

АРХИВИ НА ЈАВНОТО ЗДРАВЈЕ ARCHIVES OF PUBLIC HEALTH

Vol. 12 No.1 2020



Институт за јавно здравје на Република Северна Македонија
Institute for Public Health of the Republic of North 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 (Brcevski) - 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

**ЗГОЛЕМЕНИ ВРЕДНОСТИ НА IL-8 ВО РАН ВТОР ТРИМЕСТАР И НИВНАТА ПОВР-
ЗАНОСТ СО ПРЕДВРЕМЕНО РАЃАЊЕ**

Катерина Николоска, Ива Малахова-Ѓореска, Иво Каев, Александар Петличковски

**INCREASED LEVEL OF IL-8 IN AMNIOTIC FLUID IN EARLY SECOND TRIMESTER LINKED
WITH PRETERM PREGNANCIES**

Katerina Nikoloska, Iva Malahova- Gjoreska, Ivo Kaev, Aleksandar Petlickovski 5

**НАЈНОВИ СОЗНАНИЈА ЗА РЕХАБИЛИТАЦИЈА НА ПАЦИЕНТИ СО ПАРКИНСОНОВА
БОЛЕСТ**Валентина Коевска, Билјана Митревска, Ериета Николиќ-Димитрова, Драгана Петровска
-Цветковска**LATEST FINDINGS FOR REHABILITATION OF PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE**Valentina Koevska, Biljana Mitrevska, Erieta Nikolic-Dimitrova, Dragana Petrovska-
Cvetkovska

14

**КВАНТИТАТИВНО ОДРЕДУВАЊЕ НА КАЛПРОТЕКТИН ВО АСЦИТ КАЈ ПАЦИЕНТИ
СО СПОНТАН БАКТЕРИСКИ ПЕРИТОНИТИС**Фана Личоска-Јосифовиќ, Мери Трајковска, Калина Гривчева-Старделова, Викторија
Чалоска-Ивановска, Розалинда Попова-Јовановска, Лидија Петковска, Емилија
Петровска, Сефедин Биљали**QUANTITATIVE DETERMINATION OF CALPROTECTIN IN ASCITES IN PATIENTS WITH
SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS**Fana Lichoska-Josifovikj, Meri Trajkovska, Kalina Grivceva-Stardelova, Viktoria Caloska-Ivanovska,
Rozalinda Popova-Jovanovska, Lidija Petkovska, Emilija Petrovska, Sefedin Biljali

23

ТУМЕСЦЕНТНАТА ТЕХНИКА КАКО РЕГИОНАЛНА АНЕСТЕЗИЈА

Маре Стевковска, Виолета Никодиновска-Василевска

TUMESCENT TECHNIQUE AS REGIONAL ANESTHESIA

Mare Stevkovska, Violeta Nikodinovska Vasilevska 33

ЈАВНО ЗДРАВЈЕ - PUBLIC HEALTH

**ПРОЦЕНКА НА ЗДРАВСТВЕНИОТ РИЗИК ОД ВОДАТА ЗА ПИЕЊЕ ВО РЕЛАЦИЈА СО БО-
ЛЕСТИ ПОВРЗАНИ СО ВОДАТА**Михаил Кочубовски, Александра Петрова, Анета Костова, Елена Чибишева, Жарко
Караџовски**HEALTH RISK ASSESSMENT OF DRINKING WATER IN CORRELATION WITH WATER-
RELATED DISEASES**

Mihail Kochubovski, Aleksandra Petrova, Aneta Kostova, Elena Chibisheva, Zarko Karadzovski 40

ОРАЛНО ЗДРАВЈЕ - ORAL HEALTH

УЛОГАТА НА КОМУНИКАЦИЈАТА И ОРАЛНАТА ЗДРАВСТВЕНА ПИСМЕНОСТ ВО ПРЕВЕНЦИЈА И ПРОМОЦИЈА НА ОРАЛНОТО ЗДРАВЈЕ

Лидушка Василеска, Елена Косевска, Тања Лековска-Стоицовска, Вјоса Речица

THE ROLE OF COMMUNICATION AND ORAL HEALTH LITERACY IN PREVENTION AND PROMOTION OF ORAL HEALTH

Lidushka Vasileska, Elena Kjosevska, Tanja Lekovska Stoicovska, Vjosa Recica 49

СТУДИЈА НА СЛУЧАЈ - CASE REPORTS

ДВА СЛУЧАЈА НА НЕСИНДРОМСКА КОНГЕНИТАЛНА УНИЛАТЕРАЛНА ХИПОП-ЛАЗИЈА ВО ЕДНА ФАМИЛИЈА

Марина Крстевска-Константинова, Констандина Кузевска-Манева, Елена Шукарова-Ангеловска, Ана Стаматова, Велибор Тасиќ, Зоран Гучев, Јулија Хефел

TWO CASES OF NON-SYNDROMIC CONGENITAL UNILATERAL BREAST HYPOPLASIA IN ONE FAMILY

Marina Krstevska-Konstantinova, Konstandina Kuzevska-Maneva, Elena Sukarova-Angelovska, Ana Stamatova, Velibor Tasic, Zoran Gucev, Julia Höefele 58

АВТОИМУН ТИРОИДИТ ПО ДОЛГА УПОТРЕБА НА АГОНИСТ НА ГОНАДОТРОПИН-ОСЛОБОДУВАЧКИ ХОРМОН КАКО ТРЕТМАН ЗА ПРЕДВРЕМЕН ЦЕНТРАЛЕН ПУБЕРТЕТ – ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Маја Танкоска, Авди Муртезани, Констандина Кузевска – Манева, Марина Крстевска-Константинова

AUTOIMMUNE THYROIDITIS AFTER LONG TERM GONADOTROPIN- RELEASING HORMONE AGONIST TREATMENT FOR CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY: CASE REPORT

Maja Tankoska, Avdi Murtezani, Konstandina Kuzevska-Maneva, Marina Krstevska – Konstantinova 62

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

ЗГОЛЕМЕНИ ВРЕДНОСТИ НА IL-8 ВО РАН ВТОР ТРИМЕСТАР И НИВНАТА ПОВРЗАНОСТ СО ПРЕДВРЕМЕНО РАЃАЊЕ

Катерина Николоска¹, Ива Малахова-Ѓореска¹, Иво Каев¹, Александар Петличковски²¹ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство, Скопје, Република Северна Македонија² Институт за имунологија и хумана генетика, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Медицински факултет, Скопје, Република Северна Македонија

Цитирање: Николоска К, Малахова-Ѓореска И, Каев И, Петличковски А. Зголемени вредности на IL-8 во ран втор триместар и нивната поврзаност со предвремено раѓање. Arch J Здравје 2020;12(1): 5-13

Клучни зборови: предвремено породување, амнионска течност, IL-8, амниоцентеза, инфекција

***Кореспонденција:** Катерина Николоска, Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: katerinadudeska@hotmail.com

Примено: 1-дек-2019; **Ревидирано:** 28-дек-2019; **Прифатено:** 30-дек-2019; **Објавено:** 15-јан-2020

Печатарски права: © 2020 Катерина Николоска - 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.

Извадок

Цитокините (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- Alfa) се од исклучително значење во бременоста и тие се продуцираат од страна на постелката во амнионската течност и се зголемени доколку постои интраутерина инфламација. Целта на студијата беше да се докаже соодносот на покаченото ниво на IL-8 во амнионската течност во почетокот на раниот втор триместар (16-22 г.н.) и предвременото породување (< 37 г.н.). Материјал и методи: Во оваа проспективна студија беа вклучени 150 гравидни пациентки, каде постоеше медицинска индикација за изведување на амниоцентеза (напредната мајчина возраст, висок ризик на PRISCA I, суспектни аномалии на фетусот, вирусни инфекции, или по желба на мајката). По потпишана согласност за учество во студијата, сите пациентки беа анализирани, односно на сите пациентки им беше направен ехо преглед, вагинална цервикометрија, и беа земен дополнителни 5 мл амнионска течност при изведување на амниоцентезата. Сите пациентки беа следени сè до нивното породување, каде точно беше нотирана гестациската недела на породување, а потоа споредена со нивото на IL-8. Резултати: Сите 150 пациентки беа во периодот од 16-22 гестациска недела. Кај 20 од вкупно 150 пациентки констатиравме предвремено раѓање, додека, пак, 120 пациентки се породиа во термин. 139 пациентки имаа зачнато природно, додека 9 со ИВФ и ЕТ, од кои три се породиа предвремено. 80% од пациентките кои се породиа предвремено имаа зголемени вредности на IL-8. Средната вредност на должина на цервиксот кај оние кои се породиа во термин беше 32,1 мм, додека кај оние превремено породени беше 30,7 мм. Заклучок: Оваа студија ја потврди оправданоста за испитување цитокини како метод за откривање на асимптоматски промени кај пациентки кое ќе се породат предвремено.

CLINICAL SCIENCE

INCREASED LEVEL OF IL-8 IN AMNIOTIC FLUID IN EARLY SECOND TRIMESTER LINKED WITH PRETERM PREGNANCIES

Katerina Nikoloska¹, Iva Malahova- Gjoreska¹, Ivo Kaev¹, Aleksandar Petlickovski²¹ University clinic of gynecology and obstetrics, Skopje, Republic of North Macedonia² Institute for immunology and human genetics, Medical Faculty, Ss Cyril and Methodius, Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Citation: Nikoloska K, Malahova- Gjoreska I, Kaev I, Petlickovski A. Increased level of IL-8 in amniotic fluid in early second trimester linked with preterm pregnancies. Arch Pub Health 2020; 12 (1): 5-13 (English)

Key words: preterm birth, amniotic fluid, IL-8, amniocentesis, infection

***Correspondence:** Katerina Nikoloska, University clinic of gynecology and obstetrics, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: katerinadudeska@hotmail.com

Received: 1-Dec-2019; **Revised:** 28-Dec-2019; **Accepted:** 30-Dec-2019; **Published:** 15-Jan-2020

Copyright: © 2020. Katerina Nikoloska. 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

Cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- alfa) are of crucial importance during pregnancy; they are produced by the placenta in the amniotic fluid and they are elevated in case of intrauterine inflammation. The aim of the study was to prove the ratio between the increased IL-8 in the amniotic fluid in the beginning of the second trimester (16-22 g.w.) and premature birth (< 36.6 g.w.). Material and methods: This was a prospective study that included 150 pregnant patients that had clinical indication for amniocentesis (advanced mother's age, abnormal test of PRISCA I, suspicious anomalies of the fetus, virus infection or mother's wish). They all gave a signed consent on being informed about the aims of the study, and following the protocol, they were analyzed and examined i.e. all patients underwent ultrasound examination, vaginal cervicometry. Five ml. of amniotic fluid during the process of amniocentesis was taken for the purpose of the study. All patients were followed until they gave birth, and the exact week of gestation was noted and compared with the IL-8 level. Results: All 150 patients were in the period of 16th-22nd gestational weeks. Twenty of the total of 150 patients had preterm delivery. A total of 139 patients conceived naturally and 9 patients underwent in vitro fertilisation (IVF) and embryo transfer (ET). In those with IVF and ET, 3 had preterm birth. 80% of patients that had preterm birth had increased IL-8 levels. Median cervical length in those who gave birth at term was 32.1 mm and in those who gave preterm birth was 30.7mm. Conclusion: The study has confirmed the reason for examining cytokines as a method of discovering asymptomatic changes in patients who would give a premature birth.

Introduction

Intraamniotic fluid infections caused by viruses, bacteria or mycoplasmas are frequently followed by increased perinatal morbidity and mortality. Cytokines are key substances regulating a number of biological processes including reproductive and inflammatory processes¹. An association between intraamniotic infections, rising concentrations of inflammatory cytokines in amniotic fluid and preterm labor is often present². Many researches are driven to find reliable markers for intraamniotic fluid infections with a high predictive value that make possible detection of patients with intraamniotic infection^{3,4}.

IL-8 is secreted and is an important mediator of the immune reaction in the immune system response, IL8 or chemokine (C-X-C motif) ligand 8. CXCL8 is a cytokine produced by macrophages and other cell types such as epithelial cells and endothelial cells⁵. Endothelial cells store IL-8 in their storage vesicles⁶. In humans, the interleukin-8 protein is encoded by the CXCL8 gene. IL-8 is initially produced as a precursor peptide of 99 amino acids, which then undergoes cleavage to create several active IL-8 isoforms⁷.

Interleukin-8 is a key mediator associated with inflammation where it plays a key role in neutrophil recruitment and neutrophil degranulation^{3, 5}. As an example, it has been cited as a proinflammatory mediator in infections linked with preterm pregnancies and its presence in amniotic fluid.

The presence of IL-8 in amniotic fluid, as well as IL-6, suggests these cytokines are involved in important immunobiological events relevant to the third trimester of gestation^{1, 7}.

Fetal development in uncomplicated pregnancies occurs in the absence of amniotic fluid infections and offspring microbial colonization starts after uterine contractions and rupture of amniotic membrane, therefore all earlier studies have suggested that both uterine cavity and amniotic fluid stay as "sterile womb"⁸.

However, the current evidence for a ster-

ile intrauterine environment is inconclusive and the extent to which, if, and how maternal infections influence fetal immunologic development and the state of the infant is not still clear^{6, 7}. Therefore, this study investigated the presence of an IL-8 in amniotic fluid in the second trimester of uncomplicated pregnancies and determined the amniotic fluid IL-8 load.

Midtrimester amniocentesis is the most widely used procedure for prenatal diagnosis of fetal cytogenetic abnormalities. However, the fluid and cells obtained at the time of the procedure are not currently being used to assess the risk of other causes of adverse pregnancy outcomes such as preterm birth, fetal growth restriction and preeclampsia. Preterm delivery occurring after preterm labor is a significant cause of neonatal morbidity and mortality⁹.

Antenatal upper genital infection is known to be strongly associated with preterm labor and delivery. Because such infection is often subclinical, intractable preterm labor may be the first sign of this pathologic process¹⁰.

Most women with preterm labor, who are later demonstrated to have chorioamnionitis, usually have no symptoms such as fever, abdominal pain, peripheral blood leukocytosis and fetal tachycardia^{11, 12}. Therefore, identifying women with intrauterine infections is a major challenge.

Different amniotic fluid markers have been evaluated to determine intrauterine infection in women with symptoms of preterm delivery. Recently, levels of many cytokines such as IL-6, IL-8, C-reactive protein (CRP), matrix metalloproteinases-8, angiogenin were studied in the amniotic fluid at the time of the genetic amniocentesis for prediction of preterm delivery^{13, 14}.

The aim of this study was to prove the ratio between the increased IL-8 in the amniotic fluid in the beginning of the second trimester (16-22 g.w.) and premature birth (< 36, 6g.w.).

Materials and methods

This prospective study was conducted at the University Clinic of Gynecology and Obstetrics, Ss Cyril and Methodius University, Medical Faculty, Skopje, Republic of North Macedonia at the Department of High Risk Pregnancy. The study included 150 pregnant women that had clinical indication for amniocentesis (advanced mother's age, abnormal test of PRISCA I, suspicious anomalies of the fetus, virus infection or mother's wish), during the period from June 2018 to December 2018. Before entering the study, all patients gave their informed consent to participate in the study. The study was previously approved by the Ethics Committee of the Ss. Cyril and Methodius University, Medical Faculty, Skopje, Republic of North Macedonia. The examination was a prospective study. Pregnant women were selected to enter the study between their 16-22 g.w. and were being followed until the end of the pregnancy. Each woman underwent obstetric ultrasound by which the gestational week was determined and it was confirmed that there were no exclusion criteria for the patient to enter the group of respondents.

The pregnant women were followed on Voluson 730pro for ultrasonography. Ultrasound cervicometry was done and the length of cervix was measured with a vaginal transducer. The results were recorded in the personal document for each patient. Each patient was taken a detailed anamnesis adapted to the needs and information needed for the research.

After the patient was examined, she was hospitalized and prepared for the procedure of amniocentesis.

The amniocentesis itself took place in the ultrasound and diagnostics ward at the Department of High Risk Pregnancy. Each amniocentesis was done in special sterile conditions with highly determined protocol and was controlled by an ultrasound. It was done in the period between 16-22 gestational weeks. Before the intervention, the whole procedure was described to the patients. A 22 gauge spinal needle was inserted into the amniotic cavity transabdominally under sonographic guidance and 5 ml of amniotic fluid was aspirated for the needs of the study. Each sterile syringe was marked

with the name and surname of the patient, immediately after the intervention. Patients were discharged from hospital on the same day.

Inclusion criteria: Single pregnancy, patients who need amniocentesis in their early second trimester due to clinical indication (advanced mother's age, abnormal test of PRISCA I, suspicious anomalies of the fetus, virus infection or mother's wish), pregnancy from 16-22 gestational week, patients who had no signs of miscarriage (spontaneous abortion) while the amniocentesis was being made.

Exclusion criteria: Positive test of amniocentesis- abnormal karyotype, multiple pregnancies, patients who would not be able to be contacted and there would be no information on the pregnancy outcome, confirmed fetal anomalies or patients where pregnancy was prematurely terminated due to other reasons such as trauma, preeclampsia, placental abruption etc.

Biological samples and their analysis

Amniotic liquid: After amniocentesis, the amniotic fluid specimens were centrifuged at 1500 g for 10 min immediately after collection, and then frozen and stored at -20°C for further analysis. The IL-8 concentration in the amniotic liquid was measured by a device - Immulite 2000 HP, Immulite 1000 HP Diagnostic Products Corp, at the Institute of Immunology and Human Genetics. This technique was realized and the analyses of the results were done in accordance with the manufacturer's instructions.

Statistical analysis

A database in the statistical program SPSS for Windows 23.0 was created for the purpose of data statistical analysis obtained during the study. The numerical, i.e. the quantitative parameters were shown with an average, standard deviation, median and inter-quarter rank. Qualitative i.e. attributive parameters are shown by distributing frequencies. For comparing women who gave premature birth with those who gave birth at

term, Mann-Whitney test was used. Statistical significant values were set at the value of $p < 0.05$.

Results

This study included 150 patients who underwent amniocentesis during which 5 ml of amniotic fluid was taken for examination of IL-8. Also, ultrasound examination and cervicometry were done. All patients were in the period of 16th-22nd gestational week. Twenty of the total of 150 patients gave premature birth, and 120 gave birth at term. A total of 139 patients conceived naturally and 9 patients underwent IVF and ET. In those with IVF and ET, 3 gave preterm birth. 80%

of patients that had preterm birth had increased IL- 8 levels. Median cervical length in those who gave birth at term was 32.1 and in those who gave preterm birth was 30.7.

Nine of all patients had pregnancy with IVF and ET. In the group that gave birth before 37 weeks of gestation, 15% (3) had undergone treatment with IVF and ET. In the group that gave birth after 37 weeks of gestation, 4.7% (6) had undergone treatment with IVF and ET. Differences between patients that had IVF and ET and those that conceived naturally, and the gestational week of delivery were not significant ($p = 0.19$) (Table 1).

Table 1. Distribution of patients according to way of conceiving and gestational week at birth

Way of conceiving	Gestational week at birth			p-level
	n	At term	Preterm	
		N (%)	N (%)	
Normal	139	122 (95.31)	17 (85)	$X^2 = 1.67$
IVF et ET	9	6 (4.69)	3 (15)	$p = 0.19$ ns

Yates Chi-square

Cervical length of women who gave preterm birth (< 37 g.w.) was not significantly shorter than that in women who gave birth at term (30.7 ± 2.7 vs. 32.12 ± 3.8 ; $p = 0.11$) (Table 2).

Table 2. Cervical length and gestational week at birth

Term of delivery	Descriptive Statistics (cervical length)			p-level
	n	mean \pm SD	min-max	
Term	128	32.12 ± 3.8	22 – 40	$t = 1.6$
Preterm	20	30.7 ± 2.7	27 – 39	$p = 0.11$ ns

T-tests

Cervical length shorter than 30 mm was measured in those women that gave birth before 37 weeks of gestation (preterm) – 60% (12), opposite of those

that gave birth at term 40.6% (52). However, there was no significant difference in both groups regarding cervical length. It means that in women with cervical

length longer than 30 mm we found not enough evidence for statistically significant difference (p=0.1).

Patients that gave preterm birth had significantly higher amniotic fluid levels of IL -8 in comparison with those that gave

term birth (p<0.0001) (Table 3). Mean amniotic IL-8 level in the preterm group (before 37 w.g) and at term (after 37 w.g.) was 1585.7 ± 834.7 and 360.65 ± 459.3 pg/ml, respectively. The median was 1598 and 198 pg/ml, respectively.

Table 3. IL-8 levels and gestational week of delivery

Term at delivery	Descriptive Statistics (IL-8)			p-level
	n	mean ± SD	median (IQR)	
Term	128	360.65 ± 459.3	198.2(78.4 – 427.2)	Z=5.99
Preterm	20	1585.7 ± 834.7	1598.8(832.5-2251.6)	p=0.00000

Mann-Whitney

Normal range of cytokine IL-8 in amniotic fluid was measured in 20% (4) of preterm births and 88.3% (113) of term births. Higher values, up to 1780 pg/ml, were found in 35% (7) of preterm births and 8.6% (11) of term births. Higher than 1780 pg/ml values had 45% (9) of preterm births, and 3.1% (4) of patients that gave term births (Figure 1).

Statistically significant difference was registered in those patients whose IL-8 levels in amniotic fluid were up to 700 pg/ml to 1780pg/ml and higher than 1780 pg/ml. There was a statistical confirmation as significance (p<0.001) of IL-8 levels between groups of patients that gave birth at term and those that gave preterm births. (Table 4).

Table 4. Differential values of IL-8 in term and preterm patients and their significance

IL-8 pg/ml	Term at birth			p-level
	n	In term N (%)	preterm N (%)	
< 700		113 (88.28)	4 (20)	X ² =54.6 p=0.0000
701 – 1780		11 (8.59)	7 (35)	
>1780		4 (3.13)	9 (45)	

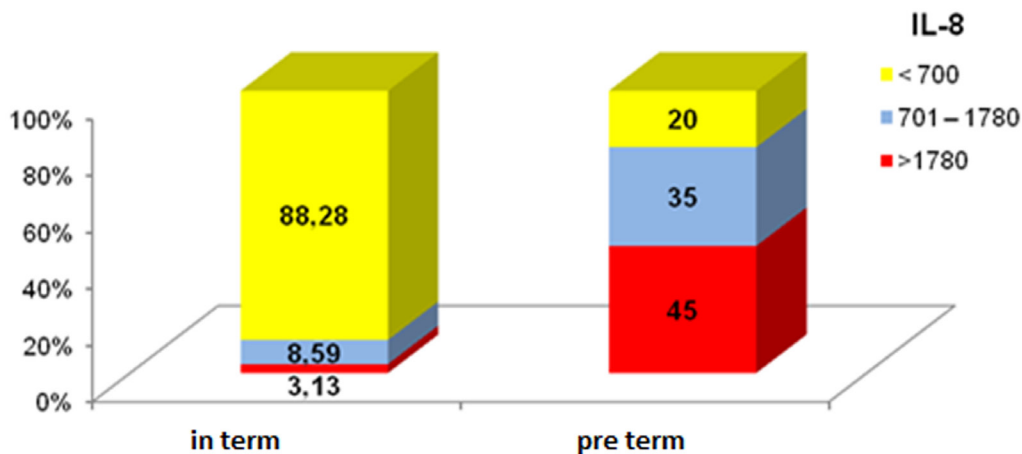


Figure 1. IL-8 in term and preterm births

Discussion

Premature birth is a significant cause of neonatal morbidity and mortality worldwide, and it places an enormous economic burden on healthcare resources. Identifying patients at risk of preterm delivery at early stage of pregnancy is allowing interventions that result in lower preterm birth rates and associated decrease in neonatal morbidity and mortality¹⁵. Early diagnosis of intraamniotic infection remains a problem. To permit intervention, a test should detect infection before it is clinically apparent. Ideally the test should be rapid, simple, inexpensive, and capable of being performed in hospital at any time of day. Ultimately a valuable test must be sufficiently accurate to warrant the risks of intervention, particularly at early gestational ages^{2, 16, 17}.

Previous authors found that amniotic fluid IL-8 levels increase from 17 weeks to pregnancy until term^{18, 19, 20}. A peak in mean amniotic fluid IL-8 concentration was found at about 22 weeks of gestation followed by decline, which resulted in a mean concentration of 460 pg/ml at term²¹. An increased amniotic fluid IL-8 level has been found by others to be as accurate as or more accurate than that of gram stain for the early detection of intraamniotic infection in the symptomatic patients with spontaneous preterm delivery²². With a threshold of 700 pg/ml, Romero et al. found a sensitivity of 87% compared to 65% of the gram stain²³, whereas Kirshon and Rosenfeld reported 91% sensitivity at 1800 pg/ml threshold compared to 66% of the gram stain²⁴. While amniotic fluid IL-8 levels seem to serve as an index of intraamniotic infection during the peripartum period in preterm and term pregnancies, their possible value as a diagnostic tool in earlier phases of pregnancy is still uncertain^{9,15,17,25,26}. However, in some recent studies subclinical intrauterine inflammatory cytokine response such as increased CRP, IL-6, matrix metalloproteinases and angiogenin concentration already might be present very early in the gestation²⁷.

The relative risk of preterm delivery in the presence of elevated concentrations of inflammation markers (IL-6, CRP, TNF-a, angiogenin) at the time of genetic amniocentesis has been consistently reported to be elevated²⁸.

The results obtained in this study, support the expected hypothesis that the increased IL-8 in the amniotic fluid, although in asymptomatic patients, still affects the outcome of the pregnancy i.e. its increase leads to premature birth. The examination is more valuable since we know that 5-18% in total of the full number of births in our Clinic belongs to this group. The results have confirmed that risk factors for premature birth include shortened cervix (Table 2) and presence of increased values of the inflammatory marker IL-8 in the amniotic fluid. In the group of patients who gave premature birth, the average value of gestational week was from 32nd to 36th, whereas in the group with normal values, the most common findings showed delivery on time, i.e. in the 37th gestational week (Figure 1). The examinations in which amniotic fluid is used for researches of cytokines, are relatively new and done to a small series of patients²⁹. In the examined group, changes have been observed in other parameters i.e. the cervical length, but not in the number of leukocytes, and the values of glucose in the amniotic liquid which suggests that the increased cytokines i.e. IL-8 as a risk factor affect the outcome and time of giving birth³⁰. However, a large amount of research has been devoted to determining risk factors and predictors of preterm delivery and while advances have been made, no single method has been identified that can consistently predict which patients will delivery prematurely^{2,17,31}.

Conclusion

This study is the first one done in Republic of North Macedonia aimed at examining any kind of changes in the amniotic fluid, regardless of gestational age. The study has so far confirmed the reason for examining cytokines as a method to discover asymptomatic

changes in patients who would give a premature birth. To date, there have been few studies that have addressed the same hypothesis. The increased levels of IL-8 connected with preterm birth in the pathophysiological pathways may provide an understanding as to why various therapeutic interventions succeed in some people and fail in others. They may also explain differences in sensitivity to various stimuli that trigger preterm labor. If these results are true, then the implication is that there are innate and differentially distributed risk factors among populations with respect to immune responses.

The further course of the study will additionally determine the values and frequency of changes in premature birth. The expected results are those shown in patients who do have certain inflammatory agent (increased IL-8), shortened cervix and will have more common complications i.e. it would be expected that there is an increased risk of a premature birth. The benefit of the study lies in detecting asymptomatic cases, so that this complication can be prevented on time. This type of examination would contribute to reduction of premature births, which goes along with a high rate of morbidity and mortality as well as high costs at the Clinic regarding these complications. It would be useful to create an algorithm for multidisciplinary treatment of these patients. These results should provide fertile grounds for further research in this area.

References

1. Rehbinder EM, Lødrup Carlsen KC, Staff AC, et al. Is amniotic fluid of women with uncomplicated pregnancies free of bacteria? *Am J Obstet Gynecol* 2018;169:805–16.
2. Baud O, Emilie D, Pelletier E, Lacaze-Masmonteil T, Zupan V, Fernandez H, Dehan M, Frydman R, Ville Y. Amniotic fluid concentrations of interleukin-1, interleukin-6 and TNF- in chorioamnionitis before 32 weeks of gestation: histological associations and neonatal outcome. *Brit J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 72–77.
3. Bulletins-Obstetrics ACoP. ACOG practice bulletin no. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetriciangynecologists. *Obstet Gynecol* 2007;109:1007–19.
4. Biggio JR, Ramsey PS, Cliver SP, Lyon MD, Goldenberg RL, Wenstrom KD. Midtrimester amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) levels above the 90th percentile are a marker for subsequent preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:109–13.
5. Apuzzio J, Chan Y, Al-Khan A, Illsley N, Kim PL, Vonhaggen S. Second-trimester amniotic fluid interleukin-10 concentration predicts preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15:313–17.
6. Yoon B, S Oh, R Romero, S Shim, S Han, J Park, J Jun. An elevated amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 level at the time of genetic amniocentesis is a risk factor for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1162.
7. Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 539.
8. Medda E, Donati S, Spinelli A, Di Renzo GC, EUROPOP group: Genetic amniocentesis: a risk factor for preterm-delivery? *Eur J Obstet Gynecol* 2003; 110:153-159.
9. Suzuki Y, Yamamoto T, Kojima K, Tanemura M, Tateyama H, Suzumori K. Evaluation levels of cytokines in amniotic fluid of women with intrauterine infection in the early second trimester. *Fetal Diagn Ther* 2006;21:45–50.
10. Saito S, Kasahara T, Kato Y, Ishihara Y, Ichijo M. Elevation of amniotic fluid interleukin 6 (IL-6), IL-8 and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in term and preterm parturition. *Cytokine* 1993;5:81–8.
11. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, et

- al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:839–51.
12. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Diamond MP, Kenney JS, et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:805–16.
 13. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Jun JK, Gomez R, Choi JH, et al. Amniotic fluid interleukin-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:960–70.
 14. Potter NT, Kosuda L, Bigazzi PE, Fleming AD, Vintzileos AM, Homon C, Salafia CM. Relationships among cytokines (IL-1, TNF, and IL-8) and histologic markers of acute ascending intrauterine infection. *J Matern-Fetal Med* 1992;1:142–147.
 15. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Jun JK, Gomez R, Choi JH, Syn HC. Amniotic fluid interleukin-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:960–970.
 16. Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, Hillier SL, Aura J, Eschenbach DA. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol* 2001; 98:1080 – 1088.
 17. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim S, Jim JK. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1130 – 1136.
 18. Martinez E, Figueroa R, Garry D, Visintainer P, Patel K, Verma U, Sehgal PB, Tejani N. Elevated amniotic fluid interleukin-6 as a predictor of neonatal ceriventricular leukomalacia and intraventricular hemorrhage. *J Matern Fetal Invest* 1998;8:101– 107.
 19. Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, Kim IO. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1b, and tumor necrosis factor-a), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:19–26.
 20. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Koo JN, Choe G, Syn HC. High expression of tumor necrosis factor-a and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:406 – 411.
 21. Gervasi MT, Romero R, Bracalente G, Erez O, Dong Z, Hassan SS, et al. Midtrimester amniotic fluid concentrations of interleukin-6 and interferon-gamma-inducible protein-10: evidence for heterogeneity of intra-amniotic inflammation and associations with spontaneous early (<32 weeks) and late (>32 weeks) preterm delivery. *J Perinat Med* 2012;40:329–43.
 22. Bamberg C, Fotopoulou C, Thiem D, Roehr CC, Dudenhausen JW, Kalache KD. Correlation of midtrimester amniotic fluid cytokine concentrations with adverse pregnancy outcome in terms of spontaneous abortion, preterm birth, and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:812–17.
 23. Himaya E, Rhalmi N, Girard M, Tetu A, Desgagne J, Abdous B, et al. Midtrimester intra-amniotic sludge and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol*. 2011;28:815–20.
 24. Thomakos N, Daskalakis G, Papapanagiotou A, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Amniotic fluid interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha at mid-trimester genetic amniocentesis: relationship to intraamniotic microbial invasion and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:147–51.
 25. Lee J, Romero R, Dong Z, Xu Y, Qureshi F, Jacques S, et al. Unexplained fetal death has a biological signature of maternal anti-fetal rejection: chronic

- chorioamnionitis and alloimmune anti-human leucocyte antigen antibodies. *Histopathology* 2011; 59:928– 38.
26. Lee J, Romero R, Xu Y, Kim JS, Park JY, Kusanovic JP, et al. Maternal HLA panel-reactive antibodies in early gestation positively correlate with chronic chorioamnionitis: evidence in support of the chronic nature of maternal anti-fetal rejection. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66:510–26.
 27. Lee J, Romero R, Xu Y, Kim JS, Topping V, Yoo W, et al. A signature of maternal anti-fetal rejection in spontaneous preterm birth: chronic chorioamnionitis, anti-human leukocyte antigen antibodies, and C4d. *PLoS One*. 2011;16: 806-36.
 28. Madan I, Romero R, Kusanovic JP, Mittal P, Chaiworapongsa T, Dong Z, et al. The frequency and clinical significance of intra-amniotic infection and/or inflammation in women with placenta previa and vaginal bleeding: an unexpected observation. *J Perinat Med* 2010; 38:275– 9.
 29. Malamitsi-Puchner A, Vrachnis N, Samoli E, Baka S, Hassiakos D, Creatas G. Elevated second trimester amniotic fluid interferon gamma-inducible T-cell alpha chemoattractant concentrations as a possible predictor of preterm birth. *J Soc Gynecol Invest* 2006; 13:25– 9.
 30. Malamitsi-Puchner A, Vrachnis N, Samoli E, Baka S, Iliodromiti Z, Puchner KP, et al. Possible early prediction of preterm birth by determination of novel proinflammatory factors in midtrimester amniotic fluid. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092:440– 9.
 31. Mandar R, Livukene K, Ehrenberg A, Smidt I, Raukas E, Kask V, et al. Amniotic fluid microflora in asymptomatic women at mid-gestation. *Scand J Infect Dis*. 2001; 33:60– 2.

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

НАЈНОВИ СОЗНАНИЈА ЗА РЕХАБИЛИТАЦИЈА НА ПАЦИЕНТИ СО ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Валентина Коевска¹, Билјана Митревска¹, Ериета Николиќ-Димитрова¹, Драгана Петровска-Цветковска²

¹ *Институт за физикална медицина и рехабилитација, Медицински факултет, Скопје, Република Северна Македонија*

² *ЈЗУ Универзитетска клиника за неврологија, Медицински факултет, Скопје, Република Северна Македонија*

Цитирање: Коевска В, Билјана Митревска Б, Николиќ-Димитрова Е, Петровска-Цветковска Д. Најнови сознанија за рехабилитација на пациенти со паркинсонова болест Арх ј здравје 2020;12(1):14-22

Клучни зборови: Паркинсонова болест, физикална терапија, рехабилитација

***Кореспонденција:** Валентина Коевска – Институт за физикална медицина и рехабилитација, Медицински факултет, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: valeskoevska@yahoo.com

Примено: 18-јун-2019; **Ревидирано:** 21-сеп-2019; **Прифатено:** 30-дек-2019; **Објавено:** 31-јан-2020

Печатарски права: © 2020 Валентина Коевска. - 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.

Извадок

Паркинсоновата болест е една од најчестите невродегенеративни заболувања. Со оглед на прогресивниот тек и бројните моторни и немоторни симптоми, оваа болест може значително да влијае на функционалниот статус на лицето, квалитетот на животот и инвалидитетот. Можноста за лекување и превенција кај пациентите се различни и зависат од видот на Паркинсоновата болест. Се применува медикаментозна терапија, физикална терапија и хируршко лекување. Со ефективна фармаколошка терапија, сеопфатна физикална терапија и рехабилитација, која започнува од моментот на дијагностицирање на болеста, можат да се спречат и лекуваат компликациите, да се забави прогресијата на симптомите и да се постигне прилагодување на новостекнатата состојба. Она што се бара е да се стимулираат механизми за компензација и невропластичност. Искуствата покажуваат дека кинезитерапијата и физикалните агенси се ефикасни во третман на болката, нарушување на одењето, постурална нестабилност и ризикот од пад. Исто така, постојат и алтернативни техники како јога, тај чи, акупунктура, танц терапија, терапија со музика, кои позитивно влијаат на болеста. Доказана е ефикасноста на неврофидбек и арт терапијата во подобрување и одржување на когнитивните функции. Работната терапија е од големо значење заради оспособување на пациентот за активности во секојдневниот живот, особено за самозгрижување. Во рехабилитацијата важна улога играат едукацијата и поддршката од семејството и старателите, како и адаптацијата на домот и работното место. Рехабилитацијата и физикалната терапија кај оваа болест се спроведуваат систематски и доживотно. Мултидисциплинарниот пристап во лекувањето на пациентите со Паркинсонова болест овозможува одржување на квалитетот на живот.

CLINICAL SCIENCE

LATEST FINDINGS FOR REHABILITATION OF PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Valentina Koevska¹, Biljana Mitrevska¹, Erieta Nikolic-Dimitrova¹, Dragana Petrovska - Cvetkovska²

¹ *Institute of Physical Medicine and Rehabilitation, Medical Faculty, Skopje, Republic of North Macedonia*

² *University Clinic of Neurology, Medical Faculty, Skopje, Republic of North Macedonia*

Abstract

Citation: Koevska V, Mitrevska B, Nikolic-Dimitrova E, Petrovska-Cvetkovska D. Latest findings for rehabilitation of patients with parkinson's disease. Arch Pub Health 2020; 12 (1): 14-22 (Macedonian)

Key words: Parkinson's disease, physical therapy and rehabilitation

***Correspondence:** Valentina Koevska, Institute of Physical Medicine and Rehabilitation, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: valeskoevska@yahoo.com

Received: 18-Jun-2019; **Revised:** 21 Sep-2019; **Accepted:** 30-Dec-2019; **Published:** 15-Jan-2020

Copyright: © 2020. Valentina Koevska. 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

Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative diseases. Given the progressive course and numerous motor and motor symptoms, this disorder can significantly affect person's functional status, quality of life, and disability.

Possibility of treatment and prevention of parkinsonism varies depending on the type of Parkinson's disease. Medication, physical therapy and surgical treatment are used. Effective pharmacologic therapy includes comprehensive physical therapy and rehabilitation, starting at the time of diagnosis. It can prevent and treat complications, slow the progression of symptoms, and enhance adaptation to the newly acquired condition. It is necessary to stimulate mechanisms of compensation and neuroplasticity. Experiences show that kinesiotherapy and physical agents are effective in the treatment of pain, walking disorders, postural instability and risk of falls. There are also alternative techniques such as yoga, tai chi, acupuncture, dance therapy, music therapy that have a positive impact on the disease. The efficacy of neurofeedback, art therapy in improving and maintaining cognitive functions has been demonstrated. Occupational therapy is of great importance for empowering the patient with activities of daily living, especially for self-care. Education and support from family and carers, as well as home and workplace adaptation, play an important role in rehabilitation. Rehabilitation and physical therapy for this disease is carried out systematically and for a lifetime. A multidisciplinary approach in treating patients with Parkinson's disease enables the maintenance of quality of life.

Вовед

Паркинсонова болест (ПБ) е прогресивно невродегенеративно заболување на допаминергичните неврони на базалните ганглии. Заедно со Алцхајмеровата болест е една од најчестите невродегенеративни болести. Се проценува дека 1% од населението постаро од 50 год. го има ова нарушување. Инциденцијата расте драматично со зголемување на возраста. Идиопатската Паркинсонова болест е најчеста форма која се среќава кај 78% од пациентите. Секундарниот вид на ПБ е резултат на различни причини како токсини, вирус, лекови или тумор. И покрај интензивните истражувања во текот на изминатите неколку децении, причината за ПБ не е целосно јасна и се смета дека таа е мултифакторска и дека е најверојатно резултат од интеракцијата на генетски и факторите на околината¹.

Карактеристичните симптоми на ПБ се: брадикинезија, мускулна ригидност, присуство на тремор во мирување, нарушување на рамнотежата на телото. Тие се последица на недостаток на невротрансмитерот допамин во мозокот одговорен за контрола на движењето. Вистинска револуција претставуваше откривањето на недостатокот на допамин во базалните ганглии и примената на допамин деривати на леводопа, со што идиопатската ПБ стана првата невродегенеративна болест третирана со супституциона терапија.

Освен моторните симптоми ПБ се манифестира и со немоторни симптоми, како што се: болка, сензорни нарушувања, депресија, анксиозност, нарушувања во спиењето, когнитивно нарушување и автономна дисфункција (постурална хипотензија, итност за мокрење, чувство на недоволно празнење на мочниот меур, прекумерно потење и опстипација).

Со оглед на текот на болеста како и бројните моторни и немоторни симптоми, ПБ влијае врз функционалната состојба, онеспособеност и квалитет на животот на пациентите.

Во лекувањето на ПБ неопходен е мултидисциплинарен пристап, што значи во тимот, освен невролог, се вклуче-

ни и: физијатар, физиотерапевт, психијатар, психолог, логопед, социјален работник, диететичар, уролог, гастроентеролог и дерматолог. Со поставување на дијагнозата заедно со фармаколошка терапија, од големо значење е да се започне со физикална терапија и рехабилитација. Таа е насочена кон лекување и спречување на развој на компликации со цел да се забави прогресијата на симптомите, а пациентот да се адаптира на новонастанатата ситуација².

Целта на трудот беше да се евалуираат последните искуства на методите од доменот на физикална медицина и рехабилитација и пошироко кои се применуваат во светот во лекувањето на Паркинсоновата болест.

Материјал и методи

Во истражувањето беа вклучени студии со пациенти со Паркинсонова болест кај кои биле применети соодветни физикални процедури и рехабилитациони постапки. Пребарувањето беше извршено во електронските бази на податоци: Cochrane, MEDLINE, Pubmed, Hinari, за период од 2010 до 2019 година. Како клучни зборови користевме: rehabilitation, Parkinson disease, exercises, physical therapy. Беа издвоени 11 ревијални трудови каде е прикажана улогата на физикалната терапија и рехабилитација, и 13 рандомизирани истражувања каде се прикажани ефектите од физикалната медицина базирана на докази кај пациентите со Паркинсонова болест.

Резултати

Физикална терапија и рехабилитација

Целта на рехабилитацијата е максимално оспособување на пациентот со ПБ за самостојност во секојдневните активности, низ едукација и програми на медицинска рехабилитација, а со поддршка на семејството. Рехабилитационите постапки ги спроведува тим од стручњаци кои го следат пациентот и неговото семејство низ заедничкиот проблем, а го сочинуваат: невролог, физијатар, тим од општа медицина,

физиотерапевт и кинезитерапевт, логопед, психолог, како и семејството. Секој пациент кај кој ќе се открие болеста треба да посети центар за физикална медицина и рехабилитација кој е екипиран за рехабилитација на невролошки пациенти. По прегледот од доктор-физијатар се одредува клиничкиот степен на болеста, специфичните проблеми, присуство на болка, и присуство на останати заболувања (постарата популација има повеќе заболувања), користење лекови, степен на едуцираност на пациентот и на семејството за ПБ. За проценка на моторичката способност на пациентите со ПБ се користи модифицирана Hoehn-Yahrгова скала за проценка на стадиумот на болеста.

0. Нема знаци за болест.
1. Болеста ја зафаќа едната страна од телото
2. Зафатени се двете страни на телото без нарушување на рамнотежата.
3. Блага до умерена обострана болест со постурална нестабилност; пациентот е физички самостоен.
4. Тешка онеспособеност; пациентот е способен да стои и оди без помош.
5. Пациентот се служи со инвалидска количка или е во кревет.

Со повисок стадиум на болеста следува повисоко нарушување на квалитетот на живот на пациентот.³

Врз основа на состојбата се прави план и програма за рехабилитација за секој пациент. Во зависност од степенот на болеста и индивидуалната состојба, пациентот се вклучува во групни или индивидуални вежби, се лекуваат проблемите поврзани со болка која влијае на активноста на пациентот, се дефинираат проблемите со одот, па се подобрува рамнотежата и се едуцира пациентот за превенција од паѓање, се едуцира за совладување на потешкотните поврзани со секојдневните активности (хранење, облекување, лична хигиена), се препорачува користење на помагала, а на пациентите и на члено-

вите од семејството им се даваат совети за центрите и здруженијата на пациенти со ПБ.

Кинезитерапија

Со почетокот на 21 век, врз основа на една студија спроведена на животни, се заклучило дека вежбањето најверојатно ги штити невроните од пропаѓање. Овие сознанија, заедно со епидемиолошките резултати не упатуваат на фактот дека личностите кои многу вежбале имаат помал ризик од ПМ⁵. Сето ова довело до зголемен интерес за истражувања кај пациенти со ПБ кои редовно практикуваат вежби.

И покрај тоа што истражувањата кај животни се покажале котроверзни, сепак, има истражувања кои покажале дека нема несакани ефекти од рехабилитација како на животни така и на луѓе. Во трудот на Earharta *et al.*, како клуч на успехот во лекувањето на ПМ се смета дека е рехабилитацијата, која е исто толку важна како и медикаментозната терапија⁶.

Се поставува клучното прашање кога да се започне со рехабилитација. Повеќето пациенти се упатуваат на рехабилитација кога веќе имаат смалена функционалност и кога е зголемен бројот на паѓања, така што главно рехабилитацијата се спроведува во терцијарна форма на превенција. Со рехабилитација би требало да се започне веднаш по поставување на дијагнозата, односно веднаш по манифестирање на првите симптоми и знаци на заболувањето за да се оптимизира централниот нервен систем (ЦНС).

Раната интервенција може да се согледа во примарната превенција кај личности со потенцијален ризик од развој на болеста, без развиени симптоми. Тоа се носители на генот за МП (особено LRRK2 генот), со нарушување на РЕМ фазата на спиење, потоа со инсомнија, констипација, абнормални наоди на ПЕТ снимките. Според најновите сознанија потребно е да се работи на редефинирање на улогата на рехабилитацијата во раните фази на болеста.

Со кинезитерапијата не може да се дејствува на примарниот процес, односно не може да се запре дегенера-

тивниот процес на базалните ганглии, но затоа може успешно да се влијае на секундарните дефицити. За ова треба да бидат информирани пациентите со цел да се стекне нивната доверба, да се разви мотивацијата и максимално да се мобилизира постоечкиот потенцијал.

Целите на кинезитерапијата се: подобрување на обемот во зглобовите и мобилност, јакнење на слабите мускули, подобрување на ставот, постурата и одот, подобрување на аеробниот капацитет, намалување на заморот и болката.

Секоја програма за вежби кај пациентите со ПБ треба да содржи:

1. Вежби на истегнување. Тие го зголемуваат опсегот на движење во зглобовите, го подобруваат ставот и циркулацијата, и ја релаксираат мускулатурата.
2. Треба да се практикуваат секојдневно, повеќе пати на ден повторувајќи ја секоја вежба повеќе пати.
3. Вежби за јакнење на мускулатурата. Тоа се вежби против отпор; отпорот може да биде со сопствената тежина на дел од телото, со отпорот од еластична трака, со тегови и сл. Со нив се постигнува јакнење на снагата на мускулите, се подобрува исправениот став на телото, стабилноста при одење, качување и симнување по скали. Со овие вежби се намалува ризикот од паѓање, се намалува заморот и со тоа се олеснува работата на работното место и во домот. Оптоварувањето треба да биде толкаво што пациентот може да изведе од 8 до 10 повторувања и да чувствува благ замор. Секој ден да се прават вежби за различна група мускули. Ако вежбите не можат да се изведат во еден термин, може да се поделат на два, три пати дневно.
4. Вежби за подобрување на рамнотежата (баланс) и превенција од паѓање. Се применува методот на поттикнување (проприоцепција, вежби на даска, трамболина, топка; со едукација се подобрува балансот и се совладуваат потешкотиите.

Аеробни вежби или т.н. кондициони вежби како пешачење, пливање, велосипедизам, танцување. Овие вежби го подобруваат капацитетот на срцето и белите дробови, го намалуваат стресот и ја зголемуваат мотивацијата, го подобруваат расположението и поволно влијаат на депресијата. Треба да се практикуваат три пати неделно по 20-40 минути.

Кај пациентите со ПБ се изработува и спроведува индивидуална програма на вежби, особено кај пациенти со поголеми потешкотии, каде има поголема вкочанетост на зглобовите и мускулите, болка во зглобовите и мускулите, намалена снага во мускулите, отежнато дишење, баланс или кога пациентот е врзан за кревет. Секако со неподвижните пациенти вежбите се изведуваат во болничка постела. Треба да се придржува одреден редослед во третманот. Се започнува со респираторни вежби, потоа со вежби за подвижност во сите зглобови и повремено вртење на пациентите (заради превенција од декубитуси, контрактури и пневмонија). Потоа пациентот се обучува за вртење во кревет, седење и станување⁷.

Вежбите за стабилност во одот и вежбите за координација се најважна цел во кинезитераписката програма⁸. Луѓето со ПБ имаат зголемен ризик од паѓање во споредба со здравите луѓе. Истражувањата покажале дека проблемите со одење најмногу влијаат врз секојдневните активности, го зголемуваат заморот и го нарушуваат квалитетот на животот. Исто така, неопходно е да се отстранат бариерите при внатрешно и надворешно уредување на просторот за живеење⁹. Поинтензивните вежби за обука доведоа до подобрувања, зголемување на должината на исчекорот и поефикасна распределба на тежината на телото за време на трансферот. Ефикасна се покажала и терапијата со танцување. За тангото е докажано дека е ефикасно во подобрување на одењето и рамнотежата¹⁰. Се вежба одржување на рамнотежата при одењето. Сигурноста и стабилноста се подобрува ако пациентот оди со раширени нозе, заради зголемување на површината на наслонувањето. Се вежба одењето

преку препреки, што е значајно затоа што овие пациенти ги лизгаат нозете при одење на подлогата. При одењето се инсистира пациентот да го зголеми исчекорот и да го одржи исправениот став. При исчекор на подлогата треба прво да допре со петата, па потоа со целото стапало и прстите. Се вежба како пациентот во текот на одењето да застане и како да го започне одот по стоење. Исто така, се вежба вртењето при промена на правецот на одење. При одењето заостанува реципроцитетот на рацете.

Вежбите за координација и баланс и вежбите за одење се практикуваат пред огледало за да може пациентот самостојно да се коригира. Вежбите пред огледало доведуваат до подобрување на опсегот и брзината, како и на прецизноста на изведување на движењата и намалување на чувството на болка¹¹.

Пациентот со ПБ има безизразно лице како маска, погледот му е укочен, мимиката е забавена (хипомимија, анимија). Мимиката се вежба по принципот на вежби за фацијалната мускулатура.

Специјализирани методи во кинези-терапијата

Метод според Бобат

Со кочење на абнормалните движења се овозможува непречено изведување на соодветни волеви движења, а со нивно повеќекратно повторување сузбивање на абнормалното движење. Со текот на времето доаѓа до автоматизација на волевите движења, а со тоа и корекција на централното оштетување. Притоа, улогата на центар на вака координираните активности ја преземаат нештетените делови од кортексот и ЦНС. Во истражувањето на Gorst биле применети вежби по Бобат во текот на 6 недели, по еден час дневно кај пациентите со ПБ. Резултатите покажале позитивен ефект на постуралната контрола, подобрување на рамнотежата и одот. Истражувањето покажало дека пациентите со ПБ можат да научат нови моторички шеми и покрај оштетувањето на базалните ганглии¹².

Терапија според Војта

Овој сеопфатен метод на неврорехабилитација беше развиен од професор д-р Вацлав Војта во Чешка. Почетоците на оваа теорија датираат од седумдесеттите години на 20 век. Првите пациенти на д-р Војта биле деца со церебрална парализа. Оттогаш, терапијата се применува во неврорехабилитацијата на пациенти од сите возрасни групи кои страдаат од невролошки болести, а исто така и невродегенеративни, како што е ПБ¹³. Во терапијата според Војта се применуваат вродени координациони комплекси кои рефлексивно се активирани. Со овој третман се влијае на моторичките, но исто така и на вегетативните функции, мазната и интервертебралната мускулатура.

Работна терапија

Екстрапирамидниот мускулен ригор и хипокинезија придонесуваат на намалување на подвижноста и доведуваат до формирање на контрактури кај овие пациенти. Низ различни активности, терапијата низ работа дејствуваат на одржување на подвижноста во зглобовите на екстремитетите, трупот и нешто помалку во зглобовите на долните екстремитети. Кај пациентите со ПБ присутен е тремор при мирување, а при волева активност тој се губи. Волево ангажирање придонесува за инхибиција на треморот со што се создаваат поволни услови за вежбање на координацијата и вештина при работата. Во процесот на спроведување на работната терапија каде е вклучен работниот терапевт пациентот се оспособува за активности од секојдневниот живот¹⁴.

Специфични прилагодувања во домот

Како што напредува болеста, потребни се промени во начинот на живеење. Пациентите имаат потешкотии при одржување на домот, често паѓаат, особено ако има скалила, несоодветен влез во куќата. Од голема важност би било да се прилагоди внатрешноста и надворешноста на домот, од местото на спиење до местото за исхрана, хигиената и местата за вежбање и одмор.

Усогласувањето е тешко, потребно е време и поддршка од семејството и средината каде што живеат пациентите со ПБ.

Рехабилитација на когнитивни нарушувања

Когнитивните нарушувања имаат висока преваленција во ПБ и го нарушуваат квалитетот на животот. Тешко е да се најде соодветна терапија. Вежбањето се покажало ефикасно и кај животните и кај луѓето. Клиничките студии покажале дека различни видови вежби, како што се аеробни, вежби за јакнење на мускулите, вежби против отпор и танц имаат позитивно влијание врз когнитивната функција¹⁵. Методот DBS (*deep brain stimulation*), исто така, делува на когнитивната функција¹⁶.

Неврофидбек

Истражувањата покажале дека неврофидбек е потврден метод за подобрување на функцијата на мозокот кај ПБ. Весегга *et al.* во 2012 год. го истражувале ефектот на неврофидбекот во намалување на тета-брановите, затоа што нивната зголемена активност се покажала како предиктор кој може да доведе до когнитивно оштетување. Во истражувањето 14 лица биле поделени во експериментална и контролна група. Експерименталната група добила „награда“ (импулс од 1000 Hz) кога тета-брановите биле редуцирани, а контролната група плацебо. Експерименталната група покажала подобри ЕЕГ резултати, со што неврофидбекот се покажал како ефективен во терапијата на когнитивните нарушувања.

Јога

Boulgaridesi *et al.* во 2014 год. го истражувале ефектот на јога вежбите кај пациентите со ПБ. Учествувале 10 пациенти со 2 и 3 степен според Hoehn/Yahr скалата за функционалност. Целта била да се испита ефектот од 8-неделно вежбање јога врз психофизичкиот статус на пациентите. Резултатите покажале позитивен учинок врз анкси-

озноста и депресијата, а подобри резултати имале пациентите од помала возраст¹⁸.

Таи чи (Thai Chi)

Кај таи чи вежбите се вдишува длабоко, по што следи релаксација со бавни и фини движења и добар став. Овие вежби многу придонесуваат во намалување на стресот, подобрување на подвижноста и рамнотежата; ја подобруваат постуралната стабилност и силата на долните екстремитети кај старите/повозрасните лица и кај пациентите со ПБ. Објавени се 7 студии во последните 10 год. Во 3 студии таи чи се споредува со стандардни вежби, а во преостанатите 4 контролната група била пасивна. Сите интервентни групи по 6 месеци покажале подобрување на моторната функција. Кај оние кои практикувале таи чи забележана е подобра постурална стабилност и помал број на паѓања¹⁹.

Акупунктура

Истражувањата покажале дека акупунктурата не влијае на моториката, туку на когнитивните аспекти и на депресијата. Можно е да се работи за плацебо, иако се смета за сигурен метод, а нема сè уште соодветни докази за да се препорачува во стандардната рехабилитација за ПБ²⁰.

Музикотерапија

Оваа терапија влијае на деловите од мозокот кои се зафатени со невродегенеративна болест. Музикотерапијата е поврзана со лачење на одредени невротрансмитери и хормони; снимките на МНР покажале зголемено ослободување на допамин²¹.

Арт терапија

Василиј Кандински, руски сликар и теоретичар на уметноста, ја дефинира уметноста како надворешен израз на внатрешна потреба. Карактеристичниот израз не смее да биде помалку моќен кога се практикува од неумет-

ници кои имаат помалку уметнички талент и технички вештини, но еднаква потреба. Не бара претходно искуство и пациентите кои се вклучени може да имаат емоционални проблеми, проблеми во однесувањето, психолошки нарушувања, проблеми со учењето, повреди на мозокот или други невролошки болести како и ПБ²².

Рехабилитација на уролошки нарушувања

Не се препорачува внесување на храна и пијалаци кои содржат кофеин, потоа алкохол, одредени зачини и цитрусно овошје. Се препорачуваат вежби за абдоминалната мускулатура и карличното дно кои ги зајакнуваат мускулите на карлицата и уретралниот сфинктер. Истите вежби се корисни за стрес уринарната инконтиненција. Корисна се покажала и електричната стимулација на мочниот меур. Во мал број случаи уринарната стрес инконтиненција доведува до подобрување на уринарните нарушувања кај пациенти со ПБ²³.

Болка кај пациентите со ПБ

Болката може да биде последица од самата болест заради оштетување на мозокот како примарна болка и може да биде последица од долготрајна вкочанетост на мускулите, тетивите и зглобовите како секундарна болка. Најчести се болките во вратот и грбот. Освен болката која се поврзува со ПБ, таа може да биде последица од други заболувања и состојби како што се: артроза на зглобовите и 'рбетот, остеопороза, може да е поврзана со возраста, или да е последица од заболување на дискусите на 'рбетот или некои други состојби како што е, на пр. метаболичка болест. Кај пациентите со ПБ може да се применат физикални агенци: конвенционален TENS, тераписки УЗ со доза од 0,3 - 0,5 W/cm², криомасажа. Исто така, се применува и кинезитерапија, хидрокинезитерапија, мануелна масажа, хидротерапија (бисерни бањи, хидромасажа)²⁴.

Исхрана кај ПБ

Новото истражување на Универзитетот во Абердин, Шкотска, покажа дека намалувањето на телесната тежина на кај луѓето со ПБ доведува до намалување на очекуваниот животен век, зголемен ризик од деменција и зголемена зависност од друго лице. Во истражувањето учествувале 275 пациенти со ПБ кои се следеле 10 години. Се следела телесната тежина и се истражувала врската помеѓу губитокот на телесна тежина и исходот на болеста. Неопходни се понатамошни истражувања да се утврди дали висококалоричната исхрана може да го подобри исходот кај пациентите со ПБ кои губат во тежина.

Заклучок

Во лекувањето на ПБ, освен медикаментозна терапија, неопходна е физикална терапија и рехабилитација која е комплексна и се состои од специфични вежби, работна терапија и физикални агенци.

Во рехабилитацијата можат да се препорачаат алтернативни техники како јога, тај чи, арт терапија и музикотерапија.

Потребна е едукација и мотивација на пациентите и членовите на семејството, како и формирање групи за самопомош и поддршка за пациентите.

Неопходно е да се започне со рехабилитација веднаш по поставување на дијагнозата кога ефектот е поголем. Тоа ќе придонесе да се намали колку што е можно прогресијата на болеста и попреченоста и да се овозможи подобар функционален статус, како и квалитет на живот.

Референци:

1. R1.Perić MS, Telarović S. Utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj Parkinsonove bolesti, *Neurol Croat* 2012; 61: 1-2.
2. Hirsberg R, Sharma N, Sharborough MD. Rehabilitation of persons with Parkinson's disease and other movement disorders. *Physical Medicine*

- & Rehabilitation, Principles and Practice. Lippincott Williams & Wilkins, 2010, 4ed., Chap.26: 645.
3. Goetz C. Movement disorder society task force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations the movement disorder society task force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2004; 9: 1020–28.
 4. Tillerson JL, Cohen AD, Caudle WM. et al. Forced nonuse in unilateral Parkinsonian rats exacerbates injury. *Journal of Neurosci* 2002; 22;15: 6790–99.
 5. Hamer M, Chida S. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological medicine* 2009; 39: 3–11.
 6. Earhart G, Ellis T, Nieuwboer A, Dibble L. Rehabilitation and Parkinson's disease. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/pd/rehabilitation.parkinsons/>
 7. Gerard E. et al. Rehabilitation of persons with Parkinson's Disease and other movement disorders. *Physical Medicine & Rehabilitation, Principles and Practice*, Lippincott Williams & Wilkins, 2012, 4ed., Chap.34: 809–29.
 8. Jovic S. Rehabilitacija bolesnika sa oštećenjem ekstrapiramidnog sistema, *Neurorehabilitacija, Morbus Parkinson*, Beograd, 2004; 5: 63–8.
 9. Lindholm B, Hagell P, Hansson O, Nilsson M. Factors associated with fear of falling in people with Parkinson's disease. *BMC Neurology* 2014; 14:19.
 10. Hackney M, Earhart G. Effects of dance on gait and balance in Parkinson Disease: A comparison of partnered and non-partnered dance movement. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24(4): 384–392.
 11. Puh U, Hlebs S. The effects and underlying mechanisms of mirror therapy – literature. *Zdrav Vestn* 2013; 82: 410–18.
 12. Gorst T. Does a Bobath approach to improving postural alignment influence balance and gait in Parkinson's Disease? Northern devon healthcare NHS Trust module II Basic Bobath course February 2015.
 13. Edyta K, Gajewska E, Surowinska J, Lisinski P. Proposition of functional examination according to Vojta's concept in children with scoliosis. *Scoliosis* 2014; 9(Suppl 1): O17.
 14. Dixon L, Duncan DC, Johnson P, et al. Occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD002813. DOI: 10.1002/14651858.CD002813.pub2.
 15. Murray D, Sacheli M, Eng J, Stoessel J. The effects of exercise on cognition in Parkinson's disease: a systematic review. *Translational Neurodegeneration* 2014; 3:5.
 16. Keitel A, Ferrea S, Sudmeyer M, Schnitzler A, Wojtecki L. Expectation modulates the effect of deep brain stimulation on motor and cognitive function in tremor-dominant Parkinson's disease. *PLoS ONE* 8 (12):818–78.
 17. Becerra J, Fernández T, Roca-Stapung M, et al. Neurofeedback in healthy elderly human subjects with electroencephalographic risk for cognitive disorder. *J Alzheimers Dis* 2012;28(2):357–67.
 18. Boulgarides LK, Barakatt E, Coleman-Salgado B. Measuring the effect of an eight-week adaptive yoga program on the physical and psychological status of individuals with Parkinson's disease. *Int J Yoga Therap* 2014; 24:31–41.
 19. Sang-Myung C, Bo-Kyung C, Hye-Ryun S, Geon Lee, Woo Kim J. The Efficacy of exercise programs for Parkinson's disease: Tai Chi versus combined exercise. *J Clin Neurol* 2013; 9(4): 237–243.
 20. Bega D, Zadikoff C. Complementary & Alternative management of Parkinson's disease: An Evidence-Based Review of Eastern influenced practice. *J Mov Disord* 2014; 7(2): 57–66.
 21. Nombela C, Grahn JA, Reae CL, Barker A, Owen AM, Rowe JB. How often does music and rhythm improve pa-

- tient's perception of motor symptoms in Parkinson's disease? *J Neurol* 2013; 260(5): 1404-1405.
22. Ivanovic N, Barun I, Jovanovic N. Art terapija- teorijske postavke, razvoj i klinička primjena. *Soc Psihijat* 2014; 42:190-198.
23. Herzog J, Weiss PH, Assmus A, Wefer B, et al. Subthalamic stimulation modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129:3366-75.
24. Николиќ-Димитрова Е. Основи на физикална терапија (второ издание). Скопје: Ласерџет. 2011. стр.167-176.

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

КВАНТИТАТИВНО ОДРЕДУВАЊЕ НА КАЛПРОТЕКТИН ВО АСЦИТ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО СПОНТАН БАКТЕРИСКИ ПЕРИТОНИТИС

Фана Личоска-Јосифовиќ¹, Мери Трајковска¹, Калина Гривчева-Старделова¹, Викторија Чалоска-Ивановска¹, Розалинда Попова-Јовановска¹, Лидија Петковска², Емилија Петровска³, Сефедин Биљали³

¹ Универзитетската клиника за гастроентерохепатологија, Скопје, Република Северна Македонија

² Универзитетската клиника за токсикологија, Скопје, Република Северна Македонија

³ Институтот за клиничка биохемија, Скопје, Република Северна Македонија

Цитирање: Личоска-Јосифовиќ Ф, Трајковска М, Гривчева-Старделова К, Чалоска-Ивановска В, Попова-Јовановска Р, Петковска Л, Петровска Е, Биљали С. Квантитативно одредување на калпротектин во асцит кај пациенти со спонтан бактериски перитонитис. Арх Ј Здравје 2020;12(1):23-32

Клучни зборови: калпротектин, спонтан бактериски перитонитис, црnodробна цирроза

***Кореспонденција:** Фана Личоска-Јосифовиќ, Универзитетската клиника за гастроентерохепатологија, Скопје; Република Северна Македонија
e-mail: fanili71@yahoo.com

Примено: 9-ное-2019; **Ревидирано:** 28-дек-2019; **Прифатено:** 30-дек-2019; **Објавено:** 15-јан-2020

Печатарски права: © 2020 Фана Личоска-Јосифовиќ. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на некалоризирана 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.

Извадок

Спонтаниот бактериски перитонитис (СБП) кај пациентите со црnodробна цирроза е новонастаната, спонтанна бактерииска инфекција на стерилна асцитна течност, во отсуство на интраабдоминални извори на инфекција или малигнитет. Најсензитивен показател за поставување на дијагноза е бројот на полиморфнонуклеарни клетки (ПМНК) >250 во 1 мл асцитна течност (рочно микроскопско или автоматизирано пребројување) и/или кога во микробиолошката култура биде изолиран еден бактериски вид. Цел на трудот е да се одреди концентрацијата на калпротектин во асцит кај пациентите со СБП и не-СБП, да се споредат просечните вредности на Turcotte-Pugh II и MELD скорот кај пациентите со СБП и не-СБП и просечните вредности на С-реактивниот протеин во серум и во асцит во испитуваните групи. Материјали и методи. Во оваа проспективно-аналитичко-опсервациона пилот студија беа вклучени 30 пациенти со црnodробна цирроза и асцит, поделени во две групи, СБП и не-СБП. Квантитативното мерење на калпротектин во асцит се вршеше со тестот Quantum Blue Calprotectin Ascites (LF-ASC25). Тестот е дизајниран за селективно мерење на антигенот на калпротектинот (MRP8/14) со директен сендвич имуносеј. Примероците од асцитот се разредуваа со Chase Buffer во однос 1:5 и по 12 минути инкубација на собна температура, интензитетот на сигналот на линијата за тестирање и контролната линија се мереа квантитативно со BÜHLMANN Quantum Blue®Reader. Собраните податоци се обработија со помош на статистичкиот програм SPSS 25 за Windows. Резултати. Во нашата студија просечната вредност на калпротектин кај пациентите со СБП изнесуваше 1.4 µg/mL. Најниската вредност на калпротектин во испитуваната група беше регистрирана кај еден пациент со вредност од 0.61 µg/mL, додека највисока вредност од 1.81 µg/mL кај четири пациенти. Резултатите покажаа повисоки вредности на калпротектин во асцит кај пациентите со алкохолна болест на црниот дроб во споредба со останатите етиологии. Рефракторен асцит се регистрира кај 60.0% од испитаниците, а само кај еден пациент (6.7%) се регистрира Klebsiella pneumoniae во микробиолошката анализа на асцитот. Според Child-Turcotte-Pugh II класификација сите пациенти од испитуваната група беа класа C, додека просечната вредност на MELD скорот изнесуваше 29.8±6.14. Разликата помеѓу просечните вредности на С-реактивниот протеин во серум и во асцит кај пациентите со СБП беше статистички сигнификантна во споредба со не-СБП. Заклучок. Квантитативното одредување на калпротектинот во асцит со тестот Quantum Blue Calprotectin Ascites (LF-ASC25) може да се користи како алтернатива на полиморфнонуклеарните клетки (ПМНК) во асцит. СБП се јавува кај пациенти со сериозна црnodробна дисфункција пресметана според Child-Turcotte-Pugh II скорот и MELD скорот. Вредноста на С-реактивниот протеин во серум и во асцит кај пациентите со СБП немаше високи вредности, но сепак беше утврдена сигнификантна разлика во споредба со пациентите со не-СБП.

CLINICAL SCIENCE

QUANTITATIVE DETERMINATION OF CALPROTECTIN IN ASCITES IN PATIENTS WITH SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS

Fana Lichoska-Josifovikj¹, Meri Trajkovska¹, Kalina Grivceva-Stardelova¹, Viktoria Caloska-Ivanovska¹, Rozalinda Popova-Jovanovska¹, Lidija Petkovska², Emilija Petrovska³, Sefedin Biljali³

¹ University Clinic of Gastroenterohepatology, Medical Faculty, Skopje, Republic of North Macedonia

² University Clinic of Toxicology, Medical Faculty, Skopje, Republic of North Macedonia

³ Institute of Clinical Biochemistry, Medical Faculty, Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Citation: Kochubovski M, Petrova A, Kostova A, Chibisheva E, Karadzovski Z. Health risk assessment of drinking water in correlation with water-related diseases. Arch Pub Health 2020; 12 (1): 23-32 (Macedonian)

Key words: drinking water, health risk assessment, safety, water related diseases

***Correspondence:** Mihail Kochubovski-Institute of Public Health in Republic of Republic of North Macedonia. E-mail: kocubov58@gmail.com

Received: 15-Jun-2019; **Revised:** 7-Sep-2019;

Accepted: 28-Dec-2019; **Published:** 15-Jan-2020

Copyright: © 2020. Mihail Kochubovski. 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 has declared that no competing interests

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in patients with liver cirrhosis is a newly developed, spontaneous bacterial infection of sterile ascites fluid, in the absence of intraabdominal sources of infection or malignancy. The most sensitive indicator of diagnosis is when the polymorphonuclear cell count (PMNC) is >250 in 1 ml ascites fluid (manual microscopic or automated counting) and/or when a bacterial strain is isolated in microbiological culture. The objectives of our pilot study were to determine the concentration of calprotectin in ascites in patients with SBP and non-SBP with BÜHLMANN Quantum Blue®Reader, whether there was a significant difference between the average values of Turcotte-Pugh II and MELD score and to determine average values for CRP serum and ascites in the studied groups. Materials and methods. This prospective analytical observational pilot study included 30 patients with liver cirrhosis and ascites, divided into two groups, SBP and non-SBP. The quantitative measurement of calprotectin in ascites was performed with the Quantum Blue Calprotectin Ascites (LF-ASC25) test. The test is designed to selectively measure calprotectin antigen (MRP8/14) with direct sandwich immunoassay. The ascites samples were diluted with Chase Buffer 1:5 and after 12 minutes incubation at room temperature, the test line signal intensity and the control line were quantitated with BÜHLMANN Quantum Blue®Reader. The collected data were processed using the SPSS 25 statistical software for Windows. Results. In our study the average value of calprotectin in patients with SBP was 1.4 µg/mL. The lowest value of calprotectin in the study group was recorded in one patient at 0.61 µg/mL, while the highest value was 1.81 µg/mL in four patients. The results showed higher values of calprotectin in ascites in patients with alcoholic liver disease compared to other etiologies. Refractive ascites was reported in 60.0% of the subjects and only one patient (6.7%) was reported with Klebsiella pneumoniae in the microbiological analysis of ascites. According to the Child-Turcotte-Pugh II classification, all patients in the study group were class C, while the mean MELD score was 29.8±6.14. The difference between the average values of CRP in serum and ascites in patients with SBP was statistically significant compared to non-SBP. Conclusion. The quantitative determination of calprotectin in ascites by the Quantum Blue Calprotectin Ascites (LF-ASC25) assay can be used as an alternative to the determination of PMNC in ascites. SBP occurs in patients with severe hepatic dysfunction calculated according to the Child-Pugh II score and the MELD score. Serum and ascites C-reactive protein values were not significantly elevated in patients with SBP, but were significantly different from non-SBP patients.

Вовед

Спонтаниот бактериски перитонитис (СБП) кај пациентите со црнодробна цироза е новонастаната, спонтанна бактериска инфекција на стерилна асцитна течност, во отсуство на интраабдоминални извори на инфекција или малигнитет.^{1,2,3}

Прв пат е опишан во 1964 година од страна на Conn, со висока стапка на mortalitet од 90%⁴. Денес со навремено поставување на дијагнозата и соодветен антибиотски третман, mortalitetот е сведен на 20-30%. Годишната стапка на рецидиви на СБП е 70%, а едногодишното преживување по првата епизода се движи од 30% до 40%^{4,5,6}.

Главен фактор во патогенезата на СБП е бактериската транслокација (БТ) на цревните бактерии или нивните производи од луменот на цревата во мезентеричните лимфни јазли, лимфната циркулација, системската циркулација и/или екстраинтестиналните органи во перитонеалната шуплина⁷⁻¹⁴.

Најсензитивен показател за поставување на дијагнозата е бројот на полиморфонуклерани клетки (ПМНК) ≥ 250 во 1 мл асцитна течност (рачно микроскопско или автоматизирано пребројување) и/или кога во микробиолошката култура ќе биде изолиран еден бактериски вид^{15,16,17}.

Иако одредувањето на бројот на ПМНК клетки во асцитот останува златен стандард за поставувањето на дијагноза на СБП, последниве години истражувањата се насочени кон пронаоѓање нови дијагностички и прогностички маркери. Како потенцијални маркери присутни во асцитната течност се издвојуваат: проинфламаторните цитокини (тумор некротизирачки фактор -TNF и интерлеукинот 6 IL-6), лактоферинот, прокалцитонинот, калпротектинот, С-реактивниот протеин (CRP) и прокоагулантните фактори (ткивен тромбoplastин, ендотоксин и колаген). Дел од нив се комерцијално недостапни, дел со ниска осетливост, или висок ризик од лажно негативни резултати, особено кај пациентите со низок број на неутрофили. Досега не е докажана вредноста на ниту еден маркер сам за себе како оптимален за дијагноза на СБП,

што укажува на потребата од дополнителни студии. Исто така треба да се напомене дека класичните техники на микробиолошката култура се негативни во 65% од примероците на асцитна течност со присутни неутрофили^{18,19,20}.

Вредноста на калпротектинот во асцит како дијагностички и прогностички фактор за СБП кај пациентите со црнодробна цироза е објавена во неколку трудови²¹⁻³⁸.

Калпротектинот е хетеротримерен протеин со молекуларна тежина од 36 kDa, составен од два тешки и еден лесен синцир, нековалентно поврзани со калциум и цинк. Изолиран е речиси од секоја телесна течност во човечкото тело (плазма, плунка, урина, цереброспинална течност, асцит и фецес), ткива и клетки. За време на воспалителниот процес, калпротектинот директно се ослободува од леукоцитите. Во неутрофилите, се наоѓа во екстрализозомалниот цитозол во концентрација од 5-15 mg/ml, и претставува 60% од сите цитосолубилни протеини што се наоѓаат во клеточната цитоплазма на неутрофилните гранулоцити³⁹⁻⁴⁴.

Целта на трудот беше да се одреди концентрацијата на калпротектин во асцит кај пациентите со СБП и не-СБП, и да се споредат просечните вредности на Turcotte-Pugh II и MELD скорот кај пациентите со СБП и не-СБП и просечните вредности на С-реактивниот протеин во серум и во асцит во испитуваните групи.

Материјал и методи

Во оваа проспективно, аналитичко-опсервациска пилот студија која се спроведе на Универзитетската клиника за гастроентерохепатологија во Скопје беа вклучени 30 пациенти со црнодробна цироза и асцит, поделени во две групи. Поделбата на групите беше направена во зависност од бројот на полиморфонуклеарни клетки (ПМНК) во асцитот. Во првата група беа вклучени 15 пациенти со број на ПМНК ≥ 250 во 1 мл асцитна течност (СБП), а во втората група 15 пациенти со број на ПМНК < 250 во 1 мл асцитна течност (не-СБП).

Пациентите кои беа вклучени во студијата беа на возраст >18–70 години. Критериуми за невклучување во студијата беа: акутна црнодробна инсуфициенција, хируршка интервенција на стомакот во последните 3 месеци, инфективен плеврален излив, карциноматоза на перитонеум, хеморагичен асцит, хепатоцелуларен карцином и пациенти кои примале антибиотик најмалку 2 недели пред вклучувањето во студијата.

По претходно запознавање со структурата, содржината и целта на студијата, на пациентите им беше кажано дека за да учествуваат во неа треба да ја потпишат понудената информирана согласност. Протоколот на студијата беше во согласност со етичките принципи на Декларацијата од Хелсинки, и таа беше приложена, разгледана и одобрена од Етичката комисија на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје.

Парацентезата се изведе под асептични услови кај пациент во лежечка позиција и пункција во лев или десен долен квадрант на стомакот, со ултразвучна визуелизација (ниеден пациент немаше компликации поврзани со дијагностичката парацентеза). Сите примероци за дијагностичко тестирање веднаш беа испратени во Централната клиничка лабораторија. Од вкупно 20 мл асцит, 5 мл се користеа за автоматско броење на ПМНК, 5 мл за микробиолошка култура (bottle method), 5 мл за квантитативно одредување на калпротектин и 5 мл за биохемиска анализа на асцитот (С-реактивен протеин, вкупни протеини, албумини, глобулини). Истовремено за потребите од биохемиските анализи на крв се правеше венепункција на 10 млкрв.

Квантитативното мерење на калпротектин во асцит како маркер за покачено ниво на ПМНК во асцит се вршеше со тестот Quantum Blue Calprotectin Ascites (LF-ASC25), со помош на Quantum Blue Reader (читач).

Принцип на тестот: Тестот е дизајниран за селективно мерење на антигенот на калпротектин (MRP8/14) со директен сендвич имуноесеј. Мембраната за тестирање е обложена со првото моно-

клонално антитело (mAb), кое е специфично за фаќање на калпротектинот. Второто моноклонално антитело го конјугира калпротектинот со колоидно злато и потоа го пушта во системот на реакција по додавањето на разредениот примерок од асцитот. Анти/калпротектинот-калпротектинот конјугиран со злато се врзува за анти-калпротектин антителата со која е обложена мембраната (тест линија; тест лента), а преостанатиот слободен анти-калпротектин конјугиран со злато се врзува за goat anti-mouse антитела со која е обложена мембраната за испитување (контролна линија; контролна лента). Примероците од асцитот се разредуваат со Chase Buffer во однос 1:5 и по 12 минути инкубација на собна температура, интензитетот на сигналот на линијата за тестирање и контролната линија се мереа квантитативно со BÜHLMANN Quantum Blue®Reader.

Процедура на тестот: Собраните примероци на асцитот се чуваат во стерилни епрувети во фрижидер на температура 20°C безкакви било хемиски или биолошки адитиви. Постојат 2 методи за читање на тестот: со внатрешен тајмер и без внатрешен тајмер. Ние ја користевме првата метода во која скенирањето започнуваше автоматски по 12 минути (720 секунди). Опсегот на концентрациите на калпротектинот во асцитот се движеа од 0,18 до 1,80 µg/mL.

MELD скор (Model for End-Stage Liver Disease) се пресметуваше според формулата: $MELD = [(0,957 \times \ln \text{Creatinin}) + (0,378 \times \ln \text{Bilirubin}) + (1,12 \times \ln \text{INR}) + (0,643) \times 10]$.⁴⁵ Се користи за да се предвиди тримесечниот ризик од смрт кај пациентите со цироза и компликации, како што се варикозно крвавење, спонтан бактериски перитонитис, акутна хепатална инсуфициенција и алкохолен хепатитис. Ние ја користевме ревизијата на Child-Turcotte-Pugh скор според Angermayr и сор.⁴⁶ која вклучи шест параметри: албумин и билирубин во крв, количина на асцит, степен на енцефалопатија, протромбинско време и креатинин во серум. Го предвидува едногодишното преживување пресметано во проценти: 100% преживување (класа А), 80% (класа В) и 45%(класа С).

Собраните податоци се обработија со помош на статистичкиот програм SPSS 23 for Windows. Базите на податоци се формираа со примена на специфични компјутерски програми наменети за таа намена. Нивната обработка се изврши со помош на стандардни дескриптивни и аналитички биваријантни и мултиваријантни методи. Атрибутивните статистички серии се анализираа со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки и со одредување на статистичката значајност меѓу откриените разлики. Нумеричките серии се анализираа со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците. Статистичка сигнификантност меѓу нумеричките параметри во двете групи се анализираше со Mann-Whitney U тест. Вредноста на P помала од 0,05 покажа статистички значителна разлика.

Резултати

Во нашата студија беа вклучени 30 пациенти со црнодробна цироза и асцит. Просечната возраст во ИГ беше 60,6 години со SD $\pm 12,3$, а во КГ 59,9 со SD $\pm 12,6$. Разликата која се регистрираше помеѓу просечните возрасти според Mann-Whitney U тестот беше статистички несигнификантна за $p < 0,5$ и според возраста на пациентите се работеше за хомогени групи.

Од вкупно 15 пациенти во ИГ, 9 (60,0%) беа од машки пол, а 6 (40%) од женски, додека во ОКГ 10 (66,7%) пациенти беа од машки пол, а 5 (33,3%) од женски; процентуалната разлика однос на полот и во двете групи беше статистички несигнификантна (Difference test, $p = ,7034$) (табела. 1).

Табела 1. Приказ на процентуална застапеност на испитаниците според пол, етиологија, степен на црнодробната дисфункција пресметана според Child-Turcotte-Pugh II скор и процентуална застапеност на рефракторниот асцит.

	Испитувана група		Контролна група		p
пол	број	%	број	%	
мажи	9	60,0	10	66,7	>0,05
жени	6	40,0	5	33,3	
етиологија					
алкохол	8	53,3	6	40,0	$p < 0,05$
криптогена	3	20,0	3	20,0	
ХБВ+	2	13,3	3	20,0	
имуногена	2	13,3	2	13,3	
НСV+	0	0	1	6,7	
Child-Turcotte-Pugh II					
C	15	100	10	66,7	$p = 0,0144$
B			5	33,3	
Рефракторен асцит					
не	6	40,0	14	93,3	
да	9	60,0	1	6,7	$p = 0,0020$

Во однос на етиологијата на црнодробната цироза и во двете групи доминираше алкохолот (Difference test, $p < 0,05$) (табела бр. 1).

Според Child-Turcotte-Pugh II класификација сите пациенти од испитуваната група беа класа C, додека во контролната група 66,7% од пациентите беа класа C, а 33,3% класа B (Difference test, $p = 0,0144$) (таб. 1). Просечната вредност на MELD скорот во испитуваната група изнесуваше $29,8 \pm 6,14$, а во контролната

група $23,9 \pm 6,24$ (табела бр. 2, граф.2). Според Mann-Whitney U тест разликата помеѓу просечните вредности беше статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,02926$) (табела бр. 3).

Рефракторен асцит беше регистриран кај 60,0% во ИГ, а кај 6,7% во КГ (Difference test, $p = 0,0020$) (таб.1).

Само еден пациент (6,7%) од испитуваната група имаше позитивна микробиолошка култура на асцитот (*Klebsiella pneumoniae*).

Табела 2. Приказ на просечна вредност на испитуваните варијабли

Контролна група	N	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
MELD	15	23,9	10,0	33,0	6,24347
калпротектин	15	0,28	0,18	0,5	0,110095
CRP асцит	15	0,6	0	3,0	0,985611
CRP серум	15	2,5	0	14,0	3,961722
Испитувана група	N	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
MELD	15	29,8	16,0	40,0	6,143522
калпротектин	15	1,4	0,87	1,81	0,3882
CRP асцит	15	3,3	1,0	20,0	5,04582
CRP серум	15	11,4	0,82	57,9	14,04044

Табела 2. Приказ на разликата помеѓу просечните вредности на MELD скорот и C-ре активниот протеин во серум во испитуваните групи според Mann-Whitney U Тест

	Rank Sum – ИГ	Rank Sum - КГ	U	Z	p-value
MELD	289,5	175,5	59,5	2,1776	0,02926
Калпротектин ИГ	345	120	12	464,554	<,00001
CRP во асцит	305,0	160,0	40,0	2,98642	0,002823
CRP во серум	309,0	156,0	36,0	3,15233	0,001620

Просечната вредност на калпротектин во КГ изнесуваше $0,28 \pm 0,11$, а во ИГ $1,4 \pm 0,38$ (таб.2). Според Mann-Whitney U тест разликата помеѓу просечните вредности беше статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p < 0,00001$) (таб.3, граф.1).



Графикон 1.

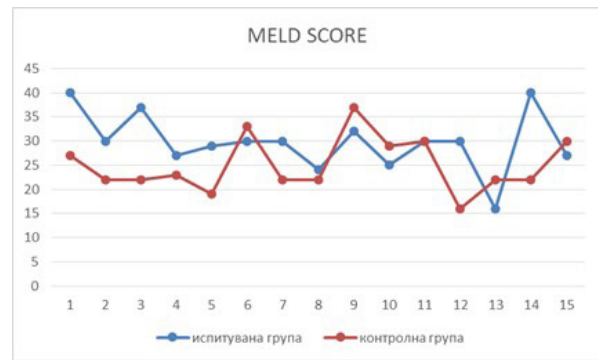
Просечната вредност на С-реактивен протеин во асцит во ИГ изнесуваше $3,3 \pm 5,0$ во распон од 1 до 20, а во КГ $0,6 \pm 1,0$ во распон од 0 до 3 (таб. 2). Според Mann-Whitney U тест разликата помеѓу просечните вредности беше статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0028$) (таб. 3).

Просечната вредност на С-реактивниот протеин во серум во ИГ изнесуваше $11,4 \pm 14,0$ во распон од 0,82 до 57,9, а во КГ $25 \pm 4,0$ во распон од 0 до 14 (таб. 2). Според Mann-Whitney U тест разликата помеѓу просечните вредности беше статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0016$) (таб. 3).

Дискусија

Спонтаниот бактериски перитонитис кај пациентите со црнодробна цироза и асцит е една од најчестите и најтешки инфективни компликации.

Брзата дијагноза и рано започнување со антибиотски третман се клучни стратегии за подобрување на прогнозата кај овие пациенти¹⁻⁴. Според клиничките препораки за третман на пациенти со црнодробна цироза и асцит, сите пациенти при прием во болница треба да се подложат на дијагностичка парацентеза и биохемиско/микробиолошко испитувања на асцитот со цел за да се исклучи/потврди СБП. Дијагностичка парацентеза треба да се изведе и кај пациенти со гастроинтестинално крвавење, шок, треска или други знаци на системско воспаление, како и кај пациенти со влошена функција на црниот дроб и бубрезите (хепаторенален синдром), како и кај хепатална енцефалопатија^{15,16,17}.



Графикон 2.

Целта на нашата пилот студија беше квантитативно мерење на калпротектинот во асцит кај пациентите со СБП и не-СБП со BÜHLMANN Quantum Blue® Reader. Истовремено кај испитуваните групи се направи статистичка обработка на податоците со цел да се види дали има сигнификантна разлика помеѓу просечните вредности на Turcotte-Pugh II и MELD скороти просечните вредности на С-реактивниот протеин во серум и асцит во испитуваните групи.

Во нашата студија просечната вредност на калпротектинот кај пациенти со СБП изнесуваше $1,4 \mu\text{g/mL}$. Најниската вредност на калпротектин беше регистрирана кај еден пациент ($0,69 \mu\text{g/mL}$), додека највисоката вредност ($1,81 \mu\text{g/mL}$) кај четири пациенти. Резултатите покажаа повисоки вредности на калпротектин во асцит кај пациентите со алкохолна болест на црниот дроб во споредба со останатите етиологии. Рефракторен асцит беше регистриран кај 60,0% од испитаниците, а само кај еден пациент (6,7%) беше регистрирана *Klebsiella pneumoniae* во микробиолошката анализа на асцитот.

Објавените студии кои го обработуваат овој проблем презентираат слични просечни вредности на калпротектин во асцитот како и во нашата студија.

Студија на Delphine Weil и соп.³⁷ вклучила 236 пациенти со црнодробна цироза и асцит. Авторот реферира просечна вредност на калпротектин во асцит $1,51 \mu\text{g/mL}$ кај пациентите со СБП. Студијата на Samuel Raimundo Fernandes³⁰ покажала дека просечната вредност на калпротектинот во асцит од $1,57 \text{ mg/ml}$ имала висока чувствителност (87,8%),

специфичност (97,9%), позитивна (97,3%) и негативна (90,2%) предиктивна вредност за дијагностицирање на СБП. Една понова студија, од 2018 година, објави значително повисоки вредности на калпротектин во асцит кај пациентите со СБП во споредба со не-СБП и истовремено покажа дека повисоки вредности на калпротектин се регистрираат кај пациентите со сериозни оштетувања на црниот дроб²⁵.

Од друга страна, пак, во студијата на Bugri E и sor.³⁸ прикажана е пониска просечна вредност на калпротектин во асцит (0,51 µg/mL) во споредба со просечната вредност на калпротектин во нашата студија. Меѓутоа, треба да се напомене дека оваа студија беше составена од нехомогени групи (11 пациенти со малиген асцит и 4 пациенти со СБП) и неможе да се донесе заклучок дека објавената просечна вредноста е реална за дијагноза на СБП. Слични резултати се објавени и студијата на Abdel-Razik A и sor.²² со пониска просечна вредност на калпротектин во асцит од 0,445 µg/ml.

Концентрацијата на калпротектинот во асцитот зависи и од етиологијата на црнодробната цироза. Имено, две студии покажаа дека пациентите со алкохолна болест на црниот дроб имаат повисоки вредности на калпротектин во асцит во споредба со пациентите со вирусна етиологија^{26,32}.

Во нашата студија, според Child-Turcotte-Pugh II класификација сите пациенти од испитуваната група беа класа C, додека просечната вредност на MELD скорот изнесуваше 29,8±6,14. Одредувањето на бројот на леукоцити во асцит е важен за дијагноза на СБП, но не дава прогностички информации за болеста.

Номан С и сор.^{26,32} во 1995 и 2003 година покажале дека пациентите со декомпензирана црнодробна цироза, кои имаат повисоки концентрации на калпротектин во асцитот, се со зголемен ризик за смртност.

Во студијата на Gundling F и сор.³⁵ била испитувана концентрацијата на фекалниот калпротектин кај 62 пациенти со црнодробна цироза, и покажала дека

таа била многу повисока во споредба со онаа кај контролната група здрави испитаници, и зависела од сериозноста на црнодробното оштетување и степенот на хепатална енцефалопатија. Од друга страна, пак, во студијата на Montalto M и сор.³³ не била покажана сигнификантна разлика во концентрациите на фекалниот калпротектин помеѓу пациенти со хронично консумирање алкохол и здравите контролни пациенти.

Студијата на Alemprijević T и сор.³⁶ се фокусираше на хепаталната енцефалопатија (ХЕ) и потврдила дека висината на калпротектинот позитивно корелира со степенот на ХЕ според West-Havenov-ите критериуми на групирања.

Студијата на Lutz P и сор.²⁹ ја потврдила позитивната корелација помеѓу висината на калпротектинот во асцит со тежината на болеста пресметани според Child-Pugh скорот. Авторот укажува дека односот на вредноста на калпротектинот во асцитот со вкупниот протеин може да биде ветувачки нов не само дијагностички туку и прогностички маркер кај пациенти со цироза на црниот дроб и СБП.

Во нашата студија разликата помеѓу просечните вредности на С-реактивниот протеин во серум и во асцит кај пациентите со СБП беше статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,001620$) во споредба со не-СБП.

Студијата на Vota DP и сор.²³ го испитувала значењето на висината на С-реактивниот протеин како маркер на воспаление во серум кај 79 пациенти со хепатална цироза од вкупно 864 испитаници. Резултатите покажале дека имало незначајна статистичка разлика во концентрациите на овој маркер кај пациентите со црнодробна цироза во споредба со тежината на болеста пресметана според Child-Pugh скорот. Студијата на Delphine Weil и сор.³⁷ покажала дека постои позитивна корелација на вредноста на калпротектин во асцит со бројот на леукоцити и С-реактивниот протеин во серум, но не и со Child-Pugh и MELD скорот.

Имено, овој протеин во акутната фаза на инфламација останува покачен дури и во контекст на напредната инсуфициенција на црниот дроб, а неговата вредност го рефлектира степенот на системска инфламација, без оглед на нејзината причина. Капацитетот на С-реактивниот протеин за дијагностицирање на СБП е помалку релевантен од мерењето на калпротектин во асцит.

Заклучок

Концентрацијата на калпротектин во асцитната течност кај пациентите со СБП беше сигнификантно повисока во споредба со онаа кај контролната група. Квантитативното одредување на калпротектин во асцит со тестот Quantum Blue Calprotectin Ascites (LF-ASC25) може да се користи како алтернатива на одредувањето ПМНК во асцит. СБП се јавува кај пациентите со сериозна хепатална дисфункција пресметана според Child-Pugh II и MELD скорот. С-реактивниот протеин во серум и во асцит кај пациентите со СБП не покажа високи вредности, но сепак имаше сигнификантна разлика во споредба со пациентите со не-СБП.

Референци:

- Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
- Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and wider. *Gut* 2012;61:297-310.
- Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis-bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1116-1131.
- Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome. *Ann Intern Med* 1964;60:568-80.
- Oliveira AM, Branco JC, Barosa R, Rodrigues JA, Ramos L, Martins A, Karvellas CJ, Cardoso FS. Clinical and microbiological characteristics associated with mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a multicenter cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1216-1222.
- Oladimeji AA, Temi AP, Adekunle AE, Taiwo RH, Ayokunle DS. Prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis with ascites. *Pan Afr Med J* 2013;15:128.
- Bal CK, Daman R, Bhatia V. Predictors of fifty days in-hospital mortality in decompensated cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol* 2016;8:566-572.
- Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-148.
- Wiest R, Rath HC. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 397-425.
- Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monesillo A, Albillos A, Jiménez W, Arroyo V. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38(5):1210-8.
- Berg RD. Mechanisms promoting bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol* 1999; 473: 11-30.
- Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 27-31
- Moore K. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP). In Warrel DA et al. *Oxford Textbook of Medicine*, 4th Edition, Oxford University Press 2003, Vol 2, sections 11-17, 739-741
- Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL. *J*

- Hepatol 2014;60(6):1310–1324.
15. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and wider. *Gut* 2012;61: 297–310.
 16. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World J Hepatol* 2010; 53: 397–417.
 17. Runyon BA, AASLD. American association for the study of liver diseases practice guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651–3.
 18. Shizuma T. Diagnostic Laboratory Markers for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Ann Clin Lab Res.* 2016, 4: 4.
 19. Di Martino V, Weil D, Cervoni JP, Thévenot T. New prognostic markers in liver cirrhosis. *World J Hepatol* 2015; 7: 1244–50.
 20. Koutsounas I, Kaltsa G, Siakavelas SI, Bamias G. Markers of bacterial translocation in end-stage liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7(20): 2264–2273
 21. Burri E, Schulte F, Muser J, Meier R, Beglinger C. Measurement of calprotectin in ascitic fluid to identify elevated polymorphonuclear cell count. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2028–36.
 22. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhammady D, Elhelaly R, Elzehery R, Elbaz S, Eissa M, El-Wakeel N, Eldars W. Ascitic Fluid Calprotectin and Serum Procalcitonin as Accurate Diagnostic Markers for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gut Liver* 2016;10:624–631.
 23. Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent JL. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 2005; 146: 347–351
 24. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF, Dale I. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol* 1997; 50:113–123
 25. Heikla A, El-Nokeetya M, Roshdya E, Moheyb A. Ascitic calprotectin as a diagnostic marker for spontaneous bacterial peritonitis in hepatitis C virus cirrhotic Egyptian patients. *The Egyptian J Int Med* 2018; 30(1):1–7
 26. Homann C, Garred P, Graudal N, Haselqvist P, Christiansen M, Fagerhol MK, Thomsen AC. Plasma calprotectin: a new prognostic marker of survival in alcohol-induced cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 979–985
 27. Nacken W, Roth J, Sorg C, Kerkhoff C. S100A9/S100A8: Myeloid representatives of the S100 protein family as prominent players in innate immunity. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 569–580
 28. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:50–4.
 29. Lutz P, Pfarr K, Nischalke HD, Krämer B, Goeser F, Glässner A, et al. The ratio of calprotectin to total protein as a diagnostic and prognostic marker for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. *Clin Chem and Lab Med (CCLM)* 2015; 53(12): 2031–2039
 30. Fernandes SR, Santos P, Fatela N, Baldaia C, Marinho RT, Proença H, Ramalho F. Ascitic Calprotectin is a Novel and Accurate Marker for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *J Clin Lab Anal* 2016; 30:1139–1145
 31. Heikl AA, El-Nokeety MM, Roshdy E, Mohey A. Ascitic calprotectin as a diagnostic marker for spontaneous bacterial peritonitis in hepatitis C virus cirrhotic Egyptian patients. *Egypt J Intern Med* 2018;30:1–7
 32. Homann C, Christensen E, Schlichting P, Philipsen EK, Graudal NA, Garred P. Ascites fluid and plasma calprotectin concentrations in liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 415–420
 33. Montalto M, Gallo A, Ferrulli A, Visca D, Campobasso E, Cardone S, et al. Fecal calprotectin concentrations in alcoholic patients: a longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 76–80

34. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF, Dale I. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol* 1997; 50(3):113-23.
35. Gundling F, Schmidtler F, Hapfelmeier A, Schulte B, Schmidt T, Pehl C, et al. Fecal calprotectin is a useful screening parameter for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 1406-1415
36. Alempijević T, Štulić M, Popovic D, Culafić D, Dragasević S, Milosavljević T. The role of fecal calprotectin in assessment of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg* 2014; 77: 302-305
37. Weil D, Heurgue-Berlot A, Monnet E, Chassagne S, Cervoni J.P, Feron T, et al. Accuracy of calprotectin using the Quantum Blue Reader for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology Research* 2018 doi: 10.1111/hepr.13239
38. Burri E, Felix Schulte, Muser J, Meier R, Beglinger Ch. Measurement of calprotectin in ascitic fluid to identify elevated polymorphonuclear cell count. *World J Gastroenterol* 2013; 19(13):2028-2036
39. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol* 1997;50(3):113-123.
40. Korndorfer IP, Brueckner F, Skerra A. The crystal structure of the human (S100A8/S100A9)₂ heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting alpha-helices can determine specific association of two EF-hand proteins. *J Mol Biol* 2007;370(5):887-898.
41. Fagerhol MK. Nomenclature for proteins: is calprotectin a proper name for the elusive myelomonocytic protein? *Clin Mol Pathol* 1996;49(2):M74-M79.
42. Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK, Scott H. Distribution of a new myelomonocytic antigen (LI) in human peripheral blood leukocytes. *Am J Clin Pathol* 1985;84:24-34.
43. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol* 1997;50(3):113-123.
44. Andersson KB, Sletten K, Berntzen HB, Dale I, Brandtzaeg P, Jellum E, Fagerhol MK. The leucocyte L1 protein: identity with the cystic fibrosis antigen and the calcium-binding MRP-8 and MRP-14 macrophage components. *Scand J Immunol* 1988; 28(2): 241-5.
45. Jung GE, Encke J, Schmidt J, Rahmel A. Model for end-stage liver disease. *Der Chirurg* 2008;79 (2): 157-63.
46. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003;52(6):879-8

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

ТУМЕСЦЕНТНАТА ТЕХНИКА КАКО РЕГИОНАЛНА АНЕСТЕЗИЈА

Маре Стевковска¹, Виолета Никодиновска-Василевска¹¹ *ЈЗУ Универзитетска клиника по хируршки болести „Св. Наум Охридски“ Скопје, Република Северна Македонија***Цитирање:** Стевковска М, Никодиновска-Василевска В. Тумесцентната техника како регионална анестезија. *Арх ј здравје* 2020;12(1):33-39**Клучни зборови:** тумесцент, лидокаин, анестезија***Кореспонденција:** Маре Стевковска-ЈЗУ Универзитетска клиника по хируршки болести „Св. Наум Охридски“ Скопје, E-mail: mare_st@yahoo.com**Примено:** 13-окт-2019; **Ревидирано:** 30-дек-2019; **Прифатено:** 2-јан-2020; **Објавено:** 15-јан-2020**Печатарски права:** © 2020 Маре Стевковска - 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.**Извадок**

Тумесцентната техника е техника на инфилтрација во супкутаното ткиво на голем волумен пуферизиран физиолошки раствор во кој е потопена мала концентрација лидокаин заедно со адреналин. Овој раствор лесно и безболно се инфилтрира и доведува до анестезија на поткожното ткиво од одредени телесни регии како абдоментот, натколното, обезбедува помало крвавење за време на интервенциите изведувани на кожата и поткожното ткиво. Тумесцентната локална анестезија (ТЛА) е многу лесна и сигурна процедура, која широко се употребува во многу хируршки гранки. Целта на трудот беше да се направи проценка на вредноста на тумесцентната локална анестезија кај липосукција. Материјал и методи: Беа евалуирани 16 пациентки со средна возраст од 32 години (24-46), кај кои беше извршена липосукција на една до три регии, односно на вкупно 27 регии. Во тек на интервенцијата се употреби тумесцентната техника; инфилтрација на раствор од 0,075% лидокаин со 1:1.000.000 адреналин и 25 мл 8,4% бикарбонати во 1000 мл физиолошки раствор, средно инфилтриран раствор од 2506 мл (1600-5000), средна доза на лидокаин 25,9 мг/кг (18,9-50,6 мг/кг), вкупно средно инфилтриран лидокаин од 2010 мг (1360-4000 мг). Резултати: ТЛА беше успешно реализирана; 68,8% (11) од пациентките беа среќни и задоволни, 12,5% (2) од пациентките имаа главоболка и вртоглавица, кај 12,5% (2) од пациентките беше соопрена интервенцијата поради силни болки, кај едната на една регија, кај другата на втората регија и кај 6,3% (1) од пациентките имаше лесни знаци за интоксикација со лидокаин. Немаше компликации кои бараа третман или хоспитализација, а немаше и смртен исход. Заклучок: Самостојно употребена тумесцентна локална анестезија во доза од 18-50 мг/кг лидокаин кај правилно избрани пациенти е сигурна техника за регионална анестезија за процедури на поткожното масно ткиво.

CLINICAL SCIENCE

TUMESCENT TECHNIQUE AS REGIONAL ANESTHESIA

Маре Stevkovska¹, Violeta Nikodinovska Vasilevska¹¹ *University Hospital for Surgical Diseases "St. Naum Ohridski" Skopje, Republic of North Macedonia***Abstract****Citation:** Stevkovska M, Nikodinovska Vasilevska V. Tumescient technique as regional anesthesia. *Arch Pub Health* 2020; 12 (1): 33-39 (English)**Key words:** tumescient, lidocaine, anesthesia***Correspondence:** Mare Stevkovska, University Hospital for Surgical Diseases "St. Naum Ohridski" Skopje. E-mail: mare_st@yahoo.com**Received:** 13-Oct-2019; **Revised:** 30-Dec-2019; **Accepted:** 2-Jan-2020; **Published:** 15-Jan-2020**Copyright:** © 2020. Mare Stevkovska. 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

Tumescient technique is a technique of infiltration a large volume of buffered low concentration of lidocaine and adrenaline in the subcutaneous tissue. This solution that is easily and painlessly infiltrated, anesthetizes a large area of subcutaneous tissue in particular body areas like: abdomen, thigh or arms; it provides less bleeding during procedures performed on the skin and subcutaneous tissue. The tumescient local anesthesia (TLA) is a very simple and save procedure, widely used in many surgical branches. The aim of the paper was to assess the value of the tumescient local anesthesia during liposuction. Material and methods: Sixteen patients with a mean age of 32 years (24-46) underwent liposuction of one to three body areas, using tumescient technique, wide-awake. Total of 27 procedures were performed, with infiltration of solution of 0.075% lidocaine with 1:1,000,000 adrenaline and 25 ml of 8.4% sodium bicarbonate in 1000 ml normosaline, mean infiltrated solution of 2506 ml (1600-5000), mean dosage of lidocaine 25.9 mg/kg (18.88-50.6 mg/kg), total amount of lidocaine 2010 mg (1360-4000 mg). Results: TLA was successfully realized; 68.8% (11) of patients were happy and satisfied, 12.5% (2) of patients had headache and dizziness, in 12.5% (2) of patients the procedure was stopped because of a severe pain, one in the first region and one in the second region, and in 6.3% (1) of patients mild signs of lidocaine toxicity were observed. There were no complications that needed treatment or hospitalization; also, there were no lethal cases. Conclusion: Sole tumescient local anesthesia at a dosage 18-50 mg/kg lidocaine in prudent chosen patients seems to be safe regional anesthesia technique for the procedure of subcutaneous fat tissue.

Introduction

Tumescent local anesthesia (TLA) is a technique of infiltration of a large volume of tumescent solution in the subcutaneous area, swells and firms (tumescence) that area, produces anesthesia of large areas of skin and subcutaneous tissue, also named as regional anesthesia, while the patient is awake and can cooperate with the surgeon (changing the position) during the procedure, which is an important point for the esthetic procedures¹.

Tumescent solution is an isotonic solution with lidocaine (0.05% or 0.1%), epinephrine (1:1,000,000) and sodium bicarbonate 8.4%².

TLA has been widely used and studied not only in plastic surgery, but also in general surgery, gynecology, vascular surgery, orthopedics³.

Current technique was popularized and reintroduced in 1987 by Dr. Jeffrey A. Klein⁴, a dermatologist from USA; in fact, it is a variation of the much older technique known almost 110 years ago as “massive infiltration” or “hard infiltration.” This technique used as regional anesthesia has less blood loss during operation and less painful infiltration of high acid solution of diluted lidocaine in combination with adrenalin⁵. This technique has been shown to be safe at high dose of lidocaine and regarding lidocaine adsorption and toxicity^{6,7}.

The aim of the paper was to assess the value of tumescent anesthesia in patients who underwent liposuction.

Material and methods

Sixteen women underwent liposuction with tumescent local anesthesia (TLA) between September 2018 and Mart 2019. The mean age of the patients was 32 years (range 24-46). All patients underwent routine preoperative assessment, investigation for CBC (complete blood count) and bleeding profile-INR, aPTT (activated partial thromboplastin time), platelets, BMI, menstrual cycle and breast ultrasound if needed. The examination also included use of all medications, vitamins, herbs, anticoagulants and contraceptive drugs as they may affect blood clotting. The usage

of most of these drugs was to be discontinued at least 2 weeks prior to surgery, so that they could not influence the bleeding time.

Preoperative marking session: After consulting with the patient and having a clear idea of what she wanted to accomplish, areas were marked in a standing position, the areas wanted to be reduced were marked in a circular fashion (circle within a circle), where the inner circle (inside with crossed lines) represented the highest elevation and the outer circle the flattest; marking the muscles of both arms and buttocks. This is particularly important prior to liposuction since there is often variation in what body part the patient refers to and what the surgeon sees. Small incisions for liposuction cannula should be very discrete, ideally hidden by the body's natural folds and contours, while simultaneously allowing sufficient access to the targeted treatment area, and communicating with the patient. Since the liposuction is done with the patient in a lying position, these markings are very important for shaping the underlying areas. The most important issue about the marking session is to confirm - the treatment plan with the patient. There was no premedication.

The following formula and components for tumescent solution was used: 500 ml normal saline solution at room temperature, 20 ml of 2% lidocaine (400 mg lidocaine), 0.5 ml of epinephrine 1:1000 and 12.5 ml of 8.4% sodium bicarbonate. The solution for lidocaine infiltration was preoperatively calculated by the patient weight - 20 mg/kg lidocaine. Therefore, if the patient had 70 kg, she was given about 1,400 mg lidocaine, and if 1000 ml tumescent has 800 mg, the calculated preoperative tumescent solution was about 2,000 ml; however, sometimes during the procedure a larger dose was needed, and so the initial dosage for lidocaine was 20 mg/kg. The estimated tumescent solution was prepared prior to the intervention in a separate place, near the treatment room.

Tumescent fluid infiltration and surgical procedure: Premedication or sedation during the intervention was not used. After establishing standard cleaning and

preparing the operating site, local infiltration was done using a blunt tipped liposuction needle of 3 mm width, which was introduced through very small skin incisions inserted with local anesthetic. The subcutaneous infiltration of a sufficiently large volume of solution produced a fine, tumescence and dimpled appearance of the skin texture that resembles the skin of an orange and blanching. It took 20-30 min for infiltration for each area. Usually the suction of the fat was started 5-8 minutes after the end of infiltration to allow a proper anesthesia of the area and proper vasoconstriction of the subcutaneous tissue, when the injected area is slightly firm and cool to the touch. Manual, power-assisted suction with a large cannula 4-5 mm was done for removing a large amount of the fat, followed by using a thinner 3 mm cannula for smoother results. The cannula is moved in a controlled back and forth fanning motion to dislodge fat. The excess fat is then sucked through the cannulae, vacuum system and collected in 3 liters medical containers, non-sterilized or sterilized when fat is used for grafting.

Postoperative management: After cleaning and dressing of the incision sites, a high compression elastic post-liposuction garment was worn. Patients were able to

leave the Clinic within 30 minutes to one hour after the completed procedure and were given advice for 24-hour rest, intake of 2-3 liters fluid and antibiotics for 5 days. The garment was worn 4 weeks. Two of the patients took low molecular heparin for 1 week. Monitoring of the patient is essential for the sake of onset of pain, numbness, dizziness, headache and blood pressure, within one hour after the procedure. Patients are also asked about the personal satisfaction from the procedure. Contact with the patient during the 24 hours after the procedure is always made by telephone to detect any early signs of complications that may develop.

Results

The study comprised 16 healthy women with a mean age of 32 years (range 24-46 years), mean body mass index (BMI) of 29.06 (range 27-35); of them 62.5% (10 patients) were overweight and the rest were obese. In the period 2018 - 2019 these patients underwent liposuction procedure, involving treatment of 27 body areas. In Table 3 all treated body areas are shown: in 68.8% (11 patients) of the cases one area was treated, in 18.8% (3 patients) two areas, in 12.5% (2 patients) three areas, and in 31.3% (5 patients) fat grafting was performed.

Table 1. Treated body areas

Localisation	Number
Double chin	1 (3.7%)
Arms	8 (29.62%)
Abdomen - Upper and lower	8 (29.62%)
Upper Abdomen	1 (3.7%)
Lower abdomen	/
Abdomen sides	1 (3.7%)
Love handles	1 (3.7%)
Back sides	1 (3.7%)
Hips	1 (3.7%)
Lower extremity	/
Fat grafting Buttocks	2 (7.40%)
FG Breasts	1 (3.7%)
FG Hands	1 (3.7%)
FG Hips	1 (3.7%)

Operating data: Table 2 gives data for each patient: the average amount of tumescent solution infiltrated was 2506 ml (range 1600-5000 ml) and the average lidocaine dosage was 25.96 mg/kg (range 18.88 mg/kg- 50.6 mg/kg) or total

amount per patient 2010 mg (range 1360 mg-4000 mg). The average aspirate volume was 1787 ml (range 1250-3500) and average amount of supernatant fat 1353 ml (400-2700 ml).

Table 2. Data for each patient regarding infiltrated tumescent solution, aspirate, supernatant fat, total amount of lidocaine and lidocaine in mg/kg.

	Tumescent solution in ml	Aspirate in ml	Supernatant fat in ml	Total amount of lidocaine in mg	Lidocaine mg/kg
1.	2000	1750	1500	1600 mg	21.6
2.	2000	1300	700	1600 mg	21.3
3.	1700	1450	1050	1360 mg	19.15
4.	2500	2300	1700	2000 mg	23,80
5.	2700	2200	1600	2160 mg	26.34
6.	3000	1600	1200	2400 mg	26
7.	2500	2000	1400	2000 mg	26.6
8.	2000	1700	1300	1600 mg	20.25
9.	3500	1700	1500	2800 mg	38.3
10.	2000	2100	1800	1600 mg	23
11.	2000	1400	1200	1600 mg	22.5
12.	5000	3500	2700	4000 mg	50.6
13.	2500	1600	1450	2000 mg	28
14.	1600	1500	1200	1360 mg	18.88
15.	1700ml+400ml for grafting	1250	950	1680 mg	21.26
16.	2500 ml + 500 ml for grafting	1250ml	400ml	2400 mg	27.9
mean	2 506 ml (1600-5000)	1787 ml 100% (1250-3500)	1353 ml (75.71%) (400-2700)	Mean 2010 mg (1360-4000 mg)	Mean 25.96 mg/kg (18.88-50.6 mg/kg)

Table 3 shows reactions of the patients during the intervention and reactions from tumescent solution: 68.8% (11 patients) were happy and satisfied, 12.5% (2 patients) had headache and dizziness, in 12.5% (2 patients) the procedure was stopped because of a severe pain, one in the first region and one in the second region, and in 6.3% (1 patient) of cases mild signs of lidocaine intoxication appeared. There were no complications requiring treatment or hospitalization, and there were no lethal cases.

Table 4 presents the late complications that could occur and the incidence encountered after the procedure. In only 6.3% (1 patient) of patients panniculitis in her upper arm developed, an inflammation of subcutaneous adipose tissue, treated successfully in a few days with antibiotics and local anti-inflammatory ointments. There were no complications that needed hospitalization, and no deaths occurred.

Table 3. Reaction upon intervention

	Number
Reaction upon intervention and signs of lidocaine intoxication	
Number of patients and percentages	8 (29.62%)
Happy	3 (18.75%)
Satisfied	8 (50%)
Headache	1 (6.25%)
Dizziness	1 (6.25%)
Numbness/Paresthesia, Dizziness, Collapse	1 (6.25%)
Painful (stopped in the first region or in the second region)	2 (12.5%)

Table 4. Complications from the intervention

Complications from the intervention	
1. Panniculitis – 1 needed treatment – antibiotic and local treatment	
2. Deep infection	- 0
3. Bowel perforation	- 0
4. Pulmonary embolism	- 0
5. Deep venous thrombosis	- 0
6. Fat embolism	- 0
7. Death	- 0

Discussion

To allow accurate safety of TLA during liposuction as exclusively used local anesthesia, prudent choice of patients was done: healthy women, no medication and medical history, procedures were performed during periovulatory phase. It was found that mean bleeding time at follicular phase was significantly shorter ($P < 0.05$) as compared to that at menstrual and luteal phases. Also, mean clotting time at follicular phase was comparatively less shorter than that at menstrual and luteal phases, but the difference was not significant ($P > 0.05$)^{8,9}. Meticulously were followed guidelines for preparing and administering of the TLA, whereas the safe maximum dosage of tumescent lidocaine (with epinephrine) is at concentrations between 45 mg/kg to 50 mg/kg¹⁰. Jeffry Klein in his study with 41 tumescent infiltration procedures among 14 volunteer subjects, with tumescent

lidocaine dosages ranging from 19.2 to 52 mg/kg, divided procedures in two groups: with and without liposuction. He measured serum lidocaine concentrations over the 24-hour study period. It was concluded that preliminary estimates for maximum safe dosages of tumescent lidocaine were 28 mg/kg without liposuction and 45 mg/kg with liposuction¹¹. The recommendation by the American Academy of Dermatology Association, 2018, is usage of a maximum dose of 55 mg/kg of lidocaine with epinephrine that has been demonstrated to be safe and can be used for tumescent local anesthesia for liposuction in patients weighing 43.6 – 81.8 kg. In our study the average lidocaine dosage was 25.96 mg/kg (18.88– 50.6 mg/kg), which is lower than the recommended safe dosage. This might be a result of performing the procedure as an in-office. In the study of Klein¹¹ liposuction was done after allowing at least 1 hour of

detumescence for gradual dispersion of subcutaneous tumescent fluid. However, in our study liposuction was started 5-8 minutes after the end of infiltration to allow a proper anesthesia of the area and proper vasoconstriction of the subcutaneous tissue. In such a case the resorption of lidocaine and adrenaline in the blood is decreased and the safety of the procedure is higher. In our case effects of lidocaine were good; only in 12.5% (2 patients) the procedure was stopped because of onset of a severe pain, one in the first region and one in the second region; 68.8% (11 patients) were satisfied and happy, and the effects of the adrenaline were satisfactory because supernatant fat from the aspiration was with mean 75.8% (1353 ml). However, the procedure is also slow, taking 3-4 hours to perform and also, the amount of fat that can be extracted is usually limited to about 4-5 litres¹². In our study the maximum amount of fat aspirated was 3500 ml with mean aspirate of 1787 ml, because the body weight of the patients was mean 76.9 kg (69 kg-92 kg) and the amount of infiltrated solution depends from calculated safe dose of lidocaine on a body weight.

Roland Boeni¹³ analyzed the safety of tumescent liposuction performed under local anesthesia in a larger group of patients, between 2003 and 2010. A total of 4,380 consecutive patients underwent tumescent liposuction by the same surgeon. There were no serious complications requiring hospitalization. It was concluded that tumescent liposuction under local anesthesia is a safe method performed by an experienced surgeon and providing the guidelines of care for liposuction are strictly followed.

There is a study that proved safety of liposuction using exclusively tumescent local anesthesia in 3,240 consecutive cases¹⁴ involving treatment of 7,511 body area; the male to female ratio was 1:9, and the average age was 43 (range 16-81), much older than in this study - 32 years (range 24-46). The average amount of tumescent solution infiltrated was 3,689 mL (range 10-14,300 mL), and the

average lidocaine dosage was 33.6 mg/kg of body weight (ranging from 0.5 to 86 mg/kg). For tumescent solution was used buffered normosaline with adrenaline and with lidocaine from 400 mg-1000 mg in 1000 ml normosaline; concentration of lidocaine was 0.04%-0.1% of lidocaine. In this study, Louis Habbe-ma reported that no deaths occurred, there were no complications that needed hospitalization, and no legal claims were initiated, although there were a number of complications that needed further action (generalized edema, allergic reaction to penicillin, small skin necrosis, hematoma, panniculitis. In our study toxicity from tumescent was observed in 6.3% (1 patient). She was 24 years old, BMI 30 (79 kg/161sm), infiltrated with 5000 ml tumescent solution 0,075% lidocaine, 4000 mg lidocaine, or 50.6 mg/kg, aspirated 3500 ml from two body areas - abdomen and arms; the entire procedure lasted 3 and a half hour and no signs of intoxication were observed. Half an hour after the completion of the procedure, the patient presented with mild signs of lidocaine toxicity- she felt paresthesia on her left arm, dizziness and she collapsed twice.. Blood pressure and pulse were in normal range. There was no need of medical treatment and hospitalization; just rest and fluid intake, hydration were advised. After 24 hours following the procedure all signs disappeared and she felt very satisfied. In 6.3% (1 patient) there was one complication from the procedure and that was panniculitis on the upper arm, an inflammation of subcutaneous adipose tissue, treated successfully in a few days with antibiotics and local anti-inflammatory ointments. There were no complications that needed hospitalization, and no deaths occurred. The results obtained in our study might be explained by the use of smaller amount of tumescent solution - average amount of tumescent solution infiltrated was 2506 mL (range 1600- maximum was 5000 mL), and the average lidocaine dosage was 25.96 mg/kg of body weight (ranging from 18.88-50.6 mg/kg) with constant concentration of lidocaine 800 mg in 1000 ml normosaline - 0.075% concentration of lidocaine

in the solution.

Tumescent anesthesia used exclusively for regional anesthesia, without iv sedation or general anesthesia increases the safety of TLA. General anesthesia with halothane plus nitrous oxide causes an elevation in lidocaine plasma concentrations. Systemic anesthesia can have two dangerous effects in the setting of tumescent liposuction, as follows: general anesthesia can lower the maximum safe dose of lidocaine, such a potentially dangerous drug interaction is likely to result from competition and inhibition of hepatic CYP3A4, as well as decreased hepatic blood flow. General anesthesia can suppress lidocaine-induced seizures, which might otherwise act as premonitory signs of impending cardiac toxicity, including fatal cardiovascular collapse¹⁵.

Conclusion

This study analyzed a series of 16 subjects who underwent liposuction with TLA as sole local regional anesthesia technique leading to following conclusion: prudent choose of patients and dosage of lidocaine makes TLA a safe technique; there were no evidence of lidocaine or epinephrine toxicity that needed medical treatment or hospitalization. This technique is very easy to be performed; provides good anesthesia to the region and is a safe procedure for in-office surgery. Tumescent anesthesia is used exclusively for regional anesthesia, without iv sedation.

References

1. Klein JA. The tumescent technique for liposuction surgery. *Am J Cosm Surg*1987; 4:263-72.
2. Lillis PJ. The tumescent technique for liposuction surgery. *Dermatol Clin*1990; 8:439-503.
3. Klein JA. Tumescent technique for regional anesthesia permits lidocaine doses of 35 mg/kg for liposuction surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16:248-634.
4. Klein JA. Tumescent technique for local anesthesia improves safety in large volume liposuction. *Plast Reconstr Surg* 1992; 92:1085-985.
5. Ostad A, Kageyama N, Moy RL. Tumescent anesthesia with a lidocaine dose of 55 mg/kg is safe for liposuction. *Dermatol Surg* 1996; 22:921-76.
6. Tucker GT, Mather LE. Properties, absorption, and disposition of local anesthetic agents, Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain, 2nd ed. Edited by Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1988, pp. 47-1107.
7. Rao RB, Ely SF, Hoffmann RS. Deaths related to liposuction. *N Engl J Med* 1999; 340:1471-5.
8. Sariguney Y, Demirtas Y, Findikcioglu F, Ayhan S, Latifoglu O, Cenetoglu S, Celeb. Proper timing of breast reduction during the menstrual cycle. *Ann Plast Surg* 2004;53(6):528-31.
9. Sulaxane YD, Patel SG. Cyclic fluctuation of bleeding time and clotting time in various phases of menstrual cycle. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2015;5: 328-32.
10. Jeffrey AK. Anesthetic formulation of tumescent solutions. *Dermatol Clin* 1999;17(4): 751-759.
11. Klein JA, JeskeDR. Estimated maximal safe dosages of tumescent lidocaine. *Anesth Analg* 2016; 1122 (5): 1350-1359.
12. Jayashree V. Tumescent Liposuction: A Review. *J Cutan Aesthet Surg* 2008; 1(2): 49-57.
13. Boeni R. Safety of tumescent liposuction under local anesthesia. *Dermatology* 2011;222:278-281.
14. Habbema L. Safety of liposuction using exclusively tumescent local anesthesia in 3,240 Consecutive Cases. *DermatolSurg* 2009;35:1728-1735.
15. Bentley JB, Glass S, Gandolfi AJ. The influence of halothane on lidocaine pharmacokinetics in man. *Anesthesiology* 1983; 59:A246.

ПРОЦЕНКА НА ЗДРАВСТВЕНИОТ РИЗИК ОД ВОДАТА ЗА ПИЕЊЕ ВО РЕЛАЦИЈА СО БОЛЕСТИ ПОВРЗАНИ СО ВОДАТА

Михаил Кочубовски¹, Александра Петрова¹, Анета Костова¹, Елена Чибисева¹, Жарко Караџовски¹

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

Извадок

Цитирање: Кочубовски М, Петрова А, Костова А, Чибисева Е, Караџовски Ж. Проценка на здравствениот ризик од водата за пиење во релација со болести поврзани со водата. *Арх Ј здравје* 2020;12(1):40-48

Клучни зборови: вода за пиење, проценка на здравствени ризици, безбедност, болести поврзани со водата

***Кореспонденција:** Михаил Кочубовски, Институт за јавно здравје на Република Северна Македонија, E-mail: kocubov58@gmail.com

Примено: 15-јун-2019; **Ревидирано:** 7-сеп-2019; **Прифатено:** 28-дек-2019; **Објавено:** 15-јан-2020

Печатарски права: © 2020 Михаил Кочубовски. 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.

Безбедна и здравствено исправна вода за пиење во доволни количини обезбедена на потрошувачите ги подобрува условите за живот, ја подигнува на повисоко ниво здравствената култура и ја унапредува животната средина во целост. Цел на трудот е да се утврди дали постои поврзаност помеѓу неправните примероци вода со цревните заразни болести поврзани со водата за пиење. Материјали и методи: Со изготвувањето на Републичкиот компјутерски програм (1996 година) за издавање на лабораториски наоди (РКП) од извршени анализи на примероци вода за пиење (физичко-хемиски и бактериолошки), согласно методологијата за примена на матични броеви во компјутерскиот систем во Центрите за јавно здравје е создадена основа за целосна здравствена евиденција на објектите за водоснабдување со вода за пиење кои се под здравствен надзор за територијата на целата Република. Извршена е евалуација на резултатите од основната физичко-хемиска и бактериолошка анализа на водата за пиење во населените места од Република Северна Македонија и на болестите поврзани со водата за пиење-цревните заразни заболувања од хидрично потекло во период 2014-2018 година. Резултати: Водата за пиење од градските водоводи во горенаведениот период во однос на физичко-хемиската анализа се движела во опсег 2,9-4,3%, додека во однос на бактериолошката анализа 0,9-2,6%. Цревните заразни заболувања од хидрично потекло прикажуваат опаѓање на нивната инциденција во 2018 година. Заклучок: Согласно регистрираните податоци од физичко-хемиската и бактериолошката анализа водата за пиење од градските водоснабдителни системи во периодот 2014-2018 година била безбедна. Според обработените податоци пристап до безбедна вода за пиење на населението изнесувал 97% до 2018 година, што ја рангира земјата во групата земји во светот со највисок пристап до безбедна вода за пиење и не се забележува значителна поврзаност со болестите поврзани со водата за пиење.

PUBLIC HEALTH

HEALTH RISK ASSESSMENT OF DRINKING WATER IN CORRELATION WITH WATER-RELATED DISEASES

Mihail Kochubovski¹, Aleksandra Petrova¹, Aneta Kostova¹, Elena Chibisheva¹, Zarko Karadzovski¹

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

Abstract

Citation: Kochubovski M, Petrova A, Kostova A, Chibisheva E, Karadzovski Z. Health risk assessment of drinking water in correlation with water-related diseases. *Arch Pub Health* 2020; 12 (1): 40-48 (Macedonian)

Key words: drinking water, health risk assessment, safety, water related diseases

***Correspondence:** Mihail Kochubovski-Institute of Public Health in Republic of Republic of North Macedonia. E-mail: kocubov58@gmail.com

Received: 15-Jun-2019; **Revised:** 7-Sep-2019; **Accepted:** 28-Dec-2019; **Published:** 15-Jan-2020

Copyright: © 2020. Mihail Kocubovski. 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

Healthy and safe drinking water in sufficient quantities provided to consumers improves living conditions, raises health culture at a higher level and promotes the environment as a whole. The aim of this paper is to find if there is a correlation between irregular water samples with intestinal infectious diseases related to drinking water. Materials and methods: The preparation of the Republic Computer Program (1996) for issuing laboratory findings (RCP) from the analyses of samples of drinking water (physico-chemical and bacteriological), in accordance with the methodology for application of ID numbers in the computer system in the Public Health Centers has created the possibility of complete health records of drinking water supply facilities under health surveillance for the territory of the entire Republic. Evaluation has been made of the results of basic physico-chemical and bacteriological analyses of drinking water in the settlements of the Republic of North Macedonia and the water-related diseases – waterborne intestinal infectious diseases in the period 2014-2018. Results. Drinking water from city water supply in the examined period in terms of physico-chemical analysis ranged 2.9-4.3%, while in relation to bacteriological analysis 0.9-2.6%. Waterborne intestinal infectious diseases show a decline in their incidence in 2018. Conclusion. The registered data from the physico-chemical and bacteriological analysis showed that the drinking water from the city water supply systems in the period 2014-2018 was safe. According to the processed data, access to safe drinking water for the population was 97% by 2018, which ranks the country in the group of countries in the world with the highest access to safe drinking water, and there is no significant connection with drinking water related diseases.

Вовед

Безбедна и здравствено исправна вода за пиење во доволни количини обезбедена на потрошувачите ги подобрува условите за живот, ја подигнува на повисоко ниво здравствената култура и ја унапредува животната средина во целост. Водата е неопходна материја за настанок, одржување и развој на животот на нашата планета. Организмот на возрасен човек содржи околу 70% вода.

Снабдување со вода за пиење е снабдување на населението со здравствено исправна и во доволни количини вода, која се користи во домаќинствата за пиење, како и за извршување на останатите домашни потреби, потоа во стопанството, во јавните објекти, спортско-рекреативните и туристички локалитети, како и во многу други објекти и дејности. Преку уста со вода за пиење можат да се внесат причинители на заразни болести - бактерии, вируси, протозои и јајца од глисти (water borne disease - стомачен тифус, дизентерија, гастроентероколит).

Недостаток на хигиенски исправна вода предизвикува фекална загаденост на рацете и предметите во секојдневната употреба и на тој начин споменатите причинители може директно да влијаат врз здравјето на човекот.¹

Целта 6 за одржлив развој (SDG 6) - обезбедување пристап и одржливо управување со водата, како и санитација за сите ја вклучува целта 6.1 да обезбеди пристап и одржливо управување со водата за сите и целта 6.2 да се постигне пристап до соодветна и еднаква санитација и хигиена за сите и да се стави крај на отворената дефекација, посветувајќи посебно внимание на потребите на жените и девојчињата и оние во ранливи ситуации до 2030 година. Денес, милијарди луѓе се уште живеат без безбедна вода - нивните домаќинства, училишта, работни места, фарми и фабрики се борат да преживеат и напредуваат. Вулнерабилни групи се: жени, деца, бегалци, лицата со посебни потреби и многу други кои честопати се занемаруваат. Со постигнување на целта за одржлив развој 6 се обезбедува имплементацијата и на Целта 3: да се обезбеди здрав живот и да се промовира благосостојба за сите на сите возрасти, како

и целта 3.3: ставање крај на болестите поврзани со водата.²

На 28.07.2010 година, ОН го признаа „правото на безбедна и чиста вода за пиење и санитација“ како човеково право што е од суштинско значење за комплетно уживање во животот. Човековото право на вода им (дава право/овозможува на сите, да имаат доволна, безбедна, прифатлива, физички пристапна и достапна вода за лична и за домашна употреба.³

Центрите за јавно здравје во нашата држава, во согласност со Правилникот за безбедност на водата (Службен весник на РМ бр. 46/08) и Правилникот за барања за безбедност и квалитет на водата за пиење (Службен весник на РМ бр. 183/18 од октомври 2018 година) и Националната годишна програма за јавно здравје во Република Македонија за период од 2014 до 2018 година, вршеле континуиран мониторинг и евалуација на санитарно-хигиенската состојба на водоснабдувањето на населението, на објектите за водоснабдување и на безбедноста (квалитетот и здравствената исправност) на водите за пиење.^{4,5} Исполнувањето на програмските задачи согласно со Националната годишна програма за јавно здравје за горенаведениот период се одвиваше преку: вршење санитарно-хигиенски увиди над објектите за водоснабдување, заштитните зони на водозафатите, над извориштата и нивната околина; земање примероци вода за пиење за лабораториска анализа и евалуација на безбедноста на водата за пиење; следење, спроведување и предлагање мерки за обезбеденост на снабдувањето на населението со безбедна вода за пиење. Приказот на целокупната активност на Центрите во полето на здравствената исправност на водата за пиење овозможува споредба на микробиолошката и физичко-хемиската исправност на водата во зависност од видот на водоснабдителните објекти и бројот на жители кои се снабдуваат со вода.

Целта е да се утврди дали има поврзаност помеѓу неисправните примероци со цревните заразни болести поврзани со водата за пиење. Здравствениот ризик кај населението е зголемен при консумирање неисправна вода, посебно

но кај вулнерабилните групи и сето ова ја наметнува потребата од преземање одговорност за одржување на овие водоснабдителни објекти или нивно обезбедување дека се хигиено-епидемиолошки несигурни.

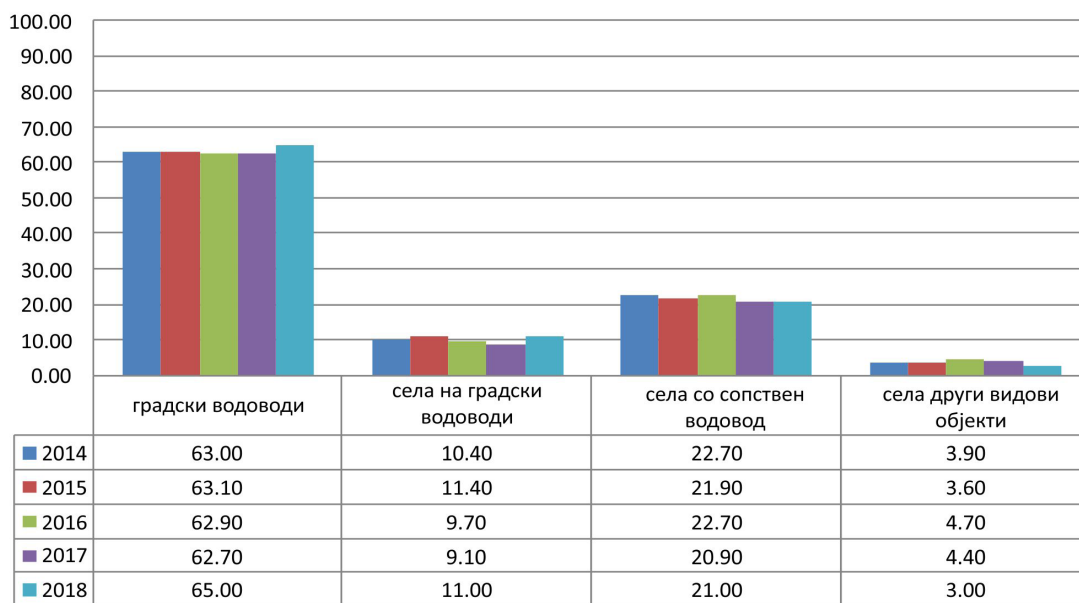
Материјал и методи

Со изготвувањето на Републичкиот компјутерски програм (1996 година) за издавање на лабораториски наоди (РКП) од извршени анализи на примероци вода за пиење (физичко-хемиски и бактериолошки), согласно методологијата за примена на матични броеви во компјутерскиот систем, во Центрите за јавно здравје е создадена основа за комплетна здравствена евиденција на објектите за снабдување со вода за пиење кои се под здравствен надзор за територијата на целата Република. Со РКП се опфатени примероците во обем за следните видови анализи: основни, периодични и студиско - истражни работи; РКП е дополнет и со дел кој ги опфаќа површинските води кои се од здравствен интерес - води за пиење, води за капење, за спорт и рекреација, како и води кои можат да се користат во производство и промет на храната. Извршена е евалуација на резултатите од основната фи-

зичко-хемиска и бактериолошка анализа на водата за пиење од градските водоводи, селата приклучени на градските водоводи, селата со сопствени водоводи и селата со други видови објекти за снабдување со вода за пиење од Република Северна Македонија (податоци кои се земени од Годишните извештаи на Институтот за јавно здравје за 2014, 2015, 2016, 2017 и 2018 година⁶⁻¹⁰), како и на инциденцијата на болестите поврзани со водата за пиење - цревните заразни заболувања од хидрично потекло во период 2014-2018 година.

Резултати

Според обработените податоци се гледа дека поголемиот дел од популацијата во Републиката е приклучена на водоводна мрежа на градски водоводи во опсег од 62 до 65%; помал процент на опсег од 21 до 22,7% се приклучени села со сопствен водовод; 9-11% села на градски водоводи и само мал процент во опсег од 3-4,7% села на други видови објекти (графикон 1). Регистриран е пораст за 2% на градските водоводи во 2018 година во однос на претходниот испитуван период. Сличен пораст се забележува и кај селата приклучени на градски водоводи во однос на периодот 2016-2017 година.



Графикон 1. Снабдување со вода за пиење според населени места и вид на водовод/ други видови објекти за водоснабдување изразено во проценти во Република Северна Македонија во период од 2014-2018 година

Табела 1. Севкупна активност на Центрите за јавно здравје во однос на здравствена та исправност на водата за пиење - физичко хемиска анализа

	2014 година			2015 година			2016 година			2017 година			2018 година		
	Вкупен број тестирани	број неисправни	% неисправни	Вкупен број тестирани	број неисправни	% неисправни	Вкупен број тестирани	број неисправни	% неисправни	Вкупен број тестирани	број неисправни	% неисправни	Вкупен број тестирани	број неисправни	% неисправни
Градски водоводи	6867	198	2,9	6930	200	2,9	6564	277	4,2	6209	267	4,3	6366	214	3,4
Села – приклуче-ни на градски водовод	1907	326	17,1	1709	299	17,5	1470	241	16,4	1342	150	11,2	1547	336	21,7
Села со сопствен водовод	5026	1057	21,0	4665	1124	24,1	4766	1604	33,6	4858	1623	33,4	4545	1226	26,9
Села - други видови објекти	1545	251	16,2	1271	259	20,4	1159	236	20,4	1252	240	19,2	1226	259	21,1
Вкупно	15345	1832		14575	1882		13959	2358		13661	2280		13627	2035	

Табела 2. Севкупна активност на Центрите за јавно здравје во однос на здравствена та исправност на водата за пиење - бактериолошка анализа

	2014 година			2015 година			2016 година			2017 година			2018 година		
	Вкупен број тестирани	број неисправни	% неисправни	Вкупен број тестирани	број неисправни	% неисправни	Вкупен број тестирани	број неисправни	% неисправни	Вкупен број тестирани	број неисправни	% неисправни	Вкупен број тестирани	број неисправни	% неисправни
Градски водоводи	6912	178	2,6	7024	155	2,2	6630	121	1,8	6366	84	1,3	6377	56	0,9
Села – приклуче-ни на градски водовод	1926	182	9,4	1713	92	5,4	1478	203	13,7	1348	117	8,7	1556	175	11,2
Села со сопствен водовод	5034	1249	24,8	4700	1630	34,7	4809	1677	34,8	4836	1439	29,7	4557	1598	35,07
Села - други видови објекти	1479	553	37,4	1280	564	44,1	1158	545	47,1	1254	572	45,6	1232	587	47,6
Вкупно	15351	2162		14717	2441		14075	2546		13804	2212		13722	2416	

Анализата на податоците во испитуваниот период од водоснабдувањето на градските населби покажува дека санитарно-хигиенската состојба на објектите за водоснабдување и здравствената исправност на анализираниите примероци вода генерално задоволува, односно е во граница на очекуваното, во однос на водоводи во селските населби кои користат сопствено извориште и локалните водоснабдителни објекти (бунари, пумпи, селски чешми, кладенци), каде е забележан поголем процент на неисправни примероци (табела 1). Најчеста причина за неисправни наоди во физичко-хемиската анализа се должи на отсуство на резидуален хлор и во помал обем заради зголемена матност. Анализата на резултатите за здрав-

ствената исправност на водата за пиење од градските водоводи во периодот од 2014-2018 година покажува дека процентот на неисправни примероци според физичко-хемиска анализа се движи од 2,9-4,3% (регистрирано е минимално подобрување во 2018 година во однос на 2016-2017 година), додека процентот на неисправни примероци според бактериолошката анализа се движи од 0,9-2,6% (забележано е минимално подобрување во 2018 година во однос на 2014-2017 година). Неисправните примероци во однос на бактериолошката анализа се должат на наод на одредени патогени микроорганизми но во сировата вода, а не и во водата за пиење која се доставува до крајните потрошувачи која е микробиолошки безбедна за употреба.

Кај селата приклучени на градските водоводни системи во однос на основната физичко-хемиска анализа констатирани се 11,2-21,7% неисправни примероци вода за пиење, главно заради отсуство или намалена содржина на резидуален хлор во водата за пиење, зголемена матност или зголемена потрошувачка на $KMnO_4$, додека од анализираните примероци вода во однос на бактериолошките параметри, неисправни биле 5,4-13,7% од вкупниот број примероци.

Кај водоводи во селските населби кои користат сопствено извориште и самите стопанисуваат со објектите, во однос на основната физичко-хемиска анализа биле неисправни 21-33,6%, главно заради намален или отсуство на резидуален хлор, зголемена матност, зголемена содржина на нитрати (шттипска околија, Валандово, Велес, Свети Николе) (регистрирано е подобрување-намалување на процентот неисправни примероци вода за пиење за 6,5% во 2018 година во однос на 2017 година), поретко и зголемена содржина на железо (Прилеп, Куманово). Микробиолошката анализа покажала дека неисправни биле 24,8-35,07% од вкупниот број.

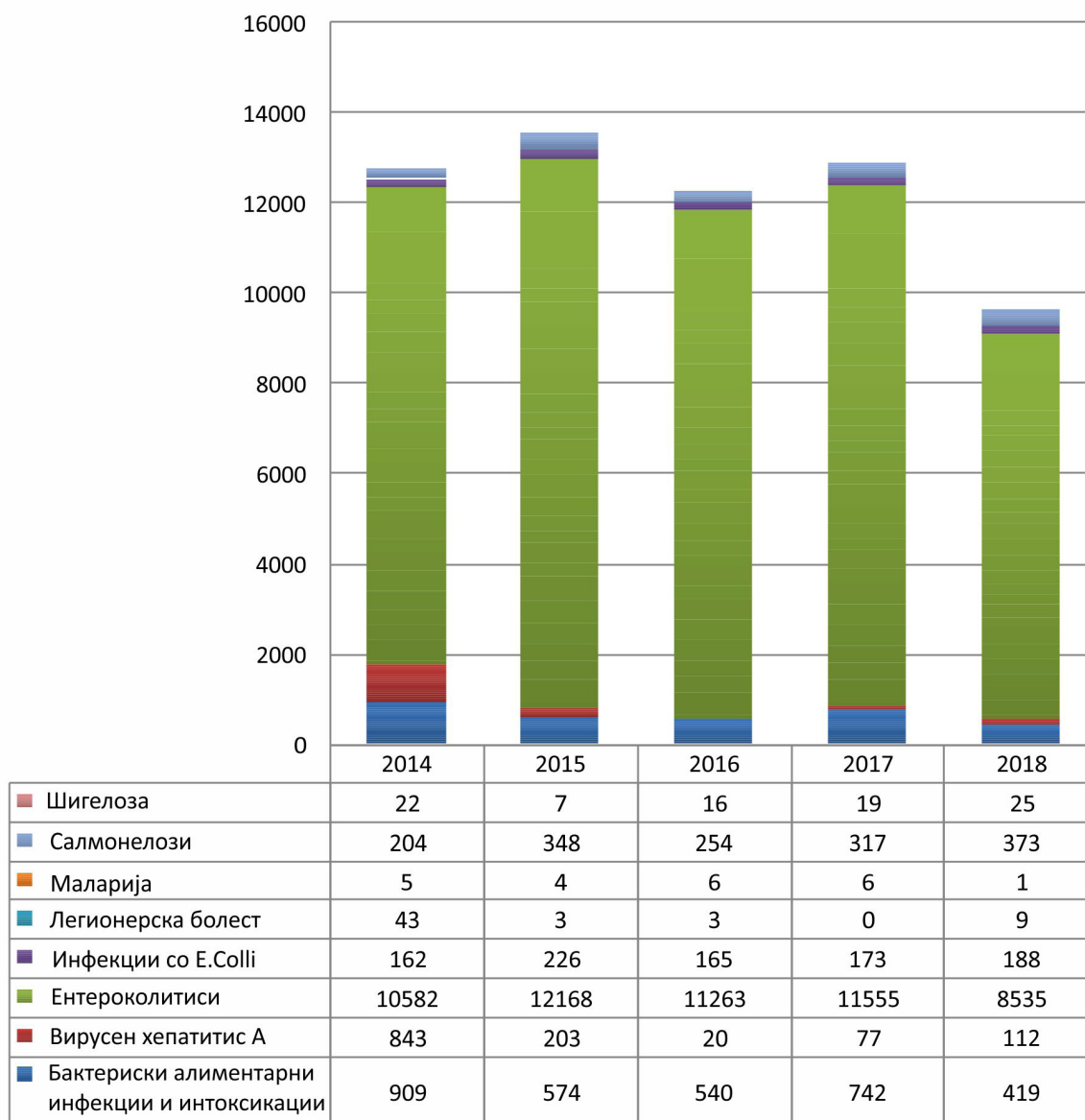
Локалните водоснабдителни објекти (бунари, пумпи, селски чешми, кладенци) сè уште се во употреба како главен извор на вода за пиење за околу 60018 жители. Во тие села се извршени вкупно 119 увиди и земени се 1226 примероци вода за пиење за физичко-хемиска анализа, од кои 259 или 21,13% се неисправни во однос на физичко-хемиските параметри, а најмногу заради зголемена матност и зголемена содржина на нитрати (Св. Николе, Пробиштип, кумановска околија) (регистрирано е минимално зголемување во однос на 19,2% во 2017 година). Од земените 1232 примероци вода за анализа на бактериолошката исправност се утврди дека 587 примероци или 47,65% не одговараат на нормативите (регистрирано е минимално зголемување во однос на 45,6% во 2017 година). Всушност, овој начин на водоснабдување е епидемиолошки несигурен поради високиот

процент на бактериолошки загадени води за пиење.

Во сегментот на водоснабдувањето со здравствено исправна вода за пиење во континуитет се провлекуваат пропустите од типот на недефинирани заштитни зони околу извориштата на вода за пиење, непостоење соодветна опрема за пречистување и дезинфекција на водата и несоодветно стручно одржување. Затоа постои висок процент на бактериолошки неисправни примероци кај локалните водоснабдителни објекти (47,65%). Дадени се препораки до општините кои стопанисуваат со објектите за водоснабдување да се врши одржување на каптажите, резервоарите и водоводната мрежа, како и континуирана дезинфекција на водата за пиење.

За сите неисправни примероци вода за пиење редовно се известуваат: Агенцијата за храна и ветеринарство, Центарот за управување со кризи, Државниот санитарен и здравствен инспекторат и Секторот за примарна и превентивна здравствена заштита при Министерството за здравство. Почнаа да функционираат Јавно-здравствените совети во повеќето општини во Република Македонија, при што една од целите за подобрување на пристапот на населението до безбедна вода за пиење и намалување на процентот на неисправни примероци вода од бактериолошки аспект е воведување редовна дезинфекција (хлорирање) на водата во водоводите во селските населби. Акцентот се става на селата кои користат сопствено извориште, но исто така и на селата со чиј водоснабдителен објект стопанисува ЈКП. Извештај за состојбата со водоснабдувањето со предлог-мерки за нејзино подобрување се доставува и до локалната самоуправа.

Според обработените податоци пристап до безбедна вода за пиење на населението изнесува 97% до 2018 година, што ја рангира земјата во групата земји во светот со највисок пристап да безбедна вода за пиење.



Графикон 2. Пријавени цревни заразни заболувања во Република Северна Македонија во период од 2014 до 2018 година
Извор: ИЈЗРСМ

Од графиконот 2 може да се забележи дека во периодот 2014-2018 година најголем број регистрирани цревни заразни заболувања се ентероколитите, кои се следат согласно Законот за заштита на населението од заразни болести.¹¹ Секоја година се намалува инциденцијата на ентероколитите и бактериските алиментарни интоксикации. Инциденцијата на вирусен хепатитис А била висока во 2014-2015 година заради појавата на епидемија на вирусен хепатитис А во одредени делови од Скопје

и Штип со супстандардни услови на живеење, недоволна хигиена на рацете и несоодветно користење на безбедна вода за пиење.

Дискусија

Институтот за јавно здравје на Република Северна Македонија во соработка со Светската здравствена организација и Министерството за здравство организира дводневна работилница од 9-10.03.2016 година чија цел беше под-

дршка на напорите на земјата да го зајакнат надзорот над болестите поврзани со водата и да го подобрат знаењето и вештините на националните професионалци за ефективни пристапи за надзор и детекција, епидемиолошки истражувања и контрола на епидемии со потекло од водата. На работилницата учествуваа 55 учесници од Институтот за јавно здравје на Република Северна Македонија, Центрите за јавно здравје, Државниот санитарен и здравствен инспекторат, Агенцијата за храна и ветеринарство (епидемиолози и специјалисти по хигиена и здравствена екологија) и Министерството за животна средина и просторно планирање.

Надзорот над болести по потекло од водата се фокусира на рано откривање на поединечни случаи на инфекција со патогени причинители со потекло од водата или појава на зголемен број случаи на заболувања со потекло од водата или појава на епидемиско ширење на болеста. Системите за надзор може да следат широки категории на здравствени исходи, како што се дијарејни заболувања или да се фокусираат на неколку специфични заболувања, како што се тифусна треска, хепатитис А или колера.¹²

Болестите поврзани со водата за пиење предизвикуваат голема загриженост за здравјето на луѓето во светот. Дијарејните заболувања секоја година предизвикуваат околу 2 милиони смртни случаи, првенствено на деца во земјите во развој. Тие се одговорни за 17% од смртните случаи кај деца под 5-годишна возраст, со проценета средна вредност од 3,2 епизоди на дете годишно. Се смета дека вкупно 94% од оваа болест се припишува на животната средина, која вклучува небезбедна вода, недостаток на санитарни услови и лоша хигиена. Покрај тоа, сериозни епидемии на болести како што се колера, тифусна треска и хепатитис А може да се пренесат преку фекално контаминирана вода за пиење. Многу внимание беше посветено на откривање и испитување на епидемии на заболувања поврзани со водата. Многу е веројатно дека повеќето болести предизвикани од контаминирана вода нема да бидат дел од епидемија. Идентификувањето на овие

болести како резултат на вода за пиење е попроблематично. Повеќето системи за надзор за дијарејна болест нема да можат да ги разликуваат оние болести стекнати од вода од оние кои се стекнати од други извори. Методот за проценка на ризик/управување со ризик кој се препорачува во третото издание на упатствата на СЗО за квалитет на водата за пиење (СЗО, 2004), за управување со ризиците од изворот до чешма е познат како План за безбедност на водата (WSP). Искуството стекнато во оценувањето, управувањето и спречувањето на ваквите ризици по здравјето може успешно да се искористи за да се намали оптоварувањето со болести поврзани со водата.¹³

Зголемената температура и климатските промени се причина за појава и регистрирање на зголемен интензитет на заболувања кои се пренесуваат преку водата. Тие најверојатно ќе имаат ефект не само преку менување на средните метеоролошки мерила (количина на врнежи) туку и преку зголемување на честотата и појавата на екстремни временски настани, како што се преобилни врнежи, порои и суши. Овие екстремни временски настани ќе влијаат врз расположивата количина вода, врз квалитетот на водата и врз пристапот на чиста вода за пиење. Поплавите и ниските нивоа на водите, како и преобилните врнежи можат исто така да доведат до контаминација на водите и повисоки стапки на заболувања со фатален исход. Најважните патогени причинители кои се пренесуваат преку вода се: *E. coli*, *Hepatitis A*, *Legionella*, *Leptospirae* и *Cryptosporidae*.¹⁴

Заклучок

Во сегментот на водоснабдувањето со здравствено исправна вода за пиење во континуитет се провлекуваат пропуштите од типот на недефинирани заштитни зони околу извориштата на вода за пиење, непостоење соодветна опрема за пречистување и дезинфекција на водата и несоодветно стручно одржување на селските водоводи. Дадени се препораки до општините кои стопанисуваат со

објектите за водоснабдување да се врши одржување на каптажите, резервоарите и водоводната мрежа, како и континуирана дезинфекција на водата за пиење. Постои висок процент на бактериолошки неисправни примероци вода за пиење кај локалните водоснабдителни објекти. Меѓутоа, тие не се поврзуваат со цревните заразни заболувања според податоците од испитуваниот период.

Анализата на податоците од водоснабдувањето на градските населби покажува дека санитарно-хигиенската состојба на објектите за водоснабдување и здравствената исправност на анализираните примероци вода генерално задоволува, односно е во граница на очекуваното. Најчеста причина за неисправни наоди во физичко-хемиската анализа се должи на отсуство на резидуален хлор и зголемена матност, но не и од примероците вода од водоводната мрежа. Неисправните примероци се должат на наод на одредени патогени микроорганизми во сировата вода, но не и во водата која се доставува до крајните потрошувачи која е микробиолошки безбедна за употреба. За превенција и/или намалување на здравствено-еколошките ризици од јавното водоснабдување, на крајот на 2018 година во соработка со АДКОМ (Здружение на даватели на комунални услуги) Институтот за јавно здравје на РСМ започна со обука за планови за безбедност на водата на одговорните стручни лица од јавните комунални претпријатија одговорни за снабдување со вода за пиење на населението во нивните општини. Работилница за планови за безбедност на водата од Директивата за вода за пиење како поттик за зајакнување на квалитетот на услугите за вода и дополнителна движечка сила во процесот на реформа на секторот за вода, финансиран од Европската Унија, се одржа на 16 и 17 јули 2019 година. Следни работилници се планираат за имплементација на Планот за безбедност на водата во нашата држава како алатка за управување со квалитетот за да се обезбеди систематски пристап за подобрување и одржување на безбедноста на водата за пиење и да се подигне свеста кај надлежните институции за тековните и идните обврски, како и за зајакнување на капацитетите на Институтот за јавно здравје на РСМ,

Центрите за јавно здравје, Агенцијата за храна и ветеринарство и јавните комунални претпријатија, во согласност со Правилникот за барања за безбедност и квалитет на водата за пиење од октомври 2018 година.

Референци:

1. Ѓорѓев Д, Кочубовски М, Кендровски В, Ристовска Г. Хигиена и здравствена екологија. Скопје: Медицински факултет, 2008; 71-108.
2. Sustainable development goals. Available from: <https://sustainabledevelopment.un.org/?menu=1300>. Посетено на 16.06.2019
3. The human right to water and sanitation. Available from: https://www.un.org/waterforlifedecade/human_right_to_water.shtml. Посетено на 16.06.2019
4. Правилник за безбедноста на водата (Службен весник на РМ бр. 46/08).
5. Правилник за барања за безбедност и квалитет на водата за пиење (Службен весник на РМ бр. 183/18).
6. Извештај за реализација на националната годишна програма за јавно здравје во Република Македонија за 2014 година.
7. Извештај за реализација на националната годишна програма за јавно здравје во Република Македонија за 2015 година.
8. Извештај за реализација на националната годишна програма за јавно здравје во Република Македонија за 2016 година.
9. Извештај за реализација на националната годишна програма за јавно здравје во Република Македонија за 2017 година.
10. Извештај за реализација на националната годишна програма за јавно здравје во Република Македонија за 2018 година.
11. Закон за заштита на населението од заразни болести (Службен весник на

PM бр. 66/04 и 149/14).

12. World Health Organization. Technical guidance on water-related disease surveillance. Copenhagen; 2011: 78-91.
13. World Health Organization. Policy guidance on water-related disease surveillance. Copenhagen; 2011: 1-28.
14. Светска здравствена организација и Министерство за здравство на РСМ. Поврзаноста на климатските промени и инфективните заболувања - Прирачник за здравствени работници. Скопје; 2011: 13-20. СIP 613.1:616.9(035).

УЛОГАТА НА КОМУНИКАЦИЈАТА И ОРАЛНАТА ЗДРАВСТВЕНА ПИСМЕНОСТ ВО ПРЕВЕНЦИЈА И ПРОМОЦИЈА НА ОРАЛНОТО ЗДРАВЈЕ

Лидушка Василеска¹, Елена Ќосевска¹, Тања Лековска-Стоицовска¹, Вјоса Речица¹

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

Цитирање: Василеска Л, Ќосевска Е, Лековска-Стоицовска Т, Речица В. Улогата на комуникацијата и оралната здравствена писменост во превенција и промоција на оралното здравје. *Arch J Здравје* 2020;12(1):49-57

Клучни зборови: орално здравје, стоматолошка заштита, превенција, промоција, комуникација, медицинска едукација, орална здравствена писменост

***Кореспонденција:** Лидушка Василеска. Институт за јавно здравје на Република Северна Македонија. E-mail: liduskav@yahoo.com

Примено: 17-јун-2019; **Ревидирано:** 5-окт-2019; **Прифатено:** 28-дек-2019; **Објавено:** 15-јан-2020

Печатарски права: © 2020 Лидушка Василеска. - 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

Превенцијата како важен дел од стоматолошката заштита во себе вклучува превентивни орални програми и стратегии, кои примарно се насочени кон заболувања на оралните ткива и најчесто се фокусираат на спречување на одредени болестии состојби. На комуникацијата помеѓу стоматологот и пациентот, како и на способноста, односно неспособноста на разбирање на здравствените информации од страна на пациентот не се посветува доволно внимание. Целта на овој труд е да се изнесат досегашните наоди и ставови кои се однесуваат на ефикасната комуникацијата помеѓу стоматологот и пациентот и оралната здравствената писменост на пациентите, нивната застапеност и влијание во подобрување и подигнување на профилот на оралното здравје на национално ниво. Материјал и метод: За таа цел беше пребарана литературата врз основа на објавени трудови и статии помеѓу 1977 и 2018 година, во која се прикажани истражувања на потребите во насока на подобрување на оралното здравје во функција на општо здравје и благосостојба на населението од сите возрасти, со што е искажана посветеноста на оралната здравствена заедница во глобалната агенда и нагласена важноста од интегрирање на мултифакторскиот пристап кон превенцијата. Посебен акцент беше ставен на застапеноста на вештините на ефикасната комуникација на лекарот со пациентот, во прв ред, и медицинската едукација (здравственото воспитување), која треба да резултира со здравствена писменост на поединецот. Резултати: Во тек на глобалната борба за подобрување на оралното здравје на населението во континуитет се прават напори за подобрување на добрите практики и споделување знаење за превентивна нега и третман во оралната здравствена наука и образование, за да се обезбеди општо здравје и благосостојба на населението од сите возрасти. За жал, напорите и посветеноста за акција при зголемување на ефикасната комуникација и оралната здравствена писменост во подобрување на орално здравје се минимални. Заклучок: Унапредување на комуникацијата помеѓу стоматологот и пациентот во насока на интерактивен, динамичен и флексибилен процес, како и подигањето на нивото на оралната здравствена писменост кај населението преку целно насочена и внимателно разработена медицинска едукација треба да биде првиот чекор во секоја превентивна програма за подигање на нивото на оралното здравје.

ORAL HEALTH

THE ROLE OF COMMUNICATION AND ORAL HEALTH LITERACY IN PREVENTION AND PROMOTION OF ORAL HEALTH

Lidushka Vasileska¹, Elena Kjosevska¹, Tanja Lekovska Stoicovska¹, Vjosa Recica¹

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

Abstract

Citation: Vasileska L, Kjosevska E, Lekovska Stoicovska T, Recica V. The role of communication and oral health literacy in prevention and promotion of oral health. *Arch Pub Health* 2020; 12 (1): 49-57 (Macedonian)

Key words: oral health, dental care, prevention, communication, medical education, oral health literacy, promotion.

***Correspondence:** Lidushka Vasileska, Institute for Public Health of Republic North Macedonia, Skopje. E-mail: liduskav@yahoo.com

Received: 17-Jun-2019; **Revised:** 5-Oct-2019; **Accepted:** 28-Dec-2019; **Published:** 15-Jan-2020

Copyright: © 2020. Lidushka Vasileska. 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

Dental care prevention involves prophylactic oral health practices and strategies that are primarily targeted to diseases of the oral tissues with the focus on prevention of certain conditions. Not enough attention has been given to the communication between the dentist and the patient as well as the ability or the inability to understand patient's health information. The aim of this paper is to present the current practices and regulations related to the effective communication between oral healthcare professionals and patient population, and their representation and influence in improving and raising the profile of the oral health on a national level. Materials and method: A systematic literature search was conducted including published scientific articles between 1977 and 2018. Studies discussing the improvement of oral health in the function of general health and well-being in the patient population of all ages were analyzed. The main focus was put on the commitment of the oral health community in the global agenda and the importance of integrating multifactorial approaches to prevention. Particular attention was paid to the representation of the skills for effective communication between health care professionals and patient population, and the medical education (health education), which should result in the individual's health literacy. Results: During the global struggle to improve the oral health, efforts are being made to enhance current practices and share knowledge about preventive care and treatment in oral health science and education in order to ensure the general health and well-being of the patient population of all ages. Unfortunately, the commitment to take action in raising effective communication and oral health literacy is minimal. Conclusion: Improving the communication between the oral health care professionals and the patient population in the direction of an interactive, dynamic and flexible process, as well as raising the level of oral health literacy among the population through targeted and carefully developed medical education should be the first step in any preventive program for raising the level of oral health.

Вовед

Оралното здравје претставува здравје на оралните ткива и ткивата кои се поврзани со нив, ѝ овозможуваат на индивидуата да ги извршува сите функции без никакви знаци на болест, непријатности или пречки. Според World Dental Federation (FDI), оралното здравје е повеќестрано и вклучува можност за зборување, насмевка, мирис, вкус, допир, цваќање, голтање и пренесување на низа емоции преку изрази на лицето без болка, непријатност и болест на краниофацијалниот комплекс. Тоа пред сè зависи од стоматолошката заштита која во себе ги содржи мерките и активностите потребни за зачувување на оралното здравје и овозможува тоа да биде на завидно ниво. Преку стоматолошката заштита се спречува настанување на орални заболувања или прогресија на веќе постоечки заболувања на оралните ткива. При обезбедување на стоматолошката заштита треба да се внимава таа да биде комбинирана – превентивна и тераписка, а мерките и активностите на стоматолошката заштита приоритетно треба да се насочат кон оралните заболувања кои се најчести.

Оралните заболувања, а посебно оние кои се однесуваат на расипување на забите (забен кариес), кои се нетретирани, според Студијата за глобална оптовареност од болести (The Global Burden of Disease Study) од 2016 година, опфаќаат најмалку 3,58 милијарди луѓе ширум светот или 44%, што претставува речиси половина од светската популација и се најчести незаразни болести (НЗБ) кои влијаат врз луѓето во текот на целиот живот, предизвикувајќи болка, непријатност, изобличување, па дури и смрт.

Од оралните заболувања најзастапени се: кариес - како болест на тврдите орални ткива и гингивитис и парадонтопатија, како болести на меките ткива. По нив следат: орален карцином, орални манифестации на ХИВ инфекција, ородентална траума, нома, расцеп на усна и непце.

Во здравствените стратегии развиени од СЗО постојат голем број специфични превентивни програми. Одредени програми примарно се однесуваат на заболувања на оралните ткива, а други, пак, се насочени кон спречување на штетни навики како што се пушењето, прекумерното консумирање алкохол, јатрогено предизвикани болести на оралната лигавица и др.

Заедничка карактеристика на сите здравствени стратегии е тоа што фокусот е ставен на запознавање на поединецот со специфични прашања коишто се однесуваат на неговото здравје, а недоволно внимание е посветено на вештините на ефикасната комуникација со пациентот и медицинската едукација, која треба да резултира со здравствена писменост на поединецот.

Целта на овој труд е да се изнесат досегашните наоди и ставови кои се однесуваат на ефикасната комуникацијата помеѓу стоматологот и пациентот и оралната здравствена писменост на пациентите, нивната застапеност и влијание во подобрување и подигнување на профилот на оралното здравје на национално ниво.

Материјал и методи

За таа цел беше пребарана литературата врз основа на објавени трудови и статии помеѓу 1977 и 2018 година, во која се прикажани истражувања на потребите во насока на подобрување на оралното здравје во функција на општото здравје и благосостојба на населението од сите возрасти, со што е искажана посветеноста на оралната здравствена заедница во глобалната агенда и е нагласена важноста од интегрирање на мултифакторскиот пристап кон превенцијата. Посебен акцент е ставен на застапеноста на вештините на ефикасна комуникација на лекарот со пациентот, во прв ред, и медицинската едукација (здравственото воспитување), која треба да резултира со здравствена писменост на поединецот.

Резултати

Според податоците објавени во Студијата за глобална оптовареност од болести (The Global Burden of Disease Study) од 2016 година, оралните болести зафаќаат најмалку 3,58 милијарди луѓе ширум светот. На глобално ниво се проценува дека 2,4 милијарди луѓе страдаат од кариес на трајни заби и 486 милиони деца страдаат од кариес на млечни заби¹.

Во истата студија се проценува дека болеста на пародонтот, која може да резултира со губење на забите, е еднаесетта најраспространета болест на глобално ниво во 2016 година. Како главни причини за појава на пародонтопатијата се слабата орална хигиена и употребата на тутун.

Возрасната инциденција на орален карцином (рак на устата и усната шуплина) во светот се проценува на 4 случаи на 100 000 жители. Сепак, и на светско ниво постојат големи разлики, и тоа, од нерегистрирани случаи, до околу 20 случаи на 100 000 жители².

Во некои азиско-пацифички земји, инциденцијата на орален карцином е рангирана меѓу трите врвни видови на рак. Тутунот и алкохолот се меѓу водечките причини за орален карцином^{3,4}.

Во регионите како Северна Америка и Европа, "високоризичните" хумани папиломавирусни инфекции се одговорни за зголемениот процент на орофарингеални карциноми кај младите².

Орални манифестации на ХИВ инфекција се јавуваат кај 30-80% од луѓето со ХИВ, со значителни варијации во зависност од ситуациите, како што е достапноста на стандардната антиретровирусна терапија (АРТ).

Ородентална траума е повреда од удар на забите и/или други тврди или меки ткива во и околу устата и усната шуплина⁴. Светската распространетост на трауматски повреди како дентални заболувања изнесува околу 20%⁵.

Нома е заболување кое главно е распространето во Супсахарска Африка, а ретки случаи се пријавени и во Латинска Америка и Азија.

Во 1998 година, СЗО проценува дека имало 140 000 нови случаи на нома годишно.⁶

Без лекување, ова заболување е фатално во 90% од случаите, а преживеаните страдаат од тешка деформација на лицето, имаат потешкотии да зборуваат и јадат, се соочуваат со социјална стигма, а за да се санира сето тоа потребна се комплексни хируршки зафати и рехабилитација.

Расцеп на уста и непце претставува хетерогено нарушување кои може да ги зафати усните и непцето, а се појавува или поединечно (70%), или како дел од синдром. Неговата застапеност се проценува на повеќе од 1 на 1000 новороденчиња ширум светот.

Развојот и прогресот на оралните заболувања како најчести незаразни болести (НЗБ) треба да се поврзе со водечките незаразни заболувања: кардиоваскуларни болести, хронични респираторни заболувања, дијабетес и рак. Така, дијабетес мелитус е поврзан реципрочно со развојот и прогресијата на пародонталната болест^{7,8} а освен тоа, постои и причинско-последична врска помеѓу високата потрошувачка на шеќери и дијабетес, дебелината и кариесот на забите.

Кога станува збор за оралните заболувања треба да се спомене дека и трошоците за нивното лекување се високи, а тоа придонесува за појава на нееднаквости во спречување на појавата на орални болести, нивниот третман и воопшто, зачувување на оралното здравје.

Во основа, стоматолошката терапија е скапа; во просек опфаќа 5% од вкупните здравствени трошоци и 20% од личниот буџет на пациентот во повеќето земји со високи примања. Оралните болести пропорционално влијаат на сиромашните и на социјално загрозените членови на општеството. Постои многу силна и конзистентна поврзаност помеѓу социоекономскиот статус (приход, професија и ниво на образование), преваленцијата и тежината на оралните болести. Оваа поврзаност постои низ целиот животен тек, од раното детство до постара возраст, и низ

популациите во земјите со висок, среден и низок приход. Затоа, нееднаквостите во оралното здравје се сметаат за разлики во оралното здравје кои се избегнуваат и се неправедни и неоправдани во современото општество⁹.

Значење на комуникацијата и здравствената писменост во превенција на оралното здравје

Ова се насоки дадени од СЗО за спроведување на превенцијата на болести на оралните ткива :

1. Генерално намалување на инциденцијата на орални болести, особено кај сиромашните и маргинализираните групи на општеството;
2. Промовирање на здрав начин на живот со намалување на влијанието на факторите што го загрозуваат оралното здравје кои можат да бидат економски, социјално, општо или поединечно испровоцирани;
3. Развивање на здравствени системи насочени кон подобрување на оралното здравје, кои ќе ги задоволат потребите на корисниците и ќе бидат финансиски достапни;
4. Воспоставување на формална рамка за интеграција на орални болести во националните здравствени програми со промоција на здравјето и здравственото образование, претставуваат четири основни насоки кои ги дава Стратегијата на СЗО за спречување на орални болести и унапредување на оралното здравје¹⁰.

Земајќи ги предвид основните насоки, СЗО има развиено голем број специфични превентивни програми кои се индивидуално или групно-ориентирани и можат да бидат локални, регионални, национални, па дури и меѓународни. Одредени превентивни програми примарно се однесуваат на заболувања на оралната лигавица и најчесто се фокусираат на спречување на одредени болестии состојби, спречување на специфични инфекции како што се ХПВ, ХИВ и други^{11,12}. Дру-

ги превентивни програми се насочени кон спречување на штетни навики како што се: пушењето, прекумерно консумирање алкохол, јатрогено предизвикани болести на оралната лигавица и др.^{13,14,15}.

Од изложеното до сега, може да се констатира дека стратегиските насоки на СЗО за спроведување на превенцијата на болести на оралните ткива, фокусот го ставаат на запознавање на поединецот со специфични прашања што се однесуваат на неговото здравје, и на долг рок тоа претставува вистинскиот начин за спречување на орални заболувања, а таквиот пристап е заедничка карактеристика на сите здравствени стратегии.

Во здравствените стратегии недоволно внимание е посветено во прв ред на вештините на ефикасната комуникација со пациентот, која треба да ја поседува лекарот, покрај знаењата и вештините на дијагностика и лечење. Целта на ефикасната комуникација во превенцијата на оралните заболувања е долготрајна промена во однесувањето на пациентите во насока на постигнување на што подобро орално здравје¹⁶. Исто така, медицинската едукација (здравственото воспитување), која треба да резултира со здравствена писменост на поединецот, е нешто на кое треба да се даде акцент, бидејќи често пати погрешно се претпоставува дека некои работи сами по себе се разбираат, односно се очигледни и јасни. Од тие причини, промената на перцепцијата за начинот на комуникација помеѓу лекарот и пациентот со цел превенција на оралните заболувања, разбирање на потребата за добра комуникација и можноста за нејзино унапредување, како и целно насочена и внимателно разработена медицинска едукација треба да биде првиот чекор во секоја превентивна програма.

Ефикасна комуникација во превенција на оралното здравје

Направени се голем број истражувања во кои е анализиран начинот и нивото на комуникација помеѓу лекарот и пациентот.

Во истражување направено од Nash, констатирано е дека пациентите биле прекинувани при излагањето на своите проблеми од лекарите по само 23 секунди. Кога ќе се спореди тоа со фактот дека на еден просечен пациент му се потребни од 90 до 150 секунди да ги искаже своите тегоби, може да се заклучи дека пациентот многу ретко успева да го каже своето мислење пред лекарот, што всушност е и констатирано во самото истражување. Имено, истражувањето покажало дека само во 23% од случаите, односно само 74 пациенти од 322 испитаници можеле да го завршат своето уводно излагање и да му ги претстават постоечките проблеми на својот лекар¹⁷.

Лекарите инволвирани во процесот на превенција на оралното здравје треба да користат критично размислување и да се фокусираат на секој аспект од комуникацијата со што ќе овозможат интеракцијата да биде целисходна и ефикасна.

Различните патишта на успешна комуникација се обезбедуваат преку добро пренесување на пораки. Пораките кои се испраќаат треба да бидат разбирливи за двете страни кои учествуваат во самата комуникација, односно да бидат јасни, кратки и директни. Преку користење на кратки реченици со зборови кои се блиски на пациентот, пораката станува појасна, а со тоа самата идеја на лекарот пациентот подобро ја разбира¹⁸. Неопходно е стручната терминологија во најголема можна мера да се поедностави и да се сведе на ниво прифатливо за пациентот, со што тој би ги разбрал и прифатил советите од лекарот, а комуникацијата би била по-ефикасна.

Комуникацијата како динамичен и интерактивен процес меѓу членовите на стоматолошкиот тим и пациентот треба да се разгледува од неколку различни аспекти, од причина што превенцијата и успешноста на третманот на оралните заболувања зависи многу од нивото на развој на пациентот, возраста (ментална и физичка) и претходното искуство со стоматологот. За да биде ефикасна комуникацијата, таа треба да се разгледува од аспект на: комуникација

со деца, комуникација со адолесценти, со млади пациенти, со родители и комуникација со стоматолошкиот тим. При комуникацијата со младите пациенти големо влијание имаат возраста и развојот на детето.

Комуникацијата со деца треба да се разгледува во два периода, и тоа деца до седум години и деца од седум до единаесет години. Децата до седум години бараат поголемо внимание при спроведување на мерките за орална хигиена и стоматологот треба да биде свесен за можноста детето да го разбере, затоа што децата во овој период имаат тенденција да бидат егоцентрични во своите размислувања и неможат во целост да бидат свесни за согледувањата на другите. За разлика од нив, децата од седум до единаесет години имаат добра моторика за миене на забите, тие можат да прифатат и други размислувања, додека, пак, децата на возраст од единаесет години се во состојба да размислуваат на поапстрактен начин, а со тоа можат да прифатат и различни начини на алтернативни можности. Кај децата - пациенти треба да се внимава на изборот на јазикот за комуникација кој се користи.

Адолесцентите се возрасна група на која е тешко да се влијае во превенцијата за зачувување на оралното здравје, кое ќе биде многу значајно во нивниот понатамошен живот. Во таа возраст здравствените цели не се доволна мотивација, па затоа е неопходно адолесцентите да бидат добро мотивирани во насока на изглед, привлечност и самопочит.

Кај младите пациенти е важно да се знае нивото на размислување и разбирање, при што стоматологот може да даде детални објаснувања за патолошките процеси и последиците од нив, соодветни на тоа ниво, а последователно на тоа, да препорача соодветни превентивни мерки.

Во целиот процес, без разлика на тоа во кој период е детето, улогата на родителите е голема при формирањето на ставовите кои се однесуваат на оралното здравје, што од друга страна, има големо значење за влијанието и резултатот на лечењето и превенцијата.

Кога има континуирана соработка и поддршка од родителите, соработката и комуникацијата со детето може да биде многу добра.

Комуникацијата во стоматолошкиот тим, каде што стоматологот има улога на тим лидер¹⁹ во проценката на оралното здравје, планирањето и спроведување на сите терапевтски и превентивни мерки и активности, е многу важна. Добрата комуникација во тимот создава оптимални услови за стоматолошка нега преку добра организација на работата и пренесување на информациите, како во самиот тим, така и на пациентите. Тоа овозможува поголема ефикасност во работењето и придонес во зачувување на оралното здравје.

Оралната здравствената писменост како значаен фактор во промоција и превенција на оралното здравје

Здравствена писменост (англ. *health literacy*) на секој поединец може да се дефинира како способност за читање, разбирање и правилна употреба на информации, упатства и насоки поврзани со сопственото здравје²⁰. Nutbeam здравствената писменост ја опишал преку три нивоа: функционално, интерактивно и критичко²¹. Според него, на функционално ниво на здравствена писменост се очекува пациентот да е во состојба да разбере и да следи едноставни здравствени упатства и пораки. На интерактивно ниво на здравствена писменост, пациентот има способност на контрола врз своето здравје во соработка со професионалци. Највисоко ниво е критичка здравствена писменост, каде што пациентот поседува способност за критичка анализа на здравствените информации и покажува подготвеност за активно учество во лекувањето и решавањето на здравствените проблеми. Нивото на здравствена писменост не мора да биде пропорционално со нивото на формалното образование. Имено, пациентот може да има високо ниво на формално образование, но свеста за сопственото здравје да е на ниско ниво, а тоа значи низок степен на здравствена писменост²².

Оралната здравствена писменост (англ. *oral health literacy*) може да се дефинира како способност за разбирање и правилна употреба на информации, упатства и насоки кои се однесуваат, пред сè, на здравјето на оралните ткива^{23,24}. Таа во себе вклучува познавање и спроведување на орално-хигиенски мерки; препознавање на ризични дејствија кои имаат влијание на орално здравје; познавање за различни аспекти на оралното здравје; свесност за поврзаноста на општото и оралното здравје, нивно меѓусебно влијание врз квалитетот на животот; градење и одржување на различни традиционални и современи комуникациски патишта помеѓу пациентите и стоматологот за да се зголеми нивото на оралната здравствена писменост²⁵. Бројни програми за превенција на заболувања на усната шуплина се направени, под претпоставка дека оние за кои тие програми се наменети се здравствено писмени и можат да ги разберат, а потоа успешно и да ги применат. Во пракса, за жал, тоа не е така, затоа што, квалитетно изработени и добро испланирани превентивни програми не даваат очекувани резултати, токму заради ниското ниво на здравствена писменост на крајните корисници²⁶.

Нивото на здравствена писменост е пропорционално на нивото на успешна комуникација помеѓу пациентот и здравствените работници во пренесување на здравствените информации важни за одржување на здравјето.

Податоците од истражувањето Physicians' Use of Clear Verbal Communication²⁷ укажуваат на фактот дека и до 50% од пациентите не го разбираат тоа што им го кажува лекарот, вклучувајќи го и лесно разбирливиот јазик (*plain language*). Некои од пациентите ќе побараат да им се повтори веќе кажаното, но повеќето од нив, за жал, од различни причини ќе заминат со сè уште неразјаснети прашања. Потполното или делумно неразбирање на упатствата од лекарот, односно стоматологот претставува основна причина пациентот да не ги реализира истите, а тоа придонесува до отежнато, продолжено или неуспешно лекување.

Според истражувањата неразбирањето на тоа што го зборува стоматологот е една од основните причини за погрешна примена на добиените упатства, а самото тоа предизвикува подолго падури и неуспешно лечење на пациентите²⁸. Разбирањето на она што стоматологот ќе го каже е еден од основните предуслови за орална здравствена писменост.

Дискусија

Оралното здравје како здравје на оралните ткива, пред сè, зависи од стоматолошката заштита, преку која се спречува настанување на оралните заболувања или прогресија на веќе постоечки заболувања на оралните ткива. Мерките и активностите на стоматолошката заштита треба да се насочат кон оралните заболувања кои се најчести.

Специфичните превентивни програми од СЗО се однесуваат на заболувања на оралните ткива и спречување на штетните навики како што се: пушењето, прекумерното консумирање алкохол, јатрогено предизвиканите болести на оралната лигавица и др.

Одредени превентивни програми (The role of saliva in oral health: strategies for prevention and management of xerostomia, и Diet and prevention of oral cancer: strategies for clinical practice.), примарно се однесуваат на заболувања на оралната лигавица и најчесто се фокусираат на спречување на одредени болести и состојби, спречување на специфични инфекции како што се ХПВ, ХИВ и други.

Други, пак, програми како Oral mucosal lesions during orthodontic treatment; Public health aspects of tobacco control revisited, и Treating patients with HIV and Hepatitis Band C infections: Croatian dental students' knowledge, attitudes, and risk perceptions, се насочени кон спречување на штетните навики како што се пушењето, прекумерното консумирање алкохол, јатрогено предизвиканите болести на оралната лигавица и др.

Нашата анализа согледа дека заедничка карактеристика на здравствените стратегии е запознавање на пациентот со специфични прашања што се однесуваат на неговото здравје, но застапеноста на вештините на ефикасната комуникација со пациентот и медицинската едукација која треба да резултира со здравствена писменост на пациентот е недоволна.

Според Rich S. лекарот, покрај знаењата и вештините на дијагностика и лечење, треба да поседува и вештини на ефикасна комуникација со пациентот, со што ќе постигне долготрајна промена во однесувањето на пациентите во насока на постигнување на што подобро орално здравје. Тој треба да се фокусира на секој аспект од комуникацијата со што ќе овозможи интеракцијата да биде целисходна и ефикасна.²¹

Според Lee JY *et al.* оралната здравствена писменост во себе вклучува познавање и спроведување на орално-хигиенски мерки; препознавање на ризични дејствија кои имаат влијание врз оралното здравје; познавање за различни аспекти на оралното здравје; свесност за поврзаноста на општото и оралното здравје, нивно меѓусебно влијание врз квалитетот на животот; градење и одржување на различни традиционални и современи комуникациски патишта помеѓу пациентите и стоматологот за да се зголеми нивото на оралната здравствена писменост.²⁴

За жал, токму заради ниското ниво на здравствена писменост на крајните корисници, квалитетно изработени и добро испланирани превентивни програми не даваат очекувани резултати.

Заклучок

Ефикасната комуникација и оралната здравствена писменост се области на кои треба да им се посвети поголемо внимание за да се постигне повисоко ниво на превенција на оралното здравје.

Комуникацијата е динамичен и интерактивен процес меѓу членовите на

стоматолошкиот тим и пациентот и треба да се разгледува од неколку различни аспекти, од причина што превенцијата и успешноста на третманот на оралните заболувања зависи многу од нивото на развој на пациентот, возраста и претходното искуство со стоматологот.

Техниката на комуникацијата треба да биде флексибилна во согласност со возраста на пациентот, степенот на развој и разбирање, при што јазикот кој ќе се користи во комуникацијата да е едноставен и да одговара на возраста и нивото на пациентот.

Поддршката од родителите кај пациентите на помала возраст е неопходна, како во фаза на превенција така и во фаза на лечење на оралните заболувања.

Членовите на стоматолошкиот тим треба да развиваат едноставни правила за комуникација со пациентите при давање податоци за стоматолошката превенција, нега и терапија, сè со цел подобро зачувување на оралното здравје.

Освен неефикасната комуникација, голема пречка во превенцијата и промоцијата на оралното здравје може да биде и недоволната здравствена писменост на пациентите.

Унапредувањето на оралната здравствена писменост преку целно насочена и внимателно разработена медицинска едукација треба да биде основа на сите програми за превенција на оралните заболувања. Подигањето на нивото на орална здравствена писменост е задача на системите кои се грижат за стоматолошката здравствена заштита. Во тој процес, свој вреден придонес може да даде секој од учесниците, кој воедно ќе резултира со повисоко ниво на здравствена писменост, подобрување на оралното здравје и пониски трошоци за лекување.

Референци:

5. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to

oral health. *Bull World Health Organ* 2005;83(9):661-669.

6. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018.
7. Mehrtash H, Duncan K, Parascandola M, et al. Defining a global research and policy agenda for betel quid and areca nut. *Lancet Oncol* 2017;18(12):e767-e775.
8. Warnakulasuriya S. Causes of oral cancer - an appraisal of controversies. *Br Dent J* 2009; 207(10):471-475.
9. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer - systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013;35(5):747-755.
10. Reznik DA. Oral manifestations of HIV disease. *Top HIV Med* 2005;13(5):143-148.
11. Lam R. Epidemiology and outcomes of traumatic dental injuries: a review of the literature. *Aust Dent J* 2016;61 Suppl 1:4-20.
12. Petti S, Glendor U, Andersson L. World traumatic dental injury prevalence and incidence, a meta-analysis - One billion living people have had traumatic dental injuries. *Dent Traumatol* 2018.
13. World Health Organization Regional Office for Africa. Information brochure for early detection and management of noma. 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254579>
14. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis* 2008;14(3):191-203.
15. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the Interna-

- tional Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol* 2018;45(2):138-149.
16. World Health Organization. Equity, social determinants and public health programmes. Published 2010. Accessed January, 2019.
 17. World Health Organization. Strategies for oral disease prevention and health promotion. Available from: http://www.who.int/oral_health/strategies/cont/en/index.html
 18. Brosky ME. The role of saliva in oral health: strategies for prevention and management of xerostomia. *J Support Oncol* 2007; 5: 215-25.
 19. Chainani-Wu N, Epstein J, Touger-Decker R. Diet and prevention of oral cancer: strategies for clinical practice. *J AmDent Assoc* 2011; 142: 166-9.
 20. Baricevic M, Mravak-Stipetic M, Majstorovic M, Baranovic M, Baricevic D, Loncar B. Oral mucosal lesions during orthodontic treatment. *Int J Paediatr Dent* 2011; 21: 96-102.
 21. 7. Gallagher JE, Alajbeg I, Büchler S i sur. Public health aspects of tobacco control revisited. *Int Dent J* 2010; 60: 31-49.
 22. Brailo V, Pelivan I, Škaricić J, Vuletić M, Dulčić N, Cerjan-Letica G. Treating patients with HIV and Hepatitis Band C infections: Croatian dental students' knowledge, attitudes, and risk perceptions. *J Dent Educ* 2011; 75: 1115-26.
 23. Rich S. Behavioural Foundations for the Dental Hygiene Process U: Darby M, Walsh M.: *Dental Hygiene Theory and Practice*, Elsevier (USA), 2003;41-58 4.
 24. Nash DA. Engaging children's cooperation in the dental environment through effective communication. *Pediatric Dentistry* 2006;28(5):455-459.
 25. Collins M. *Communication in health care: understanding and implementing effective human relationships*. St Louis: Mosby;1977
 26. Heineken J, Mc Coy N. Establishing a bond with clients of different cultures. *Home Healthcare Nurse* 2000;18-45
 27. Chinn D. Critical health literacy: a review and critical analysis. *Soc Sci Med* 2011; 73: 60-7.
 28. Nutbeam D. Defning and measuring health literacy: what can we learn from literacy studies? *Int J Public Health* 2009; 54: 303-5.
 29. Lee JY, Divaris K, Baker AD, Rozier RG, Lee S-YD, Vann WF Jr. Oral health literacy levels among a low-income WIC population. *J Public Health Dent* 2011;71:152-60.16.Hewitt M. *Oral Health Literacy*. Washington DC: Te National Academies Press, 2013.
 30. Hewitt M. *Oral Health Literacy*. Washington DC: Te National Academies Press, 2013.
 31. Rudd RE. Oral health literacy: correcting the mismatch. *J Public Health Dent* 2012; 72 Suppl 1: S31
 32. Lee JY, Divaris K, Baker AD, Rozier RG, Vann WF Jr. Te relationship of oral health literacy and self-efcacy with oral health status and dental neglect. *Am J, Public Health* 2012; 102:923-9.
 33. Naghibi Sistani MM, Yazdani R, Virtanen J, Pakdaman A, Murtomaa H. Determinants of oral health: does oral health literacy matter? *ISRN Dent* 2013; 2013: 249591. doi: 10.1155/2013/249591
 34. Howard T, Jacobson KL, Kripalani S. Doctor Talk: Physicians' Use of Clear Verbal Communication. *J Health Commun* 2013 .
 35. Cooke MW, Wilson S, Cox P, Roalfe A. Public understanding of medical terminology: non-English speakers may not receive optimal care. *J Accid Emerg Med* 2000; 17: 119-21.

СТУДИЈА НА СЛУЧАЈ

ДВА СЛУЧАЈА НА НЕСИНДРОМСКА КОНГЕНИТАЛНА УНИЛАТЕРАЛНА ХИПОПЛАЗИЈА ВО ЕДНА ФАМИЛИЈА

Марина Крстевска-Константинова¹, Констандина Кузевска-Манева¹, Елена Шукарова-Ангеловска¹, Ана Стаматова¹, Велибор Тасиќ¹, Зоран Гучев¹, Јулија Хефел²

¹ Универзитетска клиника за Детски болести, Скопје, Република Северна Македонија

² Институт за хумана Генетика, Технички Универзитет, Минхен, Германија

Цитирање: Крстевска-Константинова М, Кузевска-Манева К, Шукарова-Ангеловска Е, Стаматова А, Тасиќ В, Гучев З, Хефел Ј. Два случаја на несиндромска конгенитална унилатерална хипоплазија во една фамилија. Арх Ј Здравје 2020;12 (1):58-61

Клучни зборови: хипоплазија на дојки, пубертетски аномалии, микромастија

***Кореспонденција:** Марина Крстевска-Константинова- Универзитетска клиника за Детски болести, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: mkrstevskakonstantinova@yahoo.com

Примено: 26-окт-2019; **Ревидирано:** 28-дек-2019; **Прифатено:** 30-дек-2019; **Објавено:** 15-јан-2020

Печатарски права: © 2020 Марина Крстевска-Константинова - Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелицензирана 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.

Извадок

Микромастија или хипоплазија на дојки е опишана како недоразвиеност на ткивото на дојката кај жените. Опишавме случај на 15-годишно девојче со унилатерална микромастија со фамилијарна предиспозиција. Беа направени ехосонографски, хормонални, дисморфични, кардиолошки и генетски испитувања и тестови. Не беше пронајдена мутација на целокупниот секвенциониран ексом, ниту пак нова мутација. Некои од овие случаи се прикажани како да се поврзани со канцер на дојката и затоа се потребни понатамошни задолжителни следења. Терапијата се состои од хируршка реконструкција на афектираната дојка. Ова претставува ретка состојба, но бара мултидисциплинарен пристап.

CASE STUDY

TWO CASES OF NON-SYNDROMIC CONGENITAL UNILATERAL BREAST HYPOPLASIA IN ONE FAMILY

Marina Krstevska-Konstantinova¹, Konstandina Kuzevska-Maneva¹, Elena Sukarova-Angelovska¹, Ana Stamatova¹, Velibor Tasic¹, Zoran Gucev¹, Julia Höefele²

¹ University Children's Hospital Skopje, N. Macedonia

² Institute for Human Genetics, Technical University of Munich, Germany

Abstract

Citation: Krstevska-Konstantinova M, Kuzevska-Maneva K, Sukarova-Angelovska E, Stamatova A, Tasic V, Gucev Z, Höefele J. Two cases of Non-Syndromic Congenital Unilateral Breast Hypoplasia in one Family. Arch Pub Health 2020; 13 (1): 58-61 (English)

Key words: breast hypoplasia, pubertal abnormalities, micromastia

***Correspondence:** Marina Krstevska-Konstantinova, University Children's Hospital, Skopje, North Macedonia. E-mail: mkrstevskakonstantinova@yahoo.com

Received: 26-Oct-2019; **Revised:** 28-Dec-2019; **Accepted:** 30-Dec-2019; **Published:** 15-Jan-2020

Copyright: © 2020. Marina Krstevska-Konstantinova. 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

Micromastia or breast hypoplasia is described as underdevelopment of a woman's mammary tissue. We present the case of a 15-year-old girl with unilateral micromastia, with familial predisposition. Ultrasound, hormonal, dysmorphic, cardiologic, genetic examinations and testing were performed. No mutation in the whole-exome sequencing was found, nor novel mutation. Some of these cases have been reported to be related to breast cancer so further follow-up is mandatory. Therapy consists of surgical reconstruction of the affected breast. This is a rare condition and it requires a multidisciplinary approach.

Introduction

Micromastia or breast hypoplasia is a condition which is described as postpubertal underdevelopment of a woman's mammary tissue. Breast hypoplasia may be congenital or acquired. The defect can be isolated or associated with other pathology, including syndromes and chest wall anomalies; it can also be unilateral or bilateral. Bilateral breast hypoplasia may be either symmetric or asymmetric. Histologically, both unilateral and bilateral hypoplastic breast tissue consists of fibrous stroma and ductal structures without differentiation¹. Many authors have recommended that treatment be performed until breast development is complete (Tanner stage 5), with a stable adult weight and breast volume for one year^{2,3}. Breast hypoplasia carries a psychological aspect almost always in young girls, so they may have low self-esteem, social anxiety, shame, depression⁴ etc. Thus, it has to be dealt with caution, empathy and counseling, besides establishing a diagnosis. Unilateral congenital breast hypoplasia is a rare anomaly of breast development, which incidence is unclear.

Case report

We present a 15-year-old girl, referred to the Pediatric Endocrinology Department of the University Children's Hospital, by the child's family doctor, due to micromastia of the left breast. She had no history of prior illness and the pregnancy of the mother was uneventful, without any given medication or a history of infection. The delivery, neonatal and postnatal period was normal. At examination, pubertal Tanner stage was B5 right breast, B2 left breast, pubic hair P5, axillary hair A5⁴. She had her menstrual cycle at the age of 13, being regular. Her height was on the 50th percentile growth curve, while her weight was on the 75th percentile⁵. The patient was otherwise healthy, without any other deformities or anomalies. From the family history her maternal grandmother had the same condition, which was never examined or treated. She is now 70-year-old without any present breast pathology. The patient's mother had also one smaller breast, although not significantly. The ultrasound of the breast showed hypoplasia of the mammary tissue on the left breast, while the other breast was normally developed without any pathological finding. Hormonal analysis was normal (estrogen, progesterone and gonadotropins levels). The ultrasound of the gonads was also normal and corresponded to her age (Picture No 1).



Pict. No 1. Unilateral breast hypoplasia in 15-old-year girl

Mammography was not performed at the first visit, but it was planned for on the future visit. Due to the finding of the heart murmur, she was examined by a

pediatric cardiologist, who found a mitral valve prolapse of minor significance.

A whole-exome sequencing was performed at the Genetics Department, Technical University, Munich, Germany, and it did not show any mutations of the genes most commonly associated with this condition or any novel mutation. The most common syndromic causes for congenital breast hypoplasia, Poland's and Turner's syndromes, were excluded.

Discussion

Rudimentary mammary ducts are found beneath the nipple in infancy and they grow and branch slowly during the prepubertal years. Estrogen stimulates the nipples to grow and progress to the stage at which ductules are formed, and fatty stromal growth to increase until it constitutes most of the mass of the breast. Hormones interact with breast stroma and local growth factors to stimulate the development of breast epithelium⁶. Breast development normally occurs in girls between ages of 8 and 13 years. The rate of breast varies and development is often asymmetric. Complete development may not occur until a woman is in her early 20s.

Breast hypoplasia or micromastia represents a rare condition in pediatric and adolescent patients associated with some syndromes and chest wall abnormalities.

According to some authors, breast abnormalities can be categorized into 3 groups, including hypoplastic, hyperplastic and deformational anomalies⁷. Another author introduces a new classification based on asymmetry of breast. He proposes 4 main malformative asymmetry of breast: precocious primary groups with 3 subgroups, which are the asymmetry of breasts, secondary acquired, and tertiary-induced breast asymmetry⁸.

Syndroms are also associated with hypoplastic breasts such as Poland's syndrome, characterized by unilateral aplasia of the major pectoral muscle, thoracic and upper limb anomalies, often with unilateral breast hypoplasia on the same side⁹.

Turner's syndrome is a result of chromosomal abnormalities and presents with specific clinical features, short

stature, hypogonadism, absence of puberty and sexual development, and even some forms have scarce mammary tissue (depending on cariotype)¹⁰. Some authors have suggested that congenital unilateral hypoplasia of the breast may be caused by underexpression of the estrogen receptor in the breast and other expression in hypertrophy¹¹. Estrogen and progesterone play a role in breast development, and also in breast cancer susceptibility. The BRCA1 gene normally restrains mammary growth by inhibiting expression of estrogen receptor ERα and PRs and cancer-related mutation reverse these processes¹².

Few gene mutations have been implicated as the most common culprits causative of the nonsyndromic cases. Inherited autosomal variants are studied in genome-wide association variants that can play a role. Three genetic phenomena can induce risk in maternal versus paternal lineages of affected individuals: maternal effects on prenatal development, mitochondrial variants, and autosomal genes¹³. Other authors implicate the risk of asymmetry is associated with elevated breast cancer risk^{15, 14, 15}.

Coordination between pediatricians and pediatric plastic surgeons and careful timing for treatment to maximize functional and aesthetic outcomes have been proposed⁶. Different surgical procedures have been proposed such as using autologous fat grafting¹⁶, and a more recent procedure is the use of lipofilling¹⁷. Otherwise, it is on the plastic surgeon to decide which technique to choose. In consultation with both the patient and the parents we decided that plastic surgery should be performed at the girl's appropriate age.

Conclusion

A rare case of unilateral breast hypoplasia is presented. Although, many investigations regarding this condition have been performed, the etiology still remains unknown. In our case, it indicated a familial form of the anomaly, although the genetic testing was negative. The treatment will be a surgical reconstruction of the affected breast after the

child reaches a certain age. We also recommend future follow-up of the patient, due to a potential risk of breast cancer.

References

- Rosen P. Abnormalities of mammary growth and development. Philadelphia, PA; Lippincott Williams and Wilkins; 2009pp.23-27
- Oakes MN, Quint EH, Smith YR, Cederna PS. Early staged reconstruction in young women with severe breast asymmetry. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22(4):223-228
- Caonette-Laberge L, Bortoluzzi PA. Correction of breast asymmetry in teenagers. Philadelphia PA; Saunders; 2010. 601-630
- Wincour S, Lemaine V. Hypoplastic breast anomalies in the female adolescent breast. *Semin Plast Surg* 2013; 27(1):42-48
- Tanner SM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight,height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51(3):170-9
- Mark A Sperling. *Pediatric Endocrinology*, third edition. Saunders Elsevier, 2008 pp 557-558
- Van Aalst JA, Phillips JD, Sadove AM. Pediatric chest wall and breast deformities. *Plast Reconstr Surg* 2009;124 (1 Suppl):38e-49e
- Vandenbussche F. Asymmetries of the breast: a classification system. *Aesthetic Plast Surg* 1984;8(1):27-36
- Geeroms B, Braysem L, Aertsen M. An atypical case of Poland Syndrome with bilateral features and dextroposition of the heart: In the work-up of Poland syndrome, different imaging modalities are necessary to depict the full extent of the anomalies. *J Belg Soc Radiol* 2019;103(1):45
- Ucar A, Wong JSC, Darendalier S, Holly MP, Levoith D. Editorial: Hot Topics of Debate on Turner Syndrome: Growth, Puberty, Cardiovascular risks, Fertility and Psychosocial development. *Front Endocrinol (Lansanne)* 2019 Ser 19;10:644
- Sun J, Qiao Q, Qi K. The difference in estrogen receptor protein level between breast hypertrophy and micromastia. *Plast Reconstr Surg* 2004;113(7):2241-2
- Ma Y, Katiyar P, Jones LP, et al. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 regulates progesterone receptor signaling in mammary epithelial cells. *Mol Endocrinol* 2006; 20(1):14-34
- Weinberg CR, Shi M, DeRoo LA, Taylor JA, Sandler DP, Umbach DM. Asymmetry in family history implicates nonstandard genetic mechanisms: application to the genetics of breast cancer. *PLoS Genet* 2014 20;10(3):e1004174
- Scutt D, Lancaster GA, Manning JT. Breast asymmetry and predisposition to breast cancer. *Breast Cancer Res* 2006;8(2):R14
- Scutt D, Manning JT, Whitehouse GH, Leinster SJ, Massey CP. The relationship between breast asymmetry, breast size and the occurrence of breast cancer. *Br J Radiol* 1997;70(838):1017-21
- Klit A, Siemssen PA, Gramkow CS. Treatment of congenital unilateral hypoplastic breast anomalies using autologous fat grafting: A study of 11 consecutive patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68(8):1106-11
- Derder M, Whitaker IS, Boudana D, et al. The use of lipofilling to treat congenital hypoplastic breast anomalies: preliminary experiences. *Ann Plast Surg* 2014;73(4):371-7

СТУДИЈА НА СЛУЧАЈ

АВТОИМУН ТИРОИДИТ ПО ДОЛГА УПОТРЕБА НА АГОНИСТ НА ГОНАДОТРОПИН-ОСЛОБОДУВАЧКИ ХОРМОН КАКО ТРЕТМАН ЗА ПРЕДВРЕМЕН ЦЕНТРАЛЕН ПУБЕРТЕТ – ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Маја Танкоска¹, Авди Муртезани¹, Констандина Кузевска – Манева², Марина Крстевска-Константинова¹

¹ Оддел за ендокринологија и генетика, Универзитетска клиника за дејски болести, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Северна Македонија

² Оддел за кардиологија и ревматологија, Универзитетска клиника за дејски болести, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Северна Македонија

Цитирање: Танкоска М, Муртезани А, Кузевска-Манева К, Крстевска-Константинова М. Автоимун тироидит по долга употреба на агонист на гонадотропин- ослободувачки хормон како третман за предвремен централен пубертет – приказ на случај. Арх Ј здравје 2020;12(1):62-65

Клучни зборови: предвремен пубертет, ГнРХа третман, автоимун тироидит

***Кореспонденција:** Марина Крстевска-Константинова Танкоска. Оддел за ендокринологија и генетика, Универзитетска клиника за детски болести, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: mkrstevskakonstantinova@yahoo.com

Примено: 22-ное-2019; **Ревидирано:** 25-дек-2019; **Прифатено:** 30-дек-2019; **Објавено:** 15-јан-2020

Печатарски права: © 2020 Марина Крстевска-Константинова - Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелицензирана 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.

Извадок

Постојат мал број студии кои пријавиле нарушувања на ендокрината функција по долга употреба на агонист на гонадотропин – ослободувачки хормон (ГнРХа) кај девојчиња. Овој третман е опишан како безбеден и ефикасен од повеќе автори. Прикажуваме случај на невообичаен исход по долготрајна терапија со ГнРХа кај девојче со централен предвремен пубертет (ЦПП) од идиопатска или фамилијарна етиологија. Во период од 4 години, девојчето примало еднаш месечно трипторелин депо. Ние ја испитавме функцијата на тироидната жлезда со мерење на серумските нивоа на тиротропин (ТСХ), тироксин (Т4), тироидни антитела и ултразвук на тироидната жлезда. На 11 години таа развила блага гушавост презентирани како автоимун тироидит, со покачени тироидни антитела и тироидна жлезда типична за Хашимото тироидит. Затоа, предлагаме редовно следење на функцијата на тироидната жлезда кај девојчиња со ЦПП пред и за време на терапија со агонист на ГнРХа.

CASE STUDY

AUTOIMMUNE THYROIDITIS AFTER LONG TERM GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONIST TREATMENT FOR CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY: CASE REPORT

Maја Tankoska¹, Avdi Murtezani¹, Konstandina Kuzevska-Maneva², Marina Krstevska – Konstantinova¹

¹ Department of Endocrinology and Genetics, University Pediatric Clinic, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia;

² Department of Rheumocardiology, University Pediatric Clinic, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract

Citation: Tankoska M, Murtezani A, Kuzevska-Maneva K, Krstevska – Konstantinova M. Autoimmune thyroiditis after long term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: case report. Arch Pub Health 2020; 12 (1): 62-65 (English)

Key words: precocious puberty, GnRH treatment, autoimmune thyroiditis

***Correspondence:** Marina Krstevska-Konstantinova M.D. University Clinic of Pediatrics, Medical Faculty, Ss. Cyril and Methodius University. E-mail: mkrstevskakonstantinova@yahoo.com

Received: 22-Nov-2019; **Revised:** 25-Dec-2019; **Accepted:** 30-Dec-2019; **Published:** 15-Jan-2020

Copyright: © 2020. Marina Krstevska-Konstantinova. 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

There is a small number of studies that have reported abnormalities in endocrine function after a long-term gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH) treatment in girls. This treatment is considered as safe and effective by most authors. We report our second case of unusual outcome of long-term GnRH therapy in a girl with central precocious puberty (CPP) of idiopathic or familial etiology. She has received monthly depot of injections of triptorelin for a time period of 4 years. We have examined thyroid function by measuring serum levels of thyrotropin (TSH), thyroxine (T4), thyroid antibodies and ultrasound of thyroid gland. At the age of 11 years she developed a mild goiter and presented with autoimmune thyroiditis, having elevated thyroid antibodies and ultrasound of thyroid gland typical for Hashimoto thyroiditis. Having in mind these two cases, we suggest a closer monitoring of thyroid function in girls with CPP, before and during therapy with GnRH agonist.

Introduction

Central precocious puberty (CPP) in childhood, of both idiopathic and organic etiologies are often treated with GnRH agonists. This treatment has been considered effective for a long period of time. It has been stated that long treatment in young children with CPP is well tolerated¹. However, we have already reported a case of a girl with CPP who developed autoimmune thyroiditis after a long-term treatment with GnRH agonists². In addition, there were other reports of impaired thyroid functions possibly due to onset of autoimmune thyroiditis³. We report our second case of this possible side effect of treatment.

Case report

A 4.5-year-old girl presented to our Pediatric Endocrinology Department due to premature telarche. Three years later, at the age of 7 years, she was admitted again with complaints of rapid growth of breasts. Pubertal Tanner stage was B3P1A1. Her height was 115.5cm (10th percentile, standard deviation (SD): -1) and weight 22 kg. Based on the height and weight the BMI is 16.5, placing the BMI-for-age at the 81th percentile. The height of the mother was 155 cm and of the father was 165 cm. Her target height was 154 cm. She was born small for gestational age (weight 2500 g, length 43 cm) and during the first year of therapy, she was growing between the 10th and 3rd percentile growth curve. Her family history revealed that several members on the mother's side have had thyroid disease. Her mother had been investigated for CPP, but never treated. The girl did not have dysmorphic features and her karyotype was normal. Bone age was advanced to 8 years and 10 months. Her blood count was normal, as were other laboratory investigations. T4 (thyroxine) was 9.8 ug/dl (normal range 4.6-12 ug/dl) and thyrotropin was 4.9 uIU/ml (0.4-4.0) Thyroid antibodies were negative. Ultrasound of thyroid gland was normal. The standard GnRH

testing showed levels of FSH 3.3 to 11.1 mIU/ml and LH levels 0.16 to 8.5 mIU/ml. Estradiol levels were 70 pg/ml. The ultrasound of ovaries was normal with a normal size for age. The magnetic resonance imaging (MRI) of the brain was normal. She was given continuous GnRHa therapy (triptorelin) 3.75 mg, once a month. She grew at the 3rd percentile growth curve, with adequate suppression of her pubertal development evaluated every month by clinical inspection and every six months for gonadotropin suppression. Due to poor growth and being SGA, growth hormone treatment was proposed, which the parents rejected. At the age of 11 years she developed a mild goiter and presented with autoimmune thyroiditis. T4 was 10.5 ug/dl, TSH 10.5 uIU/ml, thyroid antibodies a-TPO 573 IU/ml (normal range < 60 U/ml); a-TG 2272 U/ml (normal range <60 U/ml), ultrasound of thyroid showed diffuse glandular enlargement with heterogeneous and hypoechoic parenchymal echo pattern, typical for Hashimoto thyroiditis. She was administered levothyroxine 50 micro g/day. Meanwhile the GnRH agonist therapy was discontinued. At the age of 13 years, her puberty was completed, with normal menstrual cycles, but unsatisfactory growth and height of 142 cm (SD: -2). She still attends regular controls for her thyroid status.

Discussion

We report a second case of a girl who developed an autoimmune thyroiditis after treatment with GnRH agonists for idiopathic or familial CPP. Although the period of treatment in this case is shorter (4 years), compared to our previously reported case (8 years), the outcome is similar. Other authors have described an autoimmune thyroiditis in a 9-year-old girl treated with leuprolide acetate⁴.

Amino et al. reported hypothyroidism after treatment with triptorelin⁵ and Miao et al. described three cases of hyperthyroidism³. In a comparative study of group of children, with CPP and

their thyroid outcome after treatment with two different GnRH α , Massart et al. did not find thyroid dysfunction, except for decreased FT3 in both groups. So far, there is no evidence of thyroid dysfunction during GnRH α treatments (leuprolide acetate and triptorelin), and has been concluded that throughout the administration of GnRH α the monitoring of thyroid activity is not required.⁶ Some studies show that after a long term observation, the GnRH α treatment in girls with idiopathic CPP is safe for the mineral density of the bones, the body mass index as well as for the reproductive system, and helpful in reaching adult height close to target height⁷. Beyond everything, we can hypothesize that there can be three possible mechanisms for the hyperthyroidism. The first one is the influence of triptorelin on hyperthyroidism; the second one is the GnRH α triptorelin induced autoimmune thyroid disease (AITD) to destruct the thyroid and the third one is the triptorelin that exacerbates the previously existed AITD⁵.

However, this issue is still controversial, and there has been a lot of debate. In our two cases, it is important to notice that both girls with CPP, treated with GnRH agonists have a family history of thyroid disease.

Some other adverse effects of GnRH agonists have been presented. Sometimes the use of depot form of GnRH α agonists is complicated by sterile abscesses at injection site and anaphylaxis in children⁸⁻¹⁰.

A transient vaginal withdrawal bleeding after the first injection of the agonist has also been reported¹¹⁻¹³. The findings of the study of Yeshaya et al. revealed prolonged and recurrent vaginal bleeding in 8 of 28 patients treated with triptorelin depot.¹⁴ Other studies did not report this phenomenon^{12, 15}. We have observed a transient thrombocytopenia in a girl with CPP (results not published). Further, a study of Warnock et al., where the respondents were women who had endometriosis treated with GnRH agonist, showed an

increase in depressive mood symptoms.¹⁶ In adults too, there is a report of a tricuspid valve thrombus associated with gonadotropin-releasing hormone analogue therapy. It was considered to be related to the procoagulant state induced by hormonal treatment¹⁷. Additionally, another side effect as pituitary apoplexy has been described after administration of leuprolide for carcinoma of the prostate.¹⁸ The previous case that we have described was thought to be a coincidence of a drug treatment, and the presented case shows that other cases of the same pathology appear.

Conclusion

Having in mind our two cases of autoimmune thyroiditis after a long-term therapy with GnRH agonist for CPP in girls, we suggest close monitoring of thyroid function, before and during therapy, especially in patients with a family history of thyroid disease, as well as other autoimmune disease.

References

1. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:129-148.
2. Krstevska-Konstantinova M, Jancevska A, Gucev Z. Autoimmune thyroiditis and diabetes mellitus type 1 after long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: evolution or coincidence? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:403-406.
3. Miao J, Yan Q, Wang L, Wang X. Three cases of transient hyperthyroidism after triptorelin treatment - case report and literature review. *Gynecol Endocrinol* 2018;34:734-735.
4. Eyal O, Rose SR. Autoimmune thyroiditis during leuprolide acetate treatment. *J Pediatr* 2004;144:394-396.
5. Amino N, Hidaka Y, Takano T, Tsumi KI, Izumi Y, Nakata Y. Possi-

- ble induction of Graves' disease and painless thyroiditis by gonadotropin-releasing hormone analogues. *Thyroid* 2003;13:815-818.
6. Massart F, Harrell JC, Federico G, Saggese G. Thyroid outcome during long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatments for idiopathic precocious puberty. *J Adolesc Health* 2007;40:252-257.
 7. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:190-195.
 8. Lam C, Tjon J, Hamilton J, Ahmet AH. Recurrent anaphylaxis associated with gonadotropin-releasing hormone analogs: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2006;26:1811-1815.
 9. Letterie GS, Stevenson D, Shah A. Recurrent anaphylaxis to a depot form of GnRH analogue. *Obstet Gynecol* 1991;78:943-946.
 10. Miller BS, Shukla AR. Sterile abscess formation in response to two separate branded long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists. *Clin Ther* 2010;32:1749-1751.
 11. Kappy M, Stuart T, Perelman A, Clemmons R. Suppression of gonadotropin secretion by a long-acting gonadotropin-releasing hormone analog (leuprolide acetate, Lupron Depot) in children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1087-1089.
 12. Partsch CJ, Peter M, Sippell WG, et al. Treatment of progressive central precocious puberty with leuprorelin depot 1998.
 13. Roger M, Chaussain JL, Berlier P, et al. Long term treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of a long-acting preparation of D-Trp6-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:670-677.
 14. Yeshaya A, Kauschansky A, Orvieto R, Varsano I, Nussinovitch M, Ben-Rafael Z. Prolonged vaginal bleeding during central precocious puberty therapy with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:327-329.
 15. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Arch Dis Child* 1996;75:292-297.
 16. Warnock JK, Bundren JC, Morris DW. Depressive symptoms associated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *Depress Anxiety* 1998;7:171-177.
 17. Basarici I, Belgi A, Yalcinkaya S. Tricuspid valve thrombus: a case report associated with gonadotropin-releasing hormone analogue therapy and review of the literature. *Can J Cardiol* 2008;24:401-403.
 18. Morsi A, Jamal S, Silverberg JD. Pituitary apoplexy after leuprolide administration for carcinoma of the prostate. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:121-124.