки третирани поради примарното заболување, како третман од прв избор, а потоа третирани со соодветни режими на цитостатска терапија. Следните клиничко патолошките карактеристики беа вклучени во анализата: стадиумот на болеста во согласност со International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), туморската диференцијација, бројот на митози во 10 видни полиња на големо зголемување (ВПГЗ), големината на туморско резидуално ткиво и васкуларна инвазија. Во анализата беа вклучени само пациентките со FIGO стадиум III-IV. Севкупното преживување (СП) се дефинира како изминатото време од датумот на примарниот оперативен третман до датумот на последниот контролен преглед. Анализираниот период беше од 10.01.2009-31.12.2011. Севкупното преживување беше евалуирано со помош на Kaplan-Meier методата, а log-rank тестот беше употребен за проценка на разликите помеѓу позитивната и негативната Е-кадериновска група. Мултиваријантната анализа беше комплетирана преку Cox-овиот модел. Резултати. Од направените статистички анализи беа добиени следниве резултати: Е-кадериновата имунореактивност не е во корелација со FIGO стадиумот, туморскиот градус, бројот на митози на 10ВПГЗ, големината на резидуалното туморско ткиво и васкуларната инвазија. Негативната Е-кадериновска експресија значително предвидува пократко СП ($p < 0,001$). Мултиваријантната анализа покажа дека негативната Е-кадериновска експресија ($p < 0,001$), FIGO стадиумот ($p = 0,012$) и резидуалното туморско ткиво > 1 cm по иницијалната циторедуктивна хирургија ($p < 0,001$) се предиктори за пократко СП. Заклучок. Негативната Е-кадериновска експресија како и присуството на резидуално туморско ткиво по иницијалната циторедуктивна хируршка интервенција и повисокиот FIGO стадиум по направените анализи, произлегува дека може со голема веродостојност да предвидат неповолен клинички исход кај пациентки со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином. Негативната експресија на Е-кадериновиот се покажа како сигнификантен независен предиктор за полошо СП. Е-кадериновиот како маркер има прогностичко значење.

CLINICAL SCIENCE

E-CADHERIN AND ITS ROLE IN PATIENTS WITH ADVANCED SEROUS OVARIAN CARCINOMA OF THE OVA-

Igor Aluloski¹, Gordana Petrusevska², Slavica Kostadinova Kunovska²

¹ University Clinic for Obstetrics and Gynecology, Skopje, Republic of Macedonia

² Institute of Pathology- Medical Faculty, Skopje, Sts Cyril and Methodius, Republic of Macedonia

Abstract

Citation: Aluloski I, Petrusevska G, Kostadinova Kunovska S. E-cadherin and its role in patients with advanced serous ovarian carcinoma of the ovaries. Arch Pub Health 2017; 9(1): 41-51. [Macedonian]

Key words: ovarian cancer, E-cadherin, beta-catenin

***Correspondence:** Dr Igor Aluloski, University Clinic for Obstetrics and Gynecology, Skopje, Republic of Macedonia E-mail: i_aluloski@hotmail.com

Received: 13-Mar-2017; **Revised:** 29-May-2017; **Accepted:** 10-may-2017; **Published:** 30-Jun-2017

Copyright: © 2017. Igor Aluloski. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Ovarian cancer is the fifth leading cause of cancer deaths and has the highest mortality rate among gynecologic cancers in women in North America and Europe. The aim of this study was to analyze the correlation between E-cadherin expression and clinical and pathohistological features and overall survival in advanced-stage serous ovarian carcinoma. Methods. The expression of E-cadherin was examined immunohistochemically in deparaffinized and rehydrated tissue samples from 36 patients with advanced-stage serous ovarian cancer, in whom surgery was first choice of treatment. All patients completed their chemotherapy treatment. Stage of the disease according to International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), tumour differentiation, number of mitoses on 10 high-power magnification fields (HPF), the size of the residual tumour, and lymphovascular invasion were included as clinicopathological characteristics. Included were only patients with serous ovarian cancer FIGO stages III-IV. We determined the Overall survival (OS) as the time from surgery to the last follow-up date. The analyzed histological samples were retrieved from the files of the Institute of Pathology, Medical Faculty-Skopje from 2010 to 2013. We examined OS by using Kaplan-Meier method and log-rank test to assess the differences between the two E-cadherin groups, positive and negative. Multivariate analyses were done with the Cox's model. Results. Statistical analysis found that E-cadherin immunoreactivity was not in correlation with FIGO stage, tumor grade, residual tumor volume and vascular invasion. Negative E-cadherin expression predicts shorter OS ($p < 0.001$). Multivariate analyses shows that negative E-cadherin expression ($p < 0.001$), FIGO stage ($p = 0.012$) and residual tumor volume > 1 cm after primary cytoreductive surgery ($p < 0.001$) are predictors of shorter OS. Conclusion. Negative E-cadherin expression seems to predict unfavorable clinical outcome in patients with advanced serous ovarian cancer as well as higher FIGO stage and residual tumor volume after primary surgery. Negative E-cadherin expression emerges as a significant independent predictor for poorer OS. In conclusion, the analysis have revealed that E-cadherin has prognostic value as a marker.

Вовед

Оваријалниот карцином претставува петта водечка причина за смрт од која било група на карциноми и водечка причина за смрт од сите гинеколошки малигноми, помеѓу женската популација во Северна Америка и Европа.¹ Со користење на статистички модели за анализа, утврдено е дека во последниве 10 години стапките на нови случаи на оваријален карцином се намалуваат во просек за 1,1% секоја година.² Севкупната стапка на петгодишно преживување кај пациентки со оваријален карцином (за сите хистотипови и стадиуми на болеста), во тек на изминатите 40 години, покажува извесни подобрувања [1975 год. (33,7%)-2014 год. (44.1%)], но во однос на напреднатите стадиуми на епителен оваријален карцином (стадиум III+) севкупната стапка на петгодишно преживување останала релативно непроменета (31%).²

Оваријалниот карцином опфаќа 1,3% од сите случаи на карциноми во САД. Процентот е дека во 2016 година, кај околу 22 280 жени во САД бил дијагностициран оваријален карцином и дека околу 14 240 жени починале како последица од ова заболување.² Иако оваријалниот карцином не претставува најчест карцином кај жените во Република Македонија, сепак претставува честа причина за смрт поради карцином кај жените во нашата држава. Севкупната стапка на едногодишно преживување, што претставува процент на жени кои преживеле најмалку една година по дијагностицирање на карциномот, исклучувајќи ги оние кои починале од други заболувања, а припаѓаат на групата жени со оваријален карцином, изнесува 75%. Севкупната стапка на петгодишно преживување изнесува 44%, но оваа бројка варира во голема мерка во зависност од поширеноста (стадиумот) на карциномот^{2,3}.

Главната причина за лошата стапка на севкупното преживување (СП) претставува отсуството на симптоми во раниот стадиум на болеста, којашто, пак, од друга страна се детектира во напреднати стадиуми (стадиум III-IV) и тоа најчесто веќе како поширена метастатска болест, т.е. дисеминирана интраперитонеална карциноматоза.

Серозниот оваријален карцином прет-

ставува најчест тип на епителен оваријален карцином и на него отпаѓаат повеќе од 70% од инвазивните оваријални карциноми^{2,3}. Токму поради тоа, најголемиот број научноистражувачки трудови се занимаваат со различните аспекти на серозниот оваријален карцином.

Агресивната хируршка циторедукција проследена со хемотерапија резултира со комплетен клинички одговор кај 50-80% од пациентките. Кај повеќе од 70% од оние кои одговориле на терапијата (респондери) ќе дојде до повторување на болеста (релапс) во период од 24 месеци и кај повеќето од нив болеста станува резистентна на терапијата (хемотерапијата).⁵

До денес, молекуларните механизми кои им овозможуваат на оваријалните карциномски клетки да се „откачат“ од примарниот тумор и последователно да стапат во интеракција со перитонеалниот мезотел, не се јасно опишани и прецизирани, но постои голема веројатност дека во процесот е инволвирана регулираната експресија на специфични клеточни адхезивни молекули (КАМ-ли).

Но независно од сè, прифатено е дека загубата на епителната диференцијација кај карциномите, што е проследено со зголемена мобилност и инвазивност на туморските клетки, честопати е последица од редукцијата на интерклеточната поврзаност клетка-со-клетка (адхезивност)^{4,5,6}.

Различни фамилии на површински гликопротеини и гликоконјугати се одговорни за спроведување и одржување на поврзаноста клетка-со-клетка. Тоа се на пример, immunoglobulin cell-cell adhesion molecule superfamily (Ig-CAMs) и кадерин суперфамилија, како и cell-to-extracellular matrix (ECM) интеракциите, што ја овозможуваат фамилијата на интегрини и други површински клеточни рецептори како CD44.⁷

Класичните прогностички фактори за оваријалниот карцином се: клиничкиот стадиум на болеста (според FIGO класификацијата), степенот на диференцијација, големината на туморот, присуството (или отсуството) на перитонеални импланти и нивната инвазивност, волуменот на резидуално ткиво и возраста на пациентката. Досега, релативно малку се знаеше за имунохистохемиските

маркери прифатени како прогностички индикатори за оваријалните карциноми. Во таа смисла посебно се истакнува значењето на атхезивната молекула, Е-кадерин⁷.

Кадерините претставуваат генска суперфамилија на интегрални мембрански гликопротеини кои се одговорни во посредување на Ca²⁺-зависна поврзаност (атхезија) на клетката, по пат на хомофилни интеракции^{8,9}. Генерално, се верува дека кадерин-посредуваната поврзаност е зависна од високоспецифични и неменливи (конзервирани) цитоплазматски домени на овие КАМ-ли, кои се во интеракција со група на интрацелуларни протеини, познати како катенини¹⁰.

Губењето на функционалната експресија било на кадерините или на катенините ги компромитира атхезивните карактеристики на кадерин/катенинскиот комплекс и промовира развој на инвазивен фенотип.^{11,12} Општо кажано, лошо диференцираните, високометастатски карциномски клетки манифестираат ниски или недетектибилни нивоа на Е-кадерин (E-cad), додека пак добро диференцираните, слабо метастатски карциномски клетки често ги експресираат овие форми на КАМ-ли. Исто така, идентифицирани се E-cad генски мутации во хуманите карциноми, што резултираат со експресија на нефункционални изоформи^{13,14}. И навистина, објавено е дека >80% од сите карциноми немаат експресија на една или повеќекомпоненти од E-cad/катенинскиот комплекс.¹²

Како што е веќе утврдено за други ткива, така и анализата на клеточни линии од човечки клетки од оваријалниот површински епител (ОПЕ), демонстрира индиректна корелација помеѓу E-cad експресијата и инвазивниот капацитет на овие клетки *in vitro*.¹⁵ Овие опсервации и анализи укажуваат дека E-cad игра клучна улога во неопластичната трансформација на човечките ОПЕ и дека редукцијата во експресијата на овие КАМ-ли го промовира метастатскиот потенцијал на овие клетки.

Епителниот кадерин (Е-кадерин), познат и како клеточен КАМ 120/80 (клеточна атхезивна молекула), претставува 120 kDa калциум-зависна клеточна атхезивна молекула, припадник на кадеринска-

та фамилија и е мапирана на хромозомот 16q22.1.¹⁶ Овие молекули се трансмембрански гликопротеини локализирани на позицијата на тесните врски на епителните клетки и посредуваат во хомотипно клетка-со-клетка поврзување.^{17,18} Како што е веќе споменато, Е-кадеринот е во асоцијација со актинскиот цитоскелет преку група мембрански асоцирани протеини, α -катенин, β -катенин и γ -катенин кои се есенцијални за одржување на стабилна Е-кадерин посредувана клеточна поврзаност и е инволвиран во регулирање на клеточниот мотилитет.^{19,20,21} Губењето на Е-кадеринската експресија се смета за централен настан кај туморското метастазирање, бидејќи губењето на атхезивноста помеѓу туморските клетки ја зголемува нивната способност да инвадираат локално и да се шират во далечни органи.^{18,22} Голем број имунохистохемиски студии на хумани карциноми покажале дека губењето или редуцираната експресија на Е-кадеринот и на катенините често се поврзува со лоша хистолошка диференцијација, зголемен ризик од локална инвазија, метастатска болест и полошо севкупно преживување.^{19, 23-35}

Молекуларните механизми кои лежат во заднината на надолната регулација на Е-кадеринот не се целосно разјаснети; сепак, мутациите и биохемиските посттранслационски модификации се потврдени кај неколку форми на карциноми вклучувајќи го и оваријалниот карцином.³⁶⁻⁴⁰

Според сето гореспоменато може да се изведе заклучок дека недвосмислено е значењето на Е-кадеринот во одржување на поврзаноста, поларитетот и ориентацијата на клетките на нормалниот оваријален епител, како и во карциногенезата, развојот и прогресијата на оваријалните епителни карциноми и во нивното метастазирање. Сепак, постојат спротивставени студии во поглед на предиктивната улога на Е-кадеринот. Поради сето тоа ја спроведовме оваа студија со намера да се даде придонес во растечката научна мисла за поврзаноста на овие молекуларни маркери со прогнозата и прогресијата, како и нивното директно влијание врз стапката на преживување кај оваријалниот серозен карцином во напреднат стадиум.

Целта на изработката на оваа студија беше идентификација на молекуларни маркери кои имаат доволна прогностичка и предиктивна моќ, што би можело да доведе и до евентуално модифицирање на клиничкиот пристап во менаџирањето на епителниот оваријален карцином. Оттука примарните цели на оваа студија беа: одредување на експресијата на E-кадерин кај серозен оваријален карцином со напреднат стадиум и утврдување на корелација со патолошки, клинички параметри, севкупно преживување и преживување без рекурентност на болеста, како и одредување на прогностичката и предиктивната улога на E-кадеринот кај примарен серозен оваријален карцином со напреднат стадиум.

Материјал и методи

Пациенти

За целите на студијата беа анализирани податоци добиени од постојните архивирани медицински досиеја, т.е. истории на болест на сите пациентки кои биле хоспитализирани и оперативно третирани на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство-Скопје (УГАК), во периодот 01.01.2009 год.-31.12.2011 год. (3 годишен период), под дијагноза на серозен оваријален карцином во напреднат стадиум. Пациентките беа анализирани и следени во период од 36 месеци, при што беа анализирани и стапките на севкупното преживување и стапката на преживување без рекурентност (recurrence-free survival). Хистопатолошката дијагноза беше постоперативно утврдена со анализа на оперативниот материјал на Институтот за патологија при Медицинскиот факултет, Скопје. Во студијата беавклучени 36 пациентки со напреднат стадиум на оваријален серозен карцином (FIGO III и IV стадиум).

Критериуми за вклучување во студијата: (1) изведен циторедуктивен хируршки зафат во согласност со стандардните хируршки процедури со примарна целмаксимална редукција на туморското ткиво, (2) сите пациентки кои завршиле комплетен циклус на

хемотераписки третман (6-8 циклуси *carboplatin/paclitaxel* или *paclitaxel/cisplatin*), (3) достапност на примарните туморски примероци за анализа и комплетна медицинска документација. Во студијата не беа вклучени: (1) пациентки кои биле третирани со неoadjuvantна хемотерапија како примарен третман пред оперативниот зафат или кои воопшто не биле оперирани, (2) пациентки кои починале како последица од каква било постоперативна компликација (смрт настаната еден месец по оперативниот зафат), (3) пациентки кои од каква било причина не го довршиле комплетниот циклус на хемотерапија. Во студијата беа анализирани следните податоци добиени од медицинските досиеја на пациентите и хистопатолошките наоди: возраст, стадиум на болеста одреден според стандардите на Интернационалната федерација за гинекологија и акушерство (FIGO), туморскиот градус, големината на резидуалното туморско ткиво по примарниот хируршки зафат, бројот на митотски делби на 10 видни полиња со големо зголемување (ВПГЗ), присуство на лимфоваскуларна инвазија.

Димензиите за дијаметарот на резидуалното туморско ткиво беа добиени од страна на хирургот, поточно според описот кој го има дадено хирургот за текот на оперативниот зафат и степенот на циторедукцијата кој бил направен, а е документирано во оперативниот протокол кој се наоѓа во историјата на болест на секоја оперирана пациентка. Зависно од димензиите на резидуалното туморско ткиво, пациентките беа класифицирани во три групи: 1. нема видливо постоперативно резидуално туморско ткиво (0 cm), 2. мало резидуално ткиво (< 1 cm) и 3. големо резидуално ткиво (>1 cm).^{41,42} Како cutoff вредност за бројот на митотски делби на 10 ВПГЗ беа земени 12 митози за двостепен систем како што е опишано од страна на Malpica et al.⁴³, а што е прифатено подоцна од страна на Гинеколошката онколошка група (GOG). Карциномите беа градуирани или како карциноми со низок градус (скор 3-6) или со висок градус (скор 7-9), според модифицираниот систем за градуирање препорачан од страна на Shimazu и Silverberg⁴⁴.

Имунохистохемија

Пет микрометарски парафински пресеци од сите туморски ткива беа имунохистохемиски обработени. Депарафинизираните и рехидрирани ткивни пресеци беа обработени со семиавтоматизирана PT LINK имунопероксидазна техника. За детектирање на Е-кадеринот во неопластичното ткиво беше користено моноклонално антитело за Е-кадерин, клон NCH 38 (DAKO, Denmark), во разредување 1:50. Пресеците со имунохистохемиските бојења беа анализирани на светлосен микроскоп NIKON 80 и фотографски документиран.

Евалуација и квантификација на имунобоењето

Сите примероци беа анализирани од тројца независни набљудувачи кои не го знаеја клиничкиот исход.

Е-кадеринската експресија се категоризира врз основа на интензитетот на пребојувањето, процентот од циркумференцата на клеточната мембрана кој е пребоен и процентот на туморски клетки кои манифестираат пребојување на мембраната. Во својата метаанализа Peng et al.⁴⁵ утврдиле cutoff од $\geq 10\%$, што е вредност користена во повеќето студии.⁴⁶⁻⁴⁹

Имуноекспресијата на туморите беше оценувана на семиквантитативен начин во зависност од степенот на пребоеност, т.е. пропорцијата на пребоеност на клеточната мембрана, и тоа според скала од три поени од 0 до 3 (0 - комплетно отсуство на експресија, 1 - $< 10\%$, 2 - $> 10\%$ и $< 50\%$, 3 - $> 50\%$).

Статистичка анализа

За статистичка анализасе користеше статистичкиот софтвер MedCalc, верзија 12.1.4.0 2011 (Broekstraat at 52, 9030 Mariakerke, Belgium). Асоцираноста помеѓу негативната наспроти позитивната Е-кадеринска експресија и клиничкопатолошките параметри се евалуираше со користење на χ^2 тест и Fisher-овиот егзактен тест. Униваријантната анализа на преживување-

то се базираше на Kaplan-Meier-овата метода. Споредбата помеѓу кривите на преживување се анализираше со користење на Log-rank тестот. Свкупното преживување се дефинира како време помеѓу датумот на оперативниот зафат и датумот на последниот контролен преглед или датумот на смрт како последица од оваријалниот карцином. Прогностичкото значење на негативната Е-кадеринска експресија во однос на другите патолошки варијабли се процени со користење на мултиваријантната Cox-ова анализа. Вредноста на $p < 0,05$ ја сметавме за статистички сигнификантна.

Резултати

Средната возраст на пациентките изнесуваше 49 години (распон од 28-77 години). Триесет и три (92%) од пациентките беа во III стадиум и 3 (8%) во IV стадиум. За време на периодот на следење (01.01.2009-31.12.2011), од 36 пациентки вклучени во студијата, 20 (55%) од пациентките починаа како последица на причини поврзани со оваријалниот карцином. Просечното време на следење беше 24 месеци (распон од 12-36) при што просечно време на преживување изнесуваше 18 месеци (распон од 7-32).

Од анализираниите групи кај 5 (14%) тумори беше утврден низок градус, а 31 (86%) тумори беа со висок градус (табела 1).

Анализата за одредување на митотската активност кај 6 (17%) од анализираниите случаи покажа помалку од 12 митози/10 ВПГЗ. Васкуларна инвазија беше утврдена кај 22 (61%) од случаите (табела 1).

Анализата на оперативните протоколи за утврдување на големината на резидуално туморско ткиво покажа кај 24 (67%) од случаите постоење на резидуално туморско ткиво > 1 cm по иницијалната операција (табела 1).

Експресијата за Е-кадерин покажа позитивитет кај 22 (61%), а останатите 14 (39%) покажаа отсуство на експресија (табела 1).

Не беше пронајдена значајна корелација помеѓу позитивната Е-кадеринска експресија и другите клинички и хистопатолошки параметри карактер-

ристични за агресивното туморско однесување како што се FIGO стадиумот, високиот туморски градус, бројот на митози, резидуално туморско ткиво >1 cm и присуство на васкуларна инвазија.

Униваријантната анализа и Сох-овата мултиваријантна анализа на сев-

купното преживување потврдија дека негативната Е-кадеринска експресија заедно со FIGO стадиумот III/IV и присуството на резидуално туморско ткиво > 1cm по иницијалната операција се поврзани со пократко време на севкупно преживување (табела 2).

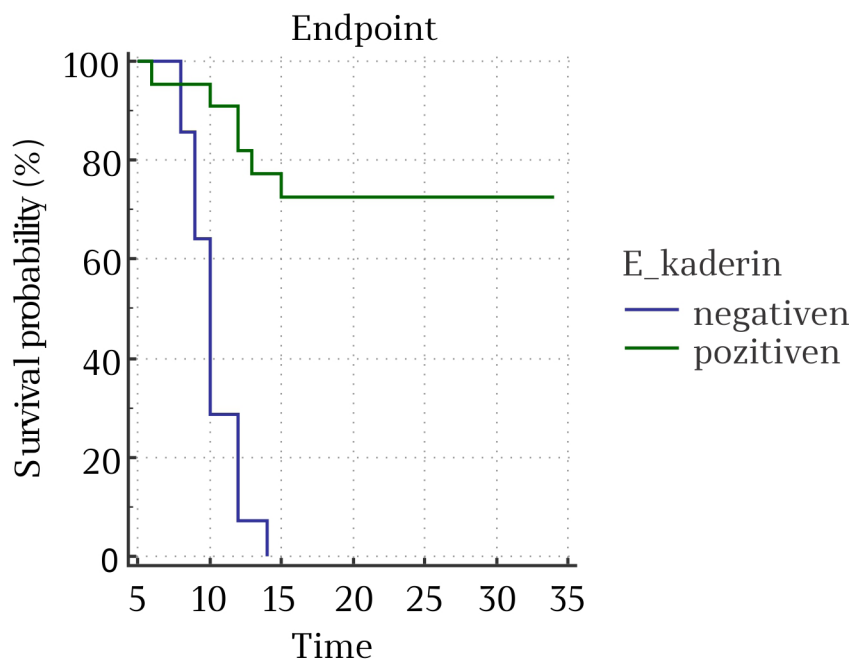
Табела 1. Сооднос помеѓу експресијата на Е-кадерин и другите клиничкопатолошки варијабли

Параметри	Бр. на пациентки (%)		Вкупно	P
	Е-кадерин Негативни	Позитивни		
Стадиум				
III	11 (33)	22 (67)	33 (92)	0,051
IV	3 (100)	0	3 (8)	
Градус				
Низок	1 (20)	4 (80)	5 (14)	0,628
Висок	13 (42)	18 (58)	31 (86)	
Бр. на митози				
< 12	1 (25)	5 (75)	6 (17)	0,370
≥ 12	13 (43)	17 (57)	30 (83)	
Големина на резидуално туморско ткиво				
>1 cm	10 (40)	14 (60)	24 (67)	0,889
<1cm	3 (33)	6 (67)	9 (25)	
0	1 (25)	2 (75)	3 (8)	
Васкуларна инвазија				
Да	9 (41)	13 (59)	22 (61)	0,758
Не	5 (36)	9 (64)	14 (39)	

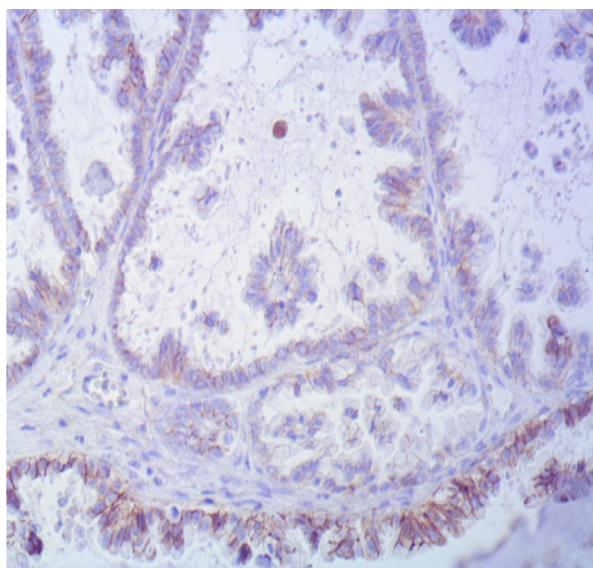
Табела 2. Мултиваријантна анализа на ефектот на Е-кадеринската експресија, FIGO стадиумот и големината на резидуалното туморско ткиво врз севкупното преживување кај 36 пациентки со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином

Коваријанти	HR	95 % CI	P
FIGO стадиум	2,941	1,429 - 6,053	0,003
III			
IV			
Е-кадерин	3,084	1,541 - 6,175	0,001
Позитивен			
Негативен			
Големина на резидуално ткиво	3,193	1,884 - 8,125	<0,001
>1cm			
≥ 1cm			

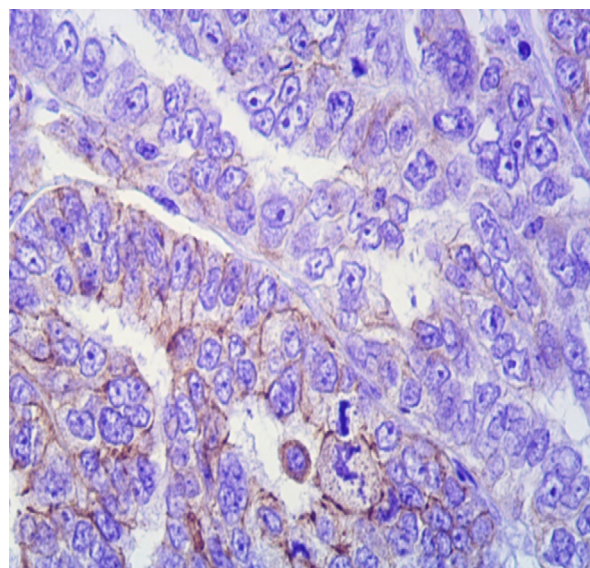
HR hazard risk, CI confidence interval



Графикон 1. Севкупно преживување и Е-кадеринската експресија кај 36 пациентки со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином -Kaplan-Maier-ова анализа ($p < 0,001$)



Слика 1. Мембранска експресија на Е-кадеринкај серозен карцином со низок градус ($\times 100$). Интензитетот на обојувањето е варијабилен, но присутен во речиси сите клетки.



Слика 2. Мембранска експресија на Е-кадеринкај серозен карцином со висок градус ($\times 400$). Дел од клетките покажуваат губењена експресија на маркерот.

Дискусија

Целта на оваа студија е да се испита имуноекспресијата на Е-кадеринот кај примероци од карциномско ткиво, фиксирани со формалин и вклопени во

парафин, добиени од селектирана група на пациентки со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином. Според податоците од оваа студија, Е-ка-

деринската имунорективност не е асоцирана со FIGO стадиумот, туморскиот градус, присуството на васкуларна инвазија и големината на резидуалното туморско ткиво. Овие резултати се во согласност со оние на Koensgen et al.⁵⁰, Failero-Rodrigues et al.⁵¹ и Voutilainem et al.⁵² Стапката на преживување на пациентките со негативна Е-кадеринска експресија се покажа како сигнификантно пониска во однос на стапката на преживување со позитивна Е-кадеринска експресија во униваријантната анализа. Згора на тоа, сите Е-кадерин негативни пациентки починале од причини поврзани со оваријалниот карцином за време на периодот на следење. FIGO стадиум III/IV, резидуално туморско ткиво > 1cm по циторедуктивна хирургија и негативната Е-кадеринска експресија се покажа дека се сигнификантни независни предиктори на пократко севкупно преживување.

Failero-Rodrigues et al.⁵¹, Voutilainem et al.⁵², Shim et al.⁵³ и Cho et al.⁵⁴ утврдиле поврзаност помеѓу редуцираната Е-кадеринска експресија и пократкото севкупно преживување.

Koensgen et al.⁵⁰, Dian et al.⁵⁵ и Davidson et al.⁵⁶ не успеале да ги потврдат овие наоди и не утврдиле никаков сооднос помеѓу Е-кадеринската имуноекспресија и СП. Во овие студии авторите користеле различни Е-кадерински антители, како и вклучување на сите FIGO стадиуми и иследување на различни хистолошки типови на оваријален карцином, иако нивните биолошки карактеристики се хетерогени.

Според нашите сознанија, ова претставува прва студија во Р.Македонија во која се користи имунохистохемиска метода за детерминирање на експресијата на Е-кадеринот во суппопулација на пациенти со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином. Е-кадеринот претставува клеточен атхезивен протеин, кој игра една од главните улоги во одржување на интерцелуларната поврзаност во епителното ткиво. Е-кадеринот е униформно експресиран кај оваријалните инклузиони цисти, бенигните оваријални тумори и оваријални карциноми со низок малиген потенцијал.^{57,58} Е-кадеринската експресија е силно изразена кај стадиумите I и II на

оваријален карцином и сигнификантно се намалува во стадиумите III и IV.^{59,60} Општо кажано, атхезивноста помеѓу нормалните епителни клетки е силна и стабилна. За да можат туморските клетки да се дисоцираат, инвадираат и метастазираат, мора да дојде до дисрупција на поврзаноста клетка-клетка. Загубата на клеточната атхезивност посредувана преку Е-кадеринот претставува еден од клучните механизми инволвирани во метастатската конверзија на епителните клетки и на епително-мезенхимската транзиција. Заедно со надолната регулација на Е-кадеринот, утврден е и уште еден феномен познат како кадерински свич, односно нагорна регулација на други членови од кадеринската фамилија, како N или P-кадеринот, што исто така е асоцирано со лоша прогноза.⁶¹ Според резултатите на Sivertsen et al.⁶², туморските клетки во перитонеалната течност експресираат сигнификантно помалку Е-кадерин во однос на клетките од примарниот тумор. Нашите првични резултати укажуваат дека имунохистохемски негативната експресија на Е-кадеринот кај напреднатите стадиуми на оваријални серозни карциноми може да претставува маркер за селектирање на група пациентки со висок ризик од несакан клинички исход.

Заклучок

Негативната експресија на Е-кадеринот се покажа дека претставува сигнификантен независен предиктор за лошо СП. Е-кадеринот како маркер има прогностичко значење. Секако овој параметар мора да се тестира во голема проспективна студија за да може да се процени неговата клиничка релевантност.

Референци

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1999. *CA Cancer J* 1999;49:8–31.
2. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>

3. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(1):10-30.
4. Shiozaki H, Oka H, Inoue M, et al. E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. *Cancer* 1996; 77: 1605-1613.
5. Birchmeier W, Behrens J. Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *BiochimBiophys Acta* 1993; 1198: 11-26.
6. Pignatelli M. E-cadherin. A biological marker of tumor differentiation. *J Pathol* 1993; 171: 81-82.
7. Aplin AE, Howe A, Alahari SK, Juliano RL. Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 197-264.
8. Takeichi M. Morphogenetic roles of the classical cadherins. *Curr Opin Cell Biol* 1995; 7: 619-27.
9. Suzuki ST. Structural and functional diversity of cadherin superfamily involved in signal transduction pathway? *J Cell Biochem* 1996; 61: 531-42.
10. Kemler R. From cadherins to catenins: cytoplasmic protein interactions and regulation of cell adhesion. *Trends Genet* 1993; 9: 317-21.
11. Birchmeier W, Behrens J, Weidner KM, Frixen UH, Schipper J. Dominant and recessive genes involved in tumor cell invasion. *Curr Opin Cell Biol* 1991; 3: 832-40.
12. Okegawa T, Li Y, Pong RC, Hsieh JT. Cell adhesion proteins as tumor suppressors. *J Urol* 2002; 167: 1836-43.
13. Conacci-Sorrell M, Zhurinsky J, Ben-Ze'ev A. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer *J Clin Invest* 2002; 109: 987-91.
14. Cavallaro U, Schaffhauser B, Christofori G. Cadherins and tumor progression: is it all in a switch? *Cancer Lett* 2002; 176: 123-8
15. Auersperg N, Edelson MI, Mok SC, Johnson SW, Hamilton TC. The biology of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 281-304.
16. Natt E, Magenis RE, Zimmer J, et al. Regional assignment of the human loci for ovumorulin (UVO) and chymotrypsinogen B (CTRB) with the help of two overlapping deletions on the long arm of chromosome 16. *Cytogenet Cell Genet* 1989; 50: 145-148.
17. Takeichi M. Cadherins. A molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Ann Rev Biochem* 1990; 59: 237-252.
18. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991; 251: 1451-1455.
19. Hinck L, Nathke IS, Papkoff J, Nelson WJ. Dynamics of cadherin/catenin complex formation: novel protein interactions and pathways of complex assembly. *J Cell Biol* 1994; 125: 1327-1340.
20. Ozawa M, Kemler R. Molecular organization of the Uvomorulin-catenin complex. *J Cell Biol* 1992; 116: 989-996.
21. Kemler R. From cadherins to catenins: cytoplasmic protein interactions and regulation of cell adhesion. *Trends Genet* 1993; 9: 317-321.
22. Frixen UH, Behrens J, Sachs M, et al. E-cadherin mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol* 1991; 113: 173-185.
23. Eidelman S, Damsky CH, Wheelock MJ, Damjanov I. Expression of the cell-cell adhesion glycoprotein Cell-CAM 120/80 in normal human tissues and tumors. *Am J Pathol* 1989; 135: 101-110.
24. Hajra KM, Fearon ER. Cadherin and catenin alterations in human cancers. *Genes Chromosom Cancer* 2002; 34: 255-268.
25. Bankfalvi A, Krabort M, Buchwalow VA, Felszeghy E, et al. Gains and losses of adhesion molecules (CD44, E-cadherin, b-catenin) during oral carcinogenesis and tumour progression. *J Pathol* 2002; 198: 343-351.
26. Yoshida R, Kimura N, Harada Y, Ohuchi N. The loss of E-cadherin, and -catenin expression is associated

- with metastasis and poor prognosis in invasive breast cancer. *Int J Oncol* 2001; 18: 513–520.
27. Endo K, Eda T, Ueyama J, Ohta T, et al. Immunoreactive E-cadherin, alpha-catenin, beta-catenin and gamma-catenin proteins in hepatocellular carcinoma: relationships with tumour grade, clinicopathological parameters, and patient survival. *Hum Pathol* 2000; 31: 558–565.
 28. Garcia del Muro X, Torregrosa A, Munoz J, Castellsague X. Prognostic value of expression of E-cadherin and beta-catenin in bladder cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 357–362.
 29. Richmond PJK, Karayiannakis AJ, Nagafuchi A, et al. Aberrant E-cadherin and a-catenin expression in prostate cancer: Correlation with patient survival. *Cancer Res* 1997; 57: 3189–3193.
 30. Katagiri A, Watanabe R, Tomita Y. E-Cadherin expression in renal cell cancer and its significance in metastasis and survival. *Br J Cancer* 1995; 71: 376–379.
 31. Pignatelli M, Ansari TW, Gunter P, et al. Loss of membranous E-cadherin expression in pancreatic cancer: correlation with lymph node metastasis, high grade, and advanced stage. *J Pathol* 1994; 174: 243–248.
 32. Krishnadath KK, Tilanus HW, van Blankenstein M, et al. Reduced expression of the cadherin-catenin complex in oesophageal adenocarcinoma correlates with poor prognosis. *J Pathol* 1997; 182: 331–338.
 33. von Wasielewski R, Rhein A, Werner M, et al. Immunohistochemical detection of E-cadherin in differentiated thyroid carcinomas correlates with clinical outcome. *Cancer Res* 1997; 57: 2501–2507.
 34. Mattijssen V, Peters HM, Schalkwijk L, et al. E-cadherin expression in head and neck squamous-cell carcinoma is associated with clinical outcome. *Int J Cancer* 1993; 55: 580–585.
 35. Gabbert HE, Mueller W, Schneiders A, et al. Prognostic value of E-cadherin expression in 413 gastric carcinomas. *Int J Cancer* 1996; 69: 184–189.
 36. Hirohashi S. Inactivation of the E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers. *Am J Pathol* 1998; 153: 333–339.
 37. Yoshiura K, Kanai Y, Ochai A, et al. Silencing of the E-cadherin invasion-suppressor gene by CpG methylation in human carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7416–7419.
 38. Hennig G, Behrens J, Truss M, et al. Progression of carcinoma cells is associated with alterations in chromatin structure and factor binding at the E-cadherin promoter in vivo. *Oncogene* 1995; 11: 475–484.
 39. Hennig G, Lowrick O, Birchmeier W, Behrens J. Mechanisms identified in the transcriptional control of epithelial gene expression. *J BiolChem* 1996; 271: 595–602.
 40. Matsuyoshi N, Hamaguchi M, Taniguchi S, et al. Cadherin-mediated cell-cell adhesion is perturbed by v-src tyrosine phosphorylation in metastatic fibroblasts. *J Cell Biol* 1992; 118: 703–714.
 41. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, Harter P, Pfisterer J, du Bois A. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (ArbeitsgemeinschaftGynaekologischeOnkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann SurgOncol* 2010; 17(6):1642–1648.
 42. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2):228–247.
 43. Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, Silva EG. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J SurgPathol* 2004; 28(4):496–504.
 44. Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed

- system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer* 1998; 82(5):893–901.
45. Peng HL, He L, Zhao X. Association of reduced immunohistochemical expression of E-cadherin with a poor ovarian cancer prognosis—results of a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(5):2003–2007.
 46. Ho CM, Cheng WF, Lin MC, Chen TC, Huang SH, Liu FS, Chien CC, Yu MH, Wang TY, Hsieh CY (2010) Prognostic and predictive values of E-cadherin for patients of ovarian clear cell adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 20(9):1490–1497.
 47. Darai E, Scoazec JY, Walker-Combrouze F, Mlika-Cabanne N, Feldmann G, Madelenat P, Potet F (1997) Expression of cadherins in benign, borderline, and malignant ovarian epithelial tumors: a clinicopathologic study of 60 cases. *Hum Pathol* 28(8):922–928
 48. Cho EY, Choi Y, Chae SW, Sohn JH, Ahn GH (2006) Immunohistochemical study of the expression of adhesion molecules in ovarian serous neoplasms. *Pathol Int* 56(2):62–70.
 49. Blechschmidt K, Sassen S, Schmalfeldt B, Schuster T, Hofler H, Becker KF (2008) The E-cadherin repressor Snail is associated with lower overall survival of ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 98(2):489–495.
 50. Koengen D, Freitag C, Klamann I, Dahl E, Mustea A, Chekerov R, Braicu I, Lichtenegger W, Sehouli J. Expression and localization of e-cadherin in epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2010; 30(7):2525–2530.
 51. Faleiro-Rodrigues C, Macedo-Pinto I, Pereira D, Lopes CS. Prognostic value of E-cadherin immunoreexpression in patients with primary ovarian carcinomas. *Ann Oncol* 2004; 15(10):1535–1542.
 52. Voutilainen KA, Anttila MA, Sillanpaa SM, Ropponen KM, Saarikoski SV, Juhola MT, Kosma VM. Prognostic significance of E-cadherin-catenin complex in epithelial ovarian cancer. *J Clin Pathol* 2006; 59(5):460–467.
 53. Shim HS, Yoon BS, Cho NH. Prognostic significance of paired epithelial cell adhesion molecule and E-cadherin in ovarian serous carcinoma. *Hum Pathol* 2009; 40(5):693–698.
 54. Cho EY, Choi Y, Chae SW, Sohn JH, Ahn GH. Immunohistochemical study of the expression of adhesion molecules in ovarian serous neoplasms. *Pathol Int* 2006; 56(2):62–70.
 55. Dian D, Bruning A, Mylonas I. E-cadherin as a prognostic marker in human serous carcinomas of the ovary: an immunohistochemical analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284(2):437–443.
 56. Davidson B, Gotlieb WH, Ben-Baruch G, Nesland JM, Bryne M, Goldberg I, Kopolovic J, Berner A. E-Cadherin complex protein expression and survival in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 79(3):362–371.
 57. Landen CN Jr, Birrer MJ, Sood AK. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(6): 995–1005.
 58. Davies BR, Worsley SD, Ponder BA. Expression of E-cadherin, alpha-catenin and beta-catenin in normal ovarian surface epithelium and epithelial ovarian cancers. *Histopathology* 1998; 32(1):69–80
 59. Imai T, Horiuchi A, Shiozawa T, Osada R, Kikuchi N, Ohira S, Oka K, Konishi I. Elevated expression of E-cadherin and alpha-, beta-, and gamma-catenins in metastatic lesions compared with primary epithelial ovarian carcinomas. *Human Pathol* 2004; 35(12):1469–1476
 60. Hudson LG, Zeineldin R, Stack MS. Phenotypic plasticity of neoplastic ovarian epithelium: unique cadherin profiles in tumor progression. *Clin Exp Met* 2008; 25(6):643–655.
 61. Cheung LW, Leung PC, Wong AS. Cadherin switching and activation of p120 catenin signaling are mediators of gonadotropin-releasing hormone to promote tumor cell migration and invasion in ovarian cancer. *Oncogene* 2010; 29(16):2427–2440.
 62. Sivertsen S, Berner A, Michael CW, Bedrossian C, Davidson B. Cadherin expression in ovarian carcinoma and malignant mesothelioma cell effusions. *Acta Cytol* 2006; 50(6):603–607.

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

ОСТЕОГЕНЕЗА И РЕХАБИЛИТАЦИЈА КАЈ ПЕРТРОХАНТЕРНИ ФРАКТУРИ СО DYNAMIC HIP SCREW- ДХС

Билјана Митревска¹, Анастасика Попоска², Емилија Гркова-Мишковска³, Ериета Николиќ-Димитрова¹, Валентина Коевска¹, Марија Гоцевска³

¹ Завод за физикална медицина и рехабилитација, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија

² Универзитетска Клиника за трауматологија, ортопедија, анестезија и реанимација, интензивно лекување, Ургентен Центар, Клиника за ортопедија, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија

³ Градска Општа Болница 8-ми Септември, Скопје, Република Македонија

Извадок

Цитирање: Митревска Б, Попоска А, Гркова-Мишковска Е, Николиќ-Димитрова Е, Коевска В, Гоцевска М. Остеогенеза и рехабилитација кај пертрохантерни фрактури со dynamic hip screw-ДХС. Арх Ј Здравје 2017; 9 (1):52 - 57

Клучни зборови: пертрохантерна фрактура; ДХС-dynamic hip screw; магнетотерапија; интерферентни струи; кинезитерапија;

***Кореспонденција:** д-р Билјана Митревска. Завод за физикална медицина и рехабилитација, Скопје, Република Македонија. E-mail: mitrevskabiljana@hotmail.com

Примено: 12-Окт-2016; **Ревидирано:** 15-Ное-2016; **Прифатено:** 5-Дек-2016; **Објавено:** 30-јуни-2017

Печатарски права: © 2017 Билјана Митревска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси

Цел на трудот е да се направи споредба на ефектите од два физикални модалитети, магнетотерапијата наспроти терапијата со интерферентни струи при физикалното лекување и рехабилитација на пациенти со оперативна решена пертрохантерна фрактура на фемур со ДХС и да укаже на влијанието врз остеогенезата. Материјал и методи: Истражувањето претставува проспективна рандомизирана клиничка студија спроведена во Заводот за физикална медицина и рехабилитација – Скопје. Опфати две групи со вкупно 90 испитаници со оперативна решена пертрохантерна фрактура, Кајл тип I,II со фиксација на динамички имплантат-ДХС (Dynamic hip screw). Испитаниците се поделени во две групи: испитувана група – со 45 пациенти, третирани со кинезитерапија и магнетотерапија и контролна група – која има 45 пациенти, третирани со кинезитерапија и интерферентни струи. Испитаниците се следени во период од една година, за чие време се извршени три контролни прегледи, на првата контрола на денот на исписот, по 6 и по 12 месеци, започнувајќи од првиот преглед, кој е влез за избраните пациенти, кои ги задоволуваат критериумите за вклучување во истражувањето. Резултати: Тестираната разлика меѓу двете групи во однос на пол и возраст, за $p > 0.05$, не укажа на статистички сигнификантна разлика. По направената анализа, пациентите од испитуваната група имаат 4,125 пати поголема веројатност, по 12 месеци да имаат оформен калус, споредено со контролната група. Заклучок: Во постоперативната рехабилитација на пертрохантерните фрактури со фиксација на динамички имплантат-ДХС, терапијата на избор е кинезитерапија и магнетотерапија, од која има подобравање во стимулација на остеогенезата и квалитетот на животот кај повозрасни пациенти

CLINICAL SCIENCE

OSTEOGENESIS AND REHABILITATION IN PERTROCHANTERIC FRACTURES WITH DYNAMIC HIP SCREW- DHS

Biljana Mitrevska¹, Anastasika Poposka², Emilija Grkova Mishkovska¹, Erieta Nikolik Dimitrova¹, Valentina Koevska¹, Marija Gocevska³

¹ Institute for physical medicine and rehabilitation, Skopje, Medical faculty, University Sts. Cyril and Methodius, Republic of Macedonia

² University Clinic for traumatology, orthopedics, anesthesiology, intensive care and urgent Center, Clinic for orthopedics, Skopje, Medical faculty, University Sts. Cyril and Methodius, Republic of Macedonia

³ General Hospital 8th of September, Skopje, Republic of Macedonia

Abstract

Citation: Mitrevska B, Poposka A, Grkova Mishkovska E, Nikolik Dimitrova E, Koevska V, Gocevska M. Osteogenesis and rehabilitation in pertrochanteric fractures with dynamic hip screw- DHS. Arch Pub Health 2017; 9(1): 52-57 [Macedonian]

Key words: pertrochanteric femoral fracture; DHS-dynamic hip screw; magnetic therapy; interferential currents; kynesitherapy;

***Correspondence:** Dr Biljana Mitrevska. Institute for physical medicine and rehabilitation, Medical Faculty, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: mitrevskabiljana@hotmail.com

Received: 12-Oct-2016; **Revised:** 15-Nov-2016; **Accepted:** 5-Dec-2016; **Published:** 30-Jun-2017

Copyright: © 2017 Biljana Mitrevska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Aim of the paper is to compare the effects of two physical modalities, magnetic therapy versus treatment with interferential currents in the physical treatment and rehabilitation of patients with surgically determined pertrochanteric femoral fracture with DHS and indicate the reasons for any differences. Material and methods: The study represents a prospective randomized clinical trial implemented at the Institute for Physical Medicine and Rehabilitation - Skopje. Include two groups with 90 participants with surgical pertrochanteric femoral fracture, Kyle types I, II with dynamic fixation implant-DHS (Dynamic hip screw). Respondents are divided into two groups: Examined group - 45 patients is treated with kynesitherapy and Magnetic therapy and control group - which has 45 patients treated with kynesitherapy and interferential currents. Respondents were followed for one year, during which were performed three examinations, the first control on the day of discharge, 6 and 12 months, from the first review which is input for selected patients who meet the criteria for inclusion in research. Results: Tested difference between the two groups in terms of sex and age, for $p > 0.05$, indicated no statistically significant difference. After the analysis, patients in the experimental group have 4,125 times more likely, after 12 months have shaped callus compared to control group. Upon physical examination after discharge, 6 and 12 months. Conclusions: In the postoperative rehabilitation of pertrochanteric femoral fractures, Kyle type I, II with fixation dynamic implant-DHS, therapy of choice is magnetic therapy and kynesitherapy, from which improvement in functional status as well as in the stimulation of osteogenesis and quality of life in elderly patients.

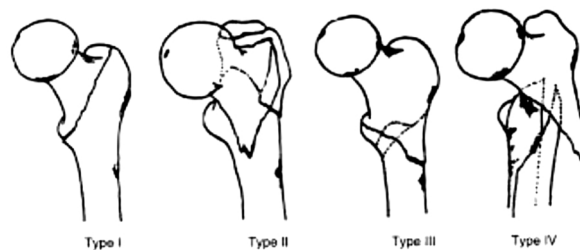
Вовед

Продолжувањето на човечкиот век, како и зголемувањето на општиот квалитет на живот придонесува и за зголемена активност на повозрасната популациона група. Возрасната популација генерално е повулнерабилна и изложена на различни повреди, а тоа значи и зголемена можност за појава на различни видови геријатриска траума. Геријатриските пациенти се со поголем морталитет и морбидитет споредено со младата популација, а тоа бара и поинаков пристап кон третманот што треба да ја намали смртноста и да го зголеми постоперативниот успех.¹

Пертхрохантерните фрактури се околу четири пати почести од скршениците на вратот на бутната коска и најчесто се јавуваат кај пациенти постари од 65 години. Кај оваа популација на болни, остеопорозата кај женската популација е посебно многу честа, па поради тоа жените се поподложни на овие фрактури, и тоа во однос со машката популација со 4:1. Бидејќи станува збор за болни во поодмината животна возраст, кај 2/3 од случаите се присутни и други коморбидни состојби: кардиоваскулани, респираторни, ендокрини и други болести. Повредата ги влошува постојните заболувања, што резултира со голем процент на смртност.²

Зараснувањето на коските е оригинален процес, единствен во човечкиот организам кој доведува до *restitutionem ad integrum*. Најчесто се опишува по Cruis & Dumont (1975), во четири стадиуми: создавање хематом; организација на хематомот; создавање калус (мек калус) и ремоделирање на калусот (тврд калус).

Според класификацијата³ на Киле, пертхрохантерните фрактури на фемурот се поделени во четири групи: стабилни (тип I и II) кои се оперираат со фиксација на фемурот со ДХС (*dynamic hip screw*); и нестабилни (тип III и IV) кои се решаваат со фиксација на фемурот со ПФН (*proximal femur nail*) (Сл. 1).



Слика1 Класификација на пертхрохантерните фрактури на фемурот според Kyle Sabiston *Textbook of Surgery*, 20th Edition

Физикалната терапија и рехабилитацијата играат важна улога во постоперативниот период и е третман со кој се забрзува остеогенезата, т.е. создавањето калус, како и подобрување на трофиката на мускулатурата, воспоставување на функцијата на афектираниот зглоб и оспособување на пациентот за побрзо и поефикасно враќање во активностите на секојдневниот живот, со што се подобруваат мобилноста и квалитетот на живот.^(4,5) Физикалниот третман се состои од: физикални модалитети и кинезитерапија. Физикалните модалитети кои ја забрзуваат остеогенезата се магнетотерапијата (нискофреквентно пулсно електромагнетно поле- НПЕМ) и електротерапијата (интерферентни струи- ИФ со констатна фреквенција од 100 Хз). Мал е бројот на студии што ја прикажуваат ефикасноста на физикалните процедури во третманот за забрзување на остеогенезата кај пациенти со скршеници на фемурот.⁵

Цел на трудот е да се евалуираат ефектите од физикалното лекување и рехабилитација со кинезитерапија и магнетотерапија, наспроти кинезитерапијата и терапијата со интерферентни струи на пациенти со оперативна решена пертхрохантерна фрактура на фемурот со ДХС- тип Киле I,II, согласно со постигнатите резултати според протоколот за следење и нивното влијание врз остеогенезата.

Материјали и методи

Истражувањето претставува проспективна рандомизирана клиничка студија спроведена во Заводот за фи-

зикална медицина и рехабилитација – Скопје. Опфати две групи со вкупно 90 испитаници со оперативно решена пертрохантерна фрактура, Кајл тип I,II со фиксација на динамички имплантат-ДХС (Dynamic hip screw). Испитаниците се поделени во две групи: испитувана група – со 45 пациенти, третирани со кинезитерапија и магнетотерапија нискофреквентно импулсно поле со интензитет од 8mT, 25Hz, 30 минути во траење од 10 третмани и контролна група - која има 45 пациенти, третирани со кинезитерапија и интерферентни струи, 10 третмани во траење од по 30 минути и тоа еднаш на ден директно на кожа, со констатна фреквенција од 100Хз.. Испитаниците се следени во период од една година, за чие време се извршени три контролни прегледи, на првата контрола на денот на исписот, по 6 и по 12 месеци, започнувајќи од првиот преглед, кој е влез за избраните пациенти што ги задоволуваат критериумите за вклучување во истражувањето.

Сите пациенти во согласност со протоколот, се упатени за рендгенолошка снимка на оперираниот колк. Читањето на снимката од аспект на формиран калус го врши специјалист рендгенолог и тоа во три градации: а. нема калус, б. калус во формирање и в. формиран калус.^{6,7,8}

Резултати

Дескриптивна анализа на примерокот според пол

Од вкупно 45 пациенти од испитуваната група, 38 (85,4%) се жени и 7 (15,6%) се мажи со однос меѓу половите од 5,43:1. Во контролната група, од вкупно 45 пациенти, 35 (77,7%) се жени и 10 (22,2%) се мажи со однос меѓу половите од 3,5:1 (график 1). За $p > 0,05$, нема статистички сигнификантна разлика помеѓу групите во однос на полот на испитаниците (Pearson Chi-square=0,6527, $df=1$, $p=0,4191$).

Дескриптивната анализа на двете групи по пол е претставена на график 1.

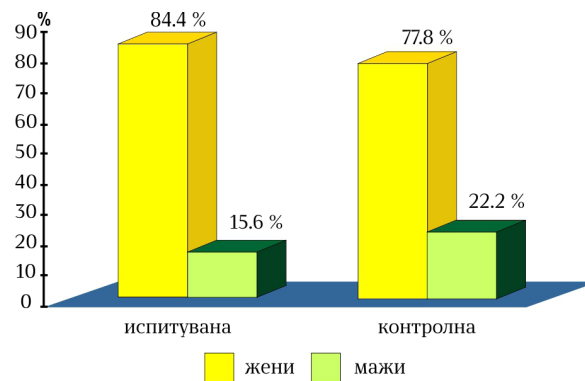


График 1. Дескриптивна анализа на примерокот според возраст

Просечната возраст на испитаниците во истражувањето изнесува $75,1 \pm 6,2$ години со медијана од 75 години, минимална возраст од 65 години и максимална возраст од 88 години (табела 3). Во испитуваната групата на пациенти третирани со кинезитерапија и магнетотерапија просечната старост изнесува $74,3 \pm 6,9$ години, а во контролната група на пациенти третирани со кинезитерапија и интерферентни струи, таа изнесува $76,1 \pm 5,3$ години. Анализата укажа дека согласно со инклузионите критериуми за учество во истражувањето минималната возраст на пациентите во испитуваната односно контролната група изнесува консеквентно 65 т.е. 67 години, а максимална возраст консеквентно 88 т.е. 87 години.

Тестираната разлика меѓу двете групи во однос на возраста, за $p > 0,05$, не укажа на статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test $Z=-1,691$ $p=0,091$). Табеларниот и графичкиот приказ на дескриптивната анализа на пациенти од испитуваната и контролна група, според возраста, е претставен во табела 1 подолу во текстот.

Табела 1. Дескриптивна анализа на примерокот по возраст и групи

Група	Просек (Means)	Број	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
Испитувана	74,13	45	6,93	65	88
Контролна	76,09	45	5,28	67	87
Вкупно	75,11	90	6,20	65	88

Mann-Whitney U Test $Z=-1,6906$ $p=0,0909$ * сигнификантно за $p < 0,05$

Во рамките на истражувањето, пациентите од двете групи се анализирани и според возраст и пол. Во испитуваната група просечната возраст кај пациентите од женски пол изнесува $74,8 \pm 7,1$ години со минимална возраст од 65 и максимална возраст од 88 години. Кај пациентите од машки пол просечната возраст изнесува $70,4 \pm 4,5$ години со минимална возраст од 67 години и максимална возраст од 80 години. Анализата укажа дека 50 % од пациентите од женски, односно од машки пол се консеквентно постари од 74, односно 70 години.

Во испитуваната група на пациенти третирани со кинезитерапија и магнетотерапија, за $p > 0,05$ нема сигнификантна разлика меѓу испитаниците од двата пола во однос на возраста (Mann-Whitney U Test $Z=1,347$ $p=0,178$).

Во контролната група на пациенти третирани со кинезитерапија и интерферентни струи, просечната возраст кај женскиот пол изнесува $76,8 \pm 4,9$ години со минимална возраст од 69 години и максимална возраст од 87 години, а кај пациентите од машки пол просечната возраст изнесува $73,7 \pm 6,1$ години со минимална возраст од 67 години и максимална возраст од 84 години. Нема статистички сигнификантна разлика ($p > 0,05$) меѓу испитаниците од двата пола во однос на возраста (Studentov T-test for independent samples = 1,653288 $p=0,1055$). Согласно со резултатите од направената анализа на медијана (IQR), 50 % од пациентите од женски, односно од машки пол се консеквентно постари од 76, односно 72,5 години.

Калус

Испитаниците од двете групи се споредувани во однос на статусот на калусот при што се поделени во две групи: а) формиран калус и б) калус во формирање (табела 6 и график 5). Од вкупниот број испитаници во примерокот, формиран калус имале 51 (56,7%). Во испитуваната група формиран калус имале 33 (73,33%) од пациентите, додека во контролната група овој број изнесувал 18 (40%).

Табела 2. Дескриптивна анализа на примерокот по група и статус на калус

Калус		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
формиран	Број	33	18	51
	%	73,33%	40%	56,67%
во формирање	Број	12	27	39
	%	26,67%	60%	43,33%
Вкупно	Број	45	45	90
	%	50,00%	50%	100%

Pearson Chi -square=10,181,df=1, p=0,0014 * сигнификантно за $p < 0,05$

За $p < 0,05$, утврдена е сигнификантна разлика меѓу испитаниците од двете групи во однос на статусот на формиран калус (Pearson Chi-square=10,181, df=1, $p=0,0014$).

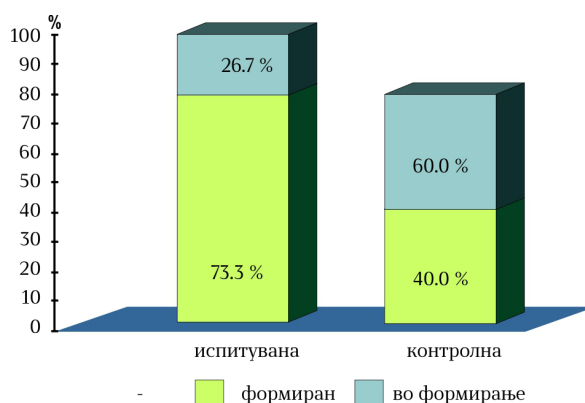


График 2. Дескриптивна анализа на примерокот по група и статус на калус

Согласно со направената анализа, пациентите третирани со кинезитерапија и магнетотерапија имаат за 4,125 пати поголема веројатност, по 12 месеци, да имаат формиран калус, споредено со пациентите кои биле третирани со кинезитерапија и интерферентни струи [OR=4,125 (1,694 – 10,046) 99% CI].

Дискусија

Освен кинезитерапијата, во третманот на пертрохантерните фрактури важна улога имаат и физикалните модалитети, магнетотерапијата и интерферентните струи, во стимулирањето на остеобластите, т. е. во остеогенезата. Не постојат многу студии каде што се покажува и се испитува улогата на магнетотерапијата и интерферентните струи. Во литературата има повеќе

испитувања и експериментални студии за дејството на мегнетното поле врз животни.^{9,10, 11,12} Во сите студии се дошло до заклучок дека електромагнетното поле има силно стимулативно дејство при зараснувањето на фрактурите^{13, 14,15,16}

Во студијата на Sharrard, биле регретирувани 45 пациенти со фрактура на тибията, лекувани конзервативно и биле поделени во две групи: во првата (испитувана) група имало 20, во втората (контролна) 25 пациенти, од кои првите во траење од 12 недели примале магнетотерапија, а вторите не. Потоа биле правени рендгенолошки снимки, кои биле оценети слепо и независно од радиолог и ортопедски хирург. Во испитуваната група од рендгенологот кај петмина пациенти бил оценет формиран калус, кај петмина калус во формирање, а кај 10 немало калус. Во контролната група по еден пациент имал калус и калус во формирање, кај 23 немало калус, т.е. постигнување единство на фрагментите. Од страна на ортопедот во испитуваната група 9 имале калус, 11 немале калус, т.е. единство на фрагментите. Во контролната група тројца имале калус, 22 немале калус. Овие резултати биле значително во корист на испитуваната група ($p = 0.02$). Се дошло до заклучок дека пулсното електромагнетно поле значително влијае врз лекувањето и остеогенезата кај тибиялната фрактура.^{17, 18} Во студијата на Borsalino, биле вклучени 32 пациенти со интертохантерна остеомија со ист тип на плочка, на возраст до 70 год. поделени во две групи. Сите биле испишани од болница од 10 до 14 ден. До 40 ден не смееле да ја оптоваруваат болната нога, од 40 до 90 ден со половина оптоварување, а по 90 ден можеле да оптоваруваат со целата тежина на болната нога. На третиот ден постоперативно, на првата група и било дадено стимулатор, кој требало секојдневно да го аплицираат 90 дена, другата немала стимулација. Рендгенолошки снимки биле направени на 40 и на 90 ден и биле читани компјутерски со посебен софтверски пакет, за густината на калусот. На 40 дена имало поизразен коскен калус и поголеми трабекуларни премосту-

вања во стимулираната група, а двете се значајни на $p < 0.02$. Иако густината на коскениот калус е релативно повисока во стимулираната група, не е статистички значајна. Во 90 дена, сите мерења биле значително подобри во стимулираната група, $p < 0,001$ за трабекуларни премостувања и густина на калус.¹⁹

Во нашата студија согласно со направената анализа, пациентите третирани со кинезитерапија и магнетотерапија имаат за 4,125 пати поголема веројатност, по 12 месеци да имаат формиран калус споредено со пациентите кои биле третирани со кинезитерапија и интерферентни струи.

Студиите покажале дека пациентите со фрактура на колкот, кои примале физикална терапија, имаат тенденција да се подобрат побрзо, во смисла на нивната функционалност и квалитет на животот, отколку контролната група. Како што се гледа погоре, постојат различни веродостојни категории и техники на физикалната терапија во третманот на пациенти со овој тип фрактура.

Заклучок

Добиените резултати укажуваат на важноста на постоперативната рехабилитација, пред сè во стимулацијата на остеогенезата, за подобрување на трофиката на мускулатурата на долните екстремитети со помош на кинезитерапијата и самостојност и независност на пациентот во вршење на секојдневните активности. Сето тоа доведува и до самостојно движење на пациентите или со помош на одредено ортопедско помагало (одалка, патерици, бастун). Од сево ова може да се заклучи дека во постоперативната рехабилитација на пертрохантерните фрактури, со фиксација на динамички имплантат-ДХС, кинезитерапијата и магнетотерапијата помагаат за подобра стимулација на остеогенезата и на квалитетот на животот кај повозрасните пациенти.

Во литературата има малку студии кои го проучуваат и го истражуваат дејството на физикалните модалите-

ти врз стимулирање на остеогенезата кај фрактурите. Нашиот труд ќе придонесе и ќе поттикне за понатамошни испитувања во областа на физикалната медицина и рехабилитација.

Литература

1. Santora TA, Schinco MA, Trooskin SZ. Management of trauma in elderly patient. *Surg.Clin North Am.*1994; 74:163-186.
2. Schwab CW, Kauder DR. Trauma in geriatric patient.*Arch Surg.* 2002;127:701-706.
3. Jensen JS.Classification of trochanteric fractures. *Acta Orthopedica Scandinavica*, 1980; 51:1-6: 803-810.
4. Mariana BC et al: Physical therapy in postoperative of proximal femur fracture in elderly. Literature review, *Acta Orthop. Bras.*2013,may-jun; vol.21(3):175-78.
5. Binder EF.at al: effects of extended outpatient rehabilitation after hip fracture, *JAMA*,2004;292(7):837-46.
6. R.Perkins, A.P.Skirving: Callus formation and the rate of healing of femoral fractures in patients with head injuries, *The Journal of bone and joint surgery*, 1987;vol.69-B,No.4:521-524.
7. Eastaugh- Waring SJ. Joslin CC. W Hardy JR. Cunningham JL. Quantification of fracture Healing from Radiographs using the Maximum callus Index. *Clin. Orthop. Relat.Res.* 2009;467(8):1986-1991
8. Morshed S. Current Options for determining fracture union. *Advances In medicine.* 2014; volume2014: article ID 708574: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/708574>
9. Alexa O. Electrically induced osteogenesis II experimental studies. *Rev.Med.Chir.Soc.Med.Nat Iasi.*1996jan; 100 (1-2): 62-65
10. Fredericks DC. Nepola JV. BakerJT. Abbot J. Effects of PEMP on bone healing in rabbit tibial osteotomy model. *J.Orthop. Trauma.* 2000; 14(2):93-100
11. Pickering SAW, Scammell BE. Electromagnetic fields for Bone healing. *Lower extremity Wounds.* 2002;1(3): 152-160.
12. Inone N, Ohnishi I, Chen D, et al. Effect of pulsed electromagnetic fields(PEMP) on late- phase osteotomy gap healing in a canine tibial model. *J.Orthop. Res.*2002Sep; 20(5): 1106-14.
13. Povoroznyuk V, Dedukh N, Makogonchuk. Effect of aging on fracture healing. *Gerontologija.* 2014; 15(2): 97-102
14. Ibiwoye MO. Bone mass is preserved in a critical- sized osteotomy by low energy pulsed electromagnetic fields as quqntitayed by in vivo micro- computed tomography, *J.Orthop.Res.* 2004;22(5):1086-93
15. Henry LS, Concannon JM, Yee JG. The effect of magnetic fields on Wound Healing. *Eplasty.* 2008; 8:e40.
16. Griffin M, Bayat A. Electrical Stimulation in Bone Healty: Critical Analysis by Evaluating Levels of Evidence. *Eplasty.* 2011; 11:e34.
17. Sharrard WJ. A double- blind trial of pulsed electromagnetic fields for delayed union of tibial fractures. *J.Bone Joint Surg.Br.*1990May;72(3): 347-355.
18. Madronero A, Pitillas I, Manso FJ. Pulsed electromagnetic field treatment failure in radius non- united fracture healing. *Journal of Biomedical Engineering.* 1980; 10(5): 463-466.
19. Borsalino G, Bagnacani M, Bettati E, et al. Electrical stimulation of human femoral intertrochanteric osteotomies. Double-blind study. *Clin Orthop Relat Res.*1988 Dec; (237): 256-63

ЈАВНО ЗДРАВЈЕ

ЛАБОРАТОРИСКИ СТЕКНАТИ ИНФЕКЦИИ КАЈ ВРАБОТЕНИТЕ ВО МИКРОБИОЛОШКИТЕ ЛАБОРАТОРИИ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА

Билјана Какараскоска Боцеска¹, Фимка Тозија¹, Жаклина Цековска², Елисавета Стикова¹, Милена Петровска²

¹ *Институт за јавно здравје на Република Македонија, Скопје, Република Македонија*

² *Институт за микробиологија и паразитологија, Медицински Факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија*

Извадок

Цитирање: Какараскоска Боцеска Б, Тозија Ф, Цековска Ж, Стикова Е, Петровска М. Лабораториски стекнати инфекции кај вработените во микробиолошките лаборатории во Република Македонија. *Arch J Здравје* 2017; 9 (1):58-65

Клучни зборови: лабораториски стекнати инфекции, Република Македонија, микробиолошки лаборатории.

***Кореспонденција:** дд-р Билјана Какараскоска Боцеска, Институт за јавно здравје на Република Македонија, Скопје, Република Македонија. E-mail: kakaraskoska@yahoo.com

Примено: 10-мар-2017; **Ревидирано:** 20-апр-2017; **Прифатено:** 15-мај-2017; **Објавено:** 30-јуни-2017

Печатарски права: © 2017 Билјана Какараскоска Боцеска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси

Лабораториски стекнати инфекции (ЛСИ) се сите инфекции добиени за време на лабораториската работа, а според начинот на настанување се делат на повеќе видови. Целта на овој труд беше да се прикажат податоците за присуство на ЛСИ и можните причини кои би довеле до нивна појава, според одговорите на вработените во јавно-здравствените микробиолошки лаборатории во Република Македонија. Податоците се добиени од анкетен прашалник, одговорен од страна на 187 вработени во овие установи, а истражувањето претставуваше студија на пресек, спроведено во период од два месеци (март - април 2014 година). Според одговорите на вработените, институциите не се доволно опремени со системи за известување во случај на повреда на работното место. Од вкупниот број испитаници, 18,7 % дале информација за постоење на болест која ја асоцираат со работното место. ЛСИ најмногу пријавуваат вработените со СССР, како и оние со подолг работен стаж. Непостоењето ефикасен систем за следење на ЛСИ, го прави тешко, некогаш и невозможно следењето на овие инфекции. Потребна е континуирана едукација на персоналот, со што ќе се подигне свеста на вработените за нивната заштита и сигурност на работното место, како и спроведување на задолжителна превентивна заштита.

PUBLIC HEALTH

LABORATORY ACQUIRED INFECTIONS AMONG EMPLOYEES IN THE MICROBIOLOGICAL LABORATORIES IN MACEDONIA

Biljana Kakaraskoska Boceskа¹, Fimka Tozija¹, Zaklina Cekovska², Elisaveta Stikova¹, Milena Petrovska²

¹ *Institute of Public Health of Republic of Macedonia, Skopje, Republic of Macedonia*

² *Institute of Microbiology and Parasitology, Medical Faculty, University "Ss Cyril and Methodius", Skopje, Republic of Macedonia*

Abstract

Citation: Kakaraskoska Boceskа B, Tozija F, Cekovska Z, Stikova E, Petrovska M. Laboratory acquired infections among employees in the microbiological laboratories in Macedonia. *Arch Pub Health* 2017;9 (1):58-65[English]

Key words: laboratory acquired infections, Republic of Macedonia, microbiological laboratories

***Correspondence:** Dr Biljana Kakaraskoska Boceskа, Institute of public health of Republic of Macedonia, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: kakaraskoska@yahoo.com

Received: 10-Mar-2017; **Revised:** 20-Apr-2017; **Accepted:** 15-May-2017; **Published:** 30-Jun-2017

Copyright: © 2017 Biljana Kakaraskoska Boceskа. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Laboratory acquired infections (LAI) are all infections obtained during laboratory work, divided into several types, according to the manner of occurrence. The aim of this paper was to summarize data of LAI and possible reasons that lead to LAI emergence, according to the answers of the employees in the public health microbiological laboratories in the Republic of Macedonia. A cross-sectional study was conducted in a period of two months (March-April 2014) by distributing a questionnaire to 187 employees in these laboratories. According to the employees' responses, institutions are not sufficiently equipped with alert systems in case of injury in the workplace. Of the total number of examined workers, 18.7 % gave information about a history of occupational disease associated with their workplace. The most frequent reports of LAI are from laboratory technicians and employees with longer working experience. Lack of effective monitoring system makes it difficult, if not impossible, to follow LAI. There is a clear need for continuous education of the personnel, raising awareness for their protection and job security, as well as implementation of mandatory preventive care.

INTRODUCTION

Laboratory workers and co-workers employed in microbiological laboratories are at a occupational risk of everyday exposure to microbial pathogens during daily activities, which can cause various infections - ranging from inapparent to life-threatening infectious diseases¹.

Laboratory acquired infections (LAI) are all infections obtained during laboratory work, regardless of their clinical or subclinical manifestations^{2,3}. Since the beginning of the last century, several generations of scientists were aware of the health risk involved with certain microbial agents⁴. For the first time attention to these infections was mentioned by the two German workers, Paneth and Kisskalt, in 1915 and 1929^{5,6}. Until 1978, Pike and Sulkin published four studies describing a total of 4079 cases of LAI between 1930 and 1978, out of which 168 ended with death. These studies concluded that the ten most common causes of LAI among workers in microbiological laboratories were: *Brucella* spp., *Coxiella burnetii*, hepatitis B virus (HBV), *Salmonella typhi*, *Francisella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Blastomyces dermatitidis*, Venezuelan equine encephalitis virus, *Chlamidia psittaci* and *Coccidioides immitis*. The authors emphasize that these cases do not represent all LAI that occurred in that period because many cases were not reported due to asymptomatic or subclinical infections, as well as due to not having always effective monitoring system⁷⁻¹⁰. After the publication of Sulkin and Pike, a series of studies followed in the next 20 years; in 1995 Harding and Lieberman published the results of 375 infections or seroconversions that had occurred in 23 laboratories¹¹ while Harding and Byers presented 1267 infections with 22 deaths¹². In that period, often isolated causes of LAI were *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., and virus B and C hepatitis¹³⁻¹⁹. The same agents were also encountered at the beginning of this century: shigellosis, salmonellosis, tuberculosis and hepatitis B and C

were the top five most common diseases acquired in the microbiological laboratories²⁰. In all these reports, only a small percentage of cases were associated with known specific incident or accident in the workplace. In most cases, known data are only contacts with the microbial agent, presence in or around the lab and presence around infected animals.

Jacobson et al. described an annual incidence of about 3 cases per 1000 employees in hospital laboratories¹⁶. Comparing the data of the first and second half of the last century, when the laboratories started to apply the principles and guidelines for safe laboratory work, as well as security⁹, the number of LAI decreased. However, with insufficient information on the actual number of infections and the population at risk, it is difficult to determine the true incidence of LAI with any degree of certainty. LAI reports should serve as a lesson about the importance of establishing and maintaining safe working conditions in microbiological laboratories, as well as adherence to the basic principles of working from biological biosafety manuals²¹.

According to some authors, laboratory accidents are on the second place as a source of LAI²², and parenteral inoculation of infectious material as a leading cause. Only needlesticks and cuts represent 25.2 % and 15.9 % of all types of accidents that result in infection, respectively^{9, 23, 24}. However, the fact that the largest number of LAI (80 %) are with unknown way of transmission, and due to not provided information about the accident in the workplace, suggest that aerosol particles, invisible to the naked eye, pose the greatest danger²⁵. Often, in the laboratory there are possible ways of infection not inherent in the general population²⁶. An example of this is brucellosis, which among the general population is commonly obtained by consuming unpasteurized milk and/or cheese from infected animals, while in the laboratory almost always it is acquired through inhalation of aerosols that are released during the manipulation with infectious materials²⁷. Also, the eyes are rarely a

front door for entrance of the infection outside the laboratory, but there is an impressive list of infections acquired in this way by laboratory workers²⁸. Table 1 shows the routes of exposure that are associated with LAI.

Table 1 Routes of exposure associated with laboratory acquired infections^{25, 29}

Route of Exposure	Laboratory procedures and / or accidents
Inhalation	Spinning, pouring, spraying, blending, grinding, cutting, opening of samples
Ingestion	Mouth pipetting, eating, drinking, smoking, putting hands in the mouth (eating the nails) and other items (pens, etc.)
Stinging inoculation	Pin - pricks, cuts from sharp objects, bites from animals or insects, scratches
Percutaneous or mucosal contamination and intake	Spill, contact with contaminated surfaces, transfer from the hands of the person

There is a lack of official data about LAI in the Republic of Macedonia (RM), hence this information will help the authorities to make decisions on the improvement of the established system for biological safety.

The aim of this study was to summarize the data for LAI and possible factors that could be responsible for occurrence of LAI among employees in the public health microbiological laboratories in RM, according to answers obtained from the employees / laboratory workers and in correlation with their foreknowledge about LAI and biological safety.

Material and methods

Data from survey for laboratory safety conducted among employees in public health microbiology laboratories were used as material for this research. The respondents answered a questionnaire where among others, there were 6 questions related to occupational diseases:

(I) "During your years of service, have you got any contagious dis-

ease that you would associate with your workplace";

(II) "Have you been out of work for a longer period because of occupational infectious disease";

(III) "Is there an evidence in your laboratory for occupational diseases, work injuries or deaths during work";

(IV) "Is there a reporting system in your laboratory for injuries or accidents during work";

(V) "Are the first aid boxes in your laboratory easily accessible" and

(VI) "Are you vaccinated against hepatitis B"?

Design of the study, population group and research sample

This cross-sectional study approved by the management of microbiology laboratories all around the country, targeted a total of 213 employees. Number of respondents on the questionnaire from the microbiology laboratories were as followed: (i) in the 10 Centres for Public Health in the cities of: Skopje (21 respondent), Bitola (13), Prilep (10), Ohrid (7), Stip (9), Kumanovo (12), Tetovo (12), Kocani (7), Strumica (6) and

Veles (8), as well as their regional offices in Kavadarci (4), Gevgelija (4), Debar (3), Struga (4), Gostivar (10), Kicevo (2) and Berovo (3); (ii) the Institute of Public Health of the Republic of Macedonia - Skopje (26) and (iii) the Institute of Microbiology and Parasitology, Faculty of Medicine, University “Ss Cyril and Methodius”, Skopje (26). A total of 173-187 employees out of 213 answered the selected questions (response rate – 81.2 - 87.9 %). The survey was conducted over a period of two months (March-April 2014). Respondents were grouped according to gender, age, education, and work experience.

Statistical analysis

Categorical variables are presented in absolute numbers and frequencies displayed by quantitative descriptive parameters (mean, SD, minimum and maximum). Statistical significance of differences between categorical variables

was tested using the Pearson’s Chi-square test, and between numeric sets, Student’s t-test.

Results

Out of total 187 respondents, according the gender most of them - 156 (83.4 %) were female. According the workplace and work duties, 111 (61.3 %) were laboratory technicians, while 37 (20.4 %) were specialists in microbiology and 33 (18.3 %) laboratory staff with other university diploma.

Only 34 (18.7 %) members of the staff gave information about the history of contagious disease probably associated with workplace (question I) (Table 2). Longer absence from work because of occupational disease (infection) could be one of the parameters for LAI, but in our study (question II) only 5.5 % of the participants gave a positive answer (Table 2).

Table 2 Occupational diseases, organization of the evidence of LAI and working conditions

Question	Total respondents / Groups	Yes N (%)	No N (%)	I don't know N (%)
<i>“During your years of service, have you got any contagious disease that you would associate with your workplace”</i>	N=182	34 (18.7)	144 (79.1)	4 (2.2)
	Management	0 (0.0)	18 (100.0)	0 (0.0)
	Microbiologists/University diploma (n=44)	6 (13.6)	35 (79.6)	3 (6.8)
	Laboratory technicians (n=120)	28 (23.3)	91 (75.9)	1 (0.8)
Pearson Chisquare: 12.19 df=4 p=0.016				
	Length of service - mean ± SD (years)	27.25 ± 10.2	19.83 ± 11.59	18 ± 2.83
Variation analysis (yes/no) t = 3.3 p=0.001				
<i>“Have you been out of work for a longer period because of occupational infectious disease”</i>	N=182	10 (5.5)	170 (93.4)	2 (1.1)
<i>“Is there an evidence in your laboratory for occupational diseases, work injuries or deaths during work”</i>	N=178	53 (29.8)	83 (46.6)	42 (23.6)
<i>“Are the first aid boxes in your laboratory easily accessible”</i>	N=183	36 (19.7)	143 (78.1)	4 (2.2)

Respondents with LAI have an average length of service of 27.25 ± 10.2 years versus 19.83 ± 11.59 years of respondents who deny infection at the workplace. The difference of 7.45 years of experience between participants with and without occupational disease is statistically highly significant ($p = 0.001$) (Table 2). Staff with LAI has a significantly longer length of service, which is a risk factor by itself for getting LAI because of the longer exposition time and perhaps considerably worse safety working conditions in the past years. Briefly, laboratory technicians and employees with longer service gave more often data for existing contagious disease probably associated with the workplace (Pearson Chi-square: 12.19 $df=4$ $p=0.016$).

There were highly significant differences in the level of education of respondents with LAI (laboratory technicians, microbiology specialists and other employees with university degree (25.9 %, 8.1 % and 6.1 % respectively) (Pearson Chi-square: 15.25 $df=4$ $p = 0.004$) (Figure 1).

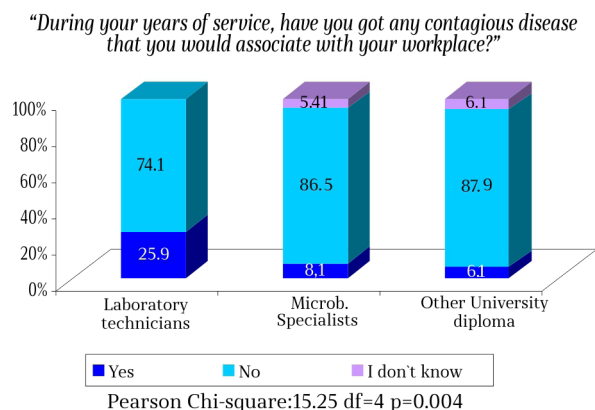


Figure 1 History of contagious disease probably associated with workplace, according to the level of education of participants

Work position of participants such as managers, laboratory staff with university diploma and laboratory technicians significantly affect the incidence of occupational diseases ($p = 0.016$) (0 %, 13.6 % and 23.3 %, respectively) (Table 2). Workers on the managerial positions are rarely directly involved in the laboratory work. They have more responsibilities for the organization of the work.

Regarding the answers to question (IV) "Is there a reporting system in your laboratory for injuries or accidents during work", institutions are not sufficiently equipped with alert systems in case of injury at the workplace. More than half of the respondents (55.1 %) deny the existence of such system and 16.0 % do not know (Figure 2). These figures suggest that maybe the injures actually are not adequately reported.

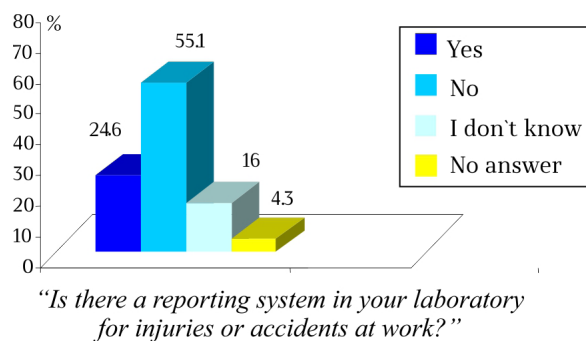


Figure 2 Frequency of participants according to their answers about presence of reporting system in the microbiology laboratories

Positive answers to the question about the first aid boxes existing on the strategic locations in the laboratory (question V), were given by only 36 (19.7 %) of 183 respondents (Table 2).

The results of this survey have shown no statistically significant variability in vaccination status to HBV in different working positions such as managers, microbiologists / university diploma staff and laboratory technicians (55.6 %, 50.0 % and 41.0 %, respectively) (Figure 3).

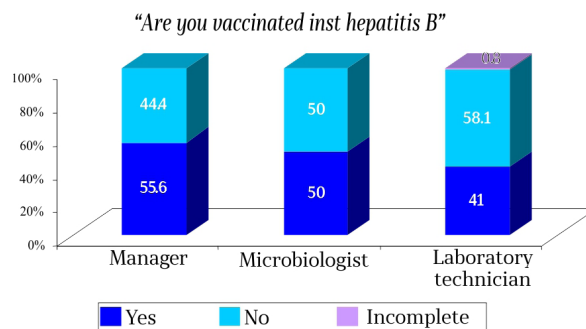


Figure 3 HBV Immunization status of the employees in the microbiological laboratories

In our study, which was a part of a larger investigation about risk assessment in the microbiology laboratories in our country³⁰, 85 (69.1 %) of laboratory technicians reported that they were given an explanation for the possible risks associated with the workplace before being assigned to it, while that percentage was higher among respondents with university diplomas and management functions (72.7 % and 88.9 %, respectively).

Our survey shows similar results as the reports of Jacobson et al.¹⁶, and Harding and Lieberman¹¹ which means the LAI are underestimated and paid not enough attention. Difficulties in monitoring of occupational diseases arise if the damage is not evidenced or reported immediately. It is often forgotten, because of the long incubation period of some infectious diseases and the emerged symptoms later that cannot be easily linked or associated with the incurred damage².

The research from Japan³¹ in 2004 concluded that the most likely reason for the occurrence of infections and diseases related to laboratory work was the lack of biological safety cabinets (BSC). Other risk factors were lack of experience and skills, ignorance or clumsy handling of the equipment. Recently reported case of laboratory-acquired dengue virus in South Korea microbiological laboratory is an example how vector-borne disease can easily be transmitted by needle stick injury³². Wearing only gloves is not sufficient for the biosafety of laboratory workers in clinical diagnostic laboratories, concluded Duman et al.³³ in their research. Also, a survey conducted in Nigeria³⁴ explained the disregard of the precautionary measures and embarrassment of reporting injuries as a reason for not reporting. According to these data, only 1.5 % of the employees are willing to report accidents at work.

Manuals for working with biological agents²¹, ³⁵ as well as the Article 16 paragraph 3 of the "Regulation for the rules on minimum requirements for safety and health at work for employees on risks related to exposure to biological agents (pathogens)"³⁶, clearly indicates

the need to provide appropriate effective vaccines that are available and can prevent disease in staff working with potentially infectious materials.

Newest achievements in microbiology, such as serotyping and PFGE, can be used as supplement for traditional case investigation techniques whenever a microbiologist is injured to validate or refute suspected transmission scenarios or can expose the source of a laboratory-acquired infection³⁷.

Conclusions

Only 34 (18.7 %) of the employees in the microbiological laboratories in the Republic of Macedonia gave an information about the history of occupational infection during their work experience; most of them were laboratory technicians and staff with longer working service. This fact leads to a conclusion that the lower level of education is often associated with the occurrence of specific diseases. We should not neglect the fact that these workers are much more and directly exposed to samples with potentially infectious material. More attention should be paid to training the staff with secondary school education.

There is neither effective system to monitor workplace incidents nor first aid boxes at strategic locations, quickly and easily accessible in the microbiology laboratories in RM. Establishment of an effective monitoring system will enable simple chronological tracking of possible infections among employees, and overcome the difficulties associated with incubation time of infections and diseases.

Although vaccination against hepatitis B is compulsory for the exposed persons and available at the same time, a very small percentage of respondents were vaccinated. By raising awareness of the staff for their safety and care in the workplace, hopefully the number of immunized will increase.

REFERENCES

1. Sewell DL. Laboratory-associated infections and biosafety. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:389-405.
2. Sulkin SE, Pike RM. Laboratory-acquired infections. *JAMA* 1951;147:1740-5.
3. Herman P. Laboratory-acquired Infections: Introduction. Belgian Biosafety Server 2013. Available at <http://www.biosafety.be/>.
4. Collins CH. Biotechnology and Genetic Engineering Reviews. *Safety in Microbiology*; 1984.
5. Paneth L. The prevention of laboratory infections. *Medizinische Klinik* 1915;11:1398-9.
6. Kiskalt K. Laboratoriumsinfektionen mit Typhuzbazillen und anderen Bacterium. *Arch fur Hygiene und Bacteriologie* 1929;101:137-60.
7. Sulkin SE, Pike RM. Survey of laboratory-acquired infections. *Am J Pub Hlth* 1951;41:769-81.
8. Pike RM, Sulkin SE, Schulze ML. Continuing importance of laboratory-acquired infections. *Am J Pub Hlth* 1965;55:190-9.
9. Pike RM. Laboratory-associated infections: summary and analysis of 3921 cases. *Health Lab Sci* 1976;13:105-14.
10. Pike RM. Past and present hazards of working with infectious agents. *Arch Pathol Lab Med* 1978;102:333-6.
11. Harding AL, Lieberman DF. Epidemiology of laboratory-associated infections. In: Fleming DO, Richardson JH, Tulis JJ, Vesley D. editors. *Laboratory safety: principles and practices*. Washington DC: American Society for Microbiology; 1995. p. 7-15.
12. Harding AL, Byers KB. Epidemiology of laboratory-associated infections. In: Fleming DO, Hunt DL editors. *Biological safety: principles and practices*. 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2000. p. 35-54.
13. Grist NR, Emslie. Infections in British clinical laboratories, 1984-85. *J Clin Pathol* 1987;40:826-9.
14. Grist NR, Emslie. Infections in British clinical laboratories, 1986-87. *J Clin Pathol* 1989;42:677-81.
15. Grist NR, Emslie in British clinical laboratories, 1988-89. *J Clin Pathol* 1991;44:667-9.
16. Jacobson JT, Orlob RB, and Clayton JL. Infections acquired in clinical laboratories in Utah. *J Clin Microbiol* 1985;21:486-9.
17. Pike RM. Laboratory-associated infections: incidence, fatalities, causes and prevention. *Annu Rev Microbiol* 1979;33:41-66.
18. Vesley D, Hartman HM. Laboratory-acquired infections and injuries in clinical laboratories: a 1986 survey. *Am J Public Health* 1988;78:1213-5.
19. Mackel DC, Forney JE. Overview of the epidemiology of laboratory-acquired infections. In: Miller BM, Groschel JH, Richardson JH, Vesley D, Songer JR, Housewright RD, Barkley WE, editors. *Laboratory safety: Principles and practices*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1986: 37-42.
20. Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS. *Laboratory safety*. Bailey and Scott's *Diagnostic Microbiology*, 12th ed. 2007;4:45-60.
21. Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health. 5th ed. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. Washington: GPO; 2009.
22. Voss A. Prevention and control of laboratory - acquired infections. In Murray PR. (chief ed.). *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1999. p.165-71.
23. Fleming DO. Laboratory biosafety practices. In: Fleming DO, Richardson JH, Tulis JJ, Vesley D, editors. *Laboratory Safety: Principles and Practices*. Washington DC: American Society for Microbiology; 1995. p. 203-18.
24. Phillips GB. Control of microbio-

- logical hazards in the laboratory. *Am Ind Hyg Ass J* 1969;30:170-6.
25. Sewell DL. Laboratory-associated infections and biosafety. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:389-405.
 26. Lennette EH, Koprowski H. Human infection with Venezuelan equine encephalomyelitis virus. *JAMA* 1943; 123:1088-95.
 27. Collins CH. Laboratory-acquired infections: history, incidence, causes and prevention. London: Butterworth's; 1983.
 28. Papp K. The eye as a portal of entry of infections. *Medizinische Klinik* 1959;11:1398-9.
 29. Berrouane Y. Laboratory-acquired infections. In Wenzel RP editor. *Prevention and control of nosocomial infections*. Baltimore: The Williams and Wilkins Co.; 1997. p. 607-18.
 30. Kakaraskoska Voceska B. Јавно здравствени аспекти и проценка на ризик при работа со биолошки агенси [Public health aspects and risk assessment when working with biological agents; in Macedonian]. [MSc thesis]. Skopje: Medical Faculty, University "Ss Cyril and Methodius" Skopje; 2015.
 31. Mieko G, Tomonari Y, Shigeki M, Toshiami K, Katsuka O, Takashi T. Current biosafety in clinical laboratories in Japan: report of questionnaires` data obtained from clinical laboratory personnel in Japan. *Kansenshoqanu Zsshi* 2007;81(1):39-44.
 32. Changhwan L, Eun Jung J, Donghyok K, Heun C, Jung Wan P, Geun-Ryang B. Laboratory- acquired dengue virus infection by needle stick injury: a case report, South Korea, 2014. *Ann Occup Environ Med*. 2016; 28:16.
 33. Duman Y, Yakupogullari Y, Otlu B, Tekerekoglu MS. Laboratory-acquired skin infections in clinical microbiologists: is wearing only gloves really safe? *Am J Infect Control* 2016; 44(8):935-937.
 34. Fadeyi A, Fowotade A, Abiodun MO, Jimoh AK, Nwabuisi C, Desalu OO. Awareness and practice of safety precautions among health-care workers in the laboratories of two public health facilities in Nigeria. *Niger Postgrad Med J* 2011; 18(2):141-6.
 35. World Health Organization. *Laboratory biosafety manual*. 3rd ed. Geneva: 2004.
 36. Rules on minimum requirements for safety and health at work for employees from risks related to exposure to biological agents (pathogens), *Official Gazette of R. Macedonia* N° 170/2010.
 37. Alexander CA, Fitzgerald SF, DePaulo R, Kitzul R, Daku D, Levett PN, Cameron ADS. Laboratory-acquired infection with salmonella enteric serovar typhimurium exposed by whole-genome sequencing. *J Clin Microbiol* 2016; 54(1):190-193.

ЈАВНО ЗДРАВЈЕ

ИНЦИДЕНЦИЈА И ПРЕВАЛЕНЦИЈА НА ТИРОИДЕН КАРЦИНОМ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА (1999-2010)

Тања Маказлиева¹, Оливија Васкова¹, Тони Трипуноски¹, Венјамин Мајсторов¹¹ *Институт за патофизиологија и нуклеарна медицина, Медицински факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј”, Скопје, Република Македонија*

Извадок

Цитирање: Маказлиева Т, Васкова О, Трипуноски Т, Мајсторов В. Инциденција и преваленција на тироиден карцином во Република Македонија (1999-2010). *Арх Ј Здравје* 2017; 9 (1): 66 -73.

Клучни зборови: тироиден карцином, епидемиологија, инциденција, преваленција, морталитет.

***Кореспонденција:** д-р Тања Маказлиева, Институт за патофизиологија и нуклеарна медицина, Медицински факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј”, Скопје, Република Македонија. E-mail: tmakazlieva@gmail.com

Примено: 5-апр-2017; **Ревидирано:** 30-апр-2017; **Прифатено:** 15-мај-2017; **Објавено:** 30-јуни-2017

Печатарски права: © 2017 Тања Маказлиева. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригинално(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси

Тироидните карциноми (ТК) се најчестите ендокринолошки тумори со околу 1% учество во сите малигноми, според епидемиолошките податоци. Поради недостаток на публикации кои се однесуваат на епидемиолошките трендови за ТК во последните декади во нашата земја, особено по воведување на корекцијата во јодната профилакса со повисока доза на јодна суплементација од 1999, се јави потреба од публикување на реален научен увид во епидемиолошката ситуација. Цел на студијата е да се презентираат епидемиолошки податоци за инциденција и преваленција на ТК во Р. Македонија за периодот од 1999 до 2010 година. Материјали и методи: Спроведовме ретроспективна анализа на медицинските податоци од сите дијагностицирани и лекувани пациенти со ТК на Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина (ИПНМ). Поради фактот што во соодветниот период ИПНМ беше единствен центар за радиојодна терапија на ТК, сметаме дека регистрираните епидемиолошки податоци се репрезентативни за состојбата на целата земја. Податоците од Државниот завод за статистика за пописот од 1994 и 2002 година ги употребивме за пресметка на годишната инциденција и преваленција, како и за анализа на географската и етничката дистрибуција на ТК. Резултати: Со анализа на 12 годишниот период вкупно беа детектирани 204 случаи на ТК, односно преваленција од 10,15/105. Највисока годишна инциденција е во 2000 година (1,18/105), а најниска во 2003 (0,49/105), континуиран пораст на инциденцијата се детектира во периодот 2006 - 2010 со просечна инциденција од 0,98/105. Резултатите укажуваат на слична дистрибуција меѓу етничките групи, а регионалната дистрибуција укажа на највисока преваленца во Скопски, Источен и Североисточен регион, а најниска во Полошки, Југоисточен и Пелагониски регион. Заклучок: Според анализираниите податоци за периодот 1999-2010, детектиран е пораст во инциденцијата и преваленцијата во нашата земја, но сепак пониски споредено со податоците од литературата. Не е утврдена значајна разлика во морбидитетот во однос на етничката дистрибуција, додека во однос на географската дистрибуција на ТК во осумте региони, констатирана е највисока преваленција во северни и источни региони, а пониска во западните региони. Потребни се понатамошни анализи за споредба со претходните епидемиолошки податоци во земјата, како и анализа за можни влијанија на фактори на околината во ниската инциденција, споредено со податоците од литературата.

PUBLIC HEALTH

INCIDENCE AND PREVALENCE OF THYROID CARCINOMA IN REPUBLIC OF MACEDONIA (1999-2010)

Tanja Makazlieva¹, Olivija Vaskova¹, Toni Tripunoski¹, Venjamine Majstorov¹¹ *Institute for pathophysiology and nuclear medicine, Medical Faculty, University “Sts. Cyril and Methodius”, Skopje, Republic of Macedonia*

Abstract

Citation: Makazlieva T, Vaskova O, Tripunoski T, Majstorov V. Incidence and prevalence of thyroid carcinoma in Republic of Macedonia (1999-2010). *Arch Pub Health* 2017; 9(1): 66 - 73. [English]

Key words: thyroid carcinoma, epidemiology, incidence rate, prevalence rate, mortality

***Correspondence:** Dr Tanja Makazlieva, Institute for pathophysiology and nuclear medicine, Medical Faculty, University Sts. Cyril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: tmakazlieva@gmail.com

Received: 5-Apr-2017; **Revised:** 30-Apr-2017; **Accepted:** 15-May-2017; **Published:** 30-Jun-2017

Copyright: © 2017 Tanja Makazlieva. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Epidemiological data indicates that thyroid carcinoma (TC) is the most frequent endocrinological tumors, participating with around 1% from all malignomas. Because of lack of published papers related to the epidemiological data for TC in the last two decades in our country especially after the introduction of corrected Iodine prophylaxis program, with new higher Iodine supplementation in 1999, there is a need for publishing real scientific view of the epidemiological situations. The aim of the study was to present epidemiological data on incidence and prevalence rate of TC in R Macedonia for the period 1999-2010. Materials and methods: A retrospective analysis of medical data from all diagnosed and treated TC at the Institute of Pathophysiology and Nuclear Medicine during the period 1999-2010 was performed. The Institute is the only Center performing treatment of TC with I131, therefore the registered epidemiological data are representative for the country. Statistical State Office data from the census in 1994 and 2002 were used to calculate annual incidence and prevalence rate as well as geographical and ethnic country distribution of TC. Results: During 12-year period, a total of 204 TC cases were registered, with prevalence rate of 10.15/105. The highest incidence rate was detected in 2000 (1.18/105) followed by reduction in 2003 (0.49/105). Annual incidence rate showed continuously higher incidence rate in the period 2006-2010 with average incidence rate of 0.98/105. Results indicate quite similar incidence rate among the three ethnic groups while the regional distribution indicates the highest prevalence in Skopje region, East and Northeast region than Southwest region. The lowest prevalence rate was registered in Polog, Southeast and Pelagonia region. Conclusions: According to the analyzed data from the diagnosed patients with TC during the period 1999 - 2010, there is increase in the incidence and prevalence rate, but however compared with the literature is still very low. Major differences in morbidity rate concerning the ethnic distribution were not found. Related to the geographical distribution of TC in eight regions, the highest prevalence rate was found in northern and eastern parts, while the lowest in western territories. Further analyzes are needed to compare it with the previous epidemiological data in the country, as well as an analysis for possible environmental effects for the low incidence rate, compared to those from literature.

INTRODUCTION

Thyroid carcinomas (TC) are predominant type of endocrine tumors, participating with around 1 % of all endocrine malignancies 1-5. According to data, published in Cancer Research (UK), American Cancer Society and numerous studies, continuous increase in incidence rate of TC is detected. Thyroid carcinomas (TC) are heterogeneous group of neoplasm. According to histopathological features TC are classified as differentiated thyroid carcinomas including Papillary thyroid carcinoma (PTC) and Follicular thyroid carcinoma (FTC) and poorly differentiated Anaplastic carcinoma (ATC), rarely but with unfavorable prognosis and average survival time of only 6 months. Separate type of TC is Medullary thyroid carcinoma (MTC) arising from calcitonin producing C - cells and very rare are intra-thyroid lymphomas originating from intra-thyroid lymph tissue and sarcomas arising from intra-thyroid connective tissue 6-8. Epidemiological studies have shown that almost all increases in incidence rate were due to increase of differentiated thyroid carcinomas, especially small PTC. Important observation from epidemiological data was that besides increase of the incidence rate, there was stable specific mortality rate of the disease. Scientific explanations for this global epidemiological trend are divided between possible over-diagnosis effect of thyroid micro-carcinomas, usually with indolent nature and possible increased exposition to some environmental factors promoting oncogenesis. Epidemiological studies conducted from different authors and from different countries in almost all continents suggest significant increase in incidence rate of differentiated thyroid carcinomas 9,10. Pelegriti et al., in their study concluded that increase incidence is almost entirely due to increase in incidence of papillary histotype, with no significant change for the follicular, medullary or anaplastic histotypes 11.

Because of lack of published papers related to the epidemiological data for TC in the last two decades in our country after introduction of corrected Iodine

prophylaxis program with new higher Iodine supplementation in 1999, we have set as objective of our study to analyze epidemiological trends for period after establishing new Iodine salt supplementation. The aim of our study is to present the incidence and the prevalence rate of TC in R Macedonia for the period 1999-2010, related to geographic and ethnic distribution.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective analysis of medical data from medical histories of all diagnosed and treated thyroid carcinomas at Institute of Pathophysiology and Nuclear Medicine for period 1999 – 2010 was performed. For analyzed period our Institute was the only nuclear medicine center in the country performing treatment of TC with ¹³¹I and registered data are representative for epidemiological analysis for the whole population. Total number of diagnosed patients with TC for above mentioned period were registered and evaluated for their demographic characteristics. Using data from Statistical State Office for census in 1994 and 2002 we have calculated yearly incidence rate per 100.000 citizens and prevalence rate for period 1999-2010. Regional distribution of thyroid carcinomas in Macedonia was also analyzed. Statistical analysis was performed on incidence and prevalence rate in eight geographical regions of the whole country using official data from the Republic State Statistical Office and according to the last evidence the territory of R Macedonia is divided into 8 regions (Vardar, East, Southwest, Southeast, Pelagonia, Polog, Northeast and Skopje). According to data from the State Statistical Office, from 2010 and from statistical population data from 1994 and 2002, the prevalence rate for eight geographical regions was calculated 12. Epidemiological trends among the ethnic groups living in our country were evaluated by quantification of the yearly incidence and prevalence rate for appropriate period among three major ethnic groups living in our country, Macedonians, Albanians and Others (including Serbs, Turks, Bosnian, Romani and etc.).

Results

During the period 1999 – 2010 204 patients with TC were registered of the total population of 2.022.547 at the territory of 25 713 km² and according to histopathology reports from all 204 TC only 9,8% were small tumors, less than 15 mm. The most frequently diagnosed tumors were 15–50 mm in diameter

(42,65%). Annual incidence rate showed continuously higher incidence rate of TC in the period 2006-2010 with mean incidence rate of 0,98/105, comparing with lower incidence rate for previous period from 1999 till 2005 when average incidence was 0,75/105. The exceptions were noticed in 2000 with the highest (1.18/105) and 2003 with the lowest incidence rate (0,49/105) (Figure 1).

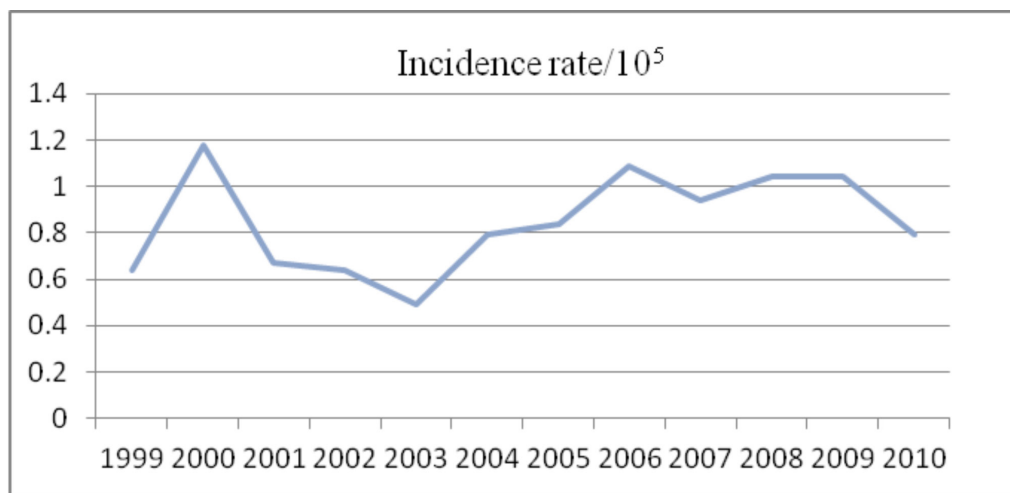


Figure 1 Annual incidence rate per 100.000 (1999-2010)

The prevalence rate for the period 1999 – 2010 was 10,15/105 with 11 registered disease specific deaths from the total of

204 diagnosed TC – mean mortality rate was 0,044/105 (Figure 2).

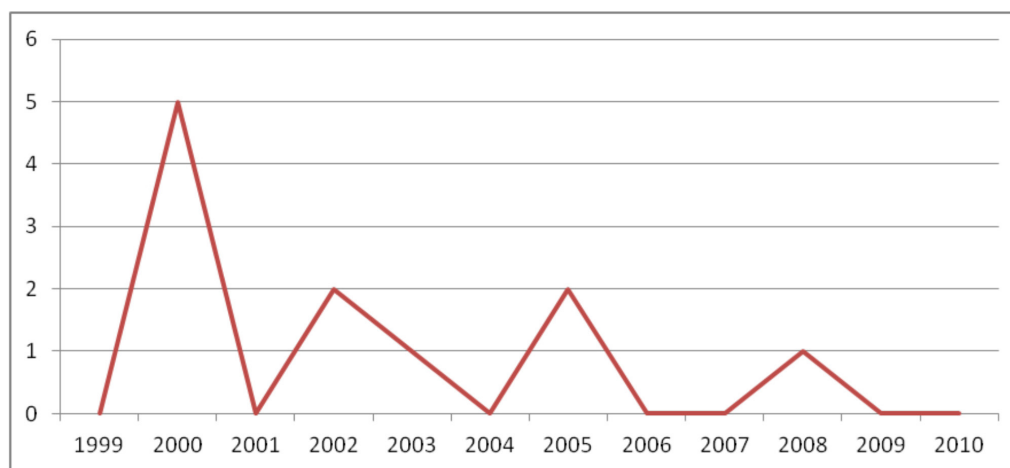


Figure 2 Annual number of deaths from TC (1999-2010)

Regional distribution of TC in R Macedonia was also analyzed. According to the analysis of eight regions: the highest prevalence of TC was registered in Skopje region (12,7/105) followed by the East region (11,6/105), Northeast re-

gion (11,5/105), and Southwest region (9,5/105). The lowest prevalence rate was registered in Polog (3,5/105), Southeast (4,1/105), Pelagonia region (5,1/105) and central Vardar region (7,2/105) (Figure 3)

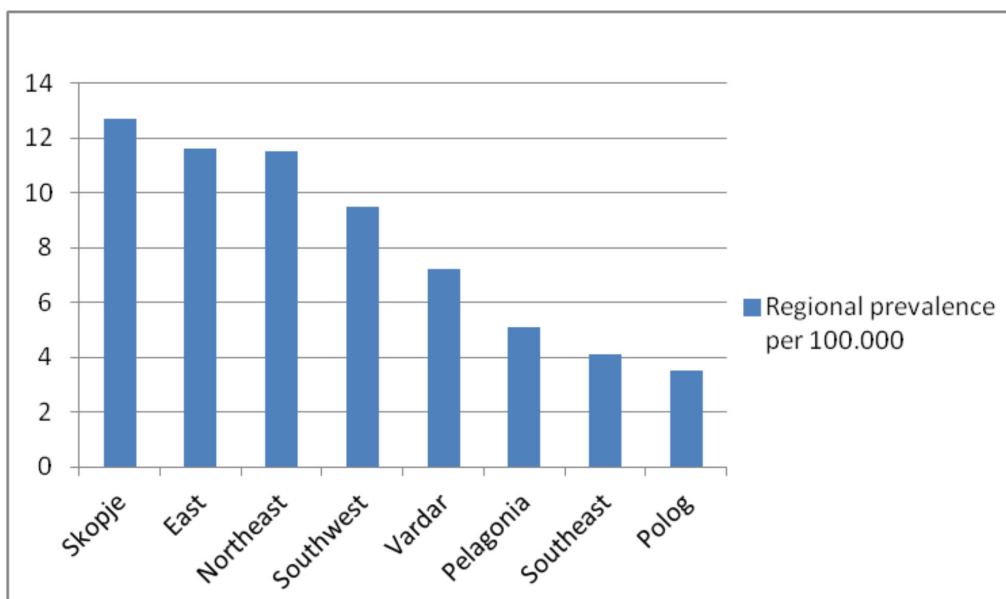


Figure 3 Regional prevalence rate of thyroid carcinoma

Results indicate quite similar incidence and prevalence rate among the three ethnic groups (Figure 4). Prevalence rate for Macedonians and Albanians for this

12-year period is the same and accounts 10,02/105 and slightly higher for other ethnic groups (0,67/105).

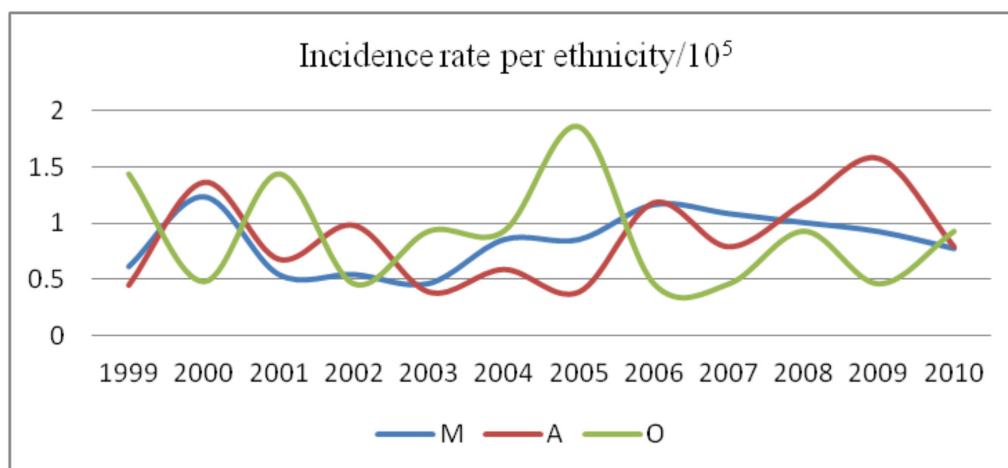


Figure 4 Incidence rate per 100,000 in different ethnic groups

Discussion

Due to lack of published papers in the last 15 years about epidemiological trends in TC in Macedonia and the lack of cancer register, we decided to perform statistical analysis in order to analyze statistical trends in TC. Our study revealed total number of 204 TC and prevalence rate of 10.15/100.000 for the period 1999-2010. Statistical analysis detected increase in incidence rate from 0,49/100.000 in 2003 to 1,09 in 2006 and 0,79/100.000 in 2010, but

the highest number of diagnosed cases was in 2000 with 1,18/100.000.

United States National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) dataset, registered change in annual incidence rate from 5,9 up to 14,3 thyroid carcinomas per 100.000 citizens for period 2005 - 2009 13. One of the highest increase in incidence rate was found in South Korea from 2000, when ultra-sonographic (US) screening for thyroid nodules be-

came frequently preformed and significant increase in annual incidence rate was registered from 10 up to 70 cases per 100 000 individuals 14. Cancer Research (UK) published detailed statistical data about incidence rates and from 2.5/100.000 in 1999, registered continuous increase to 4,5/100.000 in 2010 15.

We have compared results with statistical data for our population from previous study for the period 1966 – 1980 (15 years) when total number of 107 thyroid carcinomas were diagnosed and prevalence rate of 6,5/105 16. Epidemiological data indicate increase of TC in our population when comparing the two decade period from 6.5/105 to 10.15/105 and one of the reasons for this increase is probably due to the improvement of diagnostic methodology and widespread introduction of US in routine clinical examination.

Great divergence exists in observations from different epidemiological studies and our analysis. According to our data Macedonia has still very low incidence and prevalence rate comparing with data from literature. This discrepancy may be result of low diagnostic accuracy in small lesions, less than 1 cm, probably due to the fact that fine needle biopsy was preformed only in palpable nodules, without US guidance. Pelegriti et al., C. La Vecchia et al. in their studies suggest that the increase in incidence rate of thyroid carcinomas is mostly in detection of small, less than 1 cm thyroid carcinomas 13,15,17. Many studies indicate that detection of non-palpable thyroid nodules has increased with wider application of US and other imaging modalities 18. Introduction of US FNAB lead to earlier detection of small micro-carcinomas. However, FNA cytology has limitation due to non-diagnostic results, which according some studies range from 6,4% to 33,6% 19.

Our study results indicate that, in our population, the incidence rate of smaller tumors (<15 mm) is only 9.8% of all diagnosed TC and is lower compared to data from other studies. Many reports suggested that spread of ultrasound guided fine needle aspiration biopsy (US-FNAB) facilitated the detection of

small TC 20. Regardless this diagnostic method, it has been suggested that constantly increasing incidence is present in general population 21.

Besides improved diagnostic sensitivity there may be some other reasons for differences in epidemiology, like genetic differences and environmental influences 13, 22, 23. Such distinctions may result from multiple environmental factors like differences in iodine intake, irradiation exposition, exposure to different chemical elements and compounds through soil, water and food intake. One well-known risk factor is neck irradiation exposition in childhood, unfortunately recognized after application of local irradiation treatment of the head and neck for infection, inflammation of tonsil and nasopharyngeal region and in therapy of acne and thymus in period 1940-1950, later confirmed after Hiroshima bombing and Chernobyl nuclear power plant accident. Increased incidence rate was detected even in the first 3-4 years after the accident, especially in the youngest population at the age group up to 4 years 24, 25. In our study this risk factor was very low because of well-known facts about the effect of radiation exposition in early childhood, only small possible effect may be from Chernobyl accident which happened in 1986, or 13 years before starting our analysis.

The second well-known fact is that low but also high intake of iodine may result in changes of TSH, which may be promoting factor in tumor-genesis. Experimental animal studies showed that both conditions could be stimulating cancerogenic factors. Territory of R Macedonia was iodine deficient region till 1956 when iodine prophylaxis program was started with introduction of salt iodination with 10mg KJ /1kg salt till 1999 when second program was initiated with 20 - 30 mg KJO3/1 kg salt. In 2003 the expert team by WHO, UNICEF, ICCID and National Committee conducted evaluation and concluded in their final report that iodine deficiency in R Macedonia was corrected 26.

Many studies indicate higher incidence rate in volcanic territories. Malandrino

et al., conducted analysis of regional incidence of thyroid carcinomas in territory of Sicily revealing significantly higher incidence rate in volcanic territories in the surrounding area of volcano Ethna. Authors evaluated possible etiopathogenetic association with many-fold increased presence of some compounds and elements in drinking water, soil and food, like for increased presence of microelement Vanadium in drinking water in surrounding regions near volcano Etna. Vanadium has potential effect on thyroid function and cell proliferation 27-29. Uthus and Nielsen (1990) conducted animal experimental studies on rats and detected that Vanadium has effect on iodine metabolism and thyroid function by reducing the activity of thyroid peroxidase and Zhang et al., (2001); Ingram et al. (2003) reported possible mitogenic effect through stimulating activity of unknown growth factor 28. High prevalence TC rate is detected in volcano islands, Hawaii, Island, Iceland, New Caledonia 14.

We analyzed differences in incidence rate in eight regions in R Macedonia and detected different incidence rate with the highest incidence rates in Skopje as north region, Northeast, East and Southwest regions, (12,7 ...11,5/105) and Polog, Pelagonia and Southeast region with the lowest number of diagnosed TC cases. Last recent geothermal activity on the Balkans was described in Duvalo, near the village of Kosel located in the Southwest region, recognized as active geothermal surface feature and releasing occasionally gaseous carbon dioxide and hydrogen sulfide. Our data didn't reveal extraordinary increase in incidence rate in Southwest region comparing to other regions in our country.

We have also evaluated the incidence rate among different ethnic groups in our country. Significant difference in incidence among distinct ethnicities was described in literature, like higher incidence rate in Caucasian population in comparison to Afro-American and Latin population in the USA. According to the global available data the highest incidence rate was detected in Korea and islands in the South Pacific, like volcano islands, Hawaii, Island, Iceland,

New Caledonia, Tahiti and the lowest incidence rate in Africa and Caribbean archipelago 13, 14, 28. Interesting fact was two-fold greater incidence in Japanese and Chinese population living in America than in native population from their original countries. Differences are probably due to the external influences, but genetic factors could not be excluded 13, 29. Statistical data in our analysis didn't reveal significant differences among the evaluated ethnic groups, which showed very similar prevalence rate for Macedonians and Albanians and for the third group consisting of other ethnicities living in R Macedonia.

Conclusion

According to the analyzed data from patients with thyroid carcinomas for period 1999-2010, it can be concluded that there was increase in incidence and prevalence rate in comparison to the previously observed period. Evaluation of statistical parameters among different ethnicities in our country didn't reveal significant differences among evaluated groups. Analysis of distribution of thyroid carcinomas in eight regions showed the highest prevalence in northern and eastern regions of our country, while the lowest number of diagnosed patients was registered in western regions. The highest prevalence rates were registered in Skopje, East and Northeast region. Mostly diagnosed tumors were 15-50 mm in diameter. Our incidence rate is still very low in comparison to data from other European and American studies, probably due to the low detection rate of carcinomas less than 15mm in diameter. One possible explanation could be the fact that ultrasound guided biopsy was still not introduced in diagnostic algorithm for analyzed period and free hand biopsy was performed in lesions that were palpable. Further studies are needed to evaluate other potential factors for low number of diagnosed thyroid carcinomas, such as iodine intake and other environmental factors.

References

1. Burns WR, Zeiger MA. Differentiated thyroid cancer. *Semin Oncol* 2010;37(6):557-66.
2. Davies L, Gilbert Welch H. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States.1973-2002. *JAMA* 2006; 295(18):2164-2167.
3. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer incidence in five continents, Vol. IX. Lyon: IARC Scientific Publications No 160; 2007.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.
5. McHenry CR, Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of thyroid gland. *The Oncologist* 2011; 16:585-593.
6. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head and Neck Pathol* 2011; 5:51-56.
7. Li Volsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Modern Pathology* (2011) 24, S1-S9.
8. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Variants of papillary thyroid carcinoma: association with histopathological prognostic factors, *Braz J Otorhinolaryngol* 2013; 79(6):738-44.
9. Slijepcevic N, Zivaljevic V, Marinkovic J, Sipetic S, Diklic A, Paunovic I. Retrospective evaluation of the incidental finding of 403 papillary thyroid microcarcinomas in 2466 patients undergoing thyroid surgery for presumed benign thyroid disease. *BMC Cancer* 2015;15:330.
10. Mulla ZD, Margo CE. Primary malignancies of the thyroid. *Ann Epidemiol* 2000; 10:24-30.
11. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. World-wide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. *Journal of Cancer Epidemiology*, Vol 2013, 2013;1-10.
12. State statistical office of R Macedonia, Regions of the Republic Macedonia, 2009. ISSN 1857-6141, 2010. <http://www.stat.gov.mk/Publikacii/GodisnikRegioni2009.pdf>
13. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE et al. American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
14. Schumberger M, Pacini F, Tuttle RM. Thyroid tumors, Forth edition, Paris: Institute Medico-Educatif, 2015.
15. Cancer Research UK, Thyroid cancer statistics <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/thyroid-cancer#heading-Zero>, 2014.
16. Каранфилски Б, Серафимов Н, Долгова-Корубин В, Таџер И, Шестаков Ѓ, Симова Н. и сор. Клинички и лабораториски карактеристики на карциномот на тироидната жлезда во С.Р. Македонија. Прилози 1982; III (2): 13-27.
17. Vecchia C La, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F et al. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. *Int J Cancer* 2015;136; 2187-2195.
18. Butros R, Boyvat F, Ozyer U, Bilezikci B, Arat Z, Aytakin C et al. Management of infracentrimetric thyroid nodules with respect to ultrasonographic features. *Eur Radiol* 2007;17: 1358 -1364.
19. Zhong LC, Lu F, Ma F, Xu X, Li DD, Guo LH et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: does size lim-

- its its efficiency?. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; (3): 3155-3159.
20. Yasuhiro I, Akira M, Hiroyuki I, Mitsuhiro F, Minoru K, Takuya H et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010; 34:28-35.
 21. Kaliszewski K, Wojtczak B, Strutyńska-Karpinska, Lukieniczuk T, Forkasiewicz Z, Domoslawski P. Incidental and non-incidental thyroid micro-carcinoma. *Oncology letters* 2016; 12:734-740.
 22. Jung Jin C. Screening of Thyroid Cancer and Management of Thyroid Incidentaloma. *Korean J Fam Med* 2010;31(2):87-93.
 23. Moriss LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davis L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid* 2013; 23(7):885-91.
 24. Favus MJ, Schneider AB, Stachura ME, Arnold JE, Rio UY, Pinski SM et al. Thyroid cancer occurring as a late consequence of head-and-neck irradiation - evaluation of 1056 patients. *N Engl J Med* 1976; 294:1019-1025.
 25. Refetoff S, Harrison J, Karanfilski B, Kaplan EL, De Groot LJ, Bekerman C. Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1975; 292:171-175.
 26. www.ceecis.org/iodine/10_monitoring/.../MACEDONIA%20final%20FINALreport.d.
 27. Hodgson NC, Button J, Solorzano CC. Thyroid Cancer: Is the incidence still increasing? *Ann Surg Oncol*, 2004; 11(12): 1093-1097.
 28. Malandrino P, Scollo C, Marturano I, Russo M, Tavarelli M, Attard M et al. Descriptive epidemiology of human thyroid cancer: experience from a regional registry and the "volcanic factor". *Frontiers in Endocrinology* 2013; 4:65-72.
 29. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Available at: <http://globocan.iarc.fr/>