

# АРХИВИ НА ЈАВНОТО ЗДРАВЈЕ ARCHIVES OF PUBLIC HEALTH

Vol.13 No.1 2021



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

**Архиви на јавно здравје (Арх Ј Здравје)** е медицинско научно списание кое го издава Институтот за јавно здравје на Република Северна Македонија

**Archives of public health (Arch Pub Health)** is a medical scientific journal published by Institute of public health of Republic NorthMacedonia

**Уредник (Editor)**

Гордана (Gordana) Ристовска (Ristovska)

**Заменик уредник (Deputy editor)**

Вјоса (Vjosa) Речица (Rechica)

**Уредувачки одбор (Editorial board)**

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

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

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

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

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

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

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

Елисавета (Elisaveta) Стикова (Stikova)- Северна Македонија (North Macedonia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сања (Sanja) Мушиќ (Music) Милановиќ (Milanovic) Хрватска (Croatia)

**Лектор за македонски и англиски јазик**

Ленче Даневска

**Техничка подготовка**

Владимир Хаџи Пулевски

## PUBLIC HEALTH - ЈАВНО ЗДРАВЈЕ

**CHANGES IN WEIGHT STATUS OF 7-YEAR-OLD CHILDREN IN NORTH MACEDONIA BETWEEN 2010 AND 2019**

Igor Spiroski, Vladimir Mikik, Natalija Miloradovska, Marjan Veljanovski, Jeton Shaqiri, Aleksandra Petrova, Biljana Dzikovska, Blerta Shahini, Julijana Kitanovska Spasev

**ПРОМЕНИ ВО ТЕЖИНАТА КАЈ 7-ГОДИШНИ ДЕЦА ВО СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА ВО ПЕРИОДОТ МЕЃУ 2010 И 2019 ГОДИНА**

Игор Спироски, Владимир Микиќ, Наталија Милорадовска, Марјан Велјановски, Јетон Шаќири, Александра Петрова, Билјана Џиковска, Блерта Шаини,

Јулијана Китановска-Спасев ..... 5

**PREVENTION OF CORONAVIRUS INFECTIONS SARS-COV-2 IN DENTAL PRACTICE**

Lidushka Vasilevska, Elena Kjosevska, Tanja Lekovska-Stoicovska

**ПРЕВЕНЦИЈА НА ИНФЕКЦИИ СО КОРОНАВИРУС САРС-КОВ-2 ВО СТОМАТОЛОГИЈАТА / ДЕНТАЛНАТА МЕДИЦИНА**

Лидушка Василеска, Елена Косевска, Тања Лековска-Стоицовска ..... 14

## CLINICAL SCIENCE- КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

**INFLUENCE OF ALENDRONATE THERAPY ON THE RESULTS OF DENSITOMETRIC EXAMINATION AFTER IMPLANTATION OF TOTAL HIP ENDOPROSTHESIS**

Ilir Shabani, Antonio Gavrilovski, Vilijam Velkovski, Nenad Atanasov, Shaban Memeti, Anila Belchishta

**ВЛИЈАНИЕ НА АЛЕНДРОНАТНАТА ТЕРАПИЈА ВРЗ РЕЗУЛТАТИТЕ ОД ДЕНЗИТО-МЕТРИСКОТО ИСПИТУВАЊЕ ПО ИМПЛАНТАЦИЈА НА ТОТАЛНА ЕНДОПРОТЕЗА НА КОЛКОТ**

Илир Шабани, Антонио Гавриловски, Вилијам Велковски, Ненад Атанасов,

Шабан Мемети, Анила Белчишта ..... 32

**RELATIONSHIP OF SERUM PROCALCITONIN LEVELS AND C-REACTIVE PROTEIN LEVELS IN NEWBORNS WITH SEPSIS IN DIFFERENT TYPES OF RESPIRATORY SUPPORT IN INTENSIVE CARE UNIT**

Aspazija Sofijanova, Sonja Bojadzieva, Silvana Naunova- Timovska, Hristina Mandzukovska, Elizabeta Shuperliska, Olivera Jordanova

**ОДНОСОТ ПОМЕЃУ НИВОТО НА СЕРУМСКИОТ ПРОКАЛЦИТОНИН И Ц-РЕАКТИВЕН ПРОТЕИН КАЈ НОВОРОДЕНЧИЊА СО СЕПСА ПРИ РАЗЛИЧНИ ВИДОВИ НА РЕСПИРАТОРНА ПОДДРШКА ВО ЕДИНИЦАТА ЗА ИНТЕНЗИВНА НЕГА И ТЕРАПИЈА**

Аспазија Софијанова, Соња Бојациева, Силвана Наунова-Тимовска,

Христина Манџуковска, Елизабета Шуперлиска, Оливера Јорданова ..... 39

**FUNCTIONAL RESULTS AFTER OPERATIVE TREATMENT OF TALUS FRACTURES**

Andreja Gavrilovski, Aleksandra Gavrilovska-Dimovska, Goran Aleksovski

**ФУНКЦИОНАЛНИ РЕЗУЛТАТИ ПО ОПЕРАТИВЕН ТРЕТМАН НА ФРАКТУРИ НА ТАЛУС**

Андреја Гавриловски, Александра Димовска-Гавриловска, Горан Алексовски ..... 48

<b>EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF CAROTID DISEASE</b> Savetka Paljoskovska-Jordanova <b>ЕПИДЕМИОЛОШКИ АСПЕКТИ НА КАРОТИДНАТА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ</b> Саветка Паљошковска Јорданова .....	54
<b>DEPRESSION, ANXIETY AND TYPE-A PERSONALITY IN PATIENTS WITH EYE'S DISORDERS</b> Nada Pop Jordanova, Jovanka Ristova, Sofija Loleska <b>ДЕПРЕСИЈА, АНКСИОЗНОСТ И ТИП-А ЛИЧНОСТ КАЈ ЛИЦА СО ОЧНИ БОЛЕСТИ</b> Нада Поп-Јорданова <sup>1</sup> , Јованка Ристова <sup>2</sup> , Софија Лолеска .....	67
<b>THE MOST COMMON BACTERIAL ISOLATES FROM WOUND SAMPLES - A THREE-YEAR STUDY</b> Ana Kaftandjjeva, Marko Kostovski, Blerta Mehmeti, Gordana Mirchevska <b>НАЈЧЕСТИ БАКТЕРИСКИ ИЗОЛАТИ ОД ПРИМЕРОЦИ ОД РАНИ - ТРИГОДИШНА СТУДИЈА</b> Ана Кафтанџиева, Марко Костовски, Блерта Мехмети, Гордана Мирчевска .....	77
ORAL HEALTH - ОРАЛНО ЗДРАВЈЕ	
<b>ORAL HYGIENE AND FLUORIDE INFLUENCE ON DENTAL HEALTH IN EARLY CHILDHOOD</b> Olga Kokoceva-Ivanovska <b>ВЛИЈАНИЕТО НА ОРАЛНАТА ХИГИЕНА И ФЛУОРИДИТЕ НА ДЕНТАЛНОТО ЗДРАВЈЕ ВО РАНАТА ДЕТСКА ВОЗРАСТ</b> Олга Кокочева-Ивановска .....	91
CASE REPORT - СТУДИЈА НА СЛУЧАЈ	
<b>DYSPHAGIA AS AN EARLY PRESENTATION OF DI GEORGE'S SYNDROME - CASE REPORT</b> Snezana Palchevska, Beti Gjurkova, Elena Shukarova, Katarina Stavrikij, Jana Jovanovska, Natasha Aluloska <b>ДИСФАГИЈА КАКО РАНА ПРЕЗЕНТАЦИЈА НА DIGEORGE СИНДРОМ - ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ</b> Цветанка Ѓеракароска-Савевска, Ериета Николиќ-Димитрова, Валентина Коевска, Билјана Митревска, Марија Гоцевска, Даниела Гечевска .....	103
<b>SUPERIOR SAGITTAL SINUS THROMBOSIS IN CHILDHOOD – A CASE REPORT</b> Aleksandra Gavrilovska-Dimovska, Andreja Gavrilovski, Venko Filipce <b>ТРОМБОЗА НА СУПЕРИОРЕН САГИТАЛЕН СИНУС КАЈ ДЕТЕ</b> Александра Гавриловска-Димовска, Андреја Гавриловски, Венко Филипче .....	109
<b>MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF PULMONARY INFECTION WITH ACTINOMYCES ODONTOLYTICUS - CASE REPORT</b> Snezana Ivic-Kolevska, Andreja Arsovski <b>МИКРОБИОЛОШКИ АСПЕКТИ НА БЕЛОДРОБНА ИНФЕКЦИЈА ПРЕДИЗВИКАНА СО АСТИНОМУСЕС ОДОНТОЛИТИКУС</b> Снежана Ивиќ-Колевска, Андреја Арсовски .....	114
REVIEW- ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА	
<b>PROGNOSTIC FACTORS OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA –</b> Aleksandra Jovanovska, Kata Martinova <b>ПРОГНОСТИЧК И ФАКТОРИ КАЈ ДЕТСКАТА АКУТНА ЛИМФОБЛАСТНА ЛЕУКЕМИЈА</b> Александра Јовановска, Ката Мартинова .....	122



# CHANGES IN WEIGHT STATUS OF 7-YEAR-OLD CHILDREN IN NORTH MACEDONIA BETWEEN 2010 AND 2019

Igor Spiroski<sup>1,2</sup>, Vladimir Mikik<sup>3</sup>, Natalija Miloradovska<sup>4</sup>, Marjan Veljanovski<sup>5</sup>, Jeton Shaqiri<sup>6</sup>, Aleksandra Petrova<sup>1,2</sup>, Biljana Dzikovska<sup>6</sup>, Blerta Shahini<sup>7</sup>, Julijana Kitanovska-Spasev<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Institute of Public Health of the Republic of North Macedonia, Skopje, Republic of North Macedonia

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University – Skopje, Republic of North Macedonia

<sup>3</sup> The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria – Geneva, Switzerland

<sup>4</sup> Center of Public Health – Kochani, Republic of North Macedonia

<sup>5</sup> Center of Public Health – Bitola, Republic of North Macedonia

<sup>6</sup> Center of Public Health – Skopje, Republic of North Macedonia

<sup>7</sup> Center of Public Health – Kumanovo, Republic of North Macedonia

<sup>8</sup> Center of Public Health – Veles, Republic of North Macedonia

## Abstract

**Citation:** Spiroski I, Mikik V, Miloradovska N, Veljanovski M, Shaqiri J, Petrova A, Dzikovska B, Shahini B, Kitanovska-Spasev J. Changes in weight status of 7-year-old children in North Macedonia between 2010 and 2019. Arch Pub Health 2021; 13(1).

doi.org/10.3889/aph.2021.5828

**Key words:** children, weight status, thinness, overweight, obesity, North Macedonia

**\*Correspondence:** Igor Spiroski, Institute of Public Health of the Republic of North Macedonia, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: i.spiroski@iph.mk

**Received:** 1-Feb-2021; **Revised:** 6-Apr-2021;

**Accepted:** 15-Apr-2021; **Published:** 20-Jun-2021

**Copyright:** © 2021. Igor Spiroski, Vladimir Mikik, Natalija Miloradovska, Marjan Veljanovski, Jeton Shaqiri, Aleksandra Petrova, Biljana Dzikovska, Blerta Shahini, Julijana Kitanovska-Spasev. 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

Childhood obesity is growing as one of the most important public health issues that affects individual and population health but also puts heavy burden on the health systems. It is frequently associated with immediate adverse consequences, such as psychological problems, and a higher risk of many harmful comorbidities later in life, such as type 2 diabetes, dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, and coronary heart disease. Comparability of anthropometric data is crucial to track the changes over time. The aim of this paper was to present prevalence of thinness, overweight, and obesity in 7-year-old schoolchildren in North Macedonia in 2010 and 2019, and the changes in their nutritional status during that period. Material and methods: Anthropometric measurements of body height and body weight were performed to the nationally representative sample of 7-year-old children in school years 2010/2011 and 2018/2019. Measurements followed the Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) protocol and data collecting procedures. In total, 2737 children (1317 girls and 1420 boys) in 2010 and 2059 children (1045 girls and 1014 boys) in 2019 were measured. WHO Growth references were used to determine the growth and nutritional status of children. Results: The average height of children in the observed period has increased by 17 cm, weight for 1.2 kg and the BMI for 0.3 kg/m<sup>2</sup>. As for the weight classification, thinness prevalence is significantly increased for 0.3%. Overweight (including obesity) significantly increased ( $p=0.0377$ ) from 34.4% (95% CI 32.6%-36.2%) in 2010 to 37.3% (95% CI 35.2%-39.5%) in 2019. Obesity significantly increased ( $p=0.040$ ) from 16.3% (95% CI 14.9%-17.7%) in 2010 to 18.4% (95% CI 16.7%-20.1%) in 2019. The main driver of that increase was the highly significant ( $p=0.0004$ ) increase of almost 7% of overweight (including obesity) in girls. Conclusion: There is unfavorable rising trend which indicates deterioration of the situation with childhood obesity in the country. Focused and more comprehensive public health nutrition actions are needed to plateau or reverse the trends. The childhood obesity national monitoring system is well established and should continue to be one of the key public health monitoring systems that provide evidence for actions.

## Јавно здравје

# ПРОМЕНИ ВО ТЕЖИНАТА КАЈ 7-ГОДИШНИ ДЕЦА ВО СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА ВО ПЕРИОДОТ МЕЃУ 2010 И 2019 ГОДИНА

Игор Спироски<sup>1,2</sup>, Владимир Микиќ<sup>3</sup>, Наталија Милорадовска<sup>4</sup>, Марјан Велјановски<sup>5</sup>, Јетон Шакири<sup>6</sup>, Александра Петрова<sup>1,2</sup>, Билјана Џиковска<sup>6</sup>, Блерта Шаини<sup>7</sup>, Јулијана Китановска-Спасев<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Институтот за јавно здравје на Република Северна Македонија, Скопје, Република Северна Македонија

<sup>2</sup> Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, Република Северна Македонија

<sup>3</sup> Глобален фонд за борба против СИДА, туберкулоза и маларија – Женева, Швајцарија

<sup>4</sup> Центар за јавно здравје – Кочани, Република Северна Македонија

<sup>5</sup> Центар за јавно здравје – Битола, Република Северна Македонија

<sup>6</sup> Центар за јавно здравје – Скопје, Република Северна Македонија

<sup>7</sup> Центар за јавно здравје – Куманово, Република Северна Македонија

<sup>8</sup> Центар за јавно здравје – Велес, Република Северна Македонија

**Цитирање:** Спироски И, Микиќ В, Милорадовска Н, Велјановски М, Шакири Ј, Петрова А, Џиковска Б, Шаини Б, Китановска-Спасев Ј. Промени во тежината кај 7-годишни деца во Северна Македонија во периодот меѓу 2010 и 2019 година. Арх Ј Здравје 2021;13(1)

doi.org/10.3889/aph.2021.5828

**Клучни зборови:** деца, тежина, слабост, зголемена телесна тежина, дебелина, Северна Македонија

**\*Кореспонденција:** Игор Спироски, Институт за јавно здравје на Република Северна Македонија, Скопје, Република Северна Македонија E-mail: i.spiroski@iph.mk

**Примено:** 1-фев-2021; **Ревизирано:** 6-апр-2021;

**Прифатено:** 15-апр-2021; **Објавено:** 20-јун-2021

**Печатарски права:** ©2021 Игор Спироски, Владимир Микиќ, Наталија Милорадовска, Марјан Велјановски, Јетон Шакири, Александра Петрова, Билјана Џиковска, Блерта Шаини, Јулијана Китановска-Спасев. 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

Детската дебелина прераснува во едно од најважните јавноздравствени прашања кои влијаат на индивидуалното и популациското здравје, но и силно ги оптоваруваат здравствените системи. Често е поврзана со негативни последици како психолошки проблеми со зголемен ризик од многу други коморбидитети подоцна во животот како што се дијабетес мелитус тип 2, дислипидемија, замастување на срцето кое не е предизвикано од алкохол, хипертензија и коронарна болест на срцето. Споредливоста на антропометриските податоци е клучна за да се прикажат промените низ времето. Цел на овој труд беше да ја прикаже преваленцијата на слаби, како и на деца со зголемена телесна тежина и дебелина во Северна Македонија, на возраст од 7 години, во 2010 и 2019 година, како и промените во нивниот нутритивен статус во тој временски период. Материјал и методи: Беа направени антропометриски мерења на телесната висина и тежина кај национално репрезентативен примерок на 7-годишни деца во училишните години 2010/2011 и 2018/2019. Мерењата ги следеа процедурите и пропишаниот протокол на Иницијативата за следење на дебелината кај децата (COSI). Вкупно беа измерени 2737 деца (1317 женски и 1420 машки) во 2010 и 2059 деца (1045 женски и 1014 машки) во 2019. Референците за раст на СЗО беа користени за утврдување на растот и нутритивниот статус на децата. Резултати: Висината на децата за време на испитуваниот период се зголемила за 17 cm, тежината за 1,2 kg, а ИТМ за 0,3 kg/m<sup>2</sup>. Во однос на класификацијата на тежината, преваленцијата на слабост кај децата незначайно пораснала за 0,3%. Зголемената телесна тежина (вклучувајќи дебелина) значајно пораснала ( $p=0.0377$ ) од 34,4% (95% CI 32,6%-36,2%) во 2010 на 37,3% (95% CI 35,2%-39,5%) во 2019. Дебелината значајно пораснала ( $p=0,040$ ) од 16,3% (95% CI 14,9%-17,7%) во 2010 на 18,4% (95% CI 16,7%-20,1%) во 2019. Главен двигател на тоа зголемување била значајно зголемената телесна тежина (вклучувајќи дебелина) од скоро 7% кај девојчињата. Заклучок: Постои неповолен растечки тренд кој индицира влошување на ситуацијата со детската дебелина во земјата. Потребни се насочени и посеопфатни јавноздравствени акции во исхраната ре или смени насоката на трендот. Системот на следење на детската дебелина во државата е добро воспоставен и треба да продолжи како еден од клучните јавноздравствени системи на следење кој обезбедува докази за идни акции.

## Introduction

Changes in the anthropometric characteristics of children over time are affected by variety of factors including hereditary, nutritional, environmental, and societal factors. There is an increasing evidence that in Europe, overweight and obesity has become more of a concern comparing to hunger and undernutrition.<sup>1</sup> Childhood obesity is growing as one of the most important public health issues that affects individual and population health but also puts heavy burden on the health systems.<sup>2,3</sup> It is frequently associated with immediate adverse consequences, such as psychological problems and lower educational attainment, and a higher risk of many harmful comorbidities later in life, such as type 2 diabetes, dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, and coronary heart disease.<sup>4,7</sup> Data from the 2416 population-based measurement studies, for the period 1975 – 2016, showed that there was a rising trend in children's and adolescents' BMI. In 2016, 124 million children and adolescents aged 5–19 years were estimated to suffer from obesity worldwide, and 213 million were overweight.<sup>8</sup> Rising BMI trends follow the rising height trajectories among children and adolescents in countries with developed or developing economies.<sup>9</sup>

Comparability of anthropometric data is crucial to show the changes over time both inside one country and between the countries. However, in practice, comparability of available data is often not possible, mainly due to the difference in sample, methodology, and quality of the obtained data.<sup>10</sup> Lack of comparable

data between the countries of the European Region was the reason behind the establishment of the World Health Organization (WHO) Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). COSI is a survey based on nationally representative samples that takes standardized weight and height measurements and collects information about school environments and dietary and physical activity habits of the school-aged children. The first data collection took place during the 2007–2008 school year, generally repeating data gathering rounds every three school years. The fifth round took place during the 2018-2019 school year.<sup>11</sup> COSI is now established in over 40 Member States of the WHO European Region, with the number of countries growing with each data collection round.

Macedonia joined COSI in the second round in 2010/2011 school year and since then it has participated in all data collection rounds. COSI in North Macedonia has built up onto the already existing system of measuring height and weight among the school-aged children. Every school year, representative samples of children attending kindergartens, second and fifth graders and children attending 1st year of the secondary school are subject to height and weight measurements, in a coordinated action of the Institute of Public Health and the Centers of Public Health in the country. The measurements are provisioned in the National Annual Program of Public Health and are funded by the Government of the country.<sup>12</sup> Experienced personnel, which annually perform the measurements and country-wide standardized measuring instru-

ments, were crucial for the inclusion of North Macedonia into the COSI monitoring system. Adjustment to COSI system additionally required fine tuning of the process of sample preparation and more frequent communication with the Ministry of Education and Science (MoES) due to the national and regional changes of the number of children enrolled in schools between two rounds of data collection.

The aim of this paper was to present prevalence of thinness, overweight, and obesity in 7-year-old school children in Macedonia in 2010 and 2019, and changes of their nutritional status during that period, by comparing the data of those two rounds of data collection.

## Material and methods

The measurements of children took place in the school premises in the period April-May 2019. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje (approval no. 03-242/10 from 24.01.2019).

The target population for measurements were second graders from primary schools in the country. For that reason, the list of primary schools with number of second grade classes and enrolled children in the second grade for the 2010/2011 and 2018/2019 school years were obtained from the MoES. Since for the COSI measurements we implement the sentinel approach, which means that the same schools are sampled in every round data collection, here we explain the sampling procedure for the 2018/2019 round. The provided

list from MoES included 347 schools with 1159 classes and a total number of 21292 children. We excluded 9 schools that harbored children with either special needs or those having problems with their behavior. Also, we did not include children from private primary schools in the country ( $n=3$ ). Stratified two stage cluster sampling was performed: primary sampling units (PSU) were schools and secondary sampling units (SSU) were the second-grade classes. The stratification was done according to the territory covered by the ten Centers of Public Health (CPH) in North Macedonia with each center representing one stratum. Those 10 centers are distributed over the total territory of the country covering all statistical regions. The size of the schools was determined according to the number of second grade classes. Using the probability proportional to size sampling for each stratum and considering the distribution of urban and rural schools (according to the urban and rural distribution of population in the region covered by CPH), we performed the circular systematic sampling for PSUs which resulted in 112 sampled schools in North Macedonia. To select SSUs, we implemented simple random sampling of a total of 437 second grade classes in 112 sampled schools, resulting in 185 classes with 3214 children selected for anthropometric measurements. The same procedure took place in the school year 2010/2011 when 3171 children were sampled. Selected samples of second graders that included children aged 6-8 were further filtered to include only 7-year-old children (7.00-7.99), according to the COSI age differentiation.<sup>15</sup> With this, the

final sample included 2737 children (1317 girls and 1420 boys) in 2010 and 2059 children aged 7 (1045 girls and 1014 boys) in 2019. Twelve children were excluded from the analysis due to the calculated values of BMI-for-age z-score that were higher than +5 standard deviations (SD).

Anthropometric measurements of body height and body weight were performed according to the COSI protocol and data collection procedures.<sup>14</sup> Passive consent (measurement done if no objection from the parents/guardians was filed) was in place for the measurements in 2010 and active consent (informed written consent from parents/guardians had to be obtained before the measurement) for 2019 data collection. Parents/guardians were contacted by the teachers who sent them the consent forms together with the *family form*, one of the three forms used in COSI. After receiving the signed *consent form* and filled in family form, the children were measured and data was registered into the *child form*. The third form about the school nutrition environment or the *school form*, was filled in by the responsible person in school (teacher, principal etc.). Anthropometric measurements were done by trained

teams from CPHs which consisted of a medical doctor and a nurse or technician. Methodology of measurements has been described elsewhere.<sup>14</sup> Children were asked to take off their shoes as well as all heavy clothing (coats, sweaters, jackets, etc.) and to remove items such as wallets, mobile phones or key chains. Body weight was measured to the nearest 0.1 kg with portable digital scales (SECA 881U), and body height was measured with stadiometers (SECA 217) to the nearest 0.1 cm. Team from the Institute of Public Health verified the completeness of forms and quality of data before data processing.

Data anonymization was done at the point of data entry. Excel forms were used for data entry in 2010 and in 2019 the OpenClinica online form was used, according to the COSI manual for that process.<sup>15</sup> The exact age of each child was calculated by subtracting the birth date from the measurement date, then variables with age in months and years were created. Body mass index (BMI) was calculated using height and weight of children ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Thinness, overweight, and obesity were classified according to the WHO growth references<sup>16,17</sup> (Table 1).

**Table 1: Definitions for thinness, overweight and obesity according to WHO growth references (BMI-for-age index)**

Thinness	Overweight	Obesity	Severe obesity
<-2 SD	>1 SD and ≤2 SD	>2 SD and ≤3 SD	>3 SD

Continuous variables are presented with mean and standard errors and weight classifications with percentages and 95% confidence intervals (95% CI). The t-test was used for con-

tinuous variables, and Pearson's chi square test for categorical variables, to test gender and time differences between 2010 and 2019. All differences were considered significant



at  $p < 0.05$ . SPSS statistical software (v.23, IBM) was used for statistical analyses and determination of significance.

## Results

Anthropometric variables of 7-year-old children in North Macedonia have significantly changed over the 2010-2019 period. As presented in Ta-

ble 2, the average height of children increased by 1.7 cm, weight for 1.2 kg and the BMI for 0.3 kg/m<sup>2</sup>. Larger margins of change were observed in girls whose height increased by 1.9 cm, weight by 1.6 kg and BMI by 0.6 kg/m<sup>2</sup>. In boys, height increased by 1.5 cm and weight by 0.7 kg. The only insignificant change over the observed period was the boy's BMI which changed by only 0.1 kg/m<sup>2</sup>.

**Table 2: Anthropometric variables in 7-year-old schoolchildren**

	All children		Girls		Boys	
	2010 mean (SE)	2019 mean (SE)	2010 mean (SE)	2019 mean (SE)	2010 mean (SE)	2019 mean (SE)
Height (cm)	126.7 (0.12)	128.4 † (0.14)	126.2 (0.18)	128.1 † (0.19)	127.2 (0.17)	128.7 † (0.20)
Weight (kg)	27.6 (0.13)	28.8 † (0.15)	27.1 (0.18)	28.7 † (0.22)	28.1 (0.17)	28.8 † (0.21)
BMI	17.0 (0.06)	17.3 † (0.07)	16.8 (0.08)	17.4 † (0.10)	17.2 (0.08)	17.3* (0.09)

SE = Standard Error

†significant change compared to 2010 ( $p < 0.05$ )

\*not significant change compared to 2010 ( $p = 0.663$ )

The classification of the weight status of the children was done by using the BMI-for-age index according to the WHO child growth references. As presented in Table 1, the defined difference of the observed values from the mean, presented as

standard deviation, is main determination measure for classification of the child as overweight or obese. Prevalence of thinness, overweight, obesity and severe obesity in 7-year-old school children for 2010 and 2019 is presented in Table 3.

**Table 3: Weight classification in 7-year-old schoolchildren**

	All children			Girls			Boys		
	% 2010 (95% CI)	% 2019 (95% CI)	Total trend (p value)	% 2010 (95% CI)	% 2019 (95% CI)	Girls trend (p value)	% 2010 (95% CI)	% 2019 (95% CI)	Boys trend (p value)
Thinness	1.5 (1-1.9)	1.8 (1.2-2.4)	0.346	1.4 (0.8-2.1)	1.8 (1-2.7)	0.470	1.5 (0.8-2.1)	1.8 (0.9-2.7)	0.547
Overweight*	34.4 (32.6-36.2)	37.3 (35.2-39.5)	0.038	30.9 (28.3-33.4)	37.8 (34.8-40.8)	0.0004	37.7 (35.1-40.3)	36.9 (33.8-39.9)	0.670
Obesity**	16.3 (14.9-17.7)	18.4 (16.7-20.1)	0.040	12.9 (11-14.7)	16.1 (13.8-18.3)	0.138	19.5 (17.4-21.5)	20.8 (18.3-23.4)	0.138
Severe obesity	5.7 (4.8-6.6)	5.9 (4.9-7)	0.754	3.1 (2.1-4.1)	4.4 (3.1-5.7)	0.098	8.1 (6.6-9.6)	7.5 (5.8-9.1)	0.567

\*% of overweight includes % of obesity and % of severe obesity

\*\*% of obesity includes % of severe obesity

As presented there, thinness increased by 0.3% in all children over the observed period, with slightly higher growth in girls, but that change was low and statistically not significant. On the other hand, overweight and obesity among all children significantly increased (overweight by almost 3% and obesity by 2.1%). The main driver of that increase, both for overweight and obesity, was the highly significant ( $p=0.0004$ ) increase of almost 7% of overweight among girls. Overweight among boys had insignificantly decreased by less than 1%. That is also the case for severe obesity among boys. There was increase in obesity among boys and both obesity and severe obesity among girls, with the largest change by 3.1% of obesity in girls.

## Discussion

Beside the regular measurement of the nutritional status of school children in the frames of COSI, there is not much data based on measured values for the weight status of children in North Macedonia. Our paper focuses on the change of prevalence of overweight and obesity comparing two time points, showing that both overweight and obesity are more prevalent among Macedonian 7-year-old school children in 2019 compared to 2010. Thus, it has shown the worsening of the situation. Our previous paper that compared the changes between 2010 and 2013 COSI rounds showed that prevalence of overweight and obesity decreased in the observed period.<sup>18</sup>

Considering available COSI data in Europe, there is a general conclusion that the prevalence of overweight and obesity is higher in Southern and

lower in Northern Europe. Our data showed that in 2019 survey round, prevalence of overweight (including obesity) in North Macedonia was over 35%. The latest available comparable data for all COSI participating countries (from 2016 round) showed that the prevalence among 7-year-old children in North Macedonia was similar to the prevalence observed in Montenegro, Croatia, Serbia, Portugal and Poland (between 30% and 35%).<sup>19</sup>

Trends of overweight and obesity have been analyzed in several countries in Europe and there are countries where trends are either decreasing or plateauing in the observed periods. Italy, Hungary, Sweden, Portugal and Ireland are some of the countries which showed stabilization or reduction in the prevalence of overweight and obesity.<sup>20-24</sup> Gender differences indicate that in North Macedonia overweight and obesity are more prevalent among boys than among girls, which is similar to most of the countries in the region.<sup>25-27</sup> However, it is obvious from our data that the girl's overweight and obesity were more significantly growing over the observed period. Although not examined in our paper, this puts different light on the issue as research suggests that gender differences influence the socio-economic gradient, particularly among girls.<sup>28</sup> Prevalence of severe obesity among 7-year-olds is also worsening in girls and improving in boys. However, this remains to be a significant concern since previous research showed that severe obesity among children in North Macedonia was one of the highest in Europe.<sup>29</sup> Our research has shown that overall situation about the childhood obesity in the country is not favorable and bold steps are needed for the situation

to be improved. Several initiatives and actions have been undertaken in the observed period focusing both on nutrition of general population and children. The first population-based nutrition guidelines in the country that provide recommendations for nutrition of adults and children above 2 years of age has been adopted by the Government.<sup>30</sup> Additionally, standards for meals in kindergartens and primary schools, along with the guidance for its implementation, have been adopted in the form of by-law, meaning that they are obligatory for implementation by the schools and kindergartens.<sup>31-32</sup> As our data suggests, those actions are not enough, and further population-based measures are needed. Some of the measures may include implementing comprehensive programmes that promote the intake of healthy foods and reduce the intake of foods high in salt, sugar and fats and sugar sweetened beverages by children. Programs that promote physical activity and reduce sedentary behaviours in children should also be considered. Children's exposure to advertising practices that promote foods high in calories and low in nutritional value is the latest challenge and appropriate attention should be given to this issue when shaping measures targeting childhood obesity. Investments in public health nutrition are one of the most cost-effective and the decision makers should consider that when prioritizing public health actions.<sup>33</sup>

## Conclusions

Childhood obesity becomes one of the most important health concerns in North Macedonia. Over the observed period there has been an

unfavorable rising trend which indicates deterioration of the situation. Some steps have been undertaken to tackle the situation in a form of guidelines and rulebooks, but bolder and more comprehensive public health nutrition actions are needed to plateau or reverse the trends. The childhood obesity monitoring system in the country, which is part of COSI Europe, is well established and should continue to be strengthened and supported as one of the key public health monitoring systems that provide evidence for actions.

## References

1. Food and Agriculture organization. Low level of hunger but high prevalence of moderate food insecurity, overweight, and obesity in Europe and Central Asia. Budapest: FAO; 2019.
2. Lobstein T, Jackson-Leach R. Planning for the worst: estimates of obesity and comorbidities in school-age children in 2025. *Pediatr Obes* 2016;11(5):321-5.
3. Farpour-Lambert NJ, Baker JL, Hasapidou Met al. Childhood obesity is a chronic disease demanding specific health care – a position statement from the Childhood Obesity Task Force (COTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obes Facts* 2015;8(5):342-9.
4. Park MH, Falconer C, Viner RM et al. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev* 2012;13(11):985-1000.
5. World Health Organization. Childhood overweight and obesity [cited 2019 Dec 14]. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>.

6. Rankin J, Matthews L, Cobley S, Han A, Sanders R, Wiltshire HD, et al. Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and prevention. *Adolesc Health Med Ther* 2016; 7:125-46.
7. Pulgarón ER. Childhood obesity: a review of increased risk for physical and psychological comorbidities. *Clin Ther* 2013; 35(1):A18-32.
8. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390(10113):2627-42.
9. NCD Risk Factor Collaboration. Height and body-mass index trajectories of school-aged children and adolescents from 1985 to 2019 in 200 countries and territories: a pooled analysis of 2181 population-based studies with 65 million participants. *Lancet* 2020;396(10261):1511-1524.
10. Ahrens W, Pigeot I, Pohlabeln H et al. IDEFICS Consortium: Prevalence of overweight and obesity in European children below the age of 10. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38(suppl 2):S99-107.
11. World Health Organization. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/activities/who-european-childhood-obesity-surveillance-initiative-cosi/about-cosi>.
12. Ministry of Health. National Annual Program for Public Health. [cited 2021 Jan 8]. Available from: <http://zdravstvo.gov.mk/wp-content/uploads/2019/02/9.2019-programi-2019-javno-zdravje.pdf>.
13. World Health Organization. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Protocol. Copenhagen: WHO; 2017.
14. World Health Organization. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Data collection procedures 2018-2019. Copenhagen: WHO; 2018.
15. Trial Data Solutions. COSI Online data-collection using OpenClinica 3.6. Amsterdam: TDS; 2015.
16. de Onis M. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007; 85:660-7.
17. World Health Organization. WHO Reference 2007. Growth reference data for 5-19 years. [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>.
18. Spiroski I, Gjorgjev D, Kocubovski M, Kendrovski V, Ristovska G, Dimovska M. Comparative study about the nutritional status of school-aged children in the Republic of Macedonia in the period 2010-2013. *Arch Pub Health* 2014; 6(1):5-10. [Macedonian]
19. World Health Organization. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Former Yugoslav Republic of Macedonia. Factsheet. Copenhagen: WHO Europe; 2018.
20. Lauria L, Spinelli A, Buoncristiano M, Nardone P. Decline of childhood overweight and obesity in Italy from 2008 to 2016: results from 5 rounds of the population-based surveillance system. *BMC Public Health* 2019; 19:618.



21. Eriksson M, Lingfors H, Golsäter M. Trends in prevalence of thinness, overweight and obesity among Swedish children and adolescents between 2004 and 2015. *Acta Paediatr* 2018; 107(10):1818-25.
22. O'Donnell A, Buffini M, Kehoe L et al. The prevalence of overweight and obesity in Irish children between 1990 and 2019. *Public Health Nutr* 2020;23(14):2512-20.
23. Kovacs VA, Bakacs M, Kaposvari C et al. Weight status of 7-year-old Hungarian children between 2010 and 2016 using different classifications (COSI Hungary). *Obes facts* 2018;11(3):195-205.
24. Rito A, Cruz de Sousa R, Mendes S, Graça P. Childhood Obesity Surveillance Initiative: COSI Portugal 2016. National report. Lisbon: National Institute of Health Dr Ricardo Jorge; 2017. [Portuguese]
25. World Health Organization. Childhood Obesity Surveillance Initiative Highlights 2015-17. Factsheet. Copenhagen: WHO Europe; 2018.
26. Djordjic V, Radisavljevic S, Milanovic I et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative in Serbia: a prevalence of overweight and obesity among 6-9-year-old school children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(9):1025-30.
27. Croatian Institute of Public Health. Childhood Obesity Surveillance Initiative, Croatia, 2015/2016 (CroCOSI). Zagreb: HZJZ; 2018.
28. Moraeus L, Lissner L, Sjöberg A. Stable prevalence of obesity in Swedish schoolchildren from 2008 to 2013 but widening socio economic gap in girls. *Acta Paediatr* 2014; 103(12):1277-84.
29. Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA et al. Prevalence of severe obesity among primary school children in 21 European countries. *Obes Facts* 2019; 12:244-58.
30. Ministry of Health. Institute of Public Health. Nutrition guidelines for the population of the Republic of Macedonia. Skopje: MoH, IPH; 2014. [Macedonian]
31. Ministry of Education. Rulebook on nutrition standards and meals in primary school. Skopje: MoE; 2018. [Macedonian]
32. Ministry of Labor and Social Policy. Rulebook on standards and norms for work of the institutions for children. Skopje: MoLSP; 2014. [Macedonian]
33. World Health Organization. Tackling NCDs: 'best buys' and other recommended interventions for the prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva: WHO; 2017.

## PREVENTION OF CORONAVIRUS INFECTIONS SARS-COV-2 IN DENTAL PRACTICE

Lidushka Vasilevska<sup>1</sup>, Elena Kiosevska<sup>1</sup>, Tanja Lekovska-Stoicovska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Public Health of Republic of North Macedonia, Skopje, Republic of North Macedonia

### Abstract

**Citation:** Vasilevska L, Kiosevska E, Lekovska-Stoicovska T. Prevention of Coronavirus infections SARS-CoV-2 in dental practice. Arch Pub Health 2021; 13 (1). doi.org/10.3889/aph.2021.5992

**Key words:** coronavirus SARS-CoV-2, epidemic, oral health, prevention, dental care

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

**Received:** 3-Jan-2021; **Revised:** 5-Mar-2021; **Accepted:** 13-Mar-2021; **Published:** 20-Jun-2021

**Copyright:** © 2021. Lidushka Vasilevska, Elena Kiosevska, Tanja Lekovska-Stoicovska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

**Competing Interests:** The author have declared that no competing interests

The COVID-19 pandemic is an unprecedented global crisis in public health. Professionals in dental institutions, dental associations and regulatory bodies face various challenges in providing dental care and prevention of oral health of the population, as well as protection of patients and practitioners from the health threat of SARS-CoV-2 virus. The aim of this paper is to present the current findings and views regarding the information on the epidemiological and clinical characteristics of the SARS-CoV-2 virus and the need to implement protocols to protect patients and dental practitioners from the health threat posed by the virus, in compliance with medically relevant regulations. Material and methods: References from WHO, FDI and published papers in international scientific journals in this relatively short period were consulted and they presented: updated epidemiological and seroepidemiological information, review of response measures implemented in EU countries / EEA, UK and countries around the world and response options to minimize the risk of recurrence of COVID-19. Results: Viral pneumonia that appeared on February 11, 2020, was named „Coronavirus (COVID 19)“ by the WHO, while the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) proposed the name „SARS-CoV-2“ for phylogenetic and taxonomic analysis of this corona virus. Dentists/doctors of dental medicine should be familiar with transmission of SARS-CoV-2, how to identify patients with SARS-CoV-2 infection and what measures should be taken for protection during the intervention in order to prevent its transmission. There are recommendations for infection control measures that should be followed by the dentists/doctors of dental medicine. The fact that aerosols and drops have been considered for major SARS-CoV-2 propagation routes has been emphasized. If these measures are not undertaken, then the dental office can potentially expose patients to cross-infection.

Conclusion: The epidemiological situation around the world is changing dynamically, but patients should not be left without urgent medical help. Oral health team members are required to update their knowledge and skills regarding the prevention, diagnosis and management of communicable diseases that can be transmitted in a clinical setting and to stick to the standard precautions to protect patients from infections as well as protect themselves.

Јавно здравје

## ПРЕВЕНЦИЈА НА ИНФЕКЦИИ СО КОРОНАВИРУС САРС-КОВ-2 ВО СТОМАТОЛОГИЈАТА/ ДЕНТАЛНАТА МЕДИЦИНА

Лидушка Василеска<sup>1</sup>, Елена Косевска<sup>1</sup>, Тања Лековска-Стоицовска<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт за јавно здравје на Република Северна Македонија, Скопје, Република Северна Македонија

### Извадок

**Цитирање:** Василеска Л, Косевска Е, Лековска-Стоицовска Т. Превенција од инфекции со корона вирус САРС-КОВ-2 во стоматологijата/денталната медицина. Арх | Здравје 2021; 13 (1). doi.org/10.3889/aph.2021.5992

**Клучни зборови:** корона вирус САРС-КОВ-2, епидемија, орално здравје, превенција, стоматолошка заштита.

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

**Примено:** 3-јан-2021; **Ревизирано:** 5-мар-2021; **Прифатено:** 13-мар-2021; **Објавено:** 20-јун-2021

**Печатарски права:** ©2021 Лидушка Василеска, Елена Косевска, Тања Лековска-Стоицовска. 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.

Пандемијата со COVID-19 претставува невидена глобална криза во јавното здравство. Професионалци во стоматолошки установи, стоматолошки здруженија и регулаторни тела се соочуваат со различни предизвици при обезбедувањето на стоматолошка заштита и превентива на оралното здравје на населението, а истовремено и заштита на пациентите и практичарите од здравствената закана од вирусот САРС-КОВ-2. Целта на трудот е да се изнесат досегашните наоди и ставови кои се однесуваат на информациите за епидемиолошките и клиничките карактеристики на вирусот САРС-КОВ-2 и потребата од имплементација на протоколи за заштита на пациентите и стоматолошките практичари од здравствената закана што се наметнува од вирусот, усогласени со медицински релевантни регулативи. Материјал и методи: Беше користена литература од Светската здравствена организација (СЗО), Светската стоматолошка федерација/Светската федерација по дентална медицина (FDI - World Dental Federation), како и објавени трудови во меѓународни научни списанија, во овој релативно краток период, во која се прикажани: ажурирани епидемиолошки и сероепидемиолошки информации, преглед на мерките за одговор реализирани во земјите на ЕУ/ЕЕА, Велика Британија и земјите широм светот и опции за одговор за да се минимизира ризикот од повторна појава на COVID-19. Резултати: Вирусната пневмонија која се појави на 11 февруари 2020 година, СЗО ја нарече „Корона вирусна болест (COVID19)“, додека Меѓународниот комитет за таксономија на вируси (ИКТВ) [Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)], го предложи називот „САРС-КОВ-2“ заради филогенетска и таксономска анализа на овој корона вирус. Стоматолозите/докторите по дентална медицина треба да бидат запознаени со тоа како се шири САРС-КОВ-2, како да се идентификуваат пациентите со инфекција на САРС-КОВ-2 и какви мерки треба да се преземат за заштита за време на извршување на интервенцијата со цел да се спречи преносот на САРС-КОВ-2. Се препорачуваат мерки за контрола на инфекцијата што треба да ги следат стоматолозите/докторите по дентална медицина, особено ако се земе предвид фактот дека аеросолите и капките се сметаат за главни рuti за ширење на САРС-КОВ-2. Доколку не се преземат вакви мерки, стоматолошката ординација може потенцијално да ги изложи пациентите на вкрстена инфекција. Заклучок: Епидемиолошката состојба наскоро во светот се менува динамично, но пациентите не треба да се остават без итна медицинска помош. Членовите на тимот за орално здравје се должни да ги ажурираат своите знаења и вештини во однос на превенција, дијагностицирање и управување со заразни заболувања кои можат да се пренесат во клинички амбиент и да се придржуваат кон стандардни мерки на претпазливост за заштита од инфекции на пациентите и самите себе.

## Вовед

Пандемијата со COVID-19 претставува невидена глобална криза во јавното здравство. Професионалци востоматолошки установи, стоматолошки здруженија и регулаторни тела се соочуваат со различни предизвици при обезбедувањето на стоматолошка заштита и превентива на оралното здравје на населението, а истовремено заштита на пациентите и практичарите од здравствената закана што ја поставува SARS-CoV-2.

Иако принципите на превенција и контрола на инфекции остануваат непроменети, новите технологии, материјали, опрема и ажурирани податоци бараат постојана проценка на тековните практики за контрола на инфекции и континуирано образование на тимот за оралното здравје<sup>1</sup>.

Стандардните мерки на претпазливост (Упатства за превенција на преносливи болести, вклучително и интрахоспитални инфекции) комбинираат универзални мерки на претпазливост и мерки на претпазливост од телесни материи за сите пациенти без оглед на дијагнозата или можна инфективна состојба<sup>2</sup>.

Одговорност на стоматолозите/докторите по дентална медицина е да воспостават протокол што спречува или ограничува ширење на инфекција во стоматолошката пракса за нивните пациенти, нивниот персонал и самите нив. Ова може да се постигне со следење на препорачаните процедури за работа при контрола на инфекција.

Членовите на тимот за орално здравје се должни да ги ажурираат

своите знаења и вештини во однос на дијагностицирање и управување со заразни заболувања кои можат да се пренесат во клинички амбиент, да се придржуваат кон стандардни мерки на претпазливост како што е утврдено од надлежните органи и да преземат соодветни мерки за заштита од инфекции на пациентите и самите себе.

Овие мерки вклучуваат:

- ♦ усвојување на принципите на чистота и дезинфекција на сите изложени површини во работното опкружување;
- ♦ протоколи прифатени и/или препорачани од релевантните органи за деконтаминација, дезинфекција, стерилизација на инструменти и отстранување на клинички отпад<sup>3</sup>;
- ♦ заштита на стерилни инструменти од повторна контаминација;
- ♦ користење инструменти за еднократна употреба доколку стерилизацијата не е можна<sup>4</sup>;
- ♦ усвојување начела за дезинфекција за уреди, протези, отпечатоци, инструменти и применливи предмети што се транспортираат до и од стоматолошката лабораторија;
- ♦ внимателно ракување со земени примероци и нивно ставање во контејнери според препорачаните упатства.

Светската стоматолошка федерација/Светската федерација по дентална медицина (FDI - World Dental Federation) на професионалците за орално здравје им препорачува:

- ♦ да бидат физички заштитени (да носат хируршки маски, ракавици, заштитни наочари и заштитна облека) како што е соодветно за укажаната грижа;
- ♦ соодветно да се вакцинираат против заразни болести според тековните упатства издадени од надлежните органи;
- ♦ веднаш да се иницира соодветна профилакса за професионална изложеност на патогени агенси преносливи преку крв, вклучувајќи HBV, HCV и HIV5;
- ♦ да бидат лично свесни за знаците и симптомите кои укажуваат на можноста од крварење и други заразни заболувања и да се подложат на потребните дијагностички тестови кога постои сомневање за инфекција;
- ♦ да се усогласат со медицински совети и релевантни регулативи во врска со продолжување на клиничката пракса доколку се дијагностицира инфекција.

Според FDI сите професионалци за орално здравје треба да бидат претпазливи за знаци и симптоми од секаков вид на заразни болести кај пациентите и да ги советуваат своите пациенти кои имаат медицинска историја или состојба што укажува на инфекција, да поминат соодветна проценка и третман.

Целта на овој труд е да се изнесат досегашните наоди и ставови кои се однесуваат на информациите за епидемиолошките и клиничките карактеристики на вирусот SARS-CoV-2 и потребата од имплементација на протоколи за заштита

на пациентите и стоматолошките практичари од здравствената закана што се наметнува од вирусот, усогласени со медицински релевантни регулативи.

## Материјал и методи

Беше користена литература од СЗО (WHO), FDI, како и објавени трудови во меѓународни научни списанија, во овој релативно краток период, во која се прикажани: ажурирани епидемиолошки и сероепидемиолошки информации, преглед на мерките за одговор реализирани во земјите на ЕУ/ЕЕА, Велика Британија и земјите широм светот и опции за одговор за да се минимизира ризикот од повторна појава на COVID-19.

## Резултати

### Епидемиолошки и клинички карактеристики на вирусот SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 - РНК вирус, заедно со SARS-CoV, се бетакоронавируси, кои за прв пат биле идентификувани во 2002 година во провинцијата Гуангдонг, Кина. Името е поврзано со тежок акутен респираторен синдром предизвикан од корона вирус (SARS-CoV и SARS-CoV-2). Една деценија подоцна, друг бетакорона вирус, т.е. корона вирусот на Блискиот источен респираторен синдром (MERS-CoV) е првично идентификуван во 2012 година.

Корона вирусот SARS-CoV-2 се појави кон крајот на 2019 година во Вухан, во провинцијата Хубеи во Кина.



На 11 март 2020 година, Светската здравствена организација (СЗО) прогласи пандемија на САРС-КоВ-2 коронавирус. Оттогаш се откриени илјадници луѓе заразени со овој вирус насекаде во светот<sup>6</sup>.

Информациите во врска со епидемиолошките и клиничките карактеристики на инфекцијата САРС-КоВ-2 брзо се развиваа.

Постојат научни докази дека овој нов коронавирус е сличен на видовите коронавируси кои се наоѓаат кај лилјаци, со што се потврдува зооотичната природа на оваа нова вирусна болест со вкрстени видови<sup>7,8</sup>. Времето на инкубација на вирусот варира од 0 до 24 дена, поради што е неопходно да се изврши карантин, особено ако некој остане во областите утврдени како особено склони кон инфекција<sup>9</sup>. За да навлезе во ќелијата, САРС-КоВ-2 користи рецептор ACE2 (ензим за претворање во ангиотензин 2)<sup>10</sup> кој главно влијае на долните дишни патишта<sup>11</sup>. Пренесувањето на вирусот од човек на човеке потврдено и во болнички и во семејни услови<sup>12</sup>. Обично се пренесува преку респираторни капки и директен контакт. Сепак, неодамнешните извештаи<sup>13</sup> даваат информации за можна инфекција преку фекално-орален пренос. Вирусот може да се пренесе и од заразените површини до мукозните мембрани на носот, очите и устата<sup>14,15</sup>. Овој факт е особено важен затоа што луѓето ги допираат своите лица приближно 23 пати на час. Од сите допири на лицето, 44% учествуваат во допирање на мукозната мембрана на устата или на носот<sup>16</sup>. Затоа, постои можност за пренесување на COVID-19 преку аеросол или фекално-ора-

лен пат, што може да придонесе за ширење на инфекцијата во стоматолошката ординација<sup>17-20</sup>. Неодамна опишаниот човечки корона вирус (САРС-КоВ-2), е инфективен од 3 часа до 3 дена. Неговата одржливост зависи од видот на материјалот: метал, тефлон, керамика, итн., каде што останува стабилен и способен за репликација надвор од клетката на домаќинот<sup>21</sup>, како што е опишано подолу:

- ♦ во воздухот (аеросол): до 3 часа,
- ♦ бакарни површини: до 4 часа,
- ♦ керамика и стакло: до 5 часа,
- ♦ хируршки раквици: до 8 часа,
- ♦ картонска кутија: до 24 часа,
- ♦ пластика и челик: до 3 дена.

Клиничката презентација на инфекцијата САРС-КоВ-2 се движи од асимптоматска до тешка пневмонија со акутен синдром на респираторен дистрес, септичен шок и слабост на повеќе органи, што резултира со смрт. Типични клинички симптоми на пациентите се: треска, кашлица и мијалгија или замор со абнормален КТ на градите, а поретки симптоми се: производство на спутум, главоболка, хемоптиза и дијареја.<sup>22,23,24</sup> Некои од клиничките симптоми се разликуваат од тешкиот акутен респираторен синдром (САРС) предизвикан од корона вирусот САРС (САРС-КоВ) што се случи во 2002–2003 година, што укажува на тоа дека новиот вирус се пренесува од човек на човек и предизвикува вирусна пневмонија.<sup>25,26</sup> Кинеските истражувачи многу брзо изолирале нов вирус од пациент и го секвестрирале неговиот геном (29.903 нуклеотиди)<sup>27</sup>.

Инфективниот агенс на оваа вирусна пневмонија што се случи во Вухан конечно беше идентификуван како коронавирус (2019-nCoV), седмиот член на семејството на коронавируси кои ги заразуваат луѓето<sup>28</sup>. На 11 февруари 2020 година, СЗО ја нарече оваа вирусна пневмонија како „Корона вирусна болест (COVID19)“, додека Меѓународниот комитет за таксономија на вируси (ИКТВ), [Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)], го предложи називот „САРС-КоВ-2“ заради филогенетска и таксономска анализа на овој коронавирус<sup>29</sup>.

Здравствените системи во земјите од ЕУ/ЕЕА беа подготвени за управување со:

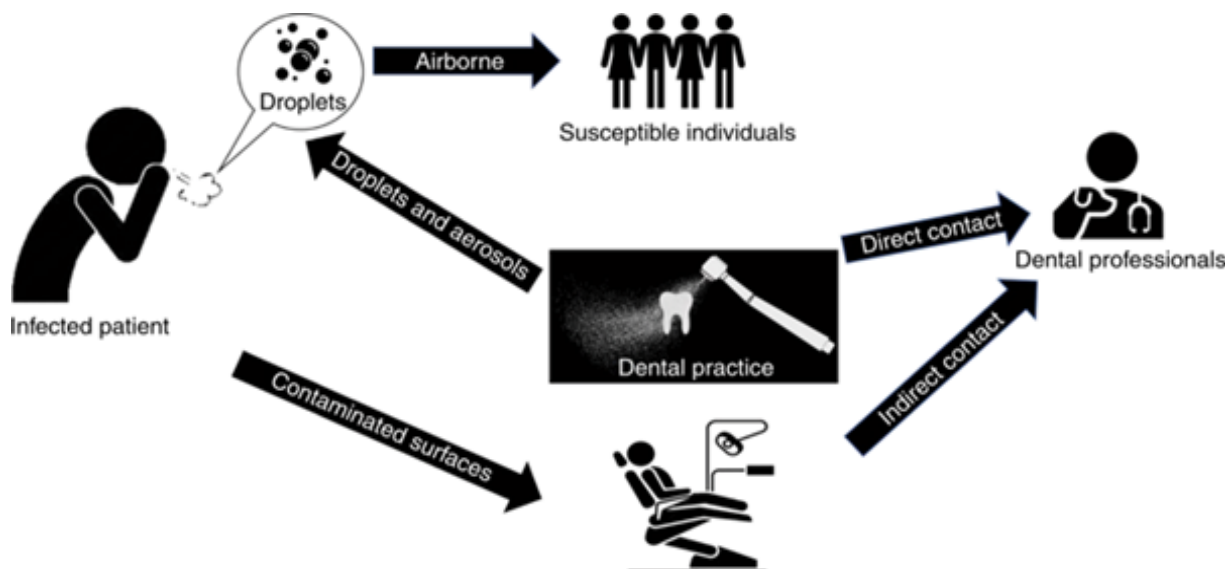
- (а) пациенти кои се стекнале со САРС-КоВ-2 при посета на погодените области (увезени случаи);
- (б) пациенти заразени со САРС-КоВ-2 преку контакт со потврден случај во ЕУ/ЕЕА (секундарна трансмисија), и
- (в) потенцијални медицински евакуирани пациенти заразени со САРС-КоВ-2 кои бараат специјализирана нега.

Информациите за пренесување од човек на човек сè уште се ограничени. Респираторните капки се сметаат за главен пат на пренос. Други патишта, како што се контакт со контаминирани предмети и вдишување на аеросоли произведени за време на процедурите со создавање на аеросол, се чини дека се второстепени. Највисок ризик од здравствено-поврзан пренос претставува отсуството на вообичаени

мерки на претпазливост, кога не се воспоставени основни мерки за превенција и контрола на респираторни инфекции и грижата за пациенти за кои инфекција САРС-КоВ-2 сè уште не е потврдена.

### **Заштита на пациентите и стоматолошките практичари**

Стоматолошки професионалци/ професионалци по дентална патологија и пациенти можат да бидат изложени на патогени микроорганизми, вклучувајќи вируси и бактерии кои ја заразуваат усната шуплина и респираторниот тракт. Стоматолошката нега постојано носи ризик од инфекција од САРС-КоВ-2 како резултат на специфичноста на нејзините процедури, кои вклучуваат комуникација лицевице со пациенти и честа изложеност на плунка, крв и други орални течности, како и ракување со остри инструменти. Патогените микроорганизми (инфекциите) можат да се пренесат во стоматолошката ординација преку: вдишување на микроорганизми од воздухот кои можат да останат суспендирани во воздухот подолг период<sup>30</sup>, преку директен контакт со крв, орални течности или други материјали во ординацијата<sup>31</sup>, контакт со конјунктивна, назална или орална мукоза, со капки и аеросоли кои содржат микроорганизми генерирани од заразено лице со кашлање и зборување на кратко растојание без маска<sup>32,33</sup> и индиректен контакт со загадени инструменти и/или површини во околината<sup>34</sup> (сл. 1).



**Слика 1:** Илустрација на преносни патишта на САРС-КоВ-2 во стоматолошки клиника и ординации

Ширењето преку воздухот на САРС-КоВ-2 педизвикува голема загриженост во стоматолошките ординации поради тоа што при повеќето стоматолошки процедури се генерираат големи количини аеросоли и капки измешани со плунката и крв од пациентот за време на стоматолошките интервенции<sup>32</sup>. Распрснувањето на аеросолите и капките кои се загадени со вирус е многу тешко да се избегне<sup>35</sup>.

Покрај кашлицата и дишењето на заразениот пациент, стоматолошките апарати користат гас со голема брзина за да ја придвижат турбината да се врти и да работи со проточна вода. Кога стоматолошките апарати работат во усната шуплина на пациентот, се генерира голема количина аеросол и капки измешани со плунката и крв на пациентот. Честички од капки и аеросоли се доволно мали за да останат во воздухот подолг период пред да се населат на површини во околината или да влезат во респираторниот тракт. Така, САРС-КоВ-2 има потенцијал да се шири преку

капки и аеросоли од заразени лица во стоматолошките ординации. Честиот директен или индиректен контакт на стоматологот/докторот по денална медицина со оралните течности, загадените стоматолошки инструменти или површини во околината отвора можен пат за ширење на вируси<sup>32</sup>. Освен тоа, малото растојание помеѓу стоматологот/докторот по денална медицина и пациентот овозможува пренесување на капки и аеросоли кои содржат микроорганизми генерирани од заразеното лице, на конјунктивална, назална или усна мукоза. Затоа се потребни ефективни стратегии за контрола на инфекцијата за да се спречи ширењето на САРС-КоВ-2 преку овие рутински контакти.

Стоматолозите/докторите по денална медицина треба да бидат запознаени со тоа како се шири САРС-КоВ-2, како да се идентификуваат пациентите со инфекција на САРС-КоВ-2 и какви мерки за заштита треба да се преземат за време на извршување на интервен-

цијата со цел да се спречи преносот на САРС-КоВ-2. Тука се препорачуваат мерките за контрола на инфекцијата што треба да ги следат стоматолозите/докторите по дентална медицина, особено ако се земе предвид фактот дека аеросолите и капките се сметаат за главни рути за ширење во САРС-КоВ-2.

Доколку не се преземат соодветни мерки на претпазливост, стоматолошката ординација може потенцијално да ги изложи пациентите на вкрстена инфекција.

Од тие причини изготвени се многу препораки врз основа на тековно достапни податоци што се однесуваат на посебни услови во стоматологијата, а со цел да се поддржат стоматолозите/докторите по дентална медицина за избор на најдобра стратегија за лекување. Сепак, конечната одлука во врска со конкретен случај треба да ја донесе лекарот што е одговорен за третман во консултација со пациент или правен старател. Покрај тоа, пред да одлучат, лекарите треба да ги проверат важечките правила и прописи во врска со презентирањето препораки.

Како прво, стоматолозите/докторите по дентална медицина треба да можат да идентификуваат сомнителен случај на COVID-19. На пациент со COVID-19 кој е во акутна фебрилна фаза на болеста не му се препорачува да посети стоматолошка ординација. Доколку се случи тоа, стоматолошкиот професионалец треба да може да го идентификува пациентот со сомнителна инфекција и не треба да го лекува пациентот, туку да го пријави во соодветните центри што е можно побргу.

## Постапки за персоналот на амбулантата

Целиот медицински и административен персонал од здравствената установа треба да се запознае со тековните процедури во ситуација на зголемен епидемиолошки ризик и треба да биде обучен за тоа како да се справи со пациент заразен со САРС-КоВ-2. Покрај тоа, треба да се воспостави брза комуникација со целиот персоналот во институцијата, со цел информациите да се пренесат брзо и да се постапи ефективно и ефикасно.

Во објектот треба да се назначат и обележат точките каде што секој вработен или посетител/придружник треба да ги измие и дезинфицира рацете. Хигиената на рацете се смета за најважен елемент на самоодбрана и клучен фактор во пренесување на вируси помеѓу пациентите<sup>36,37</sup>. Центрите за контрола и превенција на болести препорачуваат редовно и темелно миење на рацете со сапун и вода најмалку 20 секунди од прстите до зглобот<sup>13,38</sup>.

За да се следи бројот на персоналот што престојува во објектот, се препорачува да се води регистар на записи.

Секогаш кога е можно, се препорачува работа од далечина со поединци постари од 60 години кои имаат кардиоваскуларни заболувања, хипертензија, респираторни заболувања и/или дијабетес мелитус. Ако оддалечената работа не е можна, им се препорачува на сите лица кои престојуваат во стоматолошката ординација, секојдневно да им се мери телесната температура со употреба на неконтактен термометар



и да се доставува епидемиолошка статистика еднаш неделно.

### Постапки пред прием на пациентот

Во периодот на пандемија треба да се минимизира бројот на стоматолошки пациенти кои се пријавуваат за посета и/или бараат третман. Комуникацијата треба да се одвива само преку телефон и пациентот треба да дојде во ординацијата само ако тоа е апсолутно неопходно.

Пациентот треба да се интервјуира за основната епидемиолошка историја за време на телефонскиот повик, со посебен акцент на патувањето во странство во последните 14 дена. Доколку е можно да се одложи посетата на стоматолошка ординација за сите пациенти кои пријавуваат диспнеја и симптоми поврзани со грип, вклучувајќи кашлица, покачена телесна температура и ринореја. Исто така, да се презакажат (преку телефон) сите претходно планирани состаноци, особено во однос на следниве групи пациенти за кои се смета дека се со висок ризик: пациенти над 65 години, пациенти со хронични заболувања (особено кардиоваскуларни заболувања, хипертензија, дијабетес мелитус) и имунодефициентни пациенти.

Закажувањето во ординацијата треба да се изврши со маргина на сигурност, така што во случај на доцнење на услугата, можно е да се минимизира контактот помеѓу пациентите додека чекаат за преглед. Се препорачува да се продолжат временските паузи помеѓу посетите со цел правилно да се дезинфицира и да се вентилира стоматолошката ординација. Поради ризикот од пренесување на инфек-

ција преку хартиена документација, се препорачува електронска документација<sup>59</sup>.

### Постапки поврзани со приемот на пациентот и услови за работа

Според можностите да се направи изолирана просторија на влезот во објектот и секое лице што влегува треба да ги дезинфицира рацете. Потоа, пациентот мора да помине епидемиолошки преглед во изолирана просторија. Прегледот се состои од мерење на температурата на телото без контакт и задолжителна епидемиолошка анкета. Ако медицинската историја или мерењето на температурата предизвикуваат загриженост, на пациентот му се прекажува преглед за 14 дена (во итни состојби се постапува вообичаено).

За пациентите кои имаат симптоми на грип, како што се кашлица, покачена телесна температура и течење на нос, треба да се земе предвид одложување на посетата, дури и во отсуство на позитивна епидемиолошка историја.

Доколку станува збор за малолетни пациенти или оние на кои им е потребна помош, пациентот или старателот се подложени на горенаведената целосна постапка. Пациентот може да дојде само со едно придружно лице. Секако, во специфични ситуации, можно е да има двајца придружници, на пр. хендикепирано дете или медицинска помош од болничари.

Потребно е да се одржува растојание од најмалку 1 метар (упатства на СЗО од 27 февруари 2020 година)<sup>40</sup> до 2 метри (приближно 6 стапки)<sup>15</sup> помеѓу лица кои престојуваат во иста просторија, редица, итн. На би-

рото за регистрација, се препорачува да постои безбедно растојание од најмалку 1 метар од пациентот, и ако е можно, да се користи изолација од пациентот во форма на транспарентни плочи од плексиглас.

Сите непотребни предмети од бирото за регистрација и целата околина, вклучувајќи опрема што не се користи за време на стоматолошката интервенција да се отстранат (летоци, преси, агли за играње на децата, итн). Потребната опрема треба да биде покриена со фолии за еднократна употреба и/или ден-тални салфети.

Бидејќи вирусот може да преживее на тврди површини (пластика, полиран метал-челик) до 3 дена на собна температура и влажна околина, се препорачува темелна дезинфекција на таквите површини во канцеларијата, како и одржување на воздухот сув што е можно повеќе<sup>41</sup>.

По секој преглед на пациент, потребно е да се направи: дезинфекција на рамни површини, дезинфекција на компјутер, особено тастатура и компјутерски глушец, темелно дезинфицирање на светилка и стоматолошка столица, дезинфекција на рачките на вратите, навртки, копчиња и сл.; стерилизација на сите инструменти и апарати што се користат во усната шуплина, вклучително и совети за стерилизација на турбини. Стерилизацијата се препорачува секој пат по приемот на пациентот (стерилизација на пареа: автоклав, стерилизација со формалдехид или стерилизација со сува топлина)<sup>11</sup>.

Во контекст на асепсата, треба да се знае дека вирусот САРС-КоВ-2 е термолабилен над 80°C. Ова гарантира ефикасност на применетата

постапка на стерилизација во стоматолошката ординација, користејќи пареа под зголемен притисок.

Постапките за дезинфекција на предмети и рамни површини треба да се применуваат по следниот редослед: бришење со влажни марамчиња за еднократна употреба навлажнети со средство за дезинфекција за да не се кренат повторно поставени аеросолни честички, а потоа повторно да се испрскаат површините и да се избришат со употреба наракавици за еднократна употреба. За дезинфекција, односно ефикасно деактивирање на вирусот САРС-КоВ-2 може да се користат: раствор од 0,1% натриум хипохлорид којшто треба да делува 1 минута (максимум 1 дел натриум хипохлорид на секои 9 делови вода) или потребната минимална концентрација треба да биде 0,21% (30 секунди), потоа: етил алкохол од 78%, раствор на повидон-јод од 0,23%, водород пероксид од 0,5%, -натриум хипохлорид, од 0,21%.

Производите кои содржат различни активни состојки, вклучувајќи етил алкохол и изопропил алкохол се препорачуваат само за дезинфекција на рацете. Треба да се запомни дека дезинфекцијата на рацете треба да се направи на исушени раце, никогаш да не се влажни (поради разредување на средствата за дезинфекција), а неговото времетраење не треба да биде пократко од 30 секунди.

### **Внатрешна дезинфекција на воздухот**

Честата вентилација во просторијата е најважниот проблем при дезинфекција на воздухот во затворен простор; сепак, треба да

има што е можно помало движење во ординацијата за да се спречи мешање на постоечкиот биоаеросол. Воздухот треба да биде сув и не треба да се применуваат навлажнувачи.

Може да се користат прочистувачи на воздухот со филтри HEPA14 или повисока, каде ефикасноста на филтрацијата е 99,995% или повеќе, за честички  $\geq 0,01 \mu\text{m}$ , кои за големина на вирус од  $0,12 \mu\text{m}$  (120 nm) се многу ефикасни<sup>42,45</sup>. УВ зрачењето може да се користи и за елиминирање на микроорганизмите присутни во воздухот и на површините. УВ-бранова должина се движи од 328 nm до 210 nm, со највисок спектар на антимикубно дејство, кое се движи од 240 nm до 280 nm. УВ зрачењето не продира длабоко во цврсти материи и течности, а ефикасноста на елиминацијата на бактериите и вирусите зависи од многу фактори, вклучувајќи температура, влажност, присуство на органска материја и прашина.

Потенцијално решение може да биде терапија со кислород-озон<sup>46</sup>. Озонот, еден од најсилните оксиданти, е активен агенс во овој метод, а реагирајќи со органски соединенија, предизвикува нивна оксидација. За време на првата фаза на активноста на озонот, бактерискиот клеточен ѕид брзо се распаѓа. Потоа, остатоците од полинезаситени масни киселини добиени од фосфолипид вклучени во цитоплазматската мембрана, се подложени на пероксидација, што доведува до формирање на супероксиди на овие соединенија. Производите за пероксидација ги менуваат физичките својства на клеточните мембрани.

Тие предизвикуваат нивна деполаризација, инхибирајќи ја активноста на двата ензимана мембраната и транспортираат протеини. Понатаму, при реакции со силни оксиданти може да се појави и оксидација на аминокиселини, протеини и нуклеински киселини. Озонот е токсичен гас за луѓето и ако се вдишува со концентрации во воздухот над безбедна вредност, може да предизвика сериозни здравствени проблеми. И покрај токсичните својства на озонот, неговите бактериски, габични и вирусни активности се користат во терапијата со озон во областа на хирургијата, дерматологијата, оториноларингологијата, офталмологијата, гинекологијата или стоматолозијата. Покрај тоа, синергистичкиот ефект на пареата на водороден пероксид и пареа од озон (наведени во литературата како пероксон и перозон) се користи за стерилизирање на инструментите и материјалите чувствителни на топлина и влага, применети во медицинската нега како нова технологија за брза стерилизација на ниски температури, како што е системот за стерилизација 3ММ Optreoz™ 125-Z<sup>46</sup>. Терапевтската активност на озонот е споредлива со онаа на натриум хипохлоридот, хлорхексидин. Имајќи ја предвид претходно дискутираната подложност на вирусот САРС-КоВ-2, ова може да биде ефикасен метод за дезинфекција на воздухот во стоматолошките ординации<sup>47,48</sup>.

По приемот на пациентот и извршеното прво интервју, проверката треба да се повтори во стоматолошката ординација, поставувајќи ги следните прашања:

1. Дали сте биле во земја/регион со висок ризик посочени од СЗО?
2. Дали сте имале контакт со некој од погодените области?
3. Дали сте имале контакт со познат пациент со COVID-19?
4. Дали сте имале контакт со лице во карантин?
5. Дали имате треска, кашлица, ринитис, конјунктивитис или потешкотии при дишењето/диспнеја?

Понатаму, треба да се посвети посебно внимание на прашањето во врска со лековите земени на денот на посетата. Антиинфламаторните лекови можат да ја намалат телесната температура, што може дополнително да влијае на лажно негативно мерење на температурата. Како дел од деталната медицинска историја, неопходно е да се побара причината за користење на овие лекови, на пр. забоболка (што не е контраиндикација за итен и забрзан прием). Од друга страна, кога медицинската историја на пациентот покажува општи симптоми кои можат да укажат на инфекција, лекарот треба да го одложи прегледот, доколку тоа не претставува непосредна закана за здравјето или животот на пациентот.

Лекарите треба да ги прифатат пациентите во одделни простории или на минимално растојание од 2 m, а пред да се започне со третманот се препорачува устата на пациентот да се исплакне со 1% раствор на раствор на хлорхексидин-алкохол. Водениот раствор на хлорхексидин не покажува никакви вируцидни ефекти против SARS-CoV-2 [14].

Во ситуации на зголемен епидемиолошки ризик и намален општ пристап до медицинска нега, вклучително и стоматолошка нега, разумно е да се поделат стоматолошките третмани на итни и редовни.

Земајќи го предвид просторот на секоја установа, групите пациенти треба да се одвојат. Итните пациенти кои страдаат од хронични болести или припаѓаат на ризични групи (постари од 65 години), треба да бидат примени во посебна просторија, по можност од назначен интердисциплинарен тим за здравствена заштита, со намален контакт со други пациенти за да се минимизира вкрстена инфекција.

### **Заштита и безбедност за медицинскиот персонал**

Во врска со носење заштитна облека од страна на здравствените работници (лекари и друг медицински персонал) при средба со пациенти изложени на ризик од инфекција со COVID-19, СЗО<sup>49</sup> препорачува комплет за лична заштитна опрема (ЛЗО) којшто вклучува:

1. а) Респираторна заштита: N95 високоефикасни маски за филтрирање со FFP2 (филтер за лице)
  - б) стандард FFP3; во отсуство на полумаски на FFP2 / FFP3, се препорачува употреба на обични хируршки маски. Во овој случај, ризикот и соодветноста на личната заштитна опрема (ЛЗО) треба континуирано да се проценува во контекст на индивидуалните пациенти (сл.3).

Бидејќи големината на вирусот SARS-CoV-2 е 0,06-0,14 мм, ниту



една маска за лице не обезбедува добра заштита од вирусот во воздухот. Сепак, носењето маски за лице го намалува ризикот од инфекција во воздухот кај здрави лица; затоа, СЗО, во согласност со препораките од 27 февруари 2020 година<sup>40</sup>, советува лица со симптоми на инфекции на респираторниот тракт (кашлица, кивање) да носат заштитни маски. Покрај тоа, ги штити сите пациенти од неконтролирано допирање на лицето со свои прсти. Нема потреба од континуирана работа на персоналот во заштитни маски, ниту заштитни костуми<sup>49</sup>. Во секој случај, доколку хируршката маска се загади, таа мора да се замени во согласност со правилата за безбедност.

2. Заштита на очите - очила и штит за лице, кој треба да биде поставен под линијата на брадата<sup>50</sup>. Личната заштитна опрема што се користи за заштита на очите треба да одговара на лицето на корисникот и да биде компатибилна со употребената хируршка маска.
3. Заштита на телото - треба да се користат наметки отпорни на вода со долги ракави. Оваа ЛЗО не треба да биде стерилна, освен ако не се користи во стерилна околина (на пр. операциона сала) за да се спречи контаминација на телото.
4. Заштита на рацете - стандардни ракавици кои треба да ги покриваат зглобовите.

Отстранување на лична заштитна опрема (ЛЗО)

Ова е постапка што бара посебно внимание, бидејќи заразен материјал може да биде на надвореш-

ната површина на ЛЗО. Ако ЛЗО се отстрани неправилно или невнимателно, може да се појави случајна контаминација и последователна инфекција. По отстранување на опремата за еднократна употреба, треба веднаш да се фрли во садот за заразен отпад. Опремата како на пр. штит за лице, по неговата употреба, треба да се стави во контейнер за контаминирана медицинска опрема и, пред следната употреба да се деконтаминира според препораката на производителот. Ракавиците треба прво да се отстранат (по претходна дезинфекција), на начин што ја минимизира контаминацијата на рацете. Потоа, неопходно е да се дезинфицираат рацете и да се стават нов пар ракавици. Исто така, престилката треба да се отстрани. За таа цел, се препорачува да се зафати задната страна на престилката и да се повлече загадената предна страна подалеку од телото, да се завитка навнатре и да се превртат ракавите нанадвор (да се избегне да се допира загадената предна страна на престилката). Рацете треба да се дезинфицираат. Потоа, треба да се отстранат очилата / штитот за лице без да се допира предната страна, а потоа рацете треба повторно да се дезинфицираат. Следните чекори се: отстранување на маската за лице (неопходно е да се фатат ремените и внимателно да се отстрани маската за лице за да не се допре нејзината надворешна површина), деконтаминација на рацете, отстранување на ракавиците што биле облечени пред да се отстрани престилката и повторна деконтаминација на рацете. Ако асистент е вклучен во отстранување на ЛЗО, тој исто така треба да носи ЛЗО

(хируршка маска и ракавици) и да го следи принципот на деконтаминација на рацете по секоја активност при отстранување на ЛЗО.

ЛЗО треба да се стави пред влез во собата на пациентот и да се отстрани на одредена излезна точка каде што е поставен контејнер за еднократна употреба на ЛЗО и опрема неопходна за хигиена на рацете.

### **Постапка во случај кога пациент е инфициран со САРС-КоВ-2**

Се препорачува да се води целосна евиденција на лица што влегуваат во ординацијата, што може да биде од големо значење за епидемиолошките служби во случај на потврда на заразен со САРС-КоВ-2 вирус.

Постапката за избор во ситуација на ризик од изложеност на вирус е изолација на пациентот и персоналот и правење список на лица кои биле во директен контакт со дадена личност. На пациентот претходно треба да му се укаже да носи хируршка маска и да следи соодветни процедури за респираторна хигиена, како што е покривање на устата и носот со марамче пред кашлање и кивање, а потоа отстранување на марамчето<sup>9</sup>.

По транспортирање на пациент за кој постои сомнение дека е заразен со коронавирус на САРС-КоВ-2 со медицински превоз, потребно е да<sup>49</sup>:

- ♦ не се користи просторијата во која престојувал пациентот; да се измијат и дезинфицираат површините, мебелот, опремата и по дезинфекцијата, просторијата може повторно да се користи,

- ♦ се дезинфицираат скалилата, рачките, бројачите и други елементи кои можеби ги допрел пациентот,

- ♦ се утврди дали персоналот којшто имал контакт со пациентот бил соодветно заштитен и дали имал близок контакт со него (персоналот кој не носи ЛЗО, но има близок контакт со заразен пациент треба да биде исклучен од работа сè додека не бидат информирани за резултатот од тестот на пациентот).

### **Управување со медицински отпад**

Медицинскиот отпад (вклучително и заштитна опрема за еднократна употреба), по употреба треба да се транспортира навремено во областа на привремено складирање на медицинскиот отпад. Инструментите и предметите треба да бидат преработени, исчистени, стерилизирани и правилно да се чуваат во согласност со Протоколот за дезинфекција и стерилизација на дентални инструменти. Медицинскиот отпад создаден при третман на пациенти со сомнителна или потврдена инфекција со САРС-КоВ-2 се сметаат за заразен медицински отпад.

### **Дискусија**

Пандемијата COVID-19 претставува невидена закана за земјите од ЕУ/ЕЕА, Велика Британија и за земјите ширум светот, од кои многу веќе неколку месеци доживуваат широко распространето пренесување на вирусот во заедницата. Некои земји забележуваат намалени трендови на зачестеност на заболувања, додека, пак, други земји сè уште

пријавуваат зголемен број случаи на пренесување на вирусот. Покрај тоа, достапните информации од сероепидемиолошки студии сугерираат дека адаптивниот имунитет на населението останува низок.

Отсуството на ефикасен третман или вакцина, комбинирано со експоненцијален раст на инфекции од крајот на февруари, доведе до тоа многу земји да спроведат нефармацевтски интервенции, како што се политики за „останување дома“, заедно со други мерки на физичко оддалечување, како откажување на масовни собири и затворање на образовни институции, работни места и јавни места.

Иако овие строги мерки на физичко растојание го намалија пренесувањето, тие многу негативно се одразија на општеството, како економски, така и социјално. Непосредно пред и во текот на летниот период, бидејќи земјите ги олабавија ограничувањата, се појави ризик луѓето да не се придржуваат цврсто на препорачаните мерки кои се должеа на „изолациониот замор“.

Затоа, потребни се континуирани напори да продолжат да се следат мерките за физичко растојание и контрола на спречување на инфекции за да се ограничи ширењето на болеста, вклучително и инфекции во стоматолошката практика. Пандемијата не е завршена, а хипотетичкото предвидување укажува на веројатен пораст на случаи во наредниот период.

Заштитата на најранливите и ризични популации е од огромно значење, бидејќи тие претрпеа најголем товар од оваа пандемија во однос на морбидитет, морталитет и потреба од здравствена заштита,

како и од стоматолошка здравствена заштита.

Силната стратегија за комуникација со ризик треба да ги потсети граѓаните дека пандемијата не е завршена. Луѓето треба да бидат свесни дека мерките за јавно здравје за ограничување на ширењето на вирусот ќе продолжат да влијаат врз начинот на кој се движиме, работиме и патуваме, како и на сите наши активности во блиска иднина. Ова е особено важно кога промените во однесувањето, активностите и движењата на луѓето може да предизвикаат тие да се вратат назад во пандемични и потенцијално ризични модели на однесување.

### Заклучок

Приемот на пациенти за време на епидемијатасо вирусот САРС-КоВ-2 бара соодветна подготовка на стоматолошката ординација и персоналот, што е главната цел на препораките. Епидемиолошката состојба насекаде во светот се менува динамично, но пациентите не треба да се остават без итна медицинска помош, при што секогаш треба да се постапува согласно дозволените надлежности.

Членовите на тимот за орално здравје се должни да ги ажурираат своите знаења и вештини во однос на превенција, дијагностицирање и управување со заразни заболувања кои можат да се пренесат во клинички амбиент, да се придржуваат кон стандардни мерки на претпазливост како што е утврдено од надлежните органи и да преземаат соодветни мерки за заштита од инфекции на пациентите и самите себе.

## Референци

1. Centre for Disease Control, Infection Prevention & Control in Dental Settings, 2019. Available at: <http://www.cdc.gov/OralHealth/infectioncontrol/index.html>
2. Center for Disease Control, Summary of Infection Prevention Practices in Dental Settings: Basic Expectations for Safe Care. US Department of Health and Human Services, Division of Oral Health; 2016. Available at: <https://www.cdc.gov/oral-health/infectioncontrol/guidelines/index.htm>
3. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration; 2015. Reprocessing Medical Devices in Health Care Settings: Validation Methods and Labeling.
4. FDI Policy Statement Sustainability in Dentistry, 2017. Adopted August 2017, Madrid, Spain. Available at: <https://www.fdiworldddental.org/resources/policy-statements-and-resolution...>
5. Centres for Disease Control and Prevention, 2013. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for post exposure prophylaxis. Available at: <https://npin.cdc.gov/publication/updated-us-public-health-service-guidel...>
6. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anaesth* 2020;
7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-273.
8. Wahba L, Jain N, Fire AZ, Shoura MJ, Artiles KL, McCoy MJ, et al. Identification of a pangolin niche for a 2019-nCoV-like coronavirus through an extensive meta-metagenomic search. Preprint from bioRxiv, 14 Feb 2020  
DOI: 10.1101/2020.02.08.939660 .
9. Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* 2020; doi: 10.1002/jmv.25748.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020.
11. Jiang F, Deng L, Zhang L, et al. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020; doi: 10.1007/s11606-020-05762-w.
12. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514-523.
13. Christiansen GJ. Covid-19: Hype? Hazard? Dental Office Implications? *Clin Rep* 2020; 13: 1-3.
14. WHO Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 13. WHO 2020.
15. Otter JA, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg SD, Weber DJ. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J*



- Hosp Infect 2016; 92: 235e50.
16. Kwok YLA, Gralton J, McLaws ML. Face touching: a frequent habit that has implications for hand hygiene. *Am J Infect Control* 2015; 43: 112-114.
  17. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA* 2020; 27; doi: 10.1001/jama.2020.2783.
  18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Mü MA, Drosten C, Pö S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
  19. Sabino-Silva R, Jardim ACG, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clin Oral Investig* 2020; doi: 10.1007/s00784-020-03248-x.
  20. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci* 2020; 12: 9.
  21. Neeltje van Doremalen, Trenton Bushmaker, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMC2004973.
  22. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020).
  23. Guan WJ, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. Preprint at <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1> (2020).
  24. Wang D, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
  25. Chan JFW, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395, 514–523.
  26. Li Q, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
  27. Wu F et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3> (2020).
  28. Zhou P et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020 <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
  29. Gorbalenya AE et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. Preprint at <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1> (2020).
  30. Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S. & Steinmann, E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022> (2020).
  31. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—a quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microb Infect* 2020; 22(2):69-71.
  32. Cleveland JL et al. Transmission of blood-borne pathogens in US dental health care settings: 2016

- update. *J Am Dent Assoc* 2016;147, 729–738.
33. Harrel SK& Molinari J. Aerosols and splatter in dentistry: a brief review of the literature and infection control implications. *J Am Dent Assoc* 2004;13: 429–437.
  34. Liu L. et al. Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques. *J Virol* 2011; 85, 4025–4030.
  35. Wei J. & Li Y. Airborne spread of infectious agents in the indoor environment. *Am J Infect Control* 2016; 44, S102–S108.
  36. Larson EL, Early E, Cloonan P, Sugrue S, Parides M. An organizational climate intervention associated with increased handwashing and decreased nosocomial infections. *Behav Med* 2000; 26: 14–22.
  37. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): emerging and future challenges for dental and oral medicine. *J Dent Res* 2020; 99(5):481–487.
  38. Centers for Disease Control recommendations. Available at: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/cleaningdisinfection.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcommunity%2Fhome%2Fcleaning-disinfection.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/cleaningdisinfection.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcommunity%2Fhome%2Fcleaning-disinfection.html).
  39. COVID-19 – zasady postępowania – zalecenia Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Radiologii i Diagnostyki Obrazowej. Available at: <https://pltr.pl/wp-content/uploads/2020/03/2020.03.23-COVID-zalecenia-PLTR-1-1.pdf>
  40. WHO recommendations. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPPE\\_use-2020.1-eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPPE_use-2020.1-eng.pdf).
  41. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; 104: 246–251.
  42. Kozajda A, Bródka K, Szadkowska-Stańczyk I. Factors influencing bio-safety level and lai among the staff of medical laboratories. *Medycyna Pracy* 2013; 64: 473–486.
  43. Janowska M, Polz-Dacewicz M, Prystupa A. Wirus Ebola – przeciwnik stale nieodkryty. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* 2012; 18: 379–382.
  44. Zielińska-Jankiewicz K, Kozajda A, Szadkowska-Stańczyk I. Zawodowa ekspozycja na czynniki biologiczne i ochrona narażonych na nie pracowników w świetle nowych przepisów prawnych. *Medycyna Pracy* 2005; 56: 319–323.
  45. Filtry HEPA – Vademecum wiedzy o filtrach HEPA, homespot.pl
  46. Białoszewski D, Bocian E, Tyski S. Ozonoterapia oraz zastosowanie ozonu w dezynfekcji. *Post Microbiol* 2012; 51: 177–184.
  47. Kuścarki A, Sümer Z, Altunbas D, Koşum S: Bactericidal effect of KTP laser irradiation against *Enterococcus faecalis* compared with gaseous ozone: an ex vivo study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: e73–79.
  48. Huth KC, Quirling M, Maier S, Kamereck K, Alkhayer M, Paschos E.

- Effectiveness of ozone against endodontopathogenic microorganisms in a root canal biofilm model. *Int Endod J* 2009; 42: 3-13.
49. <https://www.gov.pl/web/koronawirus/komunikat-glownego-inspektora-sanitarnego-w-sprawie-schematu-postepowania-dla-poz-i-nisoz>.
  50. N95 vs FFP3 & FFP2 masks - what's the difference? *Fast Life Hacks* 2020. Available at: <https://fastlife-hacks.com/n95-vs-ffp/>.

## INFLUENCE OF ALENDRONATE THERAPY ON THE RESULTS OF DENSITOMETRIC EXAMINATION AFTER IMPLANTATION OF TOTAL HIP ENDOPROSTHESIS

Ilir Shabani<sup>1</sup>, Antonio Gavrilovski<sup>1</sup>, Vilijam Velkovski<sup>1</sup>, Nenad Atanasov<sup>1</sup>, Shaban Memeti<sup>2</sup>, Anila Belchishta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University Clinic for Traumatology, Orthopedics, Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care; Ss Cyril and Methodius in Skopje, Faculty of Medicine, Republic of North Macedonia

<sup>2</sup> University Clinic for children's surgery; Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Faculty of Medicine, Republic of North Macedonia

### Abstract

The development of aloarthroplasty of the hip is continuously rising. After implantation of a total cement-free hip endoprosthesis, often there is a periprosthetic femoral bone loss. Alendronate has been shown to be a potent inhibitor of bone resorption activity; it inhibits osteoclastic bone resorption, increases bone mass, and plays a significant role in post-implantation stabilization of the femur. The aim of this study was to determine the effect of alendronate on osteointegration of hip endoprosthesis. Material and methods: The study analyzed 10 patients operated on with implantation of a total cement-free hip endoprosthesis (THP). The included patients were examined by a radiographic method at 6 and 12 months and DXA method at 6 and 12 months. Results: The study showed differences in the values of bone mineral density and bone mineral content in the interval between 6 and 12 months in patients undergoing THP, and hence we can conclude that alendronate therapy after THP implantation reduced periprosthetic loss of bone mass and implant stiffening. Alendronate is a proven inhibitor of periprosthetic bone loss that occurs after primary implantation of a total cement-free hip endoprosthesis

**Citation:** Shabani I, Gavrilovski A, Velkovski V, Atanasov N, Memeti S, Belchishta A. Influence of alendronate therapy on the results of densitometric examination after implantation of total hip endoprosthesis. Arch Pub Health 2021; 13 (1).

doi.org/10.3889/aph.2021.5994

**Key words:** total hip endoprosthesis, alendronate therapy, DXA

**\*Correspondence:** Ilir Shabani, University Clinic for Traumatology, Orthopedics, Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: dr\_ilir\_shabani@yahoo.com

**Received:** 23-Feb-2021; **Revised:** 20-Apr-2021;

**Accepted:** 25-Apr-2021; **Published:** 20-Jun-2021

**Copyright:** ©2021. Ilir Shabani, Antonio Gavrilovski, Vilijam Velkovski, Nenad Atanasov, Shaban Memeti, Anila Belchishta. 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

### Клинички истражувања

## ВЛИЈАНИЕ НА АЛЕНДРОНАТНАТА ТЕРАПИЈА ВРЗ РЕЗУЛТАТИТЕ ОД ДЕНЗИТОМЕТРИСКОТО ИСПИТУВАЊЕ ПО ИМПЛАНТАЦИЈА НА ТОТАЛНА ЕНДОПРОТЕЗА НА КОЛКОТ

Илир Шабани<sup>1</sup>, Антонио Гавриловски<sup>1</sup>, Вилијам Велковски<sup>1</sup>, Ненад Атанасов<sup>1</sup>, Шабан Мемети<sup>2</sup>, Анила Белчишта<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедија, анестезиологија, реанимација и интензивна нега; Универзитет Св Кирил и Методиј во Скопје, Медицински факултет, Република Северна Македонија

<sup>2</sup> Универзитетска клиника за детска хирургија; Универзитет Св. Кирил и Методиј во Скопје, Медицински факултет, Република Северна Македонија

### Извадок

Развојот на алартропластиката на колкот во денешно време е во подем. Честопати по вградување на тотална безцементна ендопротеза на колкот доаѓа до перипротетична коскена загуба во фемурот. Алендронатот е докажан потенциент инхибитор на коскената ресорптивна активност, ја инхибира остеокластната коскена ресорпција, а ја зголемува коскената маса и има значајна улога во постимплантационата стабилизација на фемурот. Целта на трудот е да се процени вредноста на примена на алендронатот во намалување на редукција на перипротетична остеолиза после имплантација на тотална безцементна ендопротеза на колкот. Материјал и методи: Во студијата беа анализирани 10 пациенти оперирани со имплантација на тотална бесцементна ендопротеза на колк (ТПК). Испитуваните пациенти постоперативно примаа орално алендронат, калциум и витамин Д3. Пациентите беа иследувани со радиографскиот метод на 6 и 12 месеци и DXA методот исто така на 6 и 12 месеци. Резултати: Студијата покажа разлики во вредностите на коскената минерална густина и коскената минерална содржина во интервалот меѓу 6 и 12 месеци кај пациенти оперирани со ТПК, од која заклучуваме дека алендронатната терапија после вградување на ТПК овозможува намалување на перипротетичната загуба на коскената маса и зацврстување на имплантот. Алендронатот е докажан инхибитор на перипротетичната коскена загуба, која се јавува после примарната имплантација на тоталната бесцементна ендопротеза на колкот.

**Цитирање:** Шабани И, Гавриловски А, Велковски В, Атанасов Н, Мемети Ш, Белчишта А. Влијание на алендронатната терапија врз резултатите од денситометриското испитување по имплантација на тотална ендопротеза на колкот. Арх Ј Здравје 2021;13(1)

doi.org/10.3889/aph.2021.5994

**Клучни зборови:** тотална ендопротеза на колк, алендронатна терапија, DXA

**\*Кореспонденција:** Илир Шабани, Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедија, анестезиологија, реанимација и интензивна нега, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: dr\_ilir\_shabani@yahoo.com

**Примено:** 23-фев-2021; **Ревидирано:** 20-апр-2021; **Прифатено:** 25-апр-2021 **Објавено:** 20-јун-2021

**Печатарски права:** ©2021 Илир Шабани, Антонио Гавриловски, Вилијам Велковски, Ненад Атанасов, Шабан Мемети, Анила Белчишта. 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.



## Introduction

Implantation of cement-free endoprosthesis, as a method for functional reconstruction of the hip, ensures bone growth in irregular surfaces and achieves its stable biological fixation.<sup>1,2</sup>

The implantation of cement-free implants depends on several basic factors:

- the design of the applied implant,
- the biological capacity of the entire anatomical segment where the implant is implanted
- the biological potential of the organism as a whole.<sup>3,4,5</sup>

Good primary fixation of both components (acetabular and femoral), elimination of all irritating components (physical, chemical, mechanical and biological) are prerequisites defined under the terms biostability and biocompatibility.

Following the experience in implantation of total hip prosthesis, the most common complication that occurs is aseptic loosening of the prosthesis components whose incidence increases over the postoperative time, forcing prosthesis reoperation.

One of the possibilities for postimplantation reduction of periprosthetic bone loss is the use of modern drug bisphosphonate therapy with alendronate.<sup>6-8</sup>

Alendronate (alendronic acid – alendronate sodium) is a bisphosphonate drug that is a potent inhibitor of bone resorption activity. It inhibits osteoclastic bone resorption. Like other bisphosphonates, it is chemically linked to inorganic pyrophosphates and is an endogenous regulator of the bone metabolism. At the cellu-

lar level, it enables reduction of bone metabolism, increases bone mass and confirms mineralization of the bone matrix.<sup>9-12</sup>

Bisphosphonate therapy with alendronate at a therapeutic dose of 10 mg daily + 1000 mg calcium and vitamin D3 for 18 months provides opportunities for prevention of periprosthetic osteolysis, which is expected to make a significant progress in post-implant stabilization of implanted endoprosthetic implants and a risk of their premature loosening accompanied by all its consequences.<sup>13-15</sup>

The first published experiences for the use of bisphosphonate therapy with alendronate in the direction of reduction of periprosthetic osteolysis showed that it resulted in a significant reduction in periprosthetic bone loss after primary THP implantation compared to the group of patients who did not undergo the above therapy.<sup>16-19</sup>

In 2003 Nehme A. et al. examined the effect of alendronate on the reduction of periprosthetic bone loss over a period of two years. During that period, in the control group, the bone loss reached a plateau 6 months after the implantation of the total hip prosthesis measured by the DXA method and it reached 12.7% of bone loss at the end of the second year. In the alendronate group, there was no plateau; bone density continued to increase, and bone loss reached a maximum of 6.85% by the end of the second year.<sup>20</sup>

In 2005, Tcing Hua et al. reduced periprosthetic osteolysis induced by residual implant particles in patients undergoing alendronate therapy. According to these authors, the mechanism of reduction of periprosthetic osteolysis consisted in an increase in

osteoprotegerin, a protein produced by a direct secretion from osteoblasts.<sup>21-23</sup>

In 2006, Li Hong-bin performing experimental analyses of animal models came to the realization of a significant increase in periprosthetic bone growth after oral administration of alendronate.<sup>24-26</sup>

In all the above test results, periprosthetic bone reduction mainly occurred in the first 6 months after implantation of a total cement-free hip prosthesis. In this regard, DXA studies have shown that patients with low preoperative values for bone mineral density tend to have the greatest bone loss after implantation of a total hip endoprosthesis.<sup>27-29</sup>

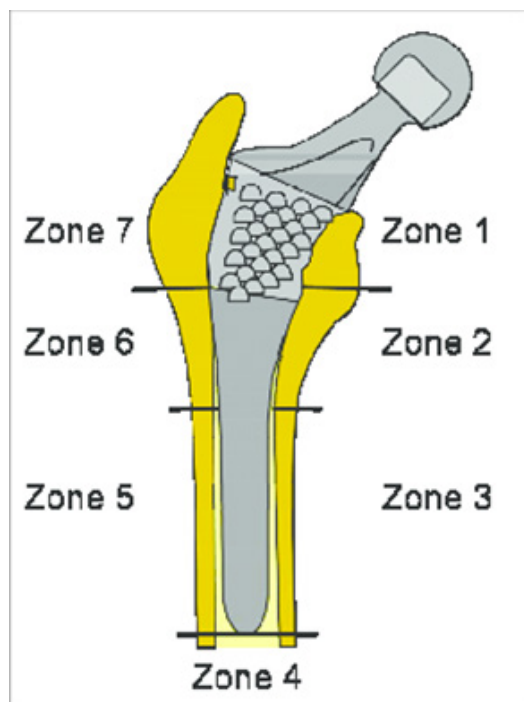
The aim of this study was to evaluate the value of alendronate application in reducing the periprosthetic osteolysis after implantation of a total cement-free hip endoprosthesis.

## Material and method

The clinical material included 10 patients treated at the University Clinic for Orthopedic Diseases with implantation of a total hip endoprosthesis in the period from 2016 to 2018 due to degenerative diseases of the hip.

All patients in the study were clinically and osteodensitometrically without visible signs of osteoporosis. All patients underwent spinal anesthesia with anterolateral hip approach, with standard verticalization 3 days after the operative treatment and a standard postoperative rehabilitation period. All were permanently treated with alendronate bisphosphonate therapy as well as standard vitamin therapy and calcium substitution therapy per os.

This study was based on a clinical trial using two diagnostic methods: native hip radiography and dual energy X-ray absorption (DXA). Densi-



**Figure 1**

Schematic representation of Gruen zones



**Figure 2**

Native X-ray with marked Gruen zones

tometric analysis refers to 7 Gruen zones of the femur, through which periprosthetic osteolysis is formed in the femur, after implantation of total hip prosthesis (THP) is assessed (Fig. 1 and 2). The results of both examinations were obtained and analyzed at 6 and 12 months after the surgical intervention.

The analysis consisted of comparing the results for BMD (bone mineral density) and BMC (bone mineral content) obtained at different time points.

In this initial phase of the study, ten patients were available and were treated with alendronate therapy. Bone mineral concentration (BMC) and bone mineral density (BMD) were determined in all of them at two time points: 6 months and 12 months from the beginning of alendronate therapy.

In each patient, BMC and BMD measurements were performed at the level of the seven Gruen zones-points (1, 2, 3, 4, 5, 6, and 7) (see Figure 1 and

Figure 2).

In each patient, we calculated the arithmetic means (averages) of the measured values of BMC and BMD in the seven points, especially after 6 months, and after 12 months.

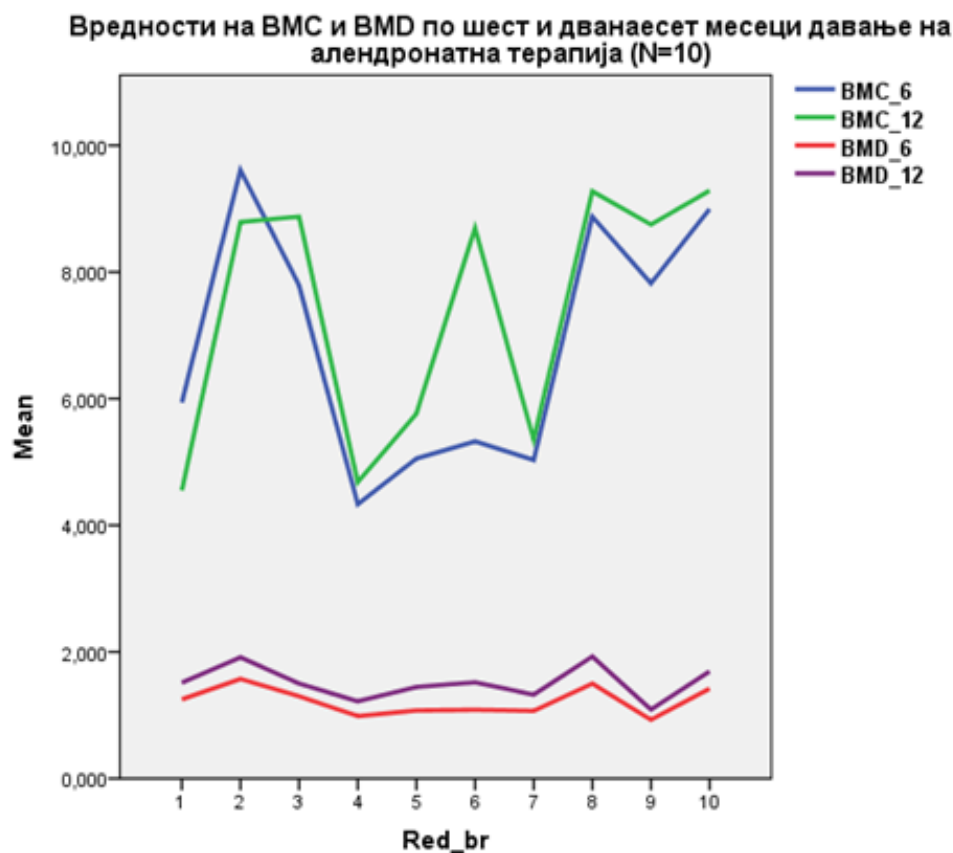
**Results**

The age distribution of patients was 45-65 years, of which 7 were females and 3 males. These arithmetic means (averages) for all 10 patients are shown in Table 1. Furthermore Figure 3 shows the graphical comparison of the obtained values. It is evident that in all patients the BMC and BMD values were higher after 12 months of alendronate therapy, compared to the values after only 6 months. This supports the effectiveness of alendronate therapy in reducing bone loss after implantation of a total hip endoprosthesis.

**Table 1.** BMC and BMD after 6, that is, 12 months after administration of alendronate therapy and structure by gender and age in 10 patients with total cement-free hip endoprosthesis

Nr.	Gender	Age	BMC_6	BMC_12	BMD_6	BMD_12
1	F	64	5.940	4.550	1.251	1.513
2	M	57	9.610	8.790	1.573	1.914
3	F	62	7.791	8.876	1.300	1.500
4	M	48	4.334	4.681	.987	1.220
5	F	53	5.054	5.763	1.075	1.446
6	F	52	5.326	8.695	1.085	1.520
7	F	48	5.031	5.356	1.069	1.324
8	F	52	8.876	9.276	1.500	1.928
9	F	61	7.821	8.751	.928	1.090
10	M	60	8.996	9.286	1.421	1.692

**Figure 1.** BMC and BMD values 6 and 12 months after administration of alendronate therapy endoprosthesis



## Discussion

In our study, BMC and BMD values were found to be higher after 12 months of alendronate therapy compared to values after only 6 months. Studies investigating periprosthetic BMD have shown that the most significant bone loss occurs in the first 3 to 6 months after endoprosthesis implantation, followed by a period of stabilization during the first postoperative year.<sup>9-27</sup>

Few studies have investigated the effect of alendronate on periprosthetic bone loss. A prospective randomized study examined 13 patients treated for coxarthrosis with a cement-free hip endoprosthesis. Patients were randomized to receive only calcium or calcium alendronate. This study showed that in patients treated

with alendronate bone loss was significantly lower than in the control group (0,9% vs. 17,1% for proximal Gruen zones and 2,6% vs. 9,9% for all Gruen zones).<sup>28</sup>

In our group of patients, the results have shown an increase in BMD in all Gruen zones for all patients individually over a period of 6 months (measured 6 and 12 months after surgery), indicating the benefit of alendronate in reducing periprosthetic osteolysis.

Our results regarding the values of BMD, but also BMC, support the potential benefit of alendronate in improving denture implantation, as studies show that the mechanism of action of alendronate is expressed through an increase in bone mass of the cortical and trabecular bones, with the largest increase being in the trabecular bone,



which is necessary for implantation of the cement-free stem.<sup>29</sup>

## Conclusion

Alendronate is a proven inhibitor of periprosthetic bone loss that occurs after primary implantation of a total cement-free hip endoprosthesis. Our preliminary study reaffirms the effect of bisphosphonate therapy as an inhibitor of periprosthetic bone loss and aseptic implant loosening.

## References:

1. Kobayashi S, Saito N, Horiuchi H, Iorio R, Takaoka K. Poor bone quality or hip structure as a risk factors affecting survival of total hip arthroplasty. *Lancet* 2000;355:1499-1504.
2. Taylor M, Tanner KE. Fatigue failure of cancellous bone: a possible cause of implant migration and loosening. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:181-182.
3. Bobyn JD, Mortimer ES, Glassman AH, et al. Producing and avoiding stress shielding. Laboratory and Clinical observation of noncemented total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1992;274:79-96.
4. Huiskes R. The various stress patterns of press-fit, ingrown, and cemented femoral stems. *Clin Orthop Relat Res* 1990;(261):27-38.
5. Sychterz CJ, Engha CA. The influence of clinical factors on periprosthetic bone remodeling *Clin Orthop Relat Res* 1995;322:285-292.
6. Kiratli BJ, Checovich MM, Mc Beath AA, Wilson MA, Heiner JP. Measurement of bone mineral density by DEXA in patients with a Wisconsin hip, an uncemented femoral stem. *J Arthroplasty* 1996;1(2):184-193
7. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1998;338(8):485-492 1(2):184-193
8. McCarthy CK, Steinberg GG, Agren M, Leahey D, Wyman E, Baran DT. Quantifying bone loss from the proximal femur after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 1991; 73(5):774-778.
9. Kiratli BJ, Checovich MM, McBeath AA, Wilson MA, Heiner JP. Measurement of bone mineral density by dual-energy x-ray absorptiometry in patients with the Wisconsin hip, an uncemented femoral stem. *J Arthroplasty* 1996; 11(2):184-193.
10. Kröger H, Venesmaa P, Jurvelin J, Miettinen H, Suomalainen O, Alhava E. Bone density at the proximal femur after total hop arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1998; (352):66-74.
11. Brodner W, Bitzan P, Lomoschitz F, et al. Changes in bone mineral density in the proximal femur after cementless total hip arthroplasty. A five-year longitudinal study. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86(1):20-26.
12. Braun A, Papp J, Reiter A. The periprosthetic bone remodeling process—signs of vital bone reaction. *Int Orthop* 2003; 27(Suppl 1):S7-10.
13. Kobayashi S, Saito N, Horiuchi H, Iorio R, Takaoka K. Poor bone quality or hip structure as risk factors affecting survival of total-hip arthroplasty. *Lancet* 2000; 355(9214):1499-1504.
14. Woolf AD, Akesson K. Preventing fractures in elderly people. *BMJ* 2003; 327(7406):89-95.
15. Shanbhag AS. Use of bisphospho-

- nates to improve the durability of total joint replacements. *J Am Acad Orthop Surg* 2006; 14(4):215-225.
16. Charnley J. *Low Friction Arthroplasty of the hip theory and practice*. New York ,NY:Springer Verlag;1979
  17. Older J. Charnley low-friction arthroplasty: a worldwide retrospective review at 15 to 20 years. *J Arthroplasty* 2002;17:675-680
  18. Wroblewski BM, Charnley J. Radiographic morphology of the osteoarthritis hip. *J Bone Joint Surg Br*1982;64:568-569.
  19. Tapaninen TS, Venesmaa PK, Jurvelin JS, Miettinen HJ, Kröger HP. Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty—a 5-year follow-up of 16 patients. *Scand J Surg* 2010; 99(1):32-37.
  20. Arabmotlagh M, Rittmeister M, Hennigs T. Alendronate prevents femoral periprosthetic bone loss following total hip arthroplasty: prospective randomized double-blind study. *J Orthop Res* 2004; 24(7):1336-1341.
  21. Venesmaa PK, Kröger HP, Miettinen HJ, Jurvelin JS, Suomalainen OT, Alhava EM. Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study. *J Bone Miner Res* 2001; 16(11):2126-21.
  22. Petri K, Venesmaa, Heikki P, Kroger, Hannu J. A, Miettinen et al. Alendronate reduces periprosthetic Bone Loss after uncemented primary Hip arthroplasty. *Journal of bone and mineral research* 2001;16(11)2126-2131
  23. Nehme A, Maalouf G, Tricoire JL, Giordano G, Chiron P, Puget J. Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty :a prospective randomized study. *Rev Chir Orthoped Reparatrice Appar Mot.*2003.
  24. Nishioka T, Yagi S, Mitsuhashi T, et al. Alendronate inhibits periprosthetic bone loss around uncemented femoral components. *J Bone Miner Metab* 2007; 25(3):179-183.
  25. Wilkinson JM, Stockley I, Peel NF, et al. Effect of pamidronate in preventing local bone loss after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2001; 16(3):556-564.
  26. Bobyn JD, Mortimer ES, Glassman AH, Engh CA, Miller JE, Brooks CE. Producing and avoiding stress shielding. Laboratory and clinical observations of noncemented total hip. *Clin Orthop Relat Res* 1992; (274):79-96.
  27. Nakamura K. Measurement of periprosthetic bone mineral density after cementless hip arthroplasty by dual energy X-ray absorptiometry: Longitudinal and cross-sectional evaluation. *J Orthop Sci* 1996; 1:113-122.
  28. Venesmaa PK, Kroger HPJ, Miettinen HJA, Jurvelin JS, Suomalainen OT, Alhava EM. Monitoring of periprosthetic BMD after uncemented total hip arthroplasty with dual-energy X-ray absorptiometry a 3-year follow-up study. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1056-1061.
  29. Engh CA, McGovern TF, Bobyn JD, Harris WH. A quantitative evaluation of periprosthetic bone remodeling after cementless total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74:1009-1020.

Clinical science

## RELATIONSHIP OF SERUM PROCALCITONIN LEVELS AND C-REACTIVE PROTEIN LEVELS IN NEWBORNS WITH SEPSIS IN DIFFERENT TYPES OF RESPIRATORY SUPPORT IN INTENSIVE CARE UNIT

Aspazija Sofijanov<sup>1</sup>, Sonja Bojadzieva<sup>1</sup>, Silvana Naunova-Timovska<sup>1</sup>, Hristina Mangjukovska<sup>1</sup>, Elizabeta Shuperliska<sup>2</sup>, Olivera Jordanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> University Clinic for children's diseases; Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Faculty of Medicine, Skopje, Republic of North Macedonia

<sup>2</sup> University Clinic for children's diseases, Skopje, Republic of North Macedonia

**Citation:** Sofijanov A, Bojadzieva B, Naunova-Timovska S, Mangjukovska H, Shuperliska E, Jordanov O. Relationship of serum procalcitonin levels and c-reactive protein levels in newborns with sepsis in different types of respiratory support in intensive care unit. Arch Pub Health 2021; 15 (1).

doi.org/10.3889/aph.2021.5995

**Key words:** procalcitonin, newborns, respiratory distress syndrome.

**\*Correspondence:** Aspazija Sofijanov, University Clinic for children's diseases - Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: aspaziculi@yahoo.com

**Received:** 12-Feb-2021; **Revised:** 20-Mar-2021; **Accepted:** 28-Mar-2021; **Published:** 20-Jun-2021

**Copyright:** © 2021. Aspazija Sofijanov, Sonja Bojadzieva, Silvana Naunova-Timovska, Hristina Mangjukovska, Elizabeta Shuperliska, Olivera Jordanov. 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

### Abstract

Sepsis in newborns with RDS and asphyxia is essential; it is a life-threatening condition and still represents an important cause of mortality and morbidity. The aim of this study was to evaluate the predictive values of procalcitonin (PCT) as an early diagnostic and prognostic biochemical marker for sepsis in newborns with RDS and asphyxia. Material and methods: The study was designed as prospective and we examined 110 newborns with proven sepsis admitted in the Intensive Care Unit at the University Clinic of Pediatrics - Skopje in the period between December 2018 and January 2021. Procalcitonin levels were measured by using the immunoassay system Vidas based on the ELFA principles. The newborns with proven sepsis were divided into two groups. The first group comprised 55 newborns with RDS and proven sepsis and the second group included 55 newborns with asphyxia and proven sepsis. The statistical analysis confirmed significantly different values of PCT in the analyzed time period in first group of newborns with RDS and proven sepsis,  $p < 0.001$ . The highest average values ( $40.37 \pm 53.79$ ) were measured on admission with a high level of peak compared to the second group of newborns with asphyxia and proven sepsis. The statistical analysis confirmed significantly different values of PCT in the analyzed time period in the first group of newborns with RDS and proven sepsis with mechanical ventilation (MV) and bubble continuous positive airway pressure (BCPAP) compared to the second group of newborns with asphyxia and proven sepsis,  $p < 0.001$ . PCT is a promising sepsis marker in newborns with RDS, capable of complementing clinical signs and routine laboratory parameters suggestive of severe infection at the time of ICU admission.

Клинички истражувања

## ОДНОСОТ ПОМЕГУ НИВОТО НА СЕРУМСКИОТ ПРОКАЛЦИТОНИН И Ц-РЕАКТИВЕН ПРОТЕИН КАЈ НОВОРОДЕНЧИЊА СО СЕПСА ПРИ РАЗЛИЧНИ ВИДОВИ НА РЕСПИРАТОРНА ПОДДРШКА ВО ЕДИНИЦАТА ЗА ИНТЕНЗИВНА НЕГА И ТЕРАПИЈА

Аспазиа Софијанова<sup>1</sup>, Соња Бојадиева<sup>1</sup>, Силвана Наунова-Тимовска<sup>1</sup>, Христина Манџуковска<sup>1</sup>, Елизабета Шуперлиска<sup>2</sup>, Оливера Јорданова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Универзитетска клиника за детски болести; Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински факултет, Република Северна Македонија

<sup>2</sup> Универзитетска клиника за детски болести, Скопје, Република Северна Македонија

### Извадок

**Цитирање:** Софијанов А, Бојадиева С, Наунова-Тимовска С, Манџуковска Х, Шуперлиска Е, Јорданов О. Односот помеѓу нивото на серумскиот прокалцитонин и ц-реактивен протеин кај новороденчиња со сепса при различни видови на респираторна поддршка во единицата за интензивна нега и терапија. Арх Ј Здравје 2021;15(1)

doi.org/10.3889/aph.2021.5995

**Клучни зборови:** прокалцитонин, новороденчиња, респираторен дистрес синдром

**\*Кореспонденција:** Аспазиа Софијанов, Универзитетска клиника за детски болести - Скопје, Република Северна Македонија, E-mail: aspaziculi@yahoo.com

**Примено:** 12-фев-2021; **Ревидирано:** 20-мар-2021;

**Прифатено:** 28-мар-2021; **Објавено:** 20-јун-2021

**Печатарски права:** ©2021 Аспазиа Софијанов, Соња Бојадиева, Силвана Наунова-Тимовска, Христина Манџуковска, Елизабета Шуперлиска, Оливера Јорданов. 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 оригиналноста(ите) автор(и) и изворот.

**Конкурентски интереси:** Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Сепсата кај новороденчиња со респираторен дистрес синдром (РДС) и асфиксија е животозагрозувачка состојба и сè уште претставува важна причина за морталитет и морбидитет. Целта на оваа студија беше да се проценат предвидувачките вредности на прокалцитонинот (ПЦТ) како ран дијагностички и прогностички биохемиски маркер за сепса кај новороденчиња со РДС и асфиксија. Студијата беше дизајнирана како проспективна и испитавме 110 новороденчиња со докажана сепса, хоспитализирани во Единицата за интензивна нега и терапија (ЕИИТ), при Универзитетската клиника за детски болести - Скопје, во периодот од декември 2018 до јануари 2021 година. Нивото на прокалцитонин беше мерено со користење на имуноанализирачкиот систем Видас базиран на ЕЛФА методот. Новороденчињата со докажана сепса беа поделени во две групи. Во првата група беа анализирани 55 новороденчиња со РДС и докажана сепса, а во втората група 55 новороденчиња со асфиксија и докажана сепса. Статистичката анализа потврди значително различни вредности на ПЦТ во анализираниот период во првата група новороденчиња со РДС и докажана сепса,  $p < 0.001$ . Највисоките просечни вредности ( $40.37 \pm 53.79$ ) беа измерени за време на приемот со висок пик во споредба со втората група новороденчиња со асфиксија и докажана сепса. Статистичката анализа потврди сигнификантно различни вредности на ПЦТ во анализираниот временски период кај првата група новороденчиња со РДС и докажана сепса со механичка вентилација (МВ) и bubble континуиран позитивен притисок на дишните патишта (БЦПАП), споредено со втората група новороденчиња со асфиксија и докажана сепса,  $p < 0.001$ . ПЦТ е ветувачки маркер за сепса кај новороденчиња со РДС, кој ја надополнува клиничката презентација и рутинските лабораториски параметри кои укажуваат на тешка инфекција за време на хоспитализацијата во ЕИИТ.

## Introduction

Sepsis is a leading cause of mortality and morbidity in newborns. The incidence of sepsis is higher in newborns with respiratory distress syndrome (RDSy), asphyxia, in infants with low gestational week and low-birth weight<sup>1,2</sup>. New advances in biochemical monitoring are important in assessing the risk of developing septic shock, severe sepsis, or sepsis<sup>3,4</sup>. However, bacterial inflammation in the postnatal period is still a leading factor in morbidity and mortality<sup>5</sup>. Sepsis in newborns is present with features of clinical manifestations of infection and inflammation while severe sepsis in septic newborns is the development of hypoperfusion with multiple organ dysfunction. Multiorgan failure with hypoperfusion and persistent hypotension is found in septic shock<sup>6,7</sup>. Sepsis is a common complication in newborns with RDS and asphyxia, because of intensive procedures during their therapy. Asphyxia is a disturbed change of respiratory gases in the placenta of the fetus during childbirth, or in the lungs of the newborn after childbirth that causes progressive hypoxia and hypercapnia. This can lead to systemic and neurological sequelae. Early consequences are observed in the first minutes of life due to the effects of hypoxia and acidemia on: the brain (primary apnea and difficulty in establishing the rhythm of breathing), heart (bradycardia), lungs (absence of vasodilation of the pulmonary arteries and retention of the fetal blood flow pattern), other organ systems that may be affected by asphyxia in the first hours and days - such as the kidneys and intestines. Late consequences of perinatal asphyxia in surviving infants may be: permanent

brain damage - cerebral palsy, mental retardation, epilepsy, while other organ systems will not normally be permanently damaged<sup>8</sup>. RDSy is a disease of the hyaline membrane due to a lack of surfactant in the lungs of premature newborns. There are risk factors that lead to an increased incidence of RDSy such as male sex, white race, caesarean section, prematurity, multiple short pregnancies and preterm newborns from mothers with diabetes<sup>9,10</sup>. Radiological studies show diffuse atelectasis which is described as ground-glass appearance with visible air bronchograms and low lung expansion<sup>11,12</sup>. The therapy for RDSy and asphyxia consists of supportive measures and initial placement of the newborn on nasal CPAP with a PEEP of 3–8 cm H<sub>2</sub>O. If respiratory failure persists, endotracheal intubation and mechanical ventilation are performed. Surfactant is administered in RDSy endotracheally within two hours of delivery<sup>13,14</sup>. The aims of neonatal respiratory support is to create adequate gas exchange while minimizing the risk of lung injury. There are different forms of neonatal respiratory support: supplemental oxygen, continuous positive airway pressure (CPAP), noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) and mechanical ventilation (MV). In newborns who are unable to achieve oxygenation by any of these methods, techniques of high frequency oscillatory ventilation, extracorporeal membrane oxygenation, nitric oxide therapy or a combination are applied<sup>15</sup>. Mechanical ventilation is one of the most common therapies in the neonatal intensive care unit and is associated with increased morbidity and mortality. The indications of mechanical ventilation in newborns are respiratory distress



syndrome, asphyxia, meconium aspiration, congenital pneumonia, lung hemorrhage, septic shock. Bubble CPAP is a non-invasive ventilation strategy for newborns. This method reduces the complications of invasive ventilation<sup>16</sup>. Also, any intensive respiratory support procedure performed in newborns has a higher risk of developing sepsis<sup>17</sup>.

Biomarkers can play an important role in providing a timely diagnosis of sepsis and the decision for making the initial management. Rapid elevation in the concentration of procalcitonin (PCT) is a promising indicator of sepsis in newly admitted critically ill newborns capable of complementing clinical signs and routine laboratory parameters, hence, makes it an ideal biochemistry marker for bacterial infection<sup>18</sup>.

## Material and methods

The study was designed as prospective and we examined 110 newborns with proven sepsis admitted in the Intensive Care Unit at the University Clinic for Pediatrics – Skopje in the period between December 2018 and January 2021.

Early signs of sepsis diagnosis in newborns are frequently nonspecific and subtle and do not distinguish among organisms. Particularly common early signs include two or more of the following criteria: apnea, bradycardia, hypothermia, hyperthermia, vomiting, seizures, jaundice, especially occurring within the first 24 hours of life with a higher direct bilirubin concentration, diarrhea, abdominal distention. Diagnosis is confirmed by isolation of a pathogen in blood culture and level of PCT >0.5 ng/ml. The laboratory biomarkers were done in

the Clinical Laboratory at the University Clinic for Pediatrics - Skopje. Firstly, samples for blood culture and PCT were taken on admission, and afterwards on 3-5 day and on 6-14 day. Procalcitonin was determined by immunoassay: patented ELFA (Enzyme-linked fluorescent assay) technology, automated Vidas Biomerieux immunoassay (ng/ml). CRP levels were determined by using the immunoturbidimetric method Architect c4000 Abbott(mg/L). Blood culture media were incubated at 37°C for 5 days in BactAlert 3D 360. Positive blood cultures were isolated with the new multiplex polymerase chain reaction-based rapid diagnostic test (BioFire FilmArray Blood Culture Identification).

Data were analyzed with the Statistica program 7.1 for Windows and SPSS Statistics 23.0, to compare the means of the variables, and one-way ANOVA test. For all analyses, p value < 0.05 was taken as statistically significant.

## Results

In our study we examined 110 (M:F=68:42) newborns with proven sepsis admitted to the Intensive Care Unit (ICU) at the University Clinic for Pediatrics – Skopje in the period between December 2018 and January 2021.

The newborns with proven sepsis were divided into two groups. The first group comprised 55 newborns with RDS and proven sepsis and the second group included 55 newborns with asphyxia and proven sepsis. Table 1 shows the distribution of the first and second group depending on birth weight.

**Table 1** Distribution of first and second group depending on birth weight

Birth weight	Sepsis and RDS group		Sepsis and Asphyxia group		Tested difference
< 1000 g	6	10.90%	5	9.10%	Fisher exact 12.996 df=16 p=0.642
1000-1500 g	9	16.40%	12	21.80%	
1500-2500 g	11	20.00%	9	16.40%	
2500-3500 g	24	43.60%	23	41.80%	
>3500 g	5	9.10%	6	10.90%	

There was no statistically significant difference in the average birth weight between the two groups ( $p < 0.01$ ).

**Table 2** Distribution of first and second group depending on gestational age

Gestational age	First group		Second group		Tested difference
<37 weeks	31	56.40%	30	54.50%	Chi-square : 1,304 df=1
>37 weeks	24	43.60%	25	45.50%	p=0.254 ns

Table 3 shows the distribution of the first and second group depending on type of respiratory support. There was no statistically significant difference between invasive and non-invasive respiratory support in the two groups ( $p < 0.01$ ).

**Table 3** Distribution of first and second group depending on types of respiratory support

Types on respiratory support	First group		Second group		Tested difference
MV	26	45.60%	32	56.10%	Chi-square : 4.105
B CPAP	17	29.80%	13	23.60%	df=2
OXYGEN MASK	14	24.60%	10	18.20%	p=0.128 ns

The statistical analysis confirmed significantly different values of PCT in the analyzed time period in the first group of newborns with RDS and proven sepsis,  $p < 0.001$  (Table 4). The highest average values ( $40.37 \pm 53.79$ ) were measured on admission with a high level of peak compared to the second group of newborns with asphyxia and proven sepsis. After the second measure-

ment on 3-5 days, the average values of PCT in the first group of newborns with RDS and proven sepsis slowly decreased ( $37.06 \pm 46.19$ ) so that after

the third measurement on day 6-14 in the first group of newborns with RDS and proven sepsis, they slowly began to normalize ( $9.78 \pm 15.58$ ).

**Table 4** Distribution of average PCT value in newborns with RDS and proven sepsis over time

Average PCT value	First group N=55			Second group N=55			Tested difference
	mean*sd	Min-max	median	mean*sd	min-max	median	
0-24 h	40.37* 53.79	0.05- 198.20	17,68	12.42* 30.29	0.17- 200	4,34	Friedman ANOVA Chi.Sqr=137,591 p<0.001
3-5 days	37.05* 46.19	1.85- 163.36	16,73	9.40* 29.68	0.17- 218	3,15	
6-14 days	9.78* 15.58	0.05-88.00	4,55	2.88- 4.98	0.05- 22.00	1,5	

There was a statistically significant difference in the average PCT between the two groups over time ( $p < 0.05$ ).

The statistical analysis confirmed significantly different values of CRP in the analyzed time period in the first group of newborns with RDS and proven sepsis,  $p < 0.001$  (Table 5). At the first measurement, the average values of CRP in the first group of newborns with RDS and proven sepsis slowly increased ( $25.40 \pm 44.37$ ).

The highest average values in the first group of newborns with RDS and proven sepsis were measured ( $46.17 \pm 60.81$ ) after the second measurement on day 3-5, with a high level of peak compared with the second group of newborns with asphyxia and proven sepsis. At the third measurement in the first group of newborns with positive blood culture on day 6-14, the average values of CRP slowly decreased ( $21.53 \pm 29.59$ ).

**Table 4** Distribution of average PCT value in newborns with RDS and proven sepsis over time

Average PCT value	First group N=55			Second group N=55			Tested difference
	mean*sd	Min-max	median	mean*sd	min-max	median	
0-24 h	12.81* 35.59	0.00- 180.00	1,5	25.40* 44.37	0.00- 194	4,7	Friedman ANOVA Chi.Sqr=48,501 p<0.001
3-5 days	28.94- 46.85	0.20- 212.00	11	46.17* 60.81	0.30- 266.60	13	
6-14 days	17.37* 33.34	0.20- 160.00	5	21.53* 29.59	0.20- 115	8,2	

There was a statistically significant difference in average PCT between the two groups over time ( $p < 0.05$ ).

The statistical analysis confirmed significantly different values of PCT in the analyzed time period in the first group of newborns with RDS

and proven sepsis with mechanical ventilation (MV) and bubble continuous positive airway pressure (BCPAP) compared to the second group of newborns with asphyxia and proven sepsis  $p < 0.001$ .

The statistical analysis confirmed significantly different values of CRP in the analyzed time period in the second group of newborns with asphyxia and proven sepsis with MV and BCPAP,  $p < 0.001$ , compared to the first group of newborns with RDS and proven sepsis.

## Discussion

Sepsis is an important cause of mortality and morbidity in newborns. It is a systemic response to infection by microbial organisms and it is a life-threatening condition. For pediatricians the early identification of infections is a challenge. The etiology of sepsis in this situation is not always clear<sup>20,21</sup>. The highest incidence occurs among newborns with asphyxia, respiratory distress syndrome (RDSy), newborns with low gestational week and low birth weight. Sepsis in newborns with asphyxia and RDSy is essential life-threatening condition and still represents an important cause of mortality and morbidity<sup>22,23</sup>. Sepsis is a common complication in newborns with RDS and asphyxia, because of the intensive procedures during their therapy. Also, asphyxia and RDSy are a common cause of hospitalization in the ICU. It is the leading cause of death in newborns<sup>24,25</sup>. Newborns with asphyxia and RDSy have a higher risk of developing a septic condition with severe clinical presentation, longer duration of mechanical respiratory support, and worse outcome. Risk factors for sepsis in the

postnatal period include: male gender, birth weight  $< 1000$  grams, hypogammaglobulinemia, central venous catheters, intravenous alimentation and prolonged duration of mechanical ventilation<sup>26,27</sup>. Also, any intensive respiratory support procedure performed on newborns poses a higher risk of developing sepsis. Therefore, early recognition, early diagnosis and timely treatment to improve outcome are important issues in septic newborns with these two conditions. Early biomarkers to diagnose sepsis in ICU are widely used in clinical practice and they are useful in monitoring the infectious process, and can reduce the risk of death in newborns with asphyxia and RDSy. Ideal biomarkers for sepsis should have high sensitivity and specificity with early phase elevation, low cost and quick result<sup>28,29</sup>. The diagnostic performance of PCT in numerous studies from the literature has suggested PCT to be a useful marker in the diagnosis of sepsis in newborns with RDSy<sup>30</sup>.

In our study we examined PCT and CRP values in newborns with asphyxia and RDSy with proven sepsis. The statistical analysis confirmed significantly different values of PCT in the analyzed time period in the first group of newborns with RDS and proven sepsis,  $p < 0.001$ . The highest average values ( $40.37 \pm 53.79$ ) were measured on admission with a high level of peak compared to the second group of newborns with asphyxia and proven sepsis. The statistical analysis confirmed significantly different values of CRP in the analyzed time period in the first group of newborns with RDS and proven sepsis,  $p < 0.001$ . At the first measurement, the average values of CRP in the first group of newborns with RDS and proven



sepsis slowly increased ( $25.40 \pm 44.37$ ). The highest average values in the first group of newborns with RDS and proven sepsis were measured ( $46.17 \pm 60.81$ ) after the second measurement on day 3-5, with a high level of peak compared to the second group of newborns with asphyxia and proven sepsis. The statistical analysis confirmed significantly different values of PCT in the analyzed time period in the first group of newborns with RDS and proven sepsis with mechanical ventilation (MV) and bubble continuous positive airway pressure (BCPAP) compared to the second group of newborns with asphyxia and proven sepsis,  $p < 0.001$ . The statistical analysis confirmed significantly different values of CRP in the analyzed time period in the second group of newborns with asphyxia and proven sepsis with MV and BCPAP,  $p < 0.001$ , compared to the first group of newborns with RDS and proven sepsis.

## Conclusion

In critically ill newborns admitted to the ICU and who are on invasive respiratory support, rapid identification and treatment of the septic condition has a major impact on clinical course, management, and outcome. Our study found that PCT values in the analyzed period were higher in newborns with RDSy on invasive respiratory support, compared to newborns with asphyxia on respiratory support. CRP values in the analyzed period were higher in newborns with proven sepsis and asphyxia and those who were on invasive respiratory support, compared to newborns with proven sepsis and RDSy who were on respiratory support. PCT as an early predictive marker can be used in

newborns with a clinical picture of sepsis and with RDSy who are on respiratory support. CRP measurement is of significant clinical significance in newborns with asphyxia and clinical picture of sepsis who are on respiratory support.

## References

1. Kliegman RM, Stanton B, Geme JS, St Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Health Sciences; 2015
2. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001;38(Pt 5):483–493.
3. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000;181:176–180.
4. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:396–404.
5. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664–672.
6. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections: hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005;135:451–460.
7. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in criti-

- cally ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1996–2003.
8. Bouiller JP, Dreyfus M, Mortamet G, Guillois B, Benoist G. Intrapartum asphyxia: Risk factors and short-term consequences. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 2015;45(6):626-32.
  9. Mehrabadi A, Lisonkova S, Joseph KS. Heterogeneity of respiratory distress syndrome: risk factors and morbidity associated with early and late gestation disease. *BMC pregnancy and childbirth* 2016;16(1):281.
  10. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatrics in review*. 2014;35(10):417.
  11. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2010;304(4):419.
  12. Bak SY, Shin YH, Jeon JH, Park KH, Kang JH, Cha DH, et al. Prognostic factors for treatment outcomes in transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics International* 2012;54(6):875-80.
  13. Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *Journal of Perinatology* 2007;27(7):422-7.
  14. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2017;102(1):F17-23.
  15. Bancalari E, Claure N. Advances in respiratory support for high risk newborn infants. *Maternal health, neonatology and perinatology* 2015;1(1):1-0.
  16. Aly H, Mohamed MA. An experience with a bubble CPAP bundle: is chronic lung disease preventable?. *Pediatric research* 2020;88(3):444-50.
  17. Baier C, Pirr S, Ziesing S, Ebadi E, Hansen G, Bohnhorst B, Bange FC. Prospective surveillance of bacterial colonization and primary sepsis: findings of a tertiary neonatal intensive and intermediate care unit. *Journal of Hospital Infection* 2019;102(3):325-31.
  18. Ugarte H, Silva E, Mercan D, DeMendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:498–504.
  19. Remington JS, Klein JO. *Bacterial sepsis and meningitis. Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2001.
  20. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10.
  21. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347(4): 240–247.
  22. Weinschenk NP, Farina A, Bianchi DW. Premature infants respond to early-onset and late onset sepsis

- with leukocyte activation. *J Pediatr* 2000;137:345–350.
23. Hermansen CL and Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician* 2007;76(7):987-94
  24. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347(4):240–247.
  25. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann ClinBiochem* 2001;38(Pt 5):483–493.
  26. Oswyn G, Vince JD, Friesen H. Perinatal asphyxia at Port Moresby General Hospital: a study of incidence, risk factors and outcome. *P N G Med J* 2000;43:110–120. 4.
  27. PálsdóttirK, Thórkelsson T, Hardardóttir H, DagbjartssonA. Birth asphyxia, neonatal risk factors for hypoxic ischemic encephalopathy. *Laeknabladid* 2007; 93(10): 669-73
  28. Riedel S, et al. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J ClinPathol* 2011; 135: 182-89.
  29. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers for the assessment of disease severity and guidance of treatment in bacterial infections. *Adv Sepsis* 2008; 6,3: 82-89.
  30. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 304-77.

## FUNCTIONAL RESULTS AFTER OPERATIVE TREATMENT OF TALUS FRACTURES

Andreja Gavrilovski<sup>1</sup>, Aleksandra Dimovska-Gavrilovska<sup>2</sup>, Goran Aleksovski<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University Clinic for Traumatology, Orthopedics, Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care Skopje; Ss. Cyril and Methodius University, Faculty of Medicine, Skopje, Republic of North Macedonia

<sup>2</sup> University Clinic for Neurosurgery, Ss. Cyril and Methodius University, Faculty of Medicine, Skopje, Republic of North Macedonia

### Abstract

**Citation:** Gavrilovski A, Dimovska-Gavrilovska A, Aleksovski A. Functional results after operative treatment of talus fractures. Arch Pub Health 2021; 13 (1).

doi.org/10.3889/aph.2021.5723

**Key words:** talus fracture, surgical treatment, ORIF, functional outcome.

**\*Correspondence:** Andreja Gavrilovski. University Clinic for Traumatology, Orthopedics, Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care Skopje; Ss. Cyril and Methodius University, Faculty of Medicine, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: gavrilovska@yahoo.com

**Received:** 5-Jan-2021; **Revised:** 27-Feb-2021; **Accepted:** 3-Mar-2021; **Published:** 20-Jun-2021

**Copyright:** © 2021. Andreja Gavrilovski, Aleksandra Dimovska-Gavrilovska, Goran Aleksovski. 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

Fractures of the talus do not occur frequently, accounting for about 0.1% of all fractures. Failure to achieve anatomic reduction, exponentially increases the risk of postoperative aseptic osteonecrosis and posttraumatic osteoarthritis. The purpose of this study was to evaluate and compare the short-term and medium-term functional outcomes in patients who underwent open reduction and internal fixation of talus fractures. Material and methods: At the University Clinic for Traumatology in the period between 2017 to 2020, 14 patients with talus fractures were surgically treated. The inclusion and exclusion factors were determined, all patients signed the consent and the study passed the ethics committee. Results: All patients underwent open reduction and internal fixation with screws or reconstructive plate. Follow-up was done on the 14<sup>th</sup> postoperative day, 1st month, 3<sup>rd</sup> month and 6<sup>th</sup> month. At the 6th month follow-up, the functional outcome was tested using the Kitaoka score unified by the American Orthopedic Foot and Ankle Society. This injury is too rare for conclusions to be brought out of and to be compared to larger studies. Anatomical reduction is mandatory for a better outcome. Conclusion: A protocol for the treatment of posttraumatic osteoarthritis should be introduced, given the high rate of its occurrence despite the satisfactory surgical technique.

### Клинички испитувања

## ФУНКЦИОНАЛНИ РЕЗУЛТАТИ ПО ОПЕРАТИВЕН ТРЕТМАН НА ФРАКТУРИ НА ТАЛУС

Андреја Гавриловски<sup>1</sup>, Александра Димовска-Гавриловска<sup>2</sup>, Горан Алексовски<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедија, анестезија, реанимација и интензивно лекување- Скопје; Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Медицински факултет, Скопје, Република Северна Македонија

<sup>2</sup> Универзитетска клиника за неврохирургија; Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Медицински факултет, Скопје, Република Северна Македонија

**Цитирање:** Гавриловски А, Димовска-Гавриловска А, Алексовски Г. Функционални резултати по оперативен третман на фрактури на талус. Арх Ј Здравје 2021;13(1)

doi.org/10.3889/aph.2021.5723

**Клучни зборови:** фрактура на талус, хируршки третман, функционален резултат

**\*Кореспонденција:** Андреја Гавриловски, Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедија, анестезија, реанимација и интензивно лекување- Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: gavrilovska@yahoo.com

**Примено:** 5-јан-2021; **Ревизирано:** 27-фев-2021; **Прифатено:** 3-мар-2021; **Објавено:** 20-јун-2021

**Печатарски права:** ©2021 Андреја Гавриловски, Александра Димовска-Гавриловска, Горан Алексовски. 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 оригиналните(ите) автор(и) и изворот.

**Конкурентски интереси:** Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

### Извадок

Фрактурите на талусот не се случуваат често, и тие претставуваат околу 0,1% од сите фрактури. Доколку не се постигне анатомска редукција, процентот на постоперативна асептична остеонекроза и посттрауматски остеоартритис се зголемува експоненцијално. Целта на оваа студија беше да се евалуираат и споредат краткорочните и среднорочните функционални резултати кај пациенти со фрактури на талус кај кои беше направена отворена редукција и внатрешна фиксација. Материјал и методи: На Универзитетската клиника за трауматологија во периодот од 2017 до 2020 година хируршки беатретирани 14 пациенти со фрактура на талусот. Инклузионите и ексклузионите фактори беа детерминирани; сите пациенти потпишаа писмена согласност за учество во студијата и студијата беше одобрена од страна на Етичката комисија на Медицинскиот факултет. Резултати: Кај сите пациенти беше направена отворена крвава репозиција и фиксација со шрафови или реконструктивна плочка. Кај сите пациентите беше направена амбулантска контрола 14-тиот постоперативен ден, 1-виот месец, 3-тиот месец и 6-тиот месец. Во текот на амбулантската контрола 6-тиот месец кај сите се правеше објективно и функционално тестирање на функцијата на зглобот. За таа примена го одбравме Kitaoka score унифициран од American Orthopaedic Foot and Ankle Society. Оваа повреда е многу ретка за да се изнесат и споредат поголеми студии. Сепак, сите поголеми студии од референтни траума центри водат кон истиот заклучок, а тоа е дека третманот на овие фрактури е комплексен. Постигнувањето на анатомска редукција е важно за подобар исход. Заклучок: Треба да се воведат некој протокол за третман на посттрауматскиот остеоартрит, со оглед на високиот процент на негово појавување и покрај задоволителната оперативна техника.



## Introduction

Fractures of the talus do not occur frequently, accounting for about 0.1% of all fractures. They are divided into 3 groups: fractures of the body, neck and head of the talus. The fractures of the neck account for about 50% of all talus fractures, or 45% according to a study by Elgafy *et al*<sup>1</sup>. Proper treatment of these fractures is a major challenge from multiple aspects. Due to the fact that most of the surface is articular and loading, it is necessary to reduce the talar fractures anatomically. Failure to achieve anatomic reduction exponentially increases the risk of postoperative aseptic osteonecrosis and posttraumatic osteoarthritis. To plan the proper treatment of the above-mentioned fractures, certain important features of the talus have to be noted. The talus occupies a significant and central place in the tarsus, without which the movements in the ankle would not have taken place and the weight would not have been properly distributed to the other bones in the front of the foot. It is important to mention:

### 1. Anatomical features

The talus is composed of body, head and neck. The talus has multiple articular surfaces. In the upper part of the body, it is articulated with the tibia and fibula, in the lower part of the body with the calcaneus, while in the front part with the head with the normal bone. There are no muscle-tendon attachments on this bone. The biomechanical role of this tarsal bone is transferred to the forces of the lower leg.

### 1. Specific and vascularity

The blood supply to the talus is highly specific since almost 60% of its surface is cartilaginous; only a small portion of the talus may be perforated by blood vessels. There is a ring of blood vessels around the head and neck of the talus, consisting of the anterior and posterior tibial artery and perforated peroneal arteries. If those areas of nutritional artery entry are disrupted, avascular necrosis and subsequent ankle arthrosis can easily occur<sup>2</sup>. The most common mechanism for these fractures to occur is forced dorsiflexion with axial loading. Accompanying fractures may be bimalleolar fractures, namely medial malleolar fractures.

The purpose of this study was to evaluate and compare the short-term and medium-term functional outcomes in patients who underwent open reduction and internal fixation of talus fractures.

## Materials and methods

In the period between 2017 and 2020, 14 patients with talus fractures were surgically treated at the University Clinic for Traumatology. Of these, 10 were male patients and 4 female patients. The mean age of the patients was 44 years. Only patients who met the inclusion criteria, operatively treated fractures, and signed consent to participate in the study were included in this study.

The study included patients with talus fractures who met the following inclusion factors:

- No more than 2 comorbidities;
- No open fracture;
- No previous disability of the injured limb;
- Isolated trauma to the talus without accompanying injuries.

All fractures were classified according to the Hawkins classification<sup>3</sup>. According to it, the fractures are divided into 4 groups:

- Type 1 – unlocated fracture;
- Type 2 – dislocated fracture with displacement of the subtalar joint;
- Type 3 – dislocated fracture with subtalar luxation and ankle luxation;
- Type 4 – dislocated fracture with subtalar luxation, ankle luxation, and talonavicular dislocation.

## Results

According to the above-mentioned classification, we had:

- Type 1 – 2 patients (1 male, 1 female);
- Type 2 – 9 patients (8 male, 1 female);
- Type 3 – 3 patients (1 male, 2 female).

The classification was made on the basis of computed tomography images taken from all patients. Of the 14 patients, 5 had an associated fracture of the medial malleolus.

All patients underwent open reduction and internal fixation with screws (Picture 1) or reconstructive plate (Picture 2). Postoperatively all patients had immobilization during the next 14 days. Three patients underwent revision due to an inad-

equately primary reduction seen on the postoperative CT scans.

All patients were postoperatively treated with LMWH, antibiotic therapy for 5 days, and analgesic therapy.

Follow-up was done on the 14<sup>th</sup> postoperative day, 1<sup>st</sup> month, 3<sup>rd</sup> month and 6<sup>th</sup> month. X-rays were taken on the 1<sup>st</sup> month, 3<sup>rd</sup> month and 6<sup>th</sup> month, except on the first follow-up, where the sutures were removed.

At the 6<sup>th</sup> month follow-up, the functional outcome was tested using the Kitaoka score unified by the American Orthopedic Foot and Ankle Society<sup>4</sup>. The following nine parameters were evaluated:

1. Pain – (no pain, mild pain, intermittent pain, persistent pain);
2. Function – (without restrictions or walking using a helping device);
3. Walking distance – (from being able to walk less than 1 km to more than 6 km);
4. Terrain – (flat, stairs, mountain);
5. Walking abnormalities;
6. Sagittal movement (extension and flexion);
7. Eversion and inversion;
8. Foot stability (anteroposterior, varus/valgus);
9. Alignment of the foot and ankle.

The maximum score of the Kitaoka score system is 100 points, excellent (100-85), good (85-65), unsatisfactory (65-45) and bad (> 45)<sup>5</sup>.

Of the 14 respondents, excellent result had 2 patients (mean result of 86.5), and good result was found in 8 patients (mean result of 68). An unsatisfactory result had 3 patients (mean score of 48.5) and a bad result in one patient (38 points).

Early complications were postoperative skin problems (areas of necrosis in the area of the operative wound) in 4 patients.

Late complications were posttraumatic osteoarthritis (6 patients) and avascular necrosis (4 patients).



Picture 1. Osteosynthesis with



Picture 2. Osteosynthesis with reconstructive plate

## Discussion

This injury is too rare for conclusions to be brought out and to be compared to larger studies. However, all major studies from reference trauma centers lead to the same conclusions that the treatment of these fractures is complex. It depends a lot on achieving absolute anatomical reduction, but the outcome may still be unsatisfactory due to the complex biology of this tarsal bone.

According to a study by Halvorsen *et al.*, published in 2013, the percentage of avascular necrosis of the talus changed according to the Hawkins fracture classification type. A total of 848 patients finished the follow-up, and determined that incidence of avascular necrosis occurrence was 5.7% in type 1, 18.4% in type 2, and type 3 increased to 44.7%. For Hawkins type 4, due to the rarity of the injury, it was inconclusive to bring a satisfactory conclusion<sup>6</sup>.

In 2014, Fournier *et al.* conducted a multicenter study of 114 cases of talar fractures operated in various centers<sup>7</sup>. The results were rather overwhelming - 40% of the patients had unsatisfactory results compared to only 10% excellent. Avascular necrosis occurred in 39 of the cases, and post-traumatic osteoarthritis in 74% of the cases. In another study conducted in 2017, Barnett *et al.* confirmed the above-mentioned results of Fournier and his coworkers. But, they emphasized that time was a crucial factor in the treatment of these fractures. If the nutritional part of the talus is fractured, it should be operated on in the first 24 hours following injury<sup>8,9</sup>.

## Conclusion

At our Clinic, time till surgery is not taken into account as a direct factor to the outcome of the treatment of certain types of talar fractures. Anatomical reduction is mandatory for a better outcome. A protocol for the treatment of posttraumatic osteoarthritis should be introduced, given the high rate of its occurrence despite the satisfactory surgical technique.

## References

1. Elgafy H, Ebraheim NA, Tile M, Stephen D, Kase J. Fractures of the talus: experience of two level 1 trauma centers. *Foot Ankle Int* 2000;21(12): 1023-1029. doi : 10.1177 / 107110070002101208.
2. Adelaar RS, Madrian JR. Avascular necrosis of the talus. *Orthop Clin North Am* 2004;35(3): 383-395. doi: 10.1016/j.ocl.2004.02.010.
3. Dale JD, Ha AS, Chew FS. Update on talar fracture patterns: a large level I trauma center study. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(5): 1087-1092. doi: 10.2214/AJR.12.9918.
4. Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS, Nunley JA, Myerson MS, Sanders M. Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes. *Foot Ankle Int* 1994;15: 349-353.
5. Allier HA, Reichard SG, Boyd AJ, Moore TA. A new look at the Hawkins classification for talar neck fractures: which features of injury and treatment are predictive of osteonecrosis? *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(3): 192-197. doi: 10.2106/ JBJS.L.01680.
6. Halvorson JJ, Winter SB, Teasdall RD, Scott AT. Talar neck fractures: a



systematic review of the literature. *J Foot Ankle Surg* 2013;52(1):56-61. doi: 10.1053/j.jfas.2012.10.008.

7. Fournier A, Barba N, Steiger V, Lourdais A, Frin JM, Williams T et al. Total talar fracture - long-term results of internal fixation of talar fractures. A multicentric study of 114 cases. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012;98(4)Suppl:S48-S55. doi: 10.1016/j.otsr.2012.04.012.
8. Barnett JR et al. The diagnosis, management and complications associated with fractures of the talus. *The Open Orthopedic Journal* 2017; 11: 460-466. doi: 10.2174/1874325001711010460.
9. Cebesoy O, Karakurum G. Talar fractures and avascular necrosis. Are we underestimating the risk? *Int Orthop* 2007;31(2): 269. doi: 10.1007/s00264-006-0239-z.

## EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF CAROTID DISEASE

Savetka Paljoskovska Jordanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University Clinic for Cardiology, Skopje, Republic of North Macedonia

### Abstract

**Citation:** Paljoskovska Jordanova S. Epidemiological aspects of carotid disease. Arch Pub Health 2021; 13 (1).

doi.org/10.3889/aph.2021.5993

**Key words:** carotid artery, carotid artery disease, risk factors, atherosclerosis

\***Correspondence:** Savetka Paljoskovska Jordanova, University Clinic for Cardiology, Skopje, Republic of North Macedonia E-mail: savetka\_pj@yahoo.com

**Received:** 20-Dec-2020; **Revised:** 1-Mar-2021;

**Accepted:** 10-Mar-2021; **Published:** 20-Jun-2021

**Copyright:** © 2021. Savetka Paljoskovska Jordanova. 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

Carotid artery disease most commonly manifests as atherosclerotic carotid artery disease, which can lead to an ischemic stroke. Our aim was to present the epidemiological aspects of carotid disease and to demonstrate the association of risk factors with carotid disease. For that purpose, we prospectively followed 1031 patients at the University Clinic for Cardiology in Skopje, who were examined for carotid stenosis and its correlation with risk factors such as hypertension, smoking, hyperlipidemia, diabetes, obesity and peripheral arterial disease. Results: Carotid stenosis was correlated with arterial hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, smoking, and peripheral arterial disease. Conclusions: Our study found that conventional risk factors such as hypertension, diabetes, smoking, and dyslipidemia were independently associated with significant carotid artery disease and peripheral arterial disease.

### Клинички истражувања

## ЕПИДЕМИОЛОШКИ АСПЕКТИ НА КАРОТИДНАТА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ

Саветка Палошковска Јорданова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Универзитетска клиника за кардиологија, Скопје, Република Северна Македонија

### Извадок

**Цитирање:** Палошковска Јорданова С. Епидемиолошки аспекти на каротидната артериска болест. Арх Ј Здравје 2021;13(1)

doi.org/10.3889/aph.2021.5993

**Клучни зборови:** каротидна артерија, болест на каротидна артерија, фактори на ризик, атеросклероза.

\***Кореспонденција:** Саветка Палошковска Јорданова. Универзитетска клиника за кардиологија, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: savetka\_pj@yahoo.com

**Примено:** 20-дека-2020; **Ревидирано:** 1-мар-2021;

**Прифатено:** 10-мар-2021; **Објавено:** 20-јун-2021

**Печатарски права:** ©2021 Саветка Палошковска Јорданова. 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.

Болеста на каротидната артерија најчесто се манифестира како атеросклеротична болест на истоимената артерија, што може да доведе до исхемичен мозочен удар. Целта на оваа студија беше да ги претставиме епидемиолошките аспекти на каротидната болест и да ја демонстрираме поврзаноста на факторите на ризик со каротидната болест. Материјал и методи: Проспективно следевме 1031 пациент на Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје, кај кои беа направени испитувања за каротидна стеноза и нејзината корелација со ризик-факторите како што се: артериската хипертензија, пушењето, хиперлипидемијата, дијабетот, дебелината и периферната артериска болест. Резултати: Каротидната стеноза беше во корелација со артериската хипертензија, дебелината, хиперлипидемијата, дијабетот, пушењето и периферната артериска болест. Заклучок: Со оваа студија утврдивме дека конвенционалните фактори на ризик како што се хипертензија, дијабет, пушење и дислипидемија, периферната артериска болест се независно поврзани со значајна каротидна артериска болест.

## Introduction

Carotid artery disease most commonly manifests as atherosclerotic disease of the carotid artery, which can lead to an ischemic stroke with a mortality rate of 10% to 20%<sup>1</sup>.

The knowledge that 50% of the causes of all ischemic strokes originate from emboli or as a consequence of thrombosis of extracranial segments of the carotid and vertebral arteries brought to the fore duplex ultrasonography of the carotid and vertebrobasilar basin, so that this method imposed itself as the cerebrospinal fluid standard<sup>2</sup>.

Studies on a large number of patients have shown that a high percentage of patients with atherosclerosis of the carotid arteries, no transient ischemic attack (TIA), which would warn of the disease, have long been asymptomatic to end in stroke. This is certainly one of the important facts, which explains the insufficient efficiency of the timely diagnosis of cerebrovascular atherosclerosis<sup>3</sup>.

Since preventive measures such as blood pressure regulation, treatment of disorders of glucose and lipid metabolism, surgical and endovascular interventions to eliminate significant atheromatous changes can significantly reduce the occurrence of vascular disease, it is necessary to conduct control examinations in order to find patients at an increased risk<sup>4</sup>.

Atherosclerosis, the main cause of increased mortality in modern humanity, is a diffuse, multifactorial process, involving large (elastic) and medium (muscular) arterial blood vessels, and having pathological characteristics of smooth muscle cell proliferation, lipid accumulation, cell necrosis, fibrosis and calcification<sup>5</sup>.

Based on numerous epidemiological studies, cardiovascular diseases, especially coronary heart disease and cerebrovascular disease, are the main cause of mortality and even morbidity of the population, and one of the most important social and medical problems present<sup>6</sup>.

Carotid artery disease (CAD) is the leading cause of illness in the world, the third leading cause of death in developed countries, and the second leading cause of death in the world in general. CAD is the first cause of death in women<sup>7</sup>. The incidence of CAD varies by area and ranges from 100 to 300 new cases per 100,000 population per year, while the prevalence ranges from about 600 per 100,000 population in developed countries to as many as 900 in underdeveloped countries<sup>8</sup>. Mortality varies from 63.5-273.4 deaths per 100,000 inhabitants per year.

Timely diagnosis and treatment of complications that accompany CAD, as well as improvement of the functional status of patients by applying early and late rehabilitation measures, also contribute to lower mortality. Sacco et al. in their study found that patients after 6 months of IMU in 48% of cases have hemiparesis, 22% of patients are not independently mobile, 24 - 53% show complete or partial dependence on the scale of daily activities, 12 - 18% have aphasia, 32% have clinical signs of depression and 26% require institutional care<sup>9</sup>.

Atherosclerosis syndrome is the cause of the most common hospital treatment, the highest consumption of drugs and expenses in relation to all other diseases. The main goals of the epidemiology of cardiovascular and cerebrovascular diseases are to establish risk factors, which contribute to

a higher prevalence and frequency of the disease.

Leading epidemiological studies have shown that about 20 risk factors are independently associated with a higher incidence of the disease<sup>10</sup>.

The prevalence and severity of carotid atherosclerosis in the general population correlate significantly with age, total cholesterol, and cardiovascular ischemic changes. Data on the prevalence of carotid atherosclerosis come from the results of studies that included mostly inhomogeneous groups of subjects, in different environments and time periods, using different methodologies and technologies.

Numerous studies indicate that asymptomatic carotid atherosclerotic plaques can be detected in a third of the elderly by ultrasound<sup>(11)</sup>. Significant atherosclerotic disease of extracranial carotid segments is present in 25-30% of persons in whom surgical treatment is indicated due to occlusive disease of peripheral arteries<sup>12</sup>.

Our aim was to present the epidemiological aspects of carotid disease and to demonstrate the association of risk factors with carotid disease. For that purpose, in our prospective study, a comparative analysis of the relationship between risk factors was made.

## Material and methods

The study included 1031 respondents hospitalized in the University Clinic for Cardiology or randomly assigned outpatients, men and women, with proven coronary artery disease, previously defined as high cardiovascular risk patients. The examination was conducted in the period from 2017 to 2020.

Selected demographic data (gender, age, history of smoking, dyslipidemias, hypertension), laboratory values for hypertriglyceridemia, diabetes and clinical data (comorbidities and risk) were collected from each patient. Carotid ultrasound was used to assess intima media thickness (IMT), plaque, or stenosis.

Intima thickness of the common carotid artery can be detected accurately by B-mode ultrasonography. It is a reliable technique and has a high degree of accuracy and reproducibility in estimating the arterial wall thickness. Intima-media thickness (IMT), also called intima-medial thickness, is a measure of the thickness of the intima tunic and tunica-media, the deepest two layers of the artery wall. The measurement is usually made with external ultrasound, and occasionally with internal, invasive ultrasound catheters. Measurement of total ves-

Degree of stenosis, %	Primary parameters		Additional parameters	
	ICA PSV, cm/sec	Plaque estimate*, %	ICA/CCA PSV ratio	ICA EDV, cm/sec
Normal	< 125	None	< 2.0	< 40
< 50	< 125	< 50	< 2.0	< 40
50–69	125–230	≥ 50	2.0–4.0	40–100
≥ 70 but less than near occlusion	> 230	≥ 50	> 4.0	> 100
Near occlusion	High, low, or undetectable	Visible	Variable	Variable
Total occlusion	Undetectable	Visible, no detectable lumen	Not applicable	Not applicable

\*Plaque estimate (diameter reduction) with gray-scale and color Doppler ultrasound.  
CCA—common carotid artery; EDV—end-diastolic velocity; ICA—internal carotid artery; PSV—peak systolic velocity.  
(From Grant et al. [25]; with permission.)

sel wall thickness can also be made by using other imaging modalities.

Criteria for carotid stenosis: Grey-Scale

CP Oates, AR Naylor, T. Hartshorne. Joint Recommendations for Reporting Carotid Ultrasound Investigations in the United Kingdom *Eur J Vasc Endovasc Surg.*2009; 37, 251e261)

The following statistical methods were used in the study: analysis of numerical arrays, arithmetic mean, median, indices, mean, sample method; graphical representation of statistical data, histograms, rectangular or

bar chart, structural circles, line diagram and correlation (linear, correlation, curvilinear, partial correlation).

Univariate analysis was done to define risk factors associated with carotid artery disease.

**Results**

A total of 1031 patients with a mean age of 65.2 years (34-88 years), of which 33.5% (345) women and 66.6% (686) men with coronary artery disease were included in the study (Table 1).

Total	%	Men	%	Women	%
1031	100	686	66.6	345	33.4

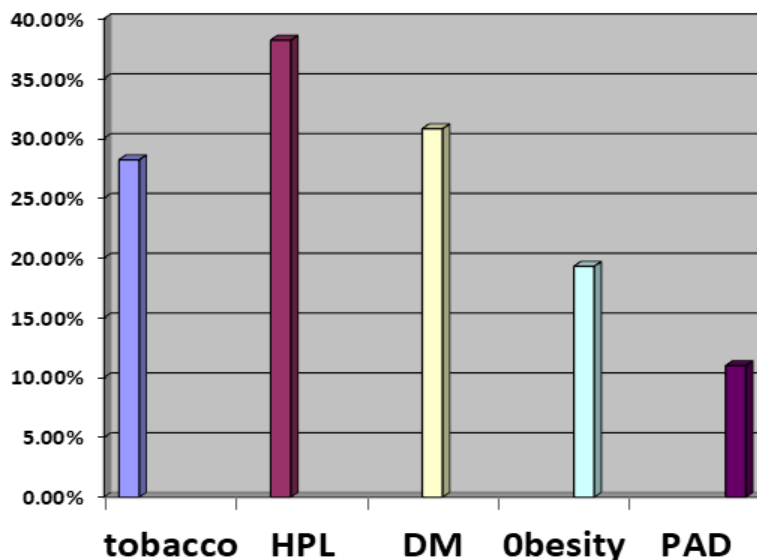
**Table 1:** Gender distribution of patients

Of all included participants, 28.2% (270) used tobacco, 38.1% (341) had hyperlipidemia (HLP), 30.8% (316) had diabetes mellitus (DM), 19.3% had obesity, and 11.0% had peripheral artery disease (PAD). Increased IMT was

observed in 673 or 68.5% of patients (Figure 1).

Based on the analysis of the results obtained, of the total number of patients 145 or 14.1% had carotid stenosis.

**Figure 1:** Relevant risk factors in the study group





PAD was a risk factor for increased IMT > 0.8 with a score of 3.23 for  $p < 0.05$ . Risk factors for stenosis are all those where the significant value

is less than 0.05. Less significant value than 0.05 was observed in the section for HTA 1 and HLP (Table 2).

Source	Score	of	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	12.994	49	.265	1.451	.035
Intercept	.605	1	.605	3.309	.070
HTA	2.047	1	2.047	11.199	.001
HLP	1.001	1	1.001	5.473	.020
OBESITY	.051	1	.051	.280	.597
SMOKER	.367	2	.367	1.002	.368
PAD	.001	1	.001	.004	.952
DM	.037	1	.037	.200	.655

## Discussion

There are numerous risk factors for the development of atherosclerosis and while some directly affect this process, the connection with others is not completely clarified. It has been shown that it is possible to reduce the incidence of atherosclerosis if preventive actions on risk factors for its occurrence are being undertaken<sup>15</sup>.

The main risk factors for atherosclerosis are arterial hypertension, lipoproteinemia, diabetes and smoking. The newly discovered risk factors that are being intensively studied are C-reactive protein, lipoprotein (a), fibrinogen, homocysteine, and genetic causes<sup>14</sup>.

Hypertension accelerates the appearance and development of atherosclerosis due to an increased physical stress on the walls of the arteries and increased use of fatty substances. Thickening of the intima-media complex (IMT) significantly corre-

lates with higher values of systolic pressure regardless of race, sex and taking drugs with antihypertensive action<sup>15</sup>. A negative correlation with diastolic pressure values suggests that pulse pressure may be an important marker of atherosclerosis<sup>16</sup>.

Macroangiopathy is significantly more common in patients with severe hypertension than in subjects with controlled hypertension, especially if other risk factors are associated<sup>17</sup>. Among several known risk factors for the development of atherosclerosis, hypercholesterolemia occupies a special place, which is probably sufficient to lead to the development of atherosclerosis on its own and without the presence of other risk factors<sup>18</sup>.

Several large epidemiological studies have confirmed the link between diabetes and vascular disease. A special accent has been given in the Framingham study where the importance of diabetes as a risk factor for atherosclerosis of the coronary and periph-

eral arteries was examined in 5,000 people. The risk of ischemic stroke is 2.5 times higher in people with diabetes<sup>19</sup>.

The assessment of the risk of carotid atherosclerosis by examining the influence of individual risk factors in some studies has given way to the strategy of examining the combined and long-term effect of several risk factors on the prevalence of this disease. The study showed that an increase in systolic blood pressure, an increase in cholesterol levels, and cigarette smoking correlated with an increased risk of carotid atherosclerosis in adults<sup>20</sup>. Also, in persons who are prone to consuming alcoholic beverages and in smokers, elevated values of interleukins and other inflammatory compounds can be registered in the serum<sup>21</sup>.

Women who smoke and use oral contraceptives have a 13-fold increased risk of fatal cardiovascular disease than users of oral contraceptives who do not smoke<sup>22</sup>.

Available evidence suggests that inflammatory mediators play an important role not only in plaque formation but also in its progression toward changes responsible for neurological complications. A significantly higher presence of intercellular adhesive molecules in the zone of high - grade compared to lower-grade carotid stenoses has been proven<sup>23</sup>.

Subclinical changes are a syndrome in which three main forms are mentioned: the formation of carotid plaque at predestination sites, the appearance of thickening of the IMT and the disturbance of elasticity in the blood vessels of the brain. Recently, after the discovery of the sequence of the human genome, intensive re-

search has been done on which genes cause the diversity of IMT<sup>24</sup>. According to the latest data from the same authors, it has been considered that one of the groups of genes that determines variability is located on the short arm of chromosome<sup>12</sup>.

Among the protective risk factors for the development of atherosclerosis are physical activity, alcohol, high density lipoprotein (HDL) and its main apolipoprotein apo-A1<sup>25</sup>.

However, despite the knowledge about risk factors and factors that have a protective effect on the process of atherosclerosis, it is still not possible to predict with certainty the speed of atherosclerosis development and its clinical course.

Arterial hypertension - It is now known that arterial hypertension (HTA) is the most important risk factor for all CAD, and that its existence increases the probability of stroke being five-fold indicated in the multi-center Framingham study<sup>26</sup>.

Analysis of the obtained data shows that arterial hypertension, both systolic and diastolic, is one of the most important risk factors for the development of quantitatively significant arteriosclerosis, which is followed by cerebral infarction.

Arterial hypertension is known to increase the risk of stroke, with a strong association between blood pressure and stroke<sup>27</sup>. With each 10 mmHg increase, the risk of stroke increases by 30% to 45%. On the other hand, anti-hypertensive therapy reduces the risk of stroke, as has been shown in a meta-analysis that included more than 40 studies and more than 188,000 patients; lowering blood pressure by 10 mmHg reduced the risk of stroke by

33%<sup>28</sup>. Also, antihypertensive therapy reduces the risk of recurrent stroke by 24%<sup>29</sup>. Taking these facts into account, antihypertensive therapy is recommended for all patients who have had an ischemic stroke or TIA<sup>30</sup>.

Several epidemiological studies: the ARIC study<sup>31</sup>, the Framingham Heart study<sup>32</sup>, and the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)<sup>33</sup> found a link between arterial hypertension and the risk of developing carotid atherosclerotic disease.

The SHEP study (Systolic Hypertension in the Elderly Program) found that systolic blood pressure equal to or greater than 160 mmHg was one of the most important independent predictors of carotid stenosis<sup>34</sup>. Also, the PROGRESS study (Preventing Strokes by Lowering Blood Pressure in Patients with Cerebral Ischemia) showed that treatment with ACE inhibitors and diuretics significantly reduces the risk of recurrent stroke<sup>35</sup>.

A very interesting question arises as to whether antihypertensive therapy is useful or leads to additional ischemia due to decreased cerebral perfusion in symptomatic patients with a significant carotid artery stenosis. On the other hand, if arterial hypertension lasts long enough, it can lead to changes in small blood vessels, leading to changes in brain mass that are described on magnetic resonance imaging as white mass "hyperintensities." These white mass hyperintensities are crucial because they are associated with poorer response to treatment, consequent cognitive impairment, as well as an increased rate of deterioration and progression to chronic forms of depression.

Diabetes mellitus - The risk of ischemic stroke in patients with diabetes

mellitus (DM) is increased 2-5 times compared to patients who do not have diabetes<sup>36</sup>. Similar has been reported in various studies; the results of the IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) study<sup>37</sup> showed a significantly faster progression of intima medial thickening and the occurrence of heart and brain infarction.

The EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) study, in addition to the same finding as in the previous one, found that the progression of atherosclerotic lesions in the carotid arteries was slower in patients treated with invasive insulin therapy than in patients treated conventionally<sup>38</sup>.

Evidence has been obtained in most European and North American countries that diabetes is a risk factor for all types of cerebrovascular disease, but especially subcortical infarction when associated with hypertension<sup>39</sup>.

A large number of statistical studies by our and world authors show a higher number of diabetics among patients with manifestations of ischemic brain disease, which ranges from 18 to 43%, while the percentage of this disease in the general population is around 6%.

Interestingly, in Fischer's initial work, only 11% of his subjects with subcortical infarctions suffered from diabetes, so he felt that cerebrovascular disease was not associated with diabetes.

Contrary to this opinion, the already mentioned study (Framingham Heart Study) indicates a significant prevalence of diabetes in 34% of cases and that, in fact, it is an important risk factor for the occur-

rence of infarction, especially subcortical localization.

**Hyperlipoproteinemia** - Hyperlipoproteinemia (HLP) is the most responsible risk factor for the accelerated process of atherosclerosis. HLP occurs due to disorders of lipid transmission due to accelerated synthesis or slowed degradation of lipoproteins, particles that carry cholesterol or triglycerides in plasma.

Hyperlipidemia is generally known as the main risk factor for arteriosclerosis, with the main emphasis on hypercholesterolemia and low-density lipoprotein (LDL), while high-density lipoprotein (HDL) enables the elimination of cholesterol from the cell. Today it is certainly clear that dyslipidemias are an important risk factor for cerebrovascular diseases, especially for ischemic stroke, and that the administration of drugs for dyslipidemias, especially statins, with appropriate treatment of arterial hypertension, diabetes, cessation smoking and weight maintenance, is crucial in the secondary prevention of ischemic stroke<sup>40</sup>.

This research is also confirmed by the European Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Diseases, which were jointly developed by ten relevant European societies, including the European Stroke Initiative<sup>41</sup>.

Epidemiological studies show a strong association between cholesterol and atherosclerosis of the carotid artery determined by measuring the thickness of the intima-medial complex<sup>42</sup>.

Almost all large, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trials with statins, based on results published in the last fifteen years, have clearly shown that statins can

prevent or reduce non-hemorrhagic strokes, or stroke, and mortality.

**Heart disease** - People who have any symptomatic or asymptomatic heart disease, regardless of blood pressure values, have twice higher risk to develop an ischemic stroke than people who do not have heart problems.

Cardiovascular diseases are, logically, connected with cerebral ischemia, considering that it is the same pathological process - atherosclerosis, which affects all blood vessels in the body, and is most often manifested in the coronary and cerebral arteries<sup>43</sup>.

There is a clear association between an increased risk of ischemic stroke and the following heart disease: atrial fibrillation, valvular heart disease, heart attack, coronary artery disease, congestive heart failure, electrocardiographically proven left ventricular hypertrophy, and possibly mitral valve prolapse.

Analysis of the database from the Johns Hopkins Hospital for Cardiac Surgery<sup>44</sup>, in which all patients were followed prospectively, provided very informative evidence related to the occurrence of stroke in this milieu<sup>45</sup>. In a total of 74% of patients, a stroke was registered on the day of the operation and in 91% within the first 3 days after the operation, which speaks in favor of the fact that the stroke is directly related to the operative procedure. Stroke in this group was found in 214 patients (3.6%), and neuroimaging findings showed acute infarction in 72%. As many as a quarter of these strokes were in the border cortical fields of the middle cerebral artery. Survival of stroke patients in this study was 67% in the first and 47% after 5 years, which is less than in the stroke group of the second



etiology. In addition, the results of a study by Lee et al. clearly established the understanding that severe systemic hypotension associated with a significant carotid stenosis can cause not only unilateral but also bilateral infarcts in the border cortical zones of the cerebral media artery<sup>46</sup>.

Bad life habits and association of risk factors - When risk factors for CAD or arteriosclerosis are observed, smoking, alcohol consumption, obesity and physical inactivity are classified as bad habits, but they are also risk factors that can be influenced.

The obtained data agree with the data from the literature on the harmful effects of cigarette smoking on the development and progression of atherosclerosis. First of all, the results of the Framingham study, which included 4255 male and female respondents, aged 36 to 68, who were followed for 26 years, indicate that smoking significantly contributes to stroke, and that the risk of stroke increases with the number of strokes per day smoked cigarettes.

Progression of atherosclerosis of the carotid arteries was found not only in active smokers but progression of atherosclerotic changes of the carotid arteries was also found in non-smokers who were exposed to passive smoking<sup>47</sup>.

Similar results were published in the Cardiovascular Health Study; the degree of carotid artery stenosis was higher in current than in former smokers, with a significant correlation between the degree of stenosis and the number of cigarettes smoked per day and years of smoking<sup>48</sup>. The obtained results speak in favor of the fact that the effect of smoking is reversible and should be an incentive for smokers to stop this bad habit.

In recent years, the connection between obesity and neurological diseases has been increasingly researched. Obesity is recognized as a clear risk factor for cardiovascular disease, however, the link between obesity and stroke is still not completely clear. A published guide by the Stroke Council of the American Heart Association characterizes obesity as a potential risk factor for stroke that can be influenced<sup>49</sup>.

In our study, obesity was slightly more common in the group of patients with subcortical infarction - 20 (50%) than in the group of patients with cortical cerebral infarction - 14 (35%).

The influence of arrogance on arteriosclerosis is indirect. The dominant site is a disproportionately large influence on the development of DM by increasing insulin resistance, which is almost proportional to the patient's body weight. This is understandable because obesity directly affects risk factors for cerebrovascular diseases, primarily hypertension, elevated cholesterol levels and glucose intolerance.

Research conducted in recent years has shown that heredity plays a significant role in the etiology of cerebrovascular diseases, and that many risk factors for stroke are genetically determined<sup>50</sup>.

Several studies have shown a clear role of genetic factors for all types of cerebrovascular disease, both ischemic and hemorrhagic.

Studies that have tried to bring the answer to the question of whether stroke is a genetic disease in itself have yielded controversial results. Analysis of our results has shown that more patients with a positive



family history were in the group with subcortical cerebral infarction - 24 (60%) than in the group of patients with cortical cerebral infarction - 17 (42.5%).

By analyzing the data from the inevitable Framingham study, a general risk profile for cerebrovascular diseases was defined, with the help of which it is possible to isolate those 10% of the members of the population who will later develop a stroke. This profile consists of five risk factors: elevated systolic blood pressure, elevated serum cholesterol, glucose intolerance, smoking, and electrocardiographically proven left ventricular hypertrophy.

This finding is important because according to data from the Framingham study, in patients who did not have any or had one of the valid risk factors, the risk of getting a stroke in five years is 22%, compared to the risk of 42% in individuals with three or four pronounced risk factors.

Therefore, it should be emphasized that the existence of several risk factors, their duration, as well as the expression of each factor separately, are positively correlated with the appearance of CAD.

## Conclusion

The results of this study can be used to define carotid artery disease in a population with risk factors. In our study group, prevalent patients were smokers, those with HLP and diabetes. Increased IMT is linearly correlated with smoking, HLP and HTA and carotid stenosis is correlated with HTA, HLP, DM and smoking. Our study has established that conventional risk factors such as hyperten-

sion, diabetes, smoking, and dyslipidemia are independently associated with a significant extracranial carotid artery stenosis (CAS). Prevalence of moderate stenosis increases with age in both men and women, but men at all ages have the higher prevalence estimates.

## References

1. Moore WS. Fundamental Considerations in Cerebrovascular Disease. In Rutherford RB: Vascular Surgery 6E. Elsevier, 2005. p.1882
2. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1177-1178
3. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2054-20
4. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischaemic attack 2008, Update January 2009
5. European Stroke Executive Committee and the Eusi Writing Committee. European stroke initiative recommendations for stroke management - Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311-37
6. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003;2:43-53
7. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB Mc-

- Namara PM. Survival and recurrence following stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1982;13:290-5
8. Vučić-Janković M, Dimitrijević D, Radović Lj. *Kardiovaskularne bolesti u S Jugoslaviji*, SZZZ, Beograd, Publikacije zavoda 18, 1996
  9. National Center for Health Statistics. Annual summary of births, marriages, divorces and deaths, United States 1994. *Monthly Vital Statistics Report* 1995; 43:13
  10. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke. 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346:1647-53
  11. Micieli G, Cavallini A, Bosone D, Poli M, Nappi G. Carotid artery atherosclerosis and risk factors for stroke in a selected population of asymptomatic men. *Funct Neuroi* 1998; 13(1): 27-35
  12. Verhaeghe R. Epidemiology and prognosis of peripheral obliterative arteriopathy. *Drugs* 1998; 56 (13): 1-10
  13. Strong JP, Guzman MA. Decrease in coronary atherosclerosis in New Orleans Lab Invest 1980; 43: 297
  14. Spence JD, Norris et al. Infection, inflammation and atherosclerosis. *Stroke* 2003; 34: 333-334
  15. Tartiere JM, Kesri L, Safar H, Girerd X, Bots M, Safar ME, Blacher J. *J Hum Hypertension* 2004; 18(5):325-31
  16. Arnett DK, Tyroler HA, Burke G, Hutchinson R, Howard G, Heiss G. Hypertension and subclinical carotid artery atherosclerosis in blacks and whites. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *ARIC Investigators. Arch Intern Med* 1996; 156 (17): 1983-1989
  17. Bacha J, Aboud E, Courreges JP. Prevalence and aspects of arteriopathies in noninsulin-dependent diabetes mellitus with severe hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997; 90(8): 1065-1069
  18. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of hdl metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005;96:1221-1232
  19. Irace C, Pujia A, Motti C, Massimo F, Gnasso A. Carotid atherosclerosis in subjects with different hyperlipidaemia phenotypes. *Int Angiol* 1998; 17(1): 15-21
  20. Yasaka M, Yamaguchi T, Shichiri M. Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke* 1993; 24: 206-211
  21. Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Risley P, Steckel DA, Buehler A, von Kegler S, Markus HS. Interleukin-6 promoter polymorphism modulates the effects of heavy alcohol consumption on early carotid artery atherosclerosis: the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2003; 34: 402-407
  22. Paganini - Hill A, Lozano E, Fischberg G, Perez Barreto M, Rajamani K, Ameriso SF et al. Infection and risk of ischemic stroke: differences among stroke subtypes. *Stroke* 2003; 34(2): 452-7
  23. Fox CS, Cupples LA, Chazaro I, Polak JF, Wolf PA, D'Agostino RA et al. Genomewide linkage analysis for internal carotid artery intimal medial thickness: evidence for linkage chromosome 12. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 253-261.

24. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant apoamilano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2292-2300
25. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227-276.
26. Neal B, MacMahon S, Chapman N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;356:1955-64
27. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-8
28. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24
29. Howard G, Manolio TA, Burke GL, et al, The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health Study (CHS) Investigators. Does the association of risk factors and atherosclerosis change with age? An analysis of the combined ARIC and CHS cohorts. *Stroke* 1997; 28(9): 1693-1701
30. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med* 1997;337:516-22.
31. Psaty BM, Arnold AM, Olson J, et al. Association between levels of blood pressure and measures of subclinical disease multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2006;19:1110-7
32. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, et al. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 2004;62:1558-62
33. Haffner SM, Agostino RD Jr, Saad MF, et al. Carotid artery atherosclerosis in type-2 diabetic and non-diabetic subjects with and without symptomatic coronary artery disease (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study). *Am J Cardiol* 2000;85:1395-400
34. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003;348:2294-303
35. Kadoglou NP, Avgerinos ED, Liapis CD. An update on markers of carotid atherosclerosis in patients with Type 2 diabetes. *Biomark Med* 2010; 4(4):601-9
36. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366: 1267-78
37. Briel M, Studer M, Glass TR, et al. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;117:596 - 606

38. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–9.
39. Josephson SA, Bryant SO, Mak HK, et al. Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA. *Neurology* 2004;63:457–60
40. O'Regan C, Wu P, Arov P, Perri O, Mills EJ. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med* 2008;121:24–33
41. Živković M, Šternić N, Kostić VS. Ishemična bolest mozga. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2000
42. Lee P.H., Bang I, S Joo, et al. Pathogenesis of deep white matter medullary infarcts: a diffusion weighted magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1659–1663
43. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, et al. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke* 1998;29:913–7
44. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2003;34:1586–1592
45. Casas JP, Hingorani AD, et al. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol* 2004;61:1652–1661
46. Roger VL et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18–e 209
47. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/ BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22
48. George J, Rapsomaniki E, Pujades Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, Herrett E, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. How does cardiovascular disease first present in women and men? *Circulation* 2015; 132:1320–1328.
49. Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, Algra A, van der Graaf Y. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke* 2007; 38:1470–1475.
50. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke* 2010; 41:1294–1297

## DEPRESSION, ANXIETY AND TYPE-A PERSONALITY IN PATIENTS WITH EYE'S DISORDERS

Nada Pop-Jordanova<sup>1</sup>, Jovanka Ristova<sup>2</sup>, Sofija Loleska<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Macedonian Academy of Sciences and Arts, Skopje, Republic of North Macedonia*

<sup>2</sup> *Private Health Institution "Oculus", Shtip, Republic of North Macedonia*

<sup>3</sup> *School for public health doctoral studies, Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Republic of North Macedonia*

### Abstract

**Citation:** Pop-Jordanova N, Ristova J, Loleska S. Depression, anxiety and Type-A personality in patients with eye's disorders. Arch Pub Health 2021; 13(1).

doi.org/10.3889/aph.2021.5825

**Key words:** ophthalmology, anxiety, depression, Type-A personality

**\*Correspondence:** Nada Pop-Jordanova, Macedonian Academy of Sciences and Arts, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: npojordanova@gmail.com

**Received:** 5-Jan-2021; **Revised:** 18-Feb-2021; **Accepted:** 25-Feb-2021; **Published:** 20-Jun-2021

**Copyright:** © 2021. Nada Pop-Jordanova, Jovanka Ristova, Sofija Loleska. This is a non-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

Ophthalmological problems have a great influence on the quality of life, employment and everyday activities. In this context they are an important issue in the public health. The aim of this study was to evaluate the level of anxiety, depression as well as type-A personality in a sample of 40 ophthalmological patients. The results obtained showed moderate anxiety, moderate depression, as well as different type of personality related to the diagnosis. Scores obtained for psychometric tests are related to the age, but not to the gender. Research confirmed that depressive symptoms and anxiety may not only aggravate symptoms of eye disease, but also affect other psychological systems forming a vicious circle. With a change of the medical model, medical professionals are placing an increasing emphasis on the mental health of patients. It is an imperative to introduce social measures for improvement of the health. These findings highlight an important mental health issue in eye disease patients.

### Клинички истражувања

## ДЕПРЕСИЈА, АНКСИОЗНОСТ И ТИП-А ЛИЧНОСТ КАЈ ЛИЦА СО ОЧНИ БОЛЕСТИ

Нада Поп-Јорданова<sup>1</sup>, Јованка Ристова<sup>2</sup>, Софија Лолеска<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Македонска академија на науките и уметностите, Скопје, Република Северна Македонија*

<sup>2</sup> *Приватна здравствена установа „Окулус“, Штип, Република Северна Македонија*

<sup>3</sup> *Докторски студии по јавно здравство, Медицински Факултет-Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Република Северна Македонија*

### Извадок

**Цитирање:** Поп-Јорданова Н, Ристова Ј, Лолеска С. Депресија, анксиозност и тип-А личност кај лица со очни болести. Arch J Здравје 2021;13(1).

doi.org/10.3889/aph.2021.5825

**Клучни зборови:** офталмологија, анксиозност, депресија, Тип-А личности

**\*Кореспонденција:** Нада Поп-Јорданова, Македонска академија на науките и уметностите, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: npojordanova@gmail.com

**Примено:** 5-јан-2021; **Ревидирано:** 18-фев-2021; **Прифатено:** 25-фев-2021; **Објавено:** 20-јун-2021

**Печатарски права:** ©2021 Нада Поп-Јорданова, Јованка Ристова, Софија Лолеска. 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.

Офталмолошките проблеми имаат големо влијание врз квалитетот на животот, вработувањето и секојдневните активности. Во тој контекст тие се важни за целите на јавното здравство. Целта на оваа студија беше да се евалуира нивото на анксиозност, депресија како и тип-А на личност кај примерок од 40 офталмолошки пациенти. Резултатите покажаа умерена анксиозност, умерена депресија и разни типови на личност зависно од дијагнозата. Добиените скорови на психометриските тестови се поврзани со возраста, но не и со полот. Истражувањата потврдуваат, дека депресивните симптоми и анксиозноста можат не само да ги влошат симптомите на очната болест туку и да ги афектираат другите психолошки системи формирајќи вициозен циклус. Со промената на медицинскиот модел, медицинските професионалци се принудени да внимаваат на менталното здравје кај пациентите. Императив е да се воведат социјални мерки за подобрување на здравјето. Овие наоди го нагласуваат влијанието на менталното здравје врз очните заболувања на пациентите.



## Вовед

Секој дел од човечкото тело има свое единствено значење, но сепак, лицето има особено важна улога во препознавањето и запомнувањето на оние луѓе со кои комуницираме секојдневно. Преку интеракцијата со другите, личноста развива слика за себе, која е базирана најмногу на тоа како другите реагираат на неа во разни ситуации. Очите, пак, се доминантни компоненти на лицето и придонесуваат за разбирањето со другите, само-експресијата и невербалната комуникација. Кога постои слепило или некаква друга причина за нарушување на видот, тогаш настануваат потешкотии кои многу често доведуваат до појава на депресија, анксиозност, срамежливост итн. Токму затоа истражувањето на односот помеѓу психолошките, социјалните, демографските фактори и проблемите со создавање на солзи, визуелната перцепција, или изгледот, се битни за вработувањето, задоволствата и социјалното функционирање на луѓето.

Во последно време особено внимание предизвикува меѓуодносот на очните болести и психијатриските растројства, а особено појавата на анксиозност и депресија.

Анксиозноста и депресијата се добро дефинирани во статистичките прирачници и нивните ревизии (ДСМ)<sup>1</sup>. Типот А / Б на личности се однесува на начинот на кој луѓето реагираат на стрес. Иако името имплицира типологија на личност, тоа повеќе претставува црта на личност која се движи во континуум од А кон Б. Кардиолозите Friedman и Rosenman (1976) го откриваат типот А на поведенија сосема случајно кај пациенти во чекална следејќи го нивното однесување. Наместо да седат мирно и да го чекаат својот ред, срцевите болни биле нетрпеливи, се мрдале или станувале од столчињата. Авторите го истражувале ваквото однесување и заклучиле дека кардиолошките болни припаѓаат на тип-А поведење како и оние со висок крвен притисок<sup>2</sup>.

Иако сувите очи се најчест офталмолошки проблем, во нашата практика *макуларна иа дегенерација* која е поврзана со возраста и е најчеста причина за слепило и претставува уште посириозен проблем за функционалната неспособност, за појава на депресија и анксиозност. Според најновиот Прирачник за менталните заболувања (ДСМ-5) луѓето кои имаат потешкотии со видот, а се над 60-годишна возраст, во 5-7% пројавуваат депресија, за разлика од оние во општата популација каде депресијата се појавува во 2%<sup>3</sup>.

*Дијабетична иа реинои иија* претставува честа микроваскуларна компликација на дијабетот. Таа претставува прогресивна болест на очите која се карактеризира со асимптоматски непролиферативен стадиум и пролиферативен симптоматски стадиум. Последниот може да се развие во кој било стадиум на основната болест и претставува примарна причина за губење на видот кај луѓето со дијабет. Дијабетичната ретинопатија има огромен ефект врз квалитетот на живот, и многу значајни студии покажале, дека има длабоко влијание на емоционалното здравје, предизвикувајќи депресија, анксиозност и нерасположение<sup>4</sup>.

*Глауком и* претставува сериозна очна болест, која е водечка причина за ирреверзибилно слепило. Преваленцијата на оваа болест е поврзана главно со Европските корени на популацијата. Глобалната преваленција на глаукомот кај болни во возрасната група од 40 до 80 години изнесува 3,54%. Се предвидува, дека бројот на болни со глауком до 2040 година ќе порасне на над 110 милиони, што ја става на водечко место по важност за јавното здравје. Во светската литература е покажано, дека 25% од пациентите со глауком развиваат депресија<sup>5</sup>.

Преваленцијата на депресија кај разни очни заболувања варира зависно од студиите и не е сосема систематски истражувана. Меѓутоа, ако се користат медицинските бази на податоци како PubMed, Medline, Embase и Cochrane Library се добива податок, дека гене-

ралната преваленција на депресија кај очните заболувања е околу 25% (со ранг 5,4- 57,0%). Највисока преваленција е најдена кај сувите очи (29%), потоа следува кај оние со глауком (25%), кај макуларна дегенерација (24%) и кај оние со катаракта (23%). Сите овие бројки се со висока статистичка значајност ако се споредуваат со наодите кај здрава популација.

Како механизми за појава на депресија кај луѓето со губиток на видот се наведуваат барем четири. Прво, постои силна поврзаност помеѓу губитокот на видот и функционалната неспособност, што секундарно доведува до депресија. Првичните одговори на губењето на функционирањето и активностите примарно предизвикуваат вознемиреност и фрустрација, а понекогаш и дијагноза за несоодветно прилагодување. Се јавува вициозен циклус тогаш кога вознемиреноста околу губитокот ја засилува депресијата. Смалената мотивација поврзана со депресивните симптоми доведува до помала ангажираност со секојдневни активности, што од своја страна ги засилува симптомите и доведува до силно изразена депресија.

Вториот механизам е базичен дефицит во вештините неопходни за решавање на проблеми. Постарите пациенти имаат развиено еден вообичаен репертоар на вештини кога се соочуваат со одреден проблем во животот. Проблемите со видот, особено кога се работи за слепило, претставуваат нов проблем, за кој вештините не биле развиени, а постојните вештини не се доволни за негово решавање.

Според теоријата за контрола на животниот циклус, некои автори сугерираат, дека различната стратегија на контрола може да стане неактивна во услови кога се развива губиток на видот. Оваа теорија предлага, дека еволуционата предност за луѓето претставува користењето токму на разни стратегии, а со цел да се има максимална контрола над животните ситуации. Овие контролни стратегии може да бидат примарни (со цел промената на активноста да е насочена кон околините услови) или

секундарни, да се адаптираат сопствените ставови за подобро соочување со губитокот. Двата вида на контрола се или селективни или компензаторни. Така, примарната контрола значи дека постарите луѓе инвестираат енергија, време и напор само за селектирани и многу битни цели (на пример, усилба да читаат). При избор на компензаторна контрола се работи за стратегија во која индивидуите користат или надворешни засилувања за своето однесување (на пример, барање визуелна помош при читање), или, пак, се откажуваат од невозможни цели преку самозаштита (ја смалуваат битноста на читањето и информациите ги добиваат на друг начин). Ваквите стратегии ја сочувуваат смислата на Self (себството) и придонесуваат за заштита на психолошкото здравје зашто ја смалуваат фрустрацијата и чувството за неадекватност. Self претставува битен квалитет на личноста, кој ја одредува единственоста, индивидуалноста и по кој се разликува една личност од друга.

Дополнително, поновите студии покажале, дека макуларната дегенерација е особено тешка за луѓето кои не можат да се справат со состојбата (ненадеен или прогресивен губиток на видот), па затоа развиваат депресија, анксиозност и беспомошност. Токму затоа, офталмологот треба да обрне внимание за симптомите на депресија и ако таа постои да го упати пациентот да побара професионална помош, зашто депресијата од своја страна ќе ги влошува наодите на окото, какви и да се.

Депресивните симптоми не само што ја влошуваат очната болест, туку исто така влијаат на севкупниот психолошки систем. Така, овие пациенти се чувствуваат тажни, песимистички расположени и искусуваат когнитивни растројства и болка, што сè заедно создава еден затворен вициозен циклус. Затоа, во областа на јавното здравје, сè повеќе се обрнува внимание на менталното здравје кај која било група на пациенти. Притоа, социјалните мерки кои се преземаат имаат основна задача да го подобрат менталното здравје.

Идентификацијата на болните со ментални проблеми помага за одржување на добар и мирен сооднос во комуникацијата лекар/пациент.

Во светот, според статистичките податоци, стапката на самоубиства се зголемила од 1,8% во 1998- на 2,4% во 2020, со што самоубиството станува важен проблем на јавното здравје. Веќе е позната поврзаноста на самоубиствата со менталните растројства, но сега станува актуелна поврзаноста со очните болести. Во таа насока, најдено е - дека луѓето кои имаат проблем со суви очи минуваат низ многу моменти на кризи особено во стресни ситуации и се склони и кон самоубиства. Во една скорешна корејска студија е покажано, дека симптомите на суви очи сигнификантно се асоцирани со депресија и суицидални идеи, особено кај жените. Овие наоди авторите на студијата ги поврзуваат со смалената физичка активност, растројството на сонот и смалениот квалитет на живот (Sun-Bi Um, 2018)<sup>6</sup>. Со тоа, симптомите на суви очи не се само офталмолошки туку и ментален проблем и ризик за депресија и самоубиства.

Целта на нашата студија беше проценка на нивото на депресија, анксиозност и тип- А на личност кај разни групи на офталмолошки пациенти, сите од голем интерес за јавното здравство.

## Материјал и методи

Беше испитана група од 40 пациенти, по случаен избор и тестирана со Бековиот протокол за анксиозност БАИ (BAI-Beck Anxiety inventory), Бековиот протокол за депресија БДД (BDI Beck Depression Inventory) и прашалник за тип А личност. Психолошките инструменти се наменети за испитување на анксиозност, депресија и типот на личност.

Бековиот протокол за анксиозност претставува скала за самопроценка, создадена од Aaron T. Beck и се состои од 21 точка за проценка на симптомите на анксиозност во последните седум дена. Во секоја точка постојат четири тврдења кои го опишуваат степенот на

анксиозност, означени во распон 0-4. Бројот на вкупно добиени бодови 0-7 претставува нормален распон, од 8-15 покажуваат блага анксиозност, 15-25 умерена анксиозност, а над 25 укажуваат на многу силна анксиозност<sup>7</sup>.

Тестот има внатрешна конзистентност (Cronbach's  $\alpha=0.92$ ), и тест-ретест веродостојност/сигурност во тек на една недела (0,75). Има висока корелација со Хамилтоновата скала за анксиозност (0.51) и умерена корелација со Хамилтонова скала за депресија (0.25).

Нивото на депресија беше испитувано со BDI (Beck Depression Inventory). Бековиот инвентар за депресија (1961) ги следи критериумите за депресија наведени во ДСМ-4. Се состои од 21 прашање кои проценуваат не само присуство на депресија, туку и нејзината јачина. Овој тест е широко употребуван во здравствените институции како од професионалци, така и од истражувачи. Секое прашање има понудени четири одговори кои ја рангираат силината на депресијата. Вкупно добиени скорови 0-9 означуваат немање депресија, 10-18 индицираат минимална депресија, 19-29 умерена, додека 30-63 силно изразена депресија. Тестот е сигурен, валиден и релевантен за мерење на депресивни симптоми и широко користен во клиничката практика како и во истражувањата<sup>8</sup>.

Типот А/Б на личност беше испитуван со прашалник од McLeod, S. A. (2017)<sup>2</sup>.

Статистичката анализа на податоците во оваа студија беше работена со пакетот Сатистика 10.

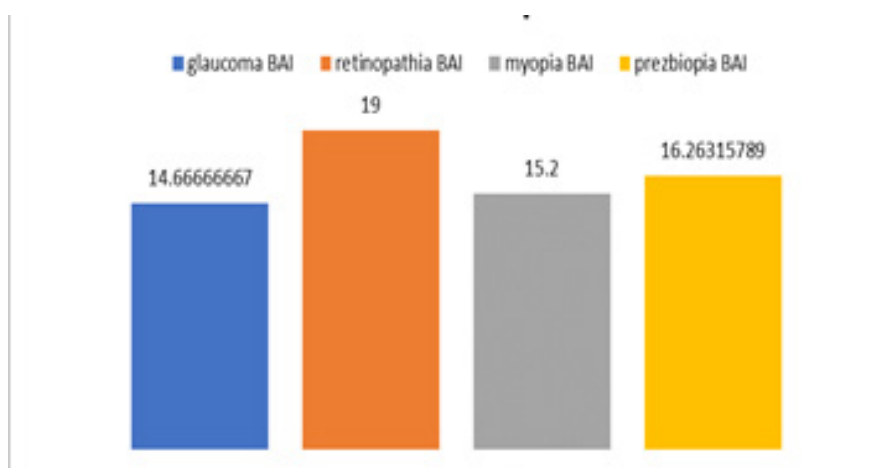
## Резултати

Испитуваната група ја сочинуваа 40 пациенти, избрани случајно, од двата пола, со средна возраст  $49,56 \pm 13,01$  години. Беа поделени се во следните подгрупи: презбиопија; миопија; група со дијабетична ретинопатија и група со глауком. Демографските особености на подгрупите се прикажани во Табелата 1.

Табела 1: Демографски карактеристики

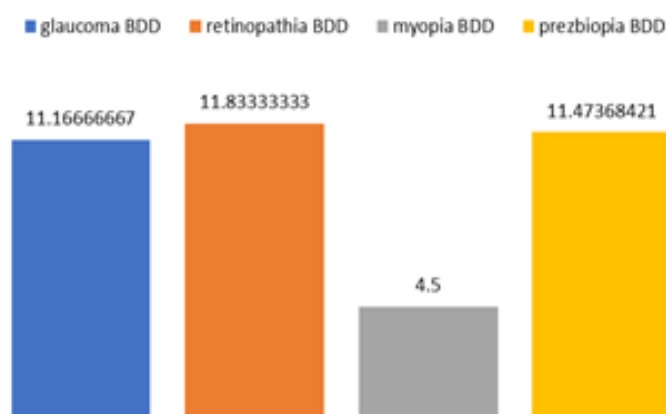
Дијагноза	Возраст	Пол	БАИ	БДД	Тип А
презбиопија	55,05±5,8	3м 16ж	16,26±8,7	11,47±9,29	76,57±34,54
миопија	33±6,5	1м 8ж	15,2±6,2	4,5±3,1	101,3±30,02
ретинопатија	54±16,44	1м 8ж	19±3,65	11,83±2,6	66,58±42,87
глауком	55,33±10,1	1м 5ж	14,66± 10,12	11,1±7,62	104,66±13,76

Скоровите добиени со БАИ се прикажани на слика 1.



Слика 1: Беков тест за анксозност по групи: глауком, ретинопатија, миопија и презбиопија

Скоровите за БДД се прикажани на слика 2



Слика 2: Беков тест за депресија по групи: глауком, ретинопатија, миопија и презбиопија

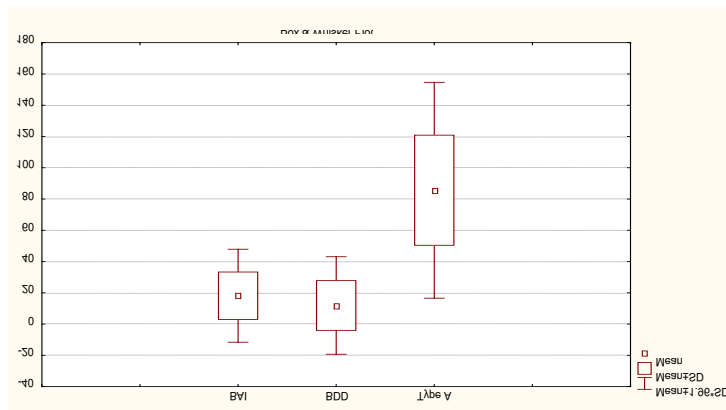
Вредностите на скорови за тип-А се прикажани на слика 3.



**Слика 3:** Тестот за тип- А личност по групи: глауком, ретинопатија, миопија и презбиопија

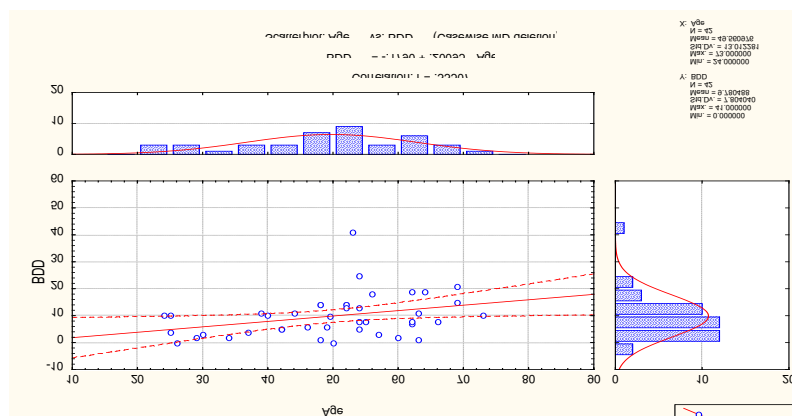
Во понатамошната анализа, работена со пакетот Статистика 10, беа анализирани сите пациенти заедно (N=40).

Добиените средни вредности за сите три тестови се прикажани на слика 4.



**Слика 4:** Средни вредности кај пациентите добиени со БАИ, БДД и тип- А.

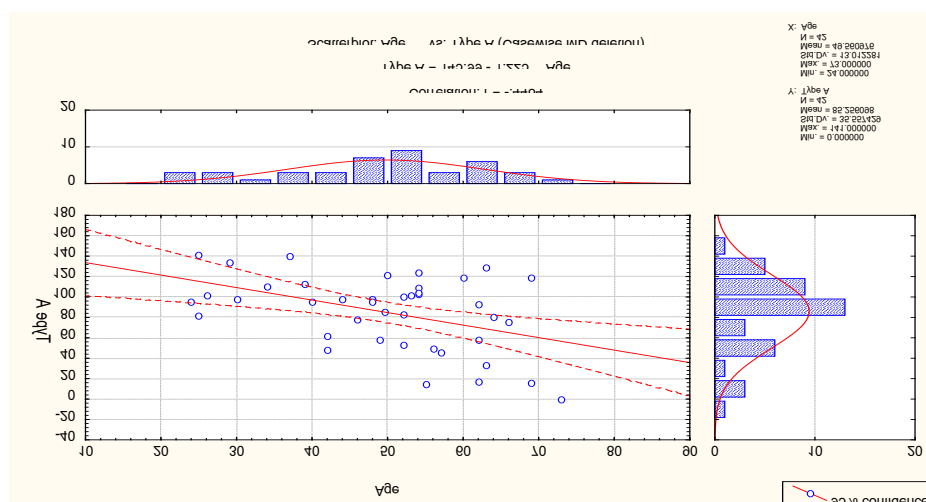
Корелацијата помеѓу возраста на пациентите и БАИ е негативна и не сигнификантна ( $r = -0,10$ ). Од друга страна, корелацијата помеѓу БДД и возраста е позитивна и е прикажана на слика 5.



**Слика 5:** Корелација возраст и скорови добиени на БДД



Корелацијата помеѓу возраста и тип- А скоровите е значајно негативна и е прикажана на слика 6.

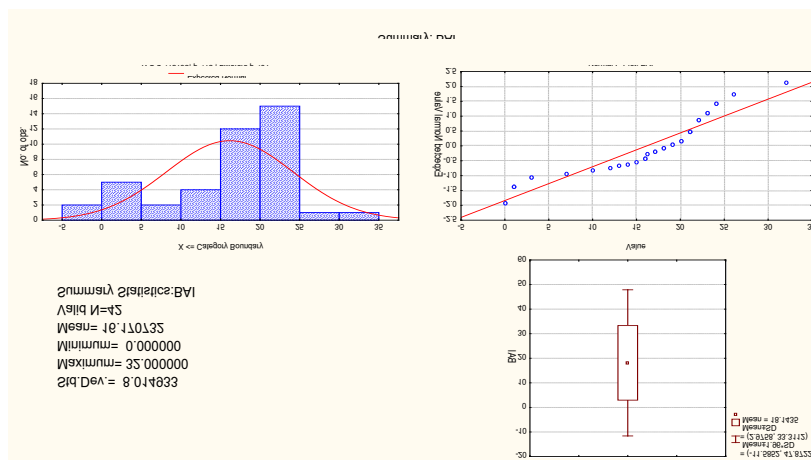


Слика 6: Корелација возраст и тип- А

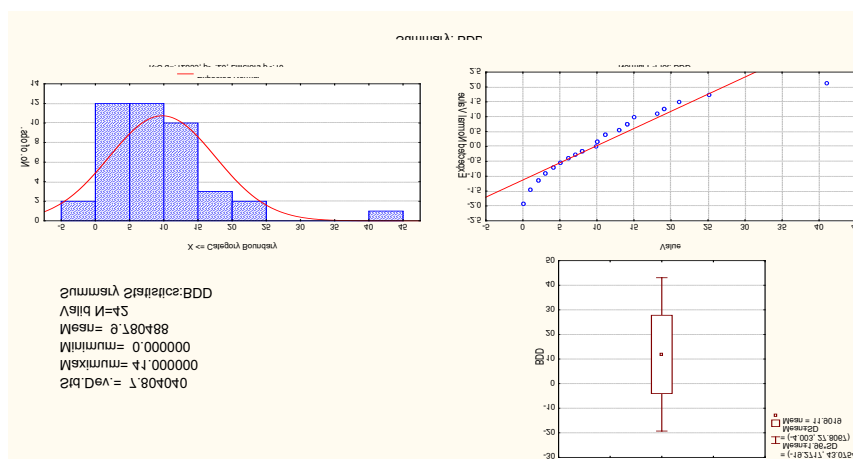
Поврзаноста на полот со добиените скорови на трите тестови е негативна, но не сигнификантна (БАИ/пол  $r=-0,01$  БДД/пол  $r= -0,12$ ; тип А/пол  $r= -0,10$ ).

На следните графикони дадени се сумарно податоците добиени од тестирањено со БАИ, БДД и Тип- А (слика 7).

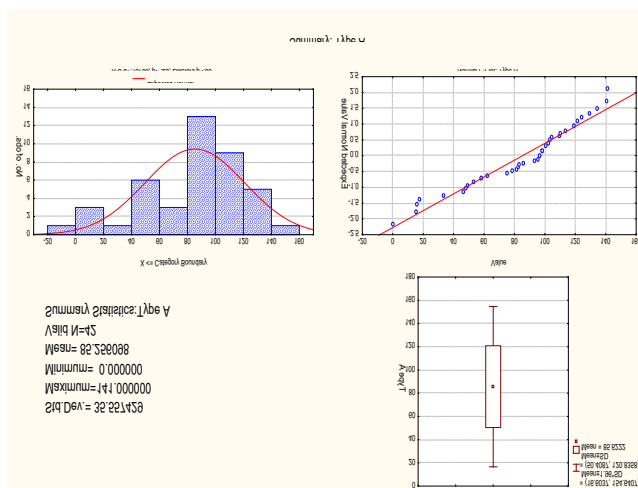
БАИ (Беков инвентар за анксиозност)



БДД (Беков тест за депресија)



туре А (Тип А личност)



**Слика 7:** Сумарни резултати за сите три психометриски тестови (Прикажани се: очекувана нормална дистрибуција на вредностите на сите тестови, средните вредности за секој тест и нормална дистрибуција на скоровите)

## Дискусија

Резултатите од нашата студија покажуваат - дека офталмолошките пациенти генерално имаат умерен степен на анксиозност, но највисока анксиозност имаат сепак оние со ретинопатија. Слични резултати се добија и за степенот на депресија, која генерално е минорна, но сепак, најмногу е назначена кај групата со ретинопатија. Што се однесува до тестот за тип- А на личност, повторно групата со ретинопатија се одликува со резултати кои повеќе укажуваат на тип- Б на личност. Овој тип се одликува со стратегија на криење, останување во сенка, адаптирање на промените, а во стресни ситуации тие не преземаат битни одлуки. Оваа стратегија го детерминира и хормонскиот систем во телото. Додека кај типот- А доминира кортизолот, кај овие типови доминираат парасимпатотоници, кои се лачат кога е активиран парасимпатикус. Од друга страна, пациентите со глауком и со миопија повеќе припаѓаат на тип- А личности<sup>9</sup>. Во студијата на Yannuzzi LA.<sup>10</sup> анализирана е поврзаноста на типот - А на личности со хориоретнопатија. Типот на личност е исто толку битен како ризичен фактор за појава на болест на очите како што се возраста, полот, расата итн.

Пресметуваните корелации покажаа, дека возраста негативно, но не значајно влијае на скоровите на скалата за анксиозност (БАИ), таа е значајно позитивна за БДД и значајно негативна за тестот за тип- А. Во однос на полот, не се најде корелација во однос на скоровите на сите три тестови.

Студијата на Momoko Kitazawa и сор. (2018)<sup>11</sup> потврдува присуство на анксиозност и депресија кај пациентите со суви очи. Уште понагласена депресија е најдена во најновата студија на Inomata T. И сор. (2020)<sup>12</sup> каде пациентите со суви очи имаат силно изразена депресија.

Verena R Cimarolli со сор. (2016)<sup>3</sup> ја поврзуваат макуларната дегенерација со анксиозност и депресија. Поради тоа авторите советуваат офталмолозите да прашуваат за симптоми на депресија и кога тоа ќе го насетат, да ги упатат пациентите на соодветна стручна консултација, зашто депресијата може да ги егзацерира симптомите на макуларна дегенерација.

Асоцијацијата на дијабетични очни компликации и симптоми на анксиозност и депресија е потврдена во престижното списание JAMA од авторите Rees G. и соработниците (2016)<sup>4</sup>. Дополнително, во систематската мета-ана-

лиза од Zheng, Y. и сор (2017)<sup>5</sup> најдено е дека генерално, преваленцијата на депресивни симптоми кај пациенти кои имаат очни заболувања се движи околу 25% и е различна зависно од дијагнозата. Сепак, највисока преваленција имале пациенти со суви очи (29%), следуваат оние со глауком (25%), додека оние со катаракта имале преваленција на депресијата (23%).

Во една наша студија од 2017<sup>13</sup> покажавме дека кај нашите пациенти со глауком умерена депресија беше најдена кај 12%, додека 13% имаа силно изразена депресија. Нивото на депресијата кај нашите испитаници било високо позитивно корелирано со возраста ( $r=0,70$ ;  $p<0,01$ ). Во оваа последна студија не докажавме присуство на изразена депресија кај пациентите со глауком, можеби поради помалиот број испитаници.

Генерално, многу е битно кај сите пациенти со очни заболувања да се испитува и менталниот статус, особено присуството на анксиозност и депресија, зашто тие влијаат врз текот и прогнозата на основната болест. Истовремено типот -А/Б на личност е битен за справувањето со болеста и за комуникацијата лекар-пациент.

## Заклучок

Во доменот на јавното здравство, очните заболувања имаат голем удел. Овие заболувања влијаат врз квалитетот на животот, на можноста за извршување на професијата, на начинот на справување со сите животни искушенија.

Каков било дефицит во видното поле доведува до можни ментални растројства, особено до анксиозност и депресија. Во таа насока и одредувањето на типот на личност (А/Б) како ризичен фактор за напредување на болеста е важно заради преземање соодветни стратегии во водење на пациентите.

Во нашите истражувања (сегашното и поранешните) нагласивме - дека пациентите со офталмолошки заболувања се склони кон анксиозни и депресивни

состојби, што треба да се има предвид при нивното следење. Од друга страна, истражувањето за типот А/Б на личност не упатува на тоа, дека пациентите со посериозни проблеми инклинираат кон тип Б, што значи повлекување, дефанзивност, адаптација со состојбата. Тоа е во согласност со негативната корелација на типот А и возраста на пациентите.

Со цел превенција на слепило, неопходна е едукација на населението, соодветен третман на дијабетот, кој е најодговорен за губење на видот и доведува до работна неспособност. Раното откривање на глаукомот има иста цел.

Офталмолошкиот преглед треба да обезбеди рано препознавање на анксиозност и депресија, зашто преку вициозен циклус - овие состојби ја влошуваат болеста на очите.

## Референци

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). APA, Washington, 2013.
2. McLeod SA. Type A personality. Simply Psychology 2017. Available at: <https://www.simplypsychology.org/personality-a.html>
3. Cimarolli V, Casten R, Rovner B, Heyl V, Sörensen S, Horowitz A. Anxiety and depression in patients with advanced macular degeneration: current perspectives. Clin Ophthalmol 2016; 10: 55-63.
4. Rees G, J Xie J, Fenwick E, Sturrock alB, Finger R, Rogers S, Lim L, Lamoureux E. Association between diabetes-related eye complications and symptoms of anxiety and depression. JAMA Ophthalmol 2016;134(9):1007-1014
5. Zheng Y, Wu X, Lin X et al. The Prevalence of depression and depressive symptoms among eye dis-

- ease patients: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7, 46453.
6. Um S-B, Yeom H, Kim NH, Kim HC, Lee HK, Suh I. Association between dry eye symptoms and suicidal ideation in a Korean adult population. *PLoS ONE* 2018; 13(6): e0199131.
  7. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1988; 56: 893-897.
  8. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4(6):561-571.
  9. Raza A. Personality at work: A study of type AB. *Market Forces* 2007; 3 (3).
  10. Yannuzzi LA. Type-A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 1987; 7(2):111-31.
  11. Kitazawa M, Sakamoto C, Yoshimura M, Kawashima M, Inoue S, Mimura M et al. The relationship of dry eye disease with depression and anxiety: A naturalistic observational study. *Translational Vision Science & Technology* 2018; 7: 35.
  12. Inomata T et al. Association between dry eye and depressive symptoms: large-scale crowd sourced research using the DryEyeRhythm iPhone application. *The Ocular Surface* 2020;18(2):312-319.
  13. Поп-Јорданова Н, Јорданова-Димовска В, Ристова Ј, Бутнејска-Шалева А. Глаукомот закана за видот но и за менталното здравје, 4-ти конгрес на офталмолозите на Македонија со меѓународно учество. Зборник на апстракти, Охрид 14-17 октомври 2017.

## THE MOST COMMON BACTERIAL ISOLATES FROM WOUND SAMPLES - A THREE-YEAR STUDY

Ana Kaftandjieva<sup>1</sup>, Marko Kostovski<sup>1</sup>, Blerta Mehmeti<sup>1</sup>, Gordana Mirchevska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Microbiology and Parasitology, Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Republic of North Macedonia

**Citation:** Kaftandjieva A, Kostovski M, Mehmeti B, Mirchevska G. The Most Common Bacterial Isolates from Wound Samples - a Three-Year Study. Arch Pub Health 2021; 13 (1).

doi.org/10.3889/aph.2021.5736

**Key words:** wound samples, resistant bacteria, *Staphylococcus aureus*, carbapenem-resistant bacteria

**\*Correspondence:** Ana Kaftandjieva. Institute of Microbiology and Parasitology, Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Republic of North Macedonia

E-mail: akaftandzieva@yahoo.com

**Received:** 16-Dec-2020; **Revised:** 27-Feb-2021; **Accepted:** 1-Mar-2021; **Published:** 20-Jun-2021

**Copyright:** ©2021. Ana Kaftandjieva, Marko Kostovski, Blerta Mehmeti, Gordana Mirchevska. 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

### Abstract

The aim of our study was to determine the most common bacteria isolated from wound samples and to compare the frequency of the resistant bacteria isolated over a 3-year period. Material and methods: During a three-year-period (2017-2019) a total of 11,863 wound samples (wound swabs, punctuates, exudates, tissue, etc.) were obtained from the hospitalized patients in the University Clinical Center "Mother Theresa", the City hospital "8<sup>th</sup> September" and the University Clinic for Surgical Diseases "St. Naum Ohridski" in Skopje. All samples were analyzed at the Institute of Microbiology and Parasitology, Faculty of Medicine, Skopje. They were examined by standard microbiology techniques. Identification and susceptibility of microorganisms were done by both standard methods and automatized Vitek 2 system. **Results:** Of a total number of samples, which was 3,463 in 2017, 4,127 in 2018 and 4,273 in 2019, positive were 2,068 (60%), 2,302 (55.8%) and 2,387 (55.9%), respectively. *Staphylococcus aureus* was the most predominant isolate followed by *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* and *E. coli*. The percentage of the resistant strains of MRSA, CNS-MR and VRE was almost the same in that period. The percentage of ESBL-positive isolates of *E. coli* and *Enterobacter spp.* increased consecutively from 2017 to 2019, whereas the percentage of *Klebsiella pneumoniae* decreased in 2019. Considering carbapenem-resistant (CR) *Enterobacterales*, an increase of the percentage of CR-K. pneumoniae strains was noticeable. The percentage of CR-isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* varied from 30% to 38% and from 81% to 85%, respectively. Conclusion: The knowledge of the most commonly isolated bacterial pathogens, especially the presence of resistant bacteria, is crucial and should be continuously monitored in order to understand, construct and update effective treatment algorithms and guidelines.

Клинички истражувања

## НАЈЧЕСТИ БАКТЕРИСКИ ИЗОЛАТИ ОД ПРИМЕРОЦИ ОД РАНИ – ТРИГОДИШНА СТУДИЈА

Ана Кафтанджиева<sup>1</sup>, Марко Костовски<sup>1</sup>, Блерта Мехмети<sup>1</sup>, Гордана Мирчевска<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институтот за микробиологија и паразитологија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Република Северна Македонија

**Цитирање:** Кафтанджиева А, Костовски М, Мехмети Б, Мирчевска Г. Најчести бактериски изолати од примероци од рани - тригодишна студија. Арх Ј Здравје 2021;13(1)

doi.org/10.3889/aph.2021.5736

**Клучни зборови:** примероци од рани, резистентни бактерии, *Staphylococcus aureus*, карбапенем-резистентни бактерии

**\*Кореспонденција:** Ана Кафтанджиева, Институт за микробиологија и паразитологија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Република Северна Македонија

E-mail: akaftandzieva@yahoo.com

**Примено:** 16-дек-2020; **Ревидирано:** 27-фев-2021; **Прифатено:** 1-мар-2021 **Објавено:** 20-јун-2021

**Печатарски права:** ©2021 Ана Кафтанджиева, Марко Костовски, Блерта Мехмети, Гордана Мирчевска. 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

Цел на студијата беше да се детектираат најчестите бактерии изолирани од примероци од рани и да се спореди процентот на резистентни бактерии во тригодишниот период. Материјал и методи: Во период од три години (2017-2019) вкупно 11.863 примероци од рани (брисеви, пунктати, ексудати, ткиво и др.) земено од пациенти хоспитализирани во Универзитетските клиници во кампусот „Мајка Тереза“, Градската болница „8-ми Септември“, Универзитетската клиника за хируршки болести „Св. Наум Охридски“ во Скопје, беа обработени на Институтот за микробиологија и паразитологија, Медицински факултет, Скопје. За обработка беа користени стандардни микробиолошки техники. Идентификацијата на бактериите, како и одредување на нивната осетливост кон антимикробни средства беше направена со стандардни и автоматизирани методи (Vitek 2-систем). Резултати: Од вкупниот број на примероци, кој изнесуваше 3.463 во 2017, 4.127 во 2018 и 4.273 во 2019 год., позитивни беа 2.068 (60%), 2.302 (55,8%) и 2.387 (55,9%), последователно. Најчесто изолирани беа: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* и *E. coli*. Процентот на резистентни соеви (MRSA, CNS-MR и VRE) беше речиси идентичен во испитуваниот период. Кај Грам-негативните бактерии беше детектирано зголемување на процентот на ESBL-позитивни соеви на *E. coli* и *Enterobacter spp.* во периодот од 2017 до 2019, за разлика од *Klebsiella pneumoniae* кај која во 2019 беше детектирано намалување на тој процент. Во однос на карбапенем-резистентните (CR) ентеробактерии, кај *K. pneumoniae* беше детектирано зголемување на процентот на карбапенем-резистентни соеви. Процентот на CR-соеви на *Pseudomonas aeruginosa* и на *Acinetobacter spp.* варираше меѓу 30% и 38%, и меѓу 81% и 85%, последователно. Заклучок: Потребно е континуирано мониторирање на најчесто изолираните бактерии од примероците од рани, особено присуството на резистентни бактерии, со цел примена на соодветни алгоритми и водичи за ефективен третман на инфекциите на рани.



## Introduction

Normal function of skin is to prevent colonization and invasion of underlying tissue by potential microbial pathogens. Loss of skin integrity (wound) provides moist and nutritious environment for microbial proliferation. Microbial colonization precedes wound infection. The common source of microorganisms are exogenous (environmental, surrounding skin), and endogenous (mucous membranes of gastrointestinal tract and genitourinary tract, oropharyngeal cavity).<sup>1</sup>

An important entity in the clinical setting are skin and soft tissue infections (SSI).<sup>2</sup> Microbes involved in skin and soft tissue infections could differ considering the site of infection. It has been shown that SSI could be community acquired or acquired in the hospital environment. Thus, these infections are characterized with varying etiology, as well as various microbes that could be involved in the pathogenesis of the infection.<sup>3</sup> The isolation of Gram-positive bacteria has been most commonly associated with acute infections, while microbes that were most commonly isolated from chronic wound were Gram-negative bacteria.<sup>4</sup> Especially important category among SSI are surgical site infections. It is of note that despite the recent advances in medical technology, in general, these infections could not be always successfully prevented.<sup>5</sup> These infections could lead to increased morbidity and mortality risk of patients.<sup>6</sup>

The most commonly isolated bacterium from SSI with a significant epidemiological implication is *Staphylococcus aureus*. Although not as frequent as *S. aureus*, some Gram-negative bacilli (*Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*) and other Gram-posi-

tive cocci (*Enterococcus spp.*) have been also identified as frequent causative pathogens of SSI.<sup>7</sup> Simple SSI are often regarded uncomplicated and most commonly are monomicrobial, while complicated SSI could range from monomicrobial to polymicrobial.<sup>8</sup>

Predisposing factors to SSI that could lead to the progression of the disease include diabetes mellitus, vascular disease, obesity, trauma, recent surgical intervention, and preexisting immunocompromised condition.<sup>9</sup> Inadequate initial empirical antibiotic treatment has been considered as a main factor that has been associated with a higher mortality in SSI, pointing out that initial treatment construction should take into consideration Gram-negative bacteria and bacteria that exhibit extended spectrum beta lactamases (ESBL) production as possible causative pathogens.<sup>10</sup> SSI are often associated with many different complications where gangrene, osteomyelitis, bacteremia, and sepsis being considered as one of the most serious SSI complications. Evidence data suggests that complications and hospitalizations associated with SSI are several times higher in people with diabetes.<sup>11,12</sup>

Treatment options for uncomplicated SSI would require empiric treatment and usually the antibiotics used should have antimicrobial effect against *Staphylococci* and *Streptococci*, while complicated SSI would require more serious approach integrating hospital treatment that will include wound debridement together with the use of broad-spectrum antibiotics.<sup>13</sup>

Increase in the misuse and mismanagement of antibiotics which are now leading to drug resistance is creating a lot of concern in medical practice. The current spread of multi-drug re-

sistant (MDR) bacteria poses a major threat to patients' treatment as it leads to increased morbidity and mortality, increased hospital stay, and severe economic implications.<sup>14</sup>

Therefore, early microbiological diagnosis of SSI is of high importance and should be considered imperative. The knowledge of the most commonly isolated bacterial pathogens is crucial and should be continuously monitored in order to understand, construct and update effective treatment algorithms and guidelines.<sup>15</sup>

The aim of our study was to determine the most common bacteria isolated from wound samples and to compare the frequency of the resistant bacteria isolated over a 3-year period.

## Material and methods

In a three-year period (2017, 2018, 2019) a total of 11863 wound samples (wound swabs, punctuates, exudates, tissue, drain swabs, breast swabs, umbilical swabs) were obtained from the hospitalized patients in the University Clinical Center "Mother Theresa", the City hospital "8<sup>th</sup> September" and the University Clinic for Surgical Diseases "St. Naum Ohridski" in Skopje.

For isolation and identification of microorganisms, standard media were used (Columbia agar with 5% sheep blood for the isolation of aerobes, Schaedler agar for the isolation of anaerobes, glyose broth for enrichment of the growth and *Candida albicans* (CALB) agar for the isolation of yeasts) and standard biochemical tests were performed. Columbia agar plates were incubated for 24 hours, Schaedler agar plates for 48 hours, while CALB agar plates were incubated longer (2-3 days) at 37°C.

Disc diffusion method was used for

determination of the susceptibility of Gram-positives and Gram-negatives to antimicrobial agents. The combination of antibiotic discs and the interpretation of the results were done according to the European Committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) criteria. E-tests were performed to determine minimal inhibitory concentrations (MIC) values of vancomycin and colistin. Automatized Vitek 2 system (bioMerieux) was used for identification of all anaerobes and confirming the identification and susceptibility to antibiotics for the aerobes. For routine Quality Control of antibiotic susceptibility test, *S. aureus* ATCC 25923 and *E. coli* ATCC 25922 were used.

Additional tests were performed for identification of the multidrug resistant bacteria (MDR), such as: ceftioxime disc 30 µg for the confirmation of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), double disc synergy test as screening for extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) producing *Enterobacteriales* and carbapenem inactivation method (CIM) and combination discs test (Mast Diagnostic, D70C) as screening for carbapenem-resistant *Enterobacteriales*. Detection of carbapenem resistant non-fermentatives was done by zone diameters of carbapenems (imipenem, meropenem) and the values of MIC.

The results of our study are presented as numbers and percentages. The annual rates of MRSA, methicillin resistant (MR) coagulase negative *Staphylococcus* (CoNS-MR), vancomycin resistant *Enterococcus* (VRE), carbapenem resistant enterobacteria and non-fermentatives over the three-year period were compared by Pearson Chi square test. *P* value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

**Results**

In 2017, of a total of 3,463 samples, 2,068 (60%) were positive with 2971 isolated microorganisms. Of these, 2,758 were aerobic bacteria: 1,420 Gram-positive, 1,338 Gram-negative, 99 were anaerobic bacteria, 108 were yeasts and only 5 were molds. In 2018, of a total of 4,127 samples, 2,302 (55.8%) were positive with 3,178 isolated microorganisms. Of these, 2,949 were

aerobic bacteria: 1,476 Gram-positive, 1,473 Gram-negative, 114 were anaerobic bacteria, 108 were yeasts and 7 were molds. In 2019, of a total of 4,273 samples, 2,387 (55.9%) were positive with 3,583 isolated microorganisms. Of these, 3,279 were aerobic bacteria: 1,610 Gram-positive, 1,669 Gram-negative, 157 were anaerobic bacteria, 136 were yeasts and 11 were molds. These results are presented in Figure 1.

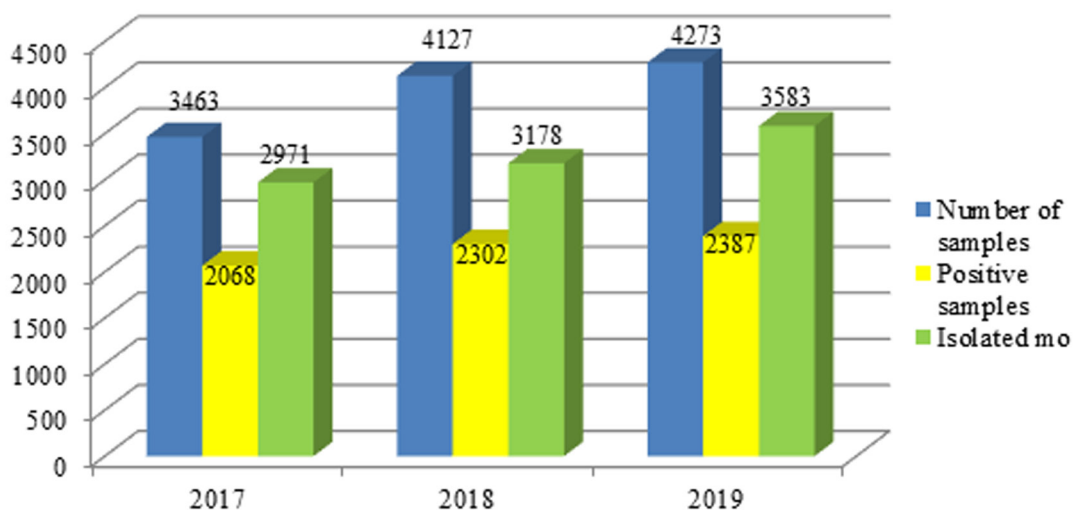


Figure 1: Total number of samples, number of positive samples and number of isolated microorganisms in a 3-year period

As it can be seen from Figure 2, both the number of samples as well as the number of positive samples with a total number of microorganisms have

increased from year to year. There has been an increasing trend, without any major difference between the years.

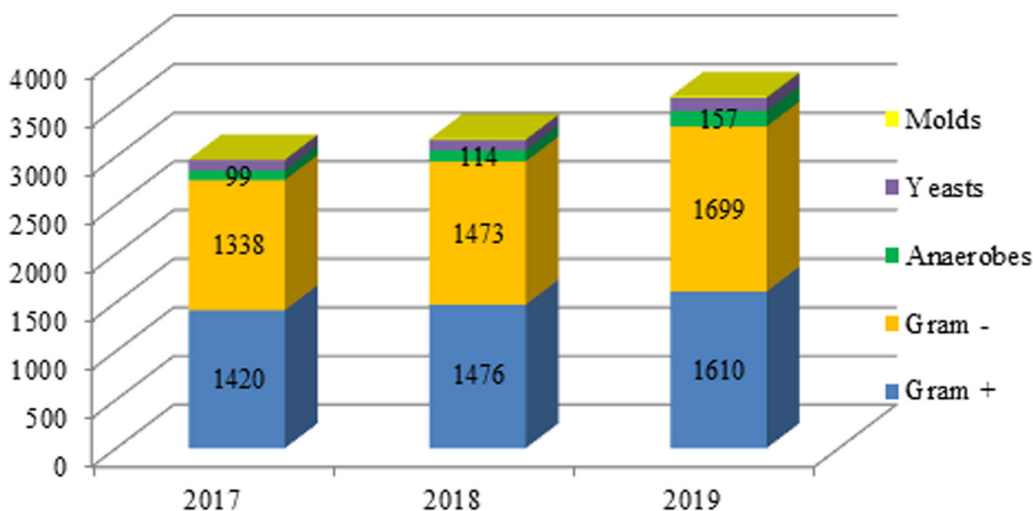


Figure 2: Total number of different microorganisms isolated in a 3-year period

Despite the increase in the total number of microorganisms from year to year, the ratio between Gram-positives and Gram-negatives has changed. Namely, in 2017 the number of Gram-positives was higher than that of Gram-negatives (1,420 vs. 1,338), in the next year, the num-

bers were almost identical (1,476 vs. 1473), whereas in 2019 the number of Gram-negatives was higher (1,699 vs. 1,610). The most common bacteria (aerobes and facultative anaerobes) isolated from wound samples are shown in Table 1.

**Table 1: Ten most common bacteria (aerobes and facultative anaerobes) from wound samples**

Gram-negative bacteria	2017 Total 1420 N (%)	2018 Total 1476 N (%)	2019 Total 1610 N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	537 (38%)	491 (33%)	553 (34%)
<i>Enterococcus</i>	439 (31%)	473 (32%)	550 (34%)
<i>Coag. neg. Staphylococcus</i>	245 (17%)	317 (22%)	252 (16%)
<i>Corynebacterium</i>	120 (9%)	113 (8%)	143 (9%)
Gram-negative bacteria	2017 Total 1338 N (%)	2018 Total 1473 N (%)	2019 Total 1669 N (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	327 (24%)	381 (26%)	416 (25%)
<i>E.coli</i>	273 (20%)	308 (21%)	352 (21%)
<i>Acinetobacter spp.</i>	198 (15%)	190 (13%)	284 (17%)
<i>Enterobacter spp.</i>	212 (16%)	187 (13%)	166 (10%)
<i>Proteus mirabilis</i>	105 (8%)	126 (9%)	144 (9%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	89 (7%)	165 (11%)	138 (8%)

The most commonly isolated (more than 10%) Gram-positive bacteria were: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negative* and *Enterococcus*. Considering Gram-negative bacteria, *Pseudomonas aeruginosa* and *E. coli* were the most commonly isolated (in almost identical proportions over three years), followed by *Acinetobacter* (higher in 2019 compared to the previous two years), *Enterobacter* (higher in 2017 compared to the other two years) and *Klebsiella* (in a higher percentage in 2018, compared to the other two years).

From the total aerobes/facultative anaerobes (2,758, 2,949 and 3,279 in the three consecutive years, 2017, 2018 and 2019, respectively), *Staphylococcus aureus* was the most predominant isolate (19.5%, 16.6%, 16.9%) followed by *Enterococcus spp* (16%, 16%, 16.7%), *Pseudomonas aeruginosa* (12%, 13%, 12.7%) and *E. coli* (10%, 10.4%, 10.7%).

The number of anaerobic bacteria was constantly increasing to such an extent that in 2019 it was 63% higher than the number in 2017 (157 vs. 99). The percentage of Gram-positive anaerobes (*Peptostrepto-*

*coccus*) decreased from 33% to 18% of a total number of anaerobes. In the case of *Clostridium spp.* this percentage increased from 5% to 13%. The percentage of Gram-negative anaerobes also increased, which was mostly observed in bacteria of

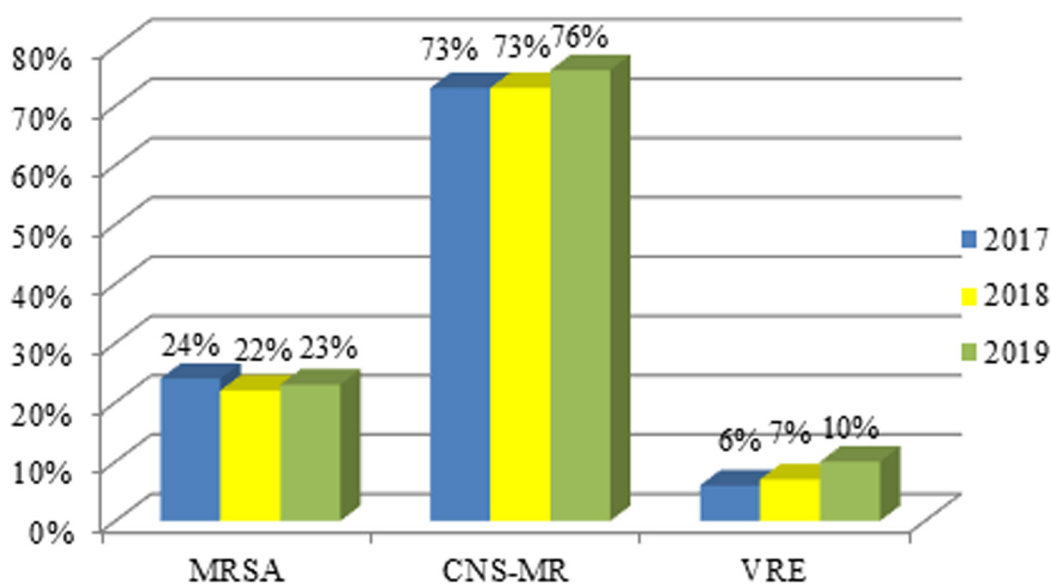
the genus *Bacteroides* (from 39% to 45% of the total number of isolated anaerobes for each year). The percentage of *Bacteroides fragilis* of the total number of the genus *Bacteroides* increased from 49% in 2017 to 82% in 2019 (Table 2).

**Table 2: The most common anaerobic bacteria isolated from wound samples**

Anaerobes	2017 Total 99	2018 Total 112	2019 Total 157
	N (%)	N (%)	N (%)
<i>Peptostreptococcus</i>	33 (33%)	28 (25%)	28 (18%)
<i>Peptococcus</i>	17 (17%)	17 (15%)	30 (19%)
<i>Clostridium spp</i>	5 (5%)	6 (5%)	21 (13%)
<i>Bacteroides spp.</i> ( <i>B. fragilis</i> )	39 (39%) (19)	51 (46%) (35)	71 (45%) (58)
<i>Prevotella spp</i>	1 (1%)	3 (3%)	/
<i>Fusobacterium</i>	1 (1%)	/	3 (2%)
<i>Other anaerobic bacilli</i>	3 (3%)	7 (6.3%)	4 (2.5%)

When comparing the results of MDR Gram-positive bacteria in the three-year period, it can be noticed that the percentage of the resistant

strains of MRSA, CoNS-MR and VRE was almost the same in that period. This difference was not statistically significant ( $p < 0.05$ ) (Fig. 3).



**Figure 3: Percentage of resistant Gram-positive bacteria in a three-year period**



In Gram negatives, the percentage of ESBL-positive isolates of *E. coli* and *Enterobacter spp.* increased consecutively from 2017 to 2019. Even though this difference was obvious, it was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). The

increase in the percentage of resistant strains was more noticeable in ESBL-positive isolates of *Klebsiella pneumoniae* between 2017 and 2018, but in 2019 a decrease in the percentage can be observed (Figure 4).

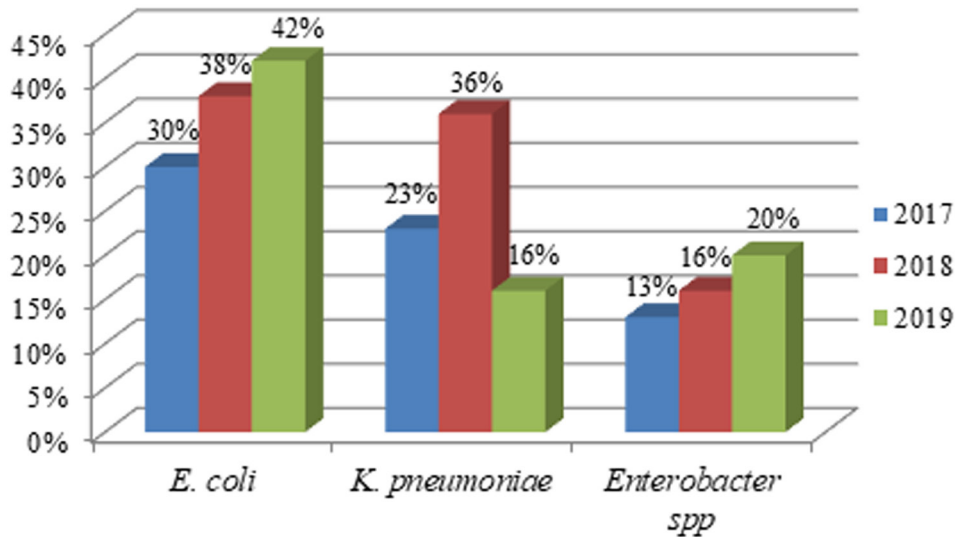


Figure 4: Comparison of percentage of ESBL-positive bacteria of Enterobacterales family in a 3-year period

Considering carbapenem-resistant (CR) *Enterobacterales*, an increase in the resistance was noticeable in *K. pneumoniae*, but it was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). The increase in the percentage of resistant strains in *Enterobacter spp.* between 2017 and 2018 as well as the decrease between 2018 and 2019 was statistically significant ( $p < 0.05$ ) (Figure 5).

Contrary to the results obtained for CR *Enterobacterales*, in the case of *Pseudomonas aeruginosa*, the percentage of CR-isolates decreased from 38% to 30% and then increased to 35%. Considering *Acinetobacter spp.* the percentage of CR-isolates slightly increased from 81%, 83% to 85% in 2019 ( $p > 0.05$ ) (Figure 5).

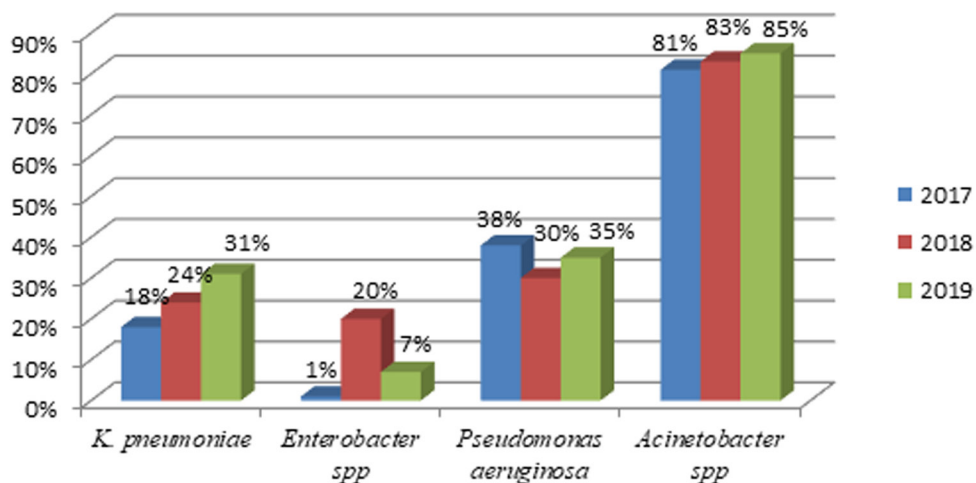


Figure 5: Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (*Enterobacterales* - *K. pneumoniae* and *Enterobacter spp.* and non-fermentatives - *P. aeruginosa* and *Acinetobacter spp.*)

## Discussion

Our study was conducted in a period of three years and an increasing trend in the number of samples, the number of positive samples, as well as the number of isolated microorganisms was observed. In another study of ours conducted in 2002, the total number of wound samples for one year was 1,970, which was less than twice compared to 2019, in which period the number of wound samples was 4,273. This may indicate an increased awareness of clinicians to send samples for microbiological analysis in order to identify the etiological agent of the wound infection and to prescribe appropriate antimicrobial therapy.<sup>16</sup> In our study, of the total number of all examined samples the percentage of positivity varied between 56% - 60%. It indicates that almost every other sample was with one or more isolated microorganisms. A sample should always be taken when clinical signs of infection are present, but also in case when a wound does not heal. Other studies reveal that incidence of positive culture varies from 30% to 70% or even 86%. The possible explanation for these differences might be due to the study design. The rates might be equally high if only wounds with a high suspicion of infection are examined, and not all wounds.<sup>17,18,19,20</sup>

In our study, of the total number of Gram-positive bacteria, the most common were: *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. Of the total number of Gram-negative bacteria, the most common were: *Pseudomonas aeruginosa*, followed by *E. coli*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, and *Klebsiella pneumoniae*. Other stud-

ies have also reported that *Staphylococcus aureus* was the most common wound isolate.<sup>21,22,23</sup> *S. aureus* is normal flora of the skin and anterior nares, therefore it can easily contaminate wounds and cause infections. Moreover, *S. aureus* is known to have a vast number of virulence factors that increase its ability to cause infections when compared to other bacteria. These findings are in contrast to the study conducted in a similar setting where *Pseudomonas aeruginosa* was the commonest isolate in surgical site infections. These variations could be attributed to several factors including the nature of the surgical site itself, the wound site, the type of prophylactic antibiotics used for infections prevention, the level of nursing care given and the measures taken to prevent nosocomial infections.<sup>24</sup> Other studies also reported Gram-negative bacteria as predominant microbes.<sup>19,20</sup> This might be due to high resistances to antibiotics showed by Gram-negative bacteria compared to Gram-positive isolates, and therefore their persistence in infected wounds. Furthermore, chronic wounds were infected by multiple Gram-negative rods.<sup>25</sup> Similar studies revealed that Gram-negatives were more prevalent than the Gram-positives with the prevalence of 70% and 30%, respectively. *Pseudomonas spp.* was the most common isolated Gram-negative bacilli, while *S. aureus* was the most common Gram-positive bacteria. The trend in the rate of isolation of Gram-negative bacilli over the study period increased, while the trend of Gram-positive bacteria isolates decreased. Although these changes were not statistically significant,

they were clinically important.<sup>26</sup> These findings are consistent with the findings of our study. Other studies present similar findings. Gram-negatives were 57% of the isolates and 43% were Gram-positives. From the total isolates, *Staphylococcus aureus* was the most predominant isolate (34%), followed by *Klebsiella* spp. (13%), coagulase negative *Staphylococci* spp. (12%) and *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>27</sup> Polymicrobial infection was found in 27% of the samples and was mainly presented with two species. The most common association was *S. aureus*/*P. aeruginosa*. Gram-negatives showed very high resistance to the majority of examined antibiotics.<sup>28,29</sup>

The percentage of *Bacteroides fragilis* of the total number of the genus *Bacteroides* increased from 49% in 2017 to 82% in 2019. Detection of *B. fragilis* is important because of the choice of an appropriate therapy. Namely, this species has inherited a high-level resistance to penicillin. Production of beta-lactamase appears to be the main mechanism of antibiotic resistance in *B. fragilis*. Clindamycin is no longer recommended as the first-line agent for *B. fragilis* due to emerging high-level resistance (>30% in some reports).<sup>30</sup> Anaerobic bacteria coexist with the aerobic bacteria. In our study, the principal isolates were *Bacteroides* spp, *Peptococci*, *Proteus* spp, *Enterococci*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridia*, and *E. coli*. When antimicrobial therapy is indicated the selection of agents should consider the likelihood of a complex aerobic-anaerobic flora.<sup>31,32</sup> The highest rates of anaerobes in wounds were in the inguinal, buttocks, and trunk areas and in abscesses in the peri-

rectal, external genitalia, neck, and inguinal areas. The predominant were *Bacteroides* species, *Peptostreptococcus* species, *Clostridium* species, and *Fusobacterium* species. The predominance of certain isolates in certain anatomical sites was correlated with their distribution in the normal flora adjacent to the infected site. These data highlight the polymicrobial nature of wounds and cutaneous abscesses.<sup>33</sup>

When comparing the results of MDR Gram-positive bacteria in a three-year period, it can be noticed that the percentage of the MRSA strains was almost the same in that period (from 21% to 23%). Nosocomial infections acquired by patients receiving institutional healthcare have long been the classical presentation of MRSA infections. Risk factors for MRSA acquisition include hospital care, care in chronic care facilities and nursing homes for elderly people, presence of indwelling devices or chronic wounds and previous antibiotic treatment. Pan-European surveillance data on bloodstream infections show marked variability among EU Member States in the proportion of *S. aureus* that are methicillin-resistant, ranging from less than 1% to more than 50%.<sup>34</sup>

Coagulase-negative staphylococci (CoNS) are opportunistic pathogens that persist and multiply on a variety of environmental surfaces. It is the cause of both nosocomial and community acquired infections worldwide. The prevalence of methicillin-resistant coagulase negative staphylococci (MR-CoNS) has been reported. In addition, biofilm production by CoNS has been identified as an important factor of pathogen-

esis, protecting against antibiotics and the immune system. The conversion of the CoNS from symbiont to human pathogen has been a direct reflection of the use of indwelling medical devices.<sup>35</sup> In our study, CNS was detected in 9%-11% of the total number of bacterial isolates in the examined period and the percentage of MR-CoNS of the total number of CoNS ranged between 73% and 75%.

Extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) have been increasingly reported in Europe since their first description in 1983. During the 1990s, they were described mainly in *Klebsiella pneumoniae* causing nosocomial outbreaks. Among MDR bacterial infections, *E. coli* has the resistance rates up to 38% against broad-spectrum cephalosporins in Southern and Eastern Europe via extended-spectrum beta-lactamases. For *Klebsiella pneumoniae*, the highest figures come from Greece (70.1%) and Serbia (88%).<sup>36</sup> Similar results were found in our study. Namely, the percentage of ESBL-positive isolates of *E. coli* (30%-42%) and *Enterobacter spp.* (13%-20%) increased from 2017 to 2019. The increase in the percentage of resistant strains was more noticeable in ESBL-positive isolates of *Klebsiella pneumoniae* between 2017 and 2018 (from 23% to 36%), unlike 2019 when that percentage decreased from 36% to 16%. It is the excessive use of third-generation cephalosporins in a hospital setting that has contributed to the selection of these strains. This is assumed to be the case in our hospital setting as well. Carbapenems are the drugs of choice in the treatment of infections caused by these strains. It is their more frequent

application in clinical practice that leads to a new problem, which is the emergence of carbapenem-resistant strains.

For *K. pneumoniae*, data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) for 2017 showed large variability in the national percentages of carbapenem resistance (CR) in isolates from invasive infections, ranging from 0% to 64.7%. For *E. coli*, EARS-Net data for 2017 showed a lower mean percentage (0.1%) of carbapenem resistance in invasive isolates, with national percentages ranging from 0% to 1.6%. Carbapenem resistance in *E. coli* is rare in Europe, but has become prevalent in *K. pneumoniae* (59.4% in Greece, 34.3% in Italy, 20.5% in Romania, and less than 2% in other EU countries).<sup>36,37</sup> In our study, there was an increase in the percentage of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from 18% to 34% and of *Enterobacter spp.* from 1%-20%. Not a single carbapenem-resistant isolate of *E. coli* has been isolated from wound samples at our Institute so far.

The rates of carbapenem resistance in non-glucose-fermenting Gram-negative bacilli have been gradually increasing worldwide over the last 10 years and vary geographically.<sup>19,20</sup> These increases in carbapenem resistance among non-fermentatives can be attributed to multiple factors, such as the increased use of broad-spectrum antibiotics (including the carbapenems), the use of indwelling medical devices, an increase in immunocompromised host populations, and the acquisition of carbapenemases. Carbapenem resistance rates among *Pseu-*



*Pseudomonas aeruginosa* isolates in most countries range from 10% to 50% and was reported as low as 3.3% in Canada to 50% in Russia, Southwest Asia, and South America. Carbapenem resistance was reported in more than 50% of isolates of *Acinetobacter baumannii* in Portugal, Greece, Italy, Cyprus, Romania and Bulgaria.<sup>36,38,39,40</sup> In our study the percentage of CR-isolates of *Pseudomonas aeruginosa* varied from 35%-38%. The percentage of CR-isolates of *Acinetobacter spp.* slightly increased from 81% to 85%. If carbapenem resistance becomes more widespread, therapeutic options may become tragically few. Thus, in 2013, these multidrug-resistant (MDR) organisms were identified as a serious public health threat by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC).<sup>41</sup>

## Conclusions

In conclusion, the most commonly isolated potential pathogens from wound specimens were bacteria from the genus *Staphylococcus* and *Enterococcus*, followed by *Pseudomonas aeruginosa* and *E. coli*. Monitoring of the microbial flora in the wounds, especially the presence of resistant bacteria, such as MRSA, ESBL-producing isolates of *Enterobacteriales* family, as well as carbapenem-resistant bacteria is important for the application of appropriate antimicrobial therapy. It is desirable to institute protocols for antimicrobial prophylaxis and treatment as well as for duration of their use in the hospital settings in addition to the knowledge of bacterial resistance pattern. The implementation of such protocols,

implementation of infection control measures as well as the constant communication between the microbiologists and the clinicians will reduce the overall prevalence of bacterial wound infection and will enable their adequate treatment.

## References

1. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DB. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clinical Microbiology Reviews* 2001;14:244-269.
2. Ki V, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19(2):173-184.
3. Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, Nathwani D, Tice AD, Volturo GA; Expert panel on managing skin and soft tissue infections. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother* 2003;52 Suppl 1:i3-17.
4. Cardona AF, Wilson SE. Skin and soft-tissue infections: a critical review and the role of telavancin in their treatment. *Clin Infect Dis* 2015;61 Suppl 2:S69-78.
5. Maier S, Körner P, Diedrich S, Kramer A, Heidecke CD. Definition and management of wound infections]. *Chirurg* 2011;82(3):235-41.
6. Onyekwelu I, Yakkanti R, Protzer L, Pinkston CM, Tucker C, Seligson D. Surgical Wound Classification and Surgical Site Infections in the Orthopaedic Patient. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*



- 2017;1(3):e022.
7. Esposito S, Noviello S, Leone S. Epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29(2):109-15.
  8. M. Ibáñez Barceló, V. Pomar Solchaga, S. Castañeda. Infecciones de partes blandas. *Med Clín* 2009;133:139-146.
  9. Macía-Rodríguez C, Alende-Castro V, Vazquez-Ledo L, Novo-Veleiro I, González-Quintela A. Skin and soft-tissue infections: Factors associated with mortality and re-admissions. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017;35(2):76-81.
  10. Ramakrishnan K, Salinas RC, Agudelo Higueta NI. Skin and Soft Tissue Infections. *Am Fam Physician* 2015;92(6):474-83.
  11. Ebricht JR, Pieper B. Skin and soft tissue infections in injection drug users. *Infect Dis Clin North Am.* 2002;16(3):697-712.
  12. Ramakrishnan K, Salinas RC, Agudelo Higueta NI. Skin and Soft Tissue Infections. *Am Fam Physician.* 2015;92(6):474-83.
  13. Li X, Chen Y, Gao W, Ouyang W, Wei J, Wen Z. Epidemiology and Outcomes of Complicated Skin and Soft Tissue Infections among Inpatients in Southern China from 2008 to 2013. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149960.
  14. Basak S. et al. Multidrug resistant and extensively drug resistant bacteria: a study. *Journal of pathogens* 2016, article ID 4065603.
  15. Li X, Chen Y, Gao W, Ouyang W, Wei J, Wen Z. Epidemiology and Outcomes of Complicated Skin and Soft Tissue Infections among Inpatients in Southern China from 2008 to 2013. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149960.
  16. Kaftandzieva A et al. Bacteriology of Wound - Clinical Utility of Gram Stain Microscopy and the Correlation with Culture. *Macedonian Journal of Medical Sciences* 2012;5(1):72-74.
  17. Taiwo S, Okesina A, Onile B. In vitro antimicrobial susceptibility pattern of bacterial isolates from wound infections in University of Ilorin Teaching Hospital. *Afr J Clin Exp Microbiol* 2002; 3(1): 6-10.
  18. Mulugeta KA, Bayeh A. Bacteriology and antibiogram of pathogens from wound infections at Dessie Laboratory, North East Ethiopia. *Tanz J Health Res* 2011;13(4).
  19. Farrag HA, El-Rehim HA, Hazaa MM, et al. Prevalence of Pathogenic Bacterial Isolates Infecting Wounds and their Antibiotic Sensitivity. *J Infec Dis Treat* 2016; 2:2.
  20. Alwan MJL, Hamzah AM. Bacterial isolation from burn wound infections and studying their antimicrobial susceptibility. *Kufa Journal for veterinary medical sciences* 2011;2:121-131.
  21. Onche I, Adedeji O. Microbiology of post-operative wound infection in implant surgery. *Niger J Surg Res* 2004;6(1):37-40.
  22. Niger J Surg Res 2004;6(1):37-40.
  23. Sonawane J, Kamath N, Swaminathan R, Dosani K. Bacterial profile of surgical site infections and their antibiograms in a tertiary care hospital. *Bombay Hosp J* 2010;52:358-61.
  24. their antibiograms in a tertiary care hospital. *Bombay Hosp J* 2010;52:358-61.
  25. Maksimovic J, Markovic-Denic L,

- Bumbasirevic M, Marinković J, Vlajinac H. Surgical site infections in orthopedic patients: prospective cohort study. *Croat Med J* 2008;49(1):58-65.
26. Shriyan A, Sheetal R, Nayak N. Arobic micro-organism in post-operative wound infection and their antimicrobial susceptibility patterns. *J Clin Diagn Res* 2010;3:2208-2216.
  27. Kassam N, Damian D, Kajeguka D, Nyombi B, Kibkiki G. Spectrum and antibiogram of bacteria isolated from patients presenting with infected wounds in a tertiary hospital, northern Tanzania. *BMC Res Notes* 2017; 10: 757 doi: 10.1186/s13104-017-3092-9
  28. Thanni L, Osinubepi O, Deji M. Prevalence of bacterial pathogens in infected wounds in a tertiary hospital, 1995-2001: any change in trend?. *J Natl Med Assoc* 2003;95:1189-1195.
  29. Mohammed A, Seid ME, Gebrecherkos T, Tiruneh M, Moges F. Bacterial isolates and their antimicrobial susceptibility patterns of wound infections among inpatients and outpatients attending the University of Gondar Referral Hospital, Northwest Ethiopia. *International Journal of Microbiology* 2017;2017:8953829.
  30. Bessa L, Fazii P, Giulio MD, Cellini L. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection. *Int Wound J* 2015;12(1): 47-52.
  31. Saltoglua N et al. Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection. *International Journal of Infectious diseases* 2018;70:10-14.
  32. Brook I. Treatment of anaerobic infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5 (6): 991-1006.
  33. Murphy EK, Frick IM. Gram-positive anaerobic cocci – commensals and opportunistic pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2013;37:520-553.
  34. Charles P, Uckay I, Kressmann B, Emonet S, Lipsky A. The role of anaerobes in diabetic foot infections. *Anaerobe* 2015;34:8-13.
  35. Brook I, Frazier E. Aerobic and anaerobic bacteriology of wounds and cutaneous abscesses. *Arch Surg* 1990;125 (11):1445-1451.
  36. Köck R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill* 2010;15(41):pii=19688.
  37. Seng R, Kitti T, Thummeepak R, Kongthai P, Leungtongkam U, Wannalerdsakun S, et al. Biofilm formation of methicillin-resistant coagulase negative staphylococci (MR-CoNS) isolated from community and hospital environments. *PLoS ONE* 2017;12(8): e0184172.
  38. Dimopoulos G, Akova M. An overview on severe infections in Europe. *Intensive Care Med.* 2017;43:686-689.
  39. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, second update – 26 September 2019. ECDC: Stockholm; 2019.
  40. Hong DJ, Bae IK, Jang IH, Jeong SH, Kang HK, Lee K. Epidemiology and characteristics of metallo-

lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Chemother* 2015;47:81-97.

41. Kim UJ, Kim HK, An JH, Cho SK, Park KH, Jang HC. Update on the epidemiology, treatment, and outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. *Chonnam Med J* 2014;50:37-44.
42. Gniadnek T, Carroll K, Simner P. Carbapenem-Resistant Glucose Non-Fermenting Gram-Negative Bacilli: The Missing Piece to the Puzzle. *Journal of Clinical Microbiology* 2016;54(7):1700-1710.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. Available at <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.

## ORAL HYGIENE AND FLUORIDE INFLUENCE ON DENTAL HEALTH IN EARLY CHILDHOOD

Olga Kokoceva-Ivanovska<sup>1</sup><sup>1</sup> Department of Children Preventive Dental Medicine, Faculty of Dental Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Republic of North Macedonia

### Abstract

**Citation:** Kokoceva Ivanovska O. Oral hygiene and fluoride influence on dental health in early childhood. Arch Pub Health 2021; 15 (1).

doi.org/10.3889/aph.2021.5997

**Key words:** OHI index, initial lesion, superficial lesion, fluoride treatment

**\*Correspondence:** Olga Kokoceva Ivanovska. Department of Children Preventive Dental Medicine, Faculty of Dental Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: olga.kokoceva@gmail.com

**Received:** 8-Jan-2021; **Revised:** 5-Apr-2021; **Accepted:** 13-Apr-2021; **Published:** 20-Jun-2021

**Copyright:** ©2021. Olga Kokoceva Ivanovska. 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

Early childhood caries occurs immediately after the eruption of deciduous teeth. During this period, children are too young to be able to properly implement oral hygiene. Consequently, it is at a negligible level, with plenty of soft plaque on the deciduous tooth surfaces. The objective of this investigation was to determine the correlation between oral hygiene (shown with the OHI index) and the initial stages of early childhood caries: initial lesion (white spot) and superficial form, before and after local fluoride treatment. Material and methods: For determining the OHI index among our examinees we used the method of Green-Vermillion. It was determined in 117 examinees twice, during the first visit and immediately before physiological replacement of deciduous teeth. Patients were two to three years of age, diagnosed with initial stages of early childhood caries and fluoride prepate (amino fluoride solution) was applied once a week, for 6 months. Results: In 30 subjects treated with local fluoride treatment from both basic groups (with initial and superficial lesions), just before the physiological change of the teeth, we received a statistically significant improvement in the OHI index ( $p = 0.000038$ ;  $p = 0.00006$ ) at the end from the examination. Conclusion: From the conducted analysis of the obtained results, we can conclude that the level of oral hygiene is correlated with the progression of changes in the enamel. Oral hygiene and fluoride treatment significantly reduce soft tissue levels and improve the OHI index.

Орално здравје

## ВЛИЈАНИЕТО НА ОРАЛНАТА ХИГИЕНА И ФЛУОРИДИТЕ НА ДЕНТАЛНОТО ЗДРАВЈЕ ВО РАНАТА ДЕТСКА ВОЗРАСТ

Олга Кокочева-Ивановска<sup>1</sup><sup>1</sup> Клиника за детска и превентивна стоматологија, Стоматолошки факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, Северна Македонија

### Извадок

**Цитирање:** Кокочева-Ивановска О. Влијание на оралната хигиена и флуоридите на деналното здравје во раната детска возраст. Арх Ј Здравје 2021;15(1)

doi.org/10.3889/aph.2021.5997

**Клучни зборови:** ОНI индекс, иницијална лезија, суперфицијална лезија, флуориден третман

**\*Кореспонденција:** Олга Кокочева-Ивановска, Клиника за детска и превентивна стоматологија, Стоматолошки факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, Северна Македонија. E-mail: olga.kokoceva@gmail.com

**Примено:** 8-јан-2021; **Ревидирано:** 5-апр-2021; **Прифатено:** 13-апр-2021; **Објавено:** 20-јун-2021

**Печатарски права:** ©2021 Олга Кокочева-Ивановска. 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 оригинални(ите) автор(и) и изворот.

**Конкурентски интереси:** Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Кариесот на раното детство се јавува веднаш по ерупцијата на млечните заби. Во овој период, детето е сèште многу мало за да може правилно да ја спроведува својата орална хигиена. Од тие причини, оралната хигиена е на незначително ниво, со изобилство на меки наслаги на забните површини од млечните заби. Целта на ова истражување беше да ја одредиме корелацијата помеѓу оралната хигиена (прикажана со ОНI индекс) и почетните стадиуми на кариесот на раното детство: иницијална лезија и суперфицијална форма, пред и после спроведен локален флуориден третман. Материјал и методи: Одредувањето на ОНI индексот кај нашите испитаници го вршеме според методата на Green-Vermillion во два наврата: при првата посета, при дијагностицирање на заболувањето и непосредно пред физиолошката смена на забите, на крај од испитувањето. Во клиничкото иследување, беа вклучени 117 испитаници, на возраст од две до три години, со комплетно формирано млечно забало, кај кои дијагностициравме почетни стадиуми на циркуларен кариес: иницијална лезија или бела дамка (macula alba) и суперфицијална лезија. За локален флуориден третман аплициравме флуориден препарат (аминофлуориден раствор), еднаш неделно, во период од 6 месеци. Резултати: Кај 30 испитаници беа третирани со локален флуориден третман и од двете основни групи (со иницијални и суперфицијални лезии), непосредно пред физиолошката смена на забите, добивме статистички позначајно подобрување на ОНI индексот ( $p = 0.000038$ ;  $p = 0.00006$ ) на крајот од испитувањето. Заклучок: Од спроведените анализи на добиените резултати, можеме да констатираме дека нивото на оралната хигиена е во корелација со прогресијата на промените во емајлот. Оралната хигиена и флуоридниот третман значително влијаат врз намалување на нивото на меките наслаги и подобрување на ОНI-индексот.

## Вовед

Во периодот на раното детство<sup>1,2,3</sup>, детето е сè уште многу мало за да може правилно да ја спроведува својата орална хигиена. Од тие причини, оралната хигиена<sup>4,5</sup> е на незначително ниво, со изобилство на меки наслаги на забните површинина млечните заби. Овие меки наслаги понатаму служат како резервоар на храна (богата со шеќери)<sup>3,6,7</sup> за бактериите кои ги разградуваат шеќерите со продукција на киселини кои ја атакуваат површината на емајлот<sup>2,6</sup>. Киселата средина во оралниот медиум доведува до пад на рН на плунката под критичната вредност (5,5)<sup>1,4,7</sup> што резултира со почетна деминерализација<sup>5,6,7</sup> на емајлот и појава на првите промени во гингивалната третина од вестибуларните површини на млечните заби<sup>8,9</sup>, зафаќајќи ги најпрво горните млечни инцизиви, со промени во вид на бели дамки (whitespotlesions) т.н.иницијална лезија<sup>7,10</sup>. Кариесот на раното детство има акутен, прогресивен тек, се шири во круг по што го среќаваме и како циркуларен кариес (circulum-круг)<sup>1</sup>. Според Weerkamp и Weerheijm<sup>11</sup> минува низ четири фази, од кои ние превентивно можеме да делуваме во почетните две фази: иницијална лезија или бела дамка, која е без симптоми и е реверзибилна<sup>12</sup>; и суперфицијална лезија кога се јавува осетливост на студено. При ерупцијата на забите кај децата има акумулација на плак во подолг временски период<sup>8</sup> бидејќи е невозможно да се одржува комплетна орална хигиена кај новороденчето, а исто така и површината на емајлот е сè уште порозна поради постеруптивната матурација која

е штотуку започната<sup>10</sup>. По вклучувањето на забите во функција<sup>8</sup> доаѓа до делумно отклонување на дел од плакот од површината на забите и ако дојде до воспоставување на орална хигиена и отстранување на плакот, но во присуство на флуориди, ќе дојде до реминерализација на оштетените кристали во иницијалната лезија. Во иницијалната лезија кариесот ја нема целосно пробиено глеѓно-дентинската граница и глеѓта е навидум интактна. Но, под површината на инцијалната кариозна лезија или белата дамка постои дел со изгубени минерали токму под таа интактна површина од глеѓта. Тој дел со помалку минерали е способен за реверзибилен процес на реминерализација. Реминерализацијата е процес на депозиција на минерални елементи, пред сè калциум и фосфати<sup>15</sup>, во иницијалната кариозна лезија, кои при процесот на деминерализација преминуваат од површните слоеви на глеѓта во плакот и плунката. Со реминерализацијата се зголемуваат хидроксилните апатити<sup>14,15</sup> и доколку е присутен во медиумот флуор, ќе се создадат и флуор апатити коишто се поотпорни на кисела средина. Во исто време, го инхибира процесот на деминерализација<sup>12</sup> делувајќи инхибиторно на метаболичките активности на кариогените бактерии, делувајќи бактерицидно и бактериостатски, со ензимска инхибиција во плакот при гликолизата. Реминерализацијата<sup>12,13</sup> е третман за активирање на иницијална некавитирана кариозна лезија, овозможувајќи реверзибилност на процесот или најмалку стопирање на прогресијата кон кавитирање. Колку ќе биде ус-



пешна реминерализацијата зависи од тоа кои фактори преовладуваат, протективните или патогените.

Цел на трудот беше да ја одредиме корелацијата помеѓу оралната хигиена (прикажана со ОНІ-индекс) и почетните стадиуми на кариесот на раното детство: иницијална лезија и суперфицијална форма, пред и после спроведен локален флуориден третман.

## Материјал и методи

ОНІ индексот (Oral Hygiene Index) ја изразува оралната хигиена кај пациентот, односно ја изразува застапеноста на наслагите на површината од забите. Најчесто употребуван индекс за одредување на меките наслаги е Green-Vermillion-овиот индекс.<sup>16</sup>

Начин на бодирање на присуството на меки наслаги според методата на Green-Vermillion:

Бодови	Присуство на меки наслаги
0	нема меки наслаги
1	меките наслаги покриваат до 1/3 од површината на забот
2	меките наслаги покриваат од 1/3 до 2/3 од површината на забот
3	меките наслаги покриваат над 2/3 од површината на забот

Оваа метода ни овозможува на едноставен начин да се истражува и нумерички одреди присуството на меките наслаги. Се класифицира во четири класи означени од 0 до 3.

За спроведување на ова клиничко испитување, со стандарден клинички преглед на Клиниката за детска и превентивна клиника, од вкупниот број на прегледани испитаници вклучивме вкупно 117 испитаници од различен пол, на возраст од две до три години, од кои формиравме две основни целни групи испитаници: 61 испитаник со почетна, иницијална лезија (бела дамка) и 57 испитаници со суперфицијална лезија. Понатаму од овие две основни групи, двоивме по ист број испитаници, 30 испитаници, кои ги третиравме со локален флуориден

третман. Употребувавме органски флуориден препарат, аминофлуориден раствор<sup>12</sup> еднаш неделно во период од 6 месеци. 1 ml раствор содржи 10 mg флуор (1%) во облик на олафлур (0,925%) и дектафлур (0,075%), а како помошни состојки се сахарин, арома 46 и дестилирана вода. Комбинацијата на два аминофлуорида (олафлур и дектафлур) кои се површински активни добро се прилепуваат на глеѓта и овозможуваат долготраен контакт со него<sup>17</sup>. Одредувањето на ОНІ индексот го вршевме кај сите испитаници нетретирани и третирани со локален флуориден третман со Green-Vermillion-овиот индекс за присуството на меки наслаги<sup>16</sup>, во два наврата: при првата посета на Клиниката за детска и превентивна стоматологија при дијагностицирањето на иницијалната и суперфицијална

лезиија (во 2010 год.) и непосредно пред физиолошката смена на горните централни инцизиви на испитаниците, т.е на крај од испитувањето (во 2014-15год.). Во тек на испитувањето, најпрво спроведувавме едукација кај мајките (родителите), за подобрување на оралната хигиена кај децата. Ги едуциравме со совети за правилно одржување на хигиено-диететскиот режим кај нивните деца т.е. им ја демонстриравме правилната техника на четкање на заби, како да им помагаат во почетокот на своите дечиња правилно да научат да ги четкаат забите и во домашни услови. Исто така им дававме совети да ги насочуваат децата на правилен начин на исхрана и консумирање здрава храна<sup>18</sup>. Потоа им напоменаваме и дека четкачката за заби треба да е мека и да се менува на секои 6 месеци, во спротивно влакната на четката ќе се деформираат и нема ефикасно да ги отстрануваат меките наслаги или ќе ги внесуваат во меѓузобните простори. На мајките на испитаниците кои сè уште користеа шише во исхраната<sup>19</sup> исполнето со засладени содржини им дававме инструкции за одвикнување на детето од шише, во најкраток временски период.

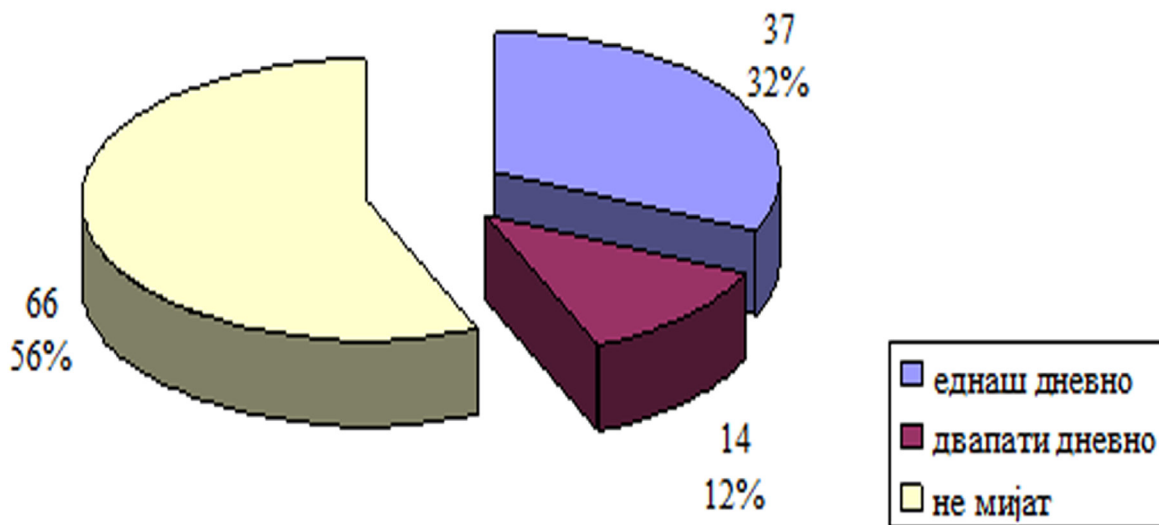
Кај сите испитаници вршевме редовни контроли еднаш месечно, при што спроведувавме: професионално отстранување на присутните заостанати меки наслаги, со посебна процедура: со колењак и ротирачка четка нанесуваме професионална паста за отстранување на меки наслаги на забните површини и во присуство на сисалка и голема претпазливост детето да не го проголта вишо-

кот од пастата, ги поминувавме сите површини на млечнит заби. На крај, забите се плакнеа со пастер со вода, за да се отстранат остатоци од пастата, доколку сè уште имаше. Кај 30-те испитаници од двете групи со иницијална и суперфицијална лезија, кај кои спроведувавме локален флуориден третман со аминоксидан раствор, по оваа процедура забите се сушеа со пастер и се наносуваше со тупферче многу внимателно флуоридниот препарат. Се премачкуваа сите забни површини и оставаа да се исушат 1-2 мин. Потоа на родителите и децата им напоменаваме децата да не јадат ниту пијат водаполовина час, додека дејството на средството е најголемо.

Родителите на децата пополнуваа прашалник за навиките на одржување орална хигиена и дневната фреквенција на четкање на заби кај децата.

## Резултати

На графикон број 1 се прикажани обработените податоци од анкетата спроведена кај испитаниците во оваа студија, за навиките за одржување орална хигиена и дневна фреквенција на четкање заби. Добивме резултати дека најголем процент од испитаниците (56%), не ги миеле забите. Од испитаниците, 32% ги миеле забите еднаш дневно, а само 12% двапати дневно. Оралната хигиена беше на многу оскудно ниво. Нашите резултати беа во границите на резултатите од испитувањата на други автори<sup>1,3,5,8,11</sup>



**Графикон 1:** Навики за одржување орална хигиена и дневна фреквенција на четкање заби кај децата

Во табела број 1, се дадени вредностите на ОНИндексот за оралната хигиена кај испитаниците со иницијална лезија, одредени при првата посета (на почетокот од испитувањето) и непосредно пред физиолошката смена на забите (на крајот од испитувањето), кај двете групи, нетретирани и третирани испитаници со локален флуориден третман (p-р аминофлуорид). Вкупно беа 61 испитаник со иницијална, почетни лезија, од кои 31 нетретирани, а 30 третирани со локален флуориден третман. Кај нетретираниите 31 испитаник, при првиот преглед, ОНИндекс со вредност над 2 имаа 21 (67,74%) испитаници. Кај втората група од 30 испитаници, кои подоцна беа подложени на топикален флуориден третман, при првата посета 17 (56,67%) имаа индекс на меки на-

слаги над 2. Ова укажува на фактот дека и двете групи испитаници не одржувале орална хигиена. Помеѓу третираниите и нетретираниите испитаници со иницијална лезија постоеше статистички сигнификантна разлика во однос на подобрувањето на ОНИндексот (пред физиолошката смена) т.е. на крајот од испитувањето (Mann-Whitney U Test:  $Z = 2,036$ ;  $p = 0,04165$ ). Одредените ОНИндекси и кај двете групи укажуваа на значително подобрување на индексот, односно најголем број испитаници ѝ припаѓаа на групата со најнизок т.е. (најдобар) ОНИндекс со вредност од 0 до 1 (веќе немаше меки наслаѓи на забните површини или само до 1/3 од површината на забот).

**Табела 1:** Вредности на ОНИндексот кај нетретираните и третираните испитаници со иницијална лезија (macula alba)

Испитаници со иницијална лезија (macula alba) (N = 61)							
Нетретирани 31				Третирани 30			
Период на одредување	ОНИндекс			Период на одредување	ОНИндекс		
	0-1	1,1-2	2,1-3		0-1	1,1-2	2,1-3
При прва посета	3	7	21	При прва посета	2	11	17
	9,68%	22,58%	67,74%		6,67%	36,67%	56,67%
Пред физиолошка смена	15	11	5	Пред физиолошка смена	21	9	0
	48,39%	35,48%	16,13%		70,00%	30,00%	0,00%

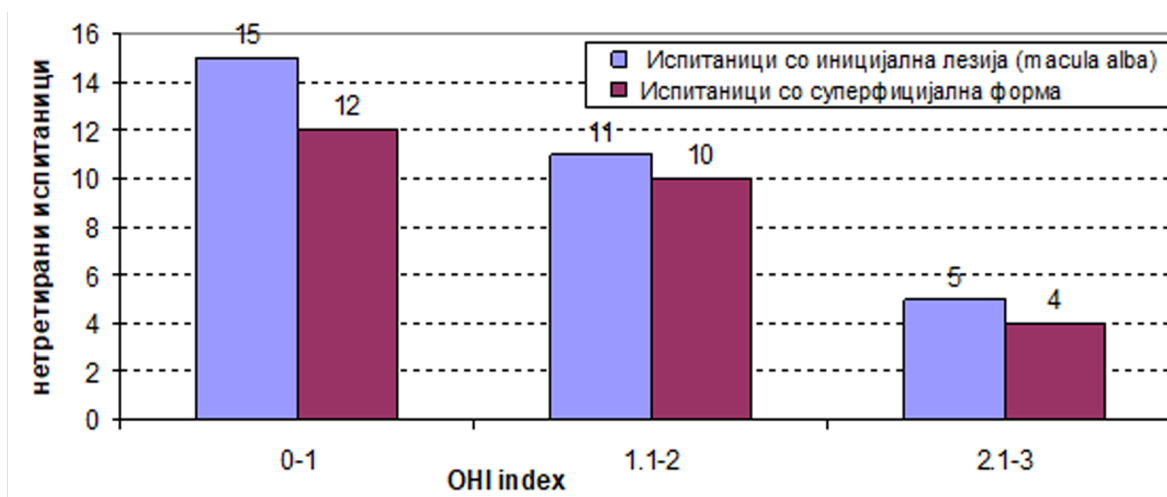
При споредување на измерените вредности на индексот на меки наслаги, кај третираната група на испитаници со иницијална лезија, со локален флуориден третман, подобрувањето на вредноста на индексот беше статистички значително повисока во однос на нетретираната група (Wilcoxon Matched Pairs Test:  $Z = 4,622$ ;  $p = 0,000038$ ). Ова покажа дека флуоридите, освен врз процесот на реминерализација кај иницијалните лезии, значително влијаеше и врз намалување на нивото на меките наслаги. На крајот на испитувањето, најголем процент од двете групи испитаници беа со индекс од 0 до 1, но евидентно повисок беше процентот на третираната група (70%) во однос на нетретираната (48,39%) со иницијални лезии.

Во табела број 2, прикажани се по истиот редослед, вредностите на ОНИндексот кај испитаниците со суперфицијална лезија, односно површински кариес во глејта на млечните заби со кариес на рано детство. Вкупно беа 56 испитаници. Од нив 26 беа нетретираните,

а 30 третираните со локален флуориден третман, на истиот начин како и испитаниците со иницијална лезија. Кај двете групи испитаници со суперфицијална лезија при првата посета, најзастапен беше процентот на испитаници со висок ОН индекс (2,1-3), кој изнесуваше околу 70% за двете групи, што исто значи дека овие испитаници имаа уште пооскудна орална хигиена од испитаниците со иницијална лезија. Кај испитаниците со суперфицијална лезија со локален флуориден третман, постоеше голема статистички сигнификантна значајна разлика на ОНИндексот на крај од испитувањето (Wilcoxon Matched Pairs Test:  $Z = 4,540$ ;  $p = 0,00006$ ). И кај оваа група испитаници се покажа истиот ефект на флуоридите, стопирање на проградирањето на површинскиот кариес (суперфицијална лезија) во подлабок кариес и редукција на меките наслаги од забните површини.

**Табела 2:** Вредности на ОНиндексот кај нетретираните и третираните испитаници со суперфицијална форма

Испитаници со суперфицијална форма (N = 56)							
Нетретирани 26				Третираны 30			
Период на одредување	ОНиндекс			Период на одредување	ОНиндекс		
	0-1	1,1-2	2,1-3		0-1	1,1-2	2,1-3
При прва посета	0	7	19	При прва посета	1	8	21
	0,00%	26,92%	73,08%		3,33%	26,67%	70,00%
Пред физиолошка смена	12	10	4	Пред физиолошка смена	18	10	2
	46,15%	38,46%	15,38%		60,00%	33,33%	6,67%



**Графикон 2:** Споредба на нетретираните испитаници со иницијална лезија и со суперфицијална форма на кариес

На графикон бр.2 дадена е споредба на нетретираните испитаници со иницијална лезија и суперфицијална лезија. Крајотод испитувањето со статистичка разлика во однос на ОНиндексот (Mann-Whitney U Test:  $Z = 2,366$ ;  $p = 0,01796$ ), во прилог на испитаниците со иницијална лезија. Иако овие пациенти не беа третираны со локален флуориден третман, имаше значајно подобрувањето на ОНиндексот кое се должеше на: одржувањето домашна орална хигиена според нашите инструк-

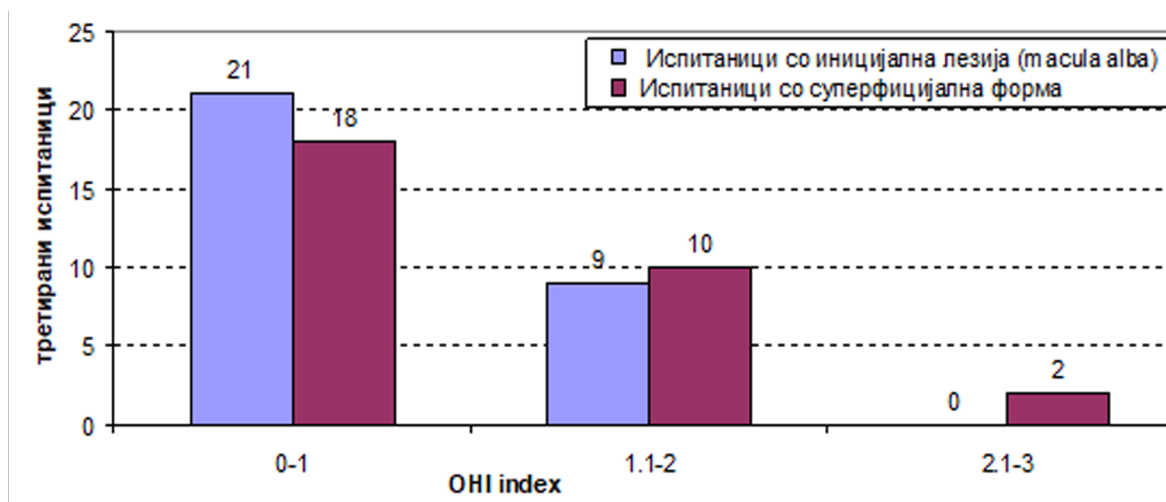
ции, со правилно четкање на забите, правилна исхрана на детето, отстранување на шишето со цуцла (кај некои од испитаниците) исполнето со засладени содржини и редуцирање на чести меѓуброци богати со шеќери.

На графикон бр. 3 на сличен начин дадена е споредбата на третираните испитаници со иницијална лезија и суперфицијална лезија со локалниот флуориден третман на крај од испитувањето, соиста статистички значајна разлика во однос на ОНиндексот (Mann-



Whitney U Test:  $Z = 2,803$ ;  $p = 0,0050$ ). ОНИндексот беше значајно подобар - понизок кај испитаниците со иницијална лезија, односно со ОНИндекс од 2,1-3 веќе немаше ни еден испитаник.

Ова се должеше на реминерализирачкото дејство на флуоридите на иницијалните, почетни лезии и нивната улога во редуцирањето на меките наслаги од забните површини.<sup>12,13</sup>



**Графикон 3:** Споредба на третираниите испитаници со иницијална лезија и со суперфицијална форма на кариес

## Дискусија

Значителното статистички сигнификантно подобрување на ОНИндексот на оралната хигиена на крајот од ова наше петгодишно клиничко испитување, кај двете групи испитаници со иницијална и суперфицијална лезија третираани со локален флуориден третман, ни ги покажа кај нашите испитаници *in vivo* бенифитите кои ги имаме од флуоридните третмани и се докажани во многу други студии, пред сè во процесот на реминерализација на емајлот (глејта) кај иницијалната лезија<sup>21,22</sup>. Флуоридите исто така влијааат и врз редуцијата на меките наслаги и подобрување на индексот на оралната хигиена, ОНИндексот за меки наслаги, кое е од особено значење кај нас во детската стоматологија. Во процесот на

реминерализација на иницијалната, почетна лезија, флуоридите ја редуцираат продукцијата на киселини<sup>23,24</sup> во оралниот медиум, а со тоа и го спречуваат критичниот пад на рН на плунката од 5,5 до 5, со што всушност се спречува појавата на кариес.

Затоа се поставува прашањето кога е најдобро и најефективно стоматологот да почне со локалниот флуориден третман. Земајќи го предвид фактот дека емајловата површина на новоеруптираниот емајл сè уште не е комплетно минерализирана<sup>8</sup>, а забите се најосетливи на кариогените нокси во првите неколку месеци од ерупцијата, локалниот третман треба да отпочне од двегодишна возраст, кога повеќето од млечните заби кај детето се веќе изникнати.<sup>1,5,7</sup>

Во фазата на иницијална лезија (*macula alba*)<sup>23</sup> со отстранувањето на кариес причинителот (денталниот плак) од една страна, и преземање максимални превентивни мерки од друга страна: соодветен начин на исхрана на малото дете, саливација со нормален pH и состав на плунката, адекватна механичка и хемиска контрола на денталниот плак, со одржување на правилна орална хигиена и примена на локална апликација на флуоридни препарати во различни форми, се создаваат услови за преовладување на реминерализационите процеси во однос на деминерализационите, односно преовладување на протективните над патогените услови, со што се надоместува инсуфициентноста на минералите и може да дојде до комплетно исчезнување и конвентирање, односно репарирање на иницијалната лезија, белата дамка во здрава глеѓ (*restitutio ad integrum*).<sup>10,12,13,21</sup>

Во 2014 година, Oliveira и соp.<sup>24</sup> спровеле клиничко испитување со локални апликации на флуориден варниш гел кај испитаници со иницијални лезии кај кариес на рано детство, во период од 24 месеци. И со овој флуориден препарат, кој е со слични својства и ефекти на нашиот употребуван флуориден препарат, колегите исто така добиле реминерализација на иницијалните лезии и стопирање, т.е редукција на кариесот и подобрување на ОНИндексот. Но, добиените резултати се со помала значајна статистичка сигнификантност во споредба со нашите. Ова се должи, пред сè, на помалиот број испитаници со иницијални лезии кои ги дијагности-

цирале и вклучиле во третманот (испитаници на 5-годишна претшколска возраст, кога и дијагностицирањето на овие лезии е многу ретко). Иницијалните лезии, како што напоменавме и претходно, се јавуваат кај многу помали деца, веднаш по ерупцијата на млечните заби (меѓу 2 и 3 години), како што ги дијагностициравме и селектиравме кај нашите испитаници и ги вклучивме во испитувањето. За изведување на едно вакво испитување со многу мали испитаници, мора да се напомене дека педодонтот треба да е поткован со добро претходно искуство и стручност, за да му посвети многу трпеливост, внимание и време на детето, кое ќе му возврати со успешна взаемна соработка и задоволство.

Други средства кои може да ги споменеме, а се користат за локална флуоризација се средствата на база на NaF<sup>25</sup>. Истите може да се во вид на пасти за заби, гел, водички за испирање, лак и сл.<sup>26</sup> Можеме да споменеме и други флуоридни средства кои денес се актуелни на пазарот и се употребуваат во денталната медицина. Нанохидроксиапатит<sup>27</sup> кој се додава во пастата за заби и средствата за плакнења на уста, прилагоден за реминерализација и спречување на кариес на забите, потоа 38% сребро диамин флуоридкој се потврдило дека стопира повеќе иницијални кариозни лезии со намалена појава на кариес отколку користењето на NaF лак. Најновото достигнување од средствата за реминерализација е Curolox Technology, која се базира на присуство на самоврзувачки пептиди<sup>28</sup>.

Знаејќи го предвид значењето на неинвазиваната стоматологија кај пациентите, деца помали од 18 месеци, неинвазивен третман за реминерализација на иницијална кариозна лезија денес е еден од елементите на кариес ризик менаџментот во Интернационална кариес класификација и менаџмент систем (International Caries Classification and Management System (ICCMS™)-Водич за кариес менаџмент наменет за стоматолози и едукатори, чија цел е да се одржи здравјето со сочуввање на структурата на забот и реставрирање само кога тоа е индицирано.<sup>29,30</sup>

### Заклучок

Од спроведените анализи на добиените резултати, можеме да констатираме дека нивото на оралната хигиена е во корелација со прогресијата на промените во емајлот, односно пациентите со повисок ОНИндекс најчесто се во групата на суперфицијален кариес. Оралната хигиена и флуоридниот третман значително влијаат врз намалување на нивото на меките наслаги и кај третираната група испитаници топикалниот флуориден третман има позитивен ефект врз индексот на оралната хигиена.

### Референци

1. American Academy of Pediatric Dentistry Policy on Early Childhood Caries (ECC): classifications, consequences, and preventive strategies. Referencemanual. *Pediatr Dent* 2015;37(6):50-52
2. De Grauwe A, Aps JK, Martens LC. Early childhood caries (ECC): what's in a name? *Eur J Paediatr Dent* 2004; 5 (2):62-70.
3. Kokoceva-Ivanovska O, Georgiev Z, Sarakinova O, Shevale A, Todorovska G, Mijovska A, Natasha S. Early Childhood Caries. *Physioacta* 2017; 3(11): 51-56
4. Markova N. Early Childhood Caries. *Sofia*.2003;63(1):42-50
5. Тодоровска Г, Симјановска Љ, Тодоровска К, Кочечева -Ивановска О, Жабокова- Билбилова Е. Значењето на оралното здравје во периодот на млечна дентиција. *Vox medicі* 2017; 25(96):495-500
6. Ambarkova V, Todorovska G, Kokocheva-Ivanovska O, Simjanovska Lj. The importance of sugar as predisposing factor for tooth decay. *International Journal of Dentistry Research* 2018; 3(1):1-4.
7. Kokoceva-Ivanovska Olga. The appearance of the "Baby bottle caries. *Macedonian pharmaceutical bulletin* 2017;64 (2): 19 - 22.
8. Leong PM1, Gussy MG, Barrow SY, de Silva-Sanigorski A, Waters E. A systematic review of risk factors during the first year of life for early childhood caries.. *Int J Paediatr Dent* 2013;23(4):235-50
9. Fontana M. The clinical, environmental, and behavioral factors that foster early childhood caries: evidence for caries risk assessment. *Pediatr Dent* 2015;37(3):217-25
10. Roopa KB, Pathak S, Poornima P, Neena IE. White spot lesions: A literature review. *J Pediatr Dent* 2015;3:
11. Veerkamp JSJ, Weerheijm KL. Nursing bottle caries: The importance of

- a development perspective. *J Dent Child* 1995; 62(6): 381
12. Kokoceva-Ivanovska O. Early childhood caries: Following of the early developing stages and possibilities for its prevention. Ph.D. Thesis. Faculty of Dental Medicine, University Cyril & Methodius, Skopje, Macedonia. 2011:137-159
  13. Kokoceva - Ivanovska O, Mijoska A, Gligorova D. EDS – Quantitative Microanalysis of calcium and phosphate in the initial lesion of a circular caries before and after the topical fluoride treatment. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2016; 7(3): 2403-2406
  14. Douglass JM, Douglass AB, Silk HJ. A practical guide to infant oral health. *Am Fam Physician* 2004;70(11):2113-20
  15. Царчев М. Превентивна стоматологија. Скопје, 2006
  16. Vulovic M. Beloica D, Gajic M, Stefanovic R. *Preventivna stomatologija*, Beograd: 2002
  17. Rosin-Grget K, Lincir1 I, Tudja M. Effect of amine fluoride on enamel surface morphology. *Coll Antropol* 2000; 2: 501–508.
  18. Chaffee BW, Feldens CA, Rodrigues PH, Vitolo MR. Feeding practices in infancy associated with caries incidence in early childhood. *Community Dent Oral Epidemiol* 2015;43:338–48
  19. Douglass JM, Douglass AB, Silk HJ. A practical guide to infant oral health. *Am Fam Physician* 2004;70(11):2113-20.
  20. Todorovska K, Kokoceva-Ivanovska O, Markovska Arsovska M. Prevention in pediatric dentistry-health and bright smile. *Physioacta* 2016; 10 (1): 105-111.
  21. Cury A, Andaló Tenuta LM. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions?. *Braz Oral Res* 23(Spec Iss 1) 2009:23-30
  22. Amaechi BT, van Loveren C. Fluorides and non-fluoride remineralization systems. In: van Loveren C, editor. *Toothpastes*. Monogr oral Sci. Basel: Karger; 2013;15–26
  23. Olga Kokoceva-Ivanovska. The beginning phases of the early childhood caries (circular caries) - clinical evaluation of remineralization. *Macedonian pharmaceutical bulletin*, 2020; 66(2)
  24. Oliveira BH, Salazar M, Carvalho DM, Falcao A, Campos K, Nadanovsky P. Biannual fluoride varnish applications and caries incidence in preschoolers: a 24-month follow-up randomized placebo-controlled clinical trial. *Caries Res* 2014;48(3):228–36
  25. Amaechi BT, Ramalingam K, Mensinkai PK, Narjibfard K, Mackey AC, KarlinseyRL. Remineralization of eroded enamel by a NaF rinse containing a novel calcium phosphate agent in an in situ model: a pilot study. *Clin Cosmet Investig Dent* 2010;2:93–100
  26. Garcia R, Borrelli B, Dhar V, Douglass J, Gomez FR, Hieftje K, et al. Progress in early childhood caries and opportunities in research, policy, and clinical management. *Pediatr Dent* 2015;37(3):294–9
  27. Najibfard K, Ramalingam K, Chedjieu I, Amaechi BT. Remineralization of early caries by nano-hydroxyapatite dentifrice. *J Clin Dent* 2011;22(05):139–43

28. Cochrane NJ, Saranathan S, Cai F, Cross KJ, Reynolds EC. Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride. *Caries Res* 2008;42:88–97.
29. Kobašlija S, Vulićević Z, Jurić H, i sar. Minimalna invazivna terapija. Sarajevo: Dobra knjiga; 2012.
30. International Caries Classification and Management System (ICCMS™) Guide for Practitioners and Educators. [www.kcl.ac.uk/sspp/kpi/projects/healthpolicy/global-caries-management](http://www.kcl.ac.uk/sspp/kpi/projects/healthpolicy/global-caries-management).



## Case report

## DYSPHAGIA AS AN EARLY PRESENTATION OF DIGEORGE'S SYNDROME – CASE REPORT

Snezana Palchevska<sup>1</sup>, Beti Gurkova<sup>2</sup>, Emilija Shukarova<sup>2</sup>, Katarina Stavrikj<sup>2</sup>, Jana Jovanovska<sup>2</sup>, Natasa Aluloska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical hospital *Adzibadem Sistina, Neonatology and Neonatal intensive care unit, , Skopje, Republic of North Macedonia*

<sup>2</sup> *University Clinic for Children's Diseases, Skopje; Ss Cyril and Methodius University, Faculty of Medicine, Skopje, Republic of North Macedonia*

## Abstract

**Citation:** Palchevska S, Gurkova B, Shukarova E, Stavrikj K, Jovanovska J, Aluloska N. Dysphagia as an early presentation of DiGeorge's syndrome –case report.

doi.org/10.3889/aph.2021.5767

**Key words:** DiGeorge's syndrome, dysphagia, aberrant right subclavian artery, newborn.

**\*Correspondence:** Natasa Aluloska. University Clinic for children's diseases, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: aluloska@gmail.com

**Received:** 7-Jan-2021; **Revised:** 20-Feb-2021;

**Accepted:** 25-fev-2021; **Published:** 20-Jun-2021

**Copyright:** © 2021. Snezana Palchevska, Beti Gurkova, Emilija Shukarova, Katarina Stavrikj, Jana Jovanovska, Natasa Aluloska. 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

DiGeorge's syndrome is a 22q11.2 deletion leading to abnormal embryogenesis of pharyngeal arches and it is manifesting in a variety of clinical signs and symptoms. The spectrum of anomalies varies from minor facial dysmorphism and cleft palate to a broad spectrum of cardiovascular anomalies, thymic dysfunction and immune deficiencies, hypocalcemia due to hypoparathyroidism, growth and developmental delay and speech disturbances. Cardiovascular anomalies might include right sided aortic arch, aberrant vesicles and vascular ring. Here we present an atypical case of partial DiGeorge's syndrome with feeding and swallowing difficulties and laryngeal stridor in the neonatal period. Early presentation in this period is usually due to severe hypocalcemia and cardiac disease. Feeding difficulties in a preterm baby needed clinical assessment skills in order to establish the diagnosis and delineate it from feeding difficulties usually seen in preterm babies. Esophagogram (barium X Ray) showed antero-posterior oblique impression towards the right side, the latero- lateral view showed impression on the rare side, suspected to be esophageal sub stenosis due to vascular anomaly, aberrant right subclavian artery and suspected thymic hypoplasia. We report a 9-year follow up period by a team of subspecialists. The child had two surgeries due to aberrant vessel and velopharyngeal deficiency. Optimal management of patients with DiGeorge's syndrome requires a multidisciplinary team which should include a cardiologist, immunologist, geneticist, speech/language therapist, endocrinologist and other subspecialists depending on patient's phenotype.

## Приказ на случај

## ДИСФАГИЈА КАКО РАНА ПРЕЗЕНТАЦИЈА НА DIGEORGE СИНДРОМ - ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Снежана Палчевска<sup>1</sup>, Бети Ѓуркова<sup>2</sup>, Емилија Шукарова<sup>2</sup>, Катарина Ставриќ<sup>2</sup>, Јана Јовановска<sup>2</sup>, Наташа Алулоска<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Клиничка болница Дџибадем Систина, Оддел за неонатологија и неонатална интензивна нега, Скопје, Република Северна Македонија*

<sup>2</sup> *Универзитетска Клиника за детски болести, Скопје; Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Северна Македонија*

## Изводок

**Цитирање:** Палчевска С, Ѓуркова Б, Шукарова Е, Ставриќ К, Јовановска Ј, Алулоска Н. Дисфагија како рана презентација на DiGeorge синдром – приказ на случај. Арх Ј Здравје 2021;13(1)

doi.org/10.3889/aph.2021.5767

**Клучни зборови:** Синдром на DiGeorge, дисфагија, aberrantна артерија субклавија, новородено.

**\*Кореспонденција:** Наташа Алулоска, Универзитетска клиника за детски болести, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: aluloska@gmail.com.

**Примено:** 7-јан-2021; **Ревидирано:** 20-фев-2021;

**Прифатено:** 25-фев-2021; **Објавено:** 20-јун-2021

**Печатарски права:** ©2021 Снежана Палчевска, Бети Ѓуркова, Емилија Шукарова, Катарина Ставриќ, Јана Јовановска, Наташа Алулоска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на некалонирана 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.

DiGeorge Синдромот е резултат на делеција на 22q11.2 која води до пореметена ембриогенеза на фарингеалните лази и се манифестира со различни знаци и симптоми. Спектарот на anomalii во овој синдром е варијабилен и може да се презентира само со минорна лицева дизморфија и расцеп на непцето но и со широк спектар на кардиоваскуларни anomalii, дисфункција на тимус и имун дефицит, хипокалцемија поради хипопаратиroidизам, пореметување во растот и развојот и проблеми во говорот. Кардиоваскуларните anomalii може да се од типот на десен аортен лак, aberrantни крвни садови и васкуларен ринг. Во овој приказ на случај прикажуваме atипичен случај на парцијален синдром на DiGeorge кој се презентираше со потешкотии во голтање и ларингеален стридор во неонаталниот период. Раната презентација на овој синдром во неонаталната возраст најчесто се дијагностицира со хипокалцемија и конгенитална кардиопатија. Потребна е добра клиничка проценка за да се разликува проблем при хранење на прематурно новородено од другите проблеми при голтање. Езофагограмот покажа коса импресија на антеро-постериорниот правец со ориентација кон десно суспектна за субстеноза на езофагусот на опишаното ниво од васкуларна етиологија, aberrantна десна артерија субклавија и суспектна хипоплазија на тимус. Пациентот беше следен во период од 9 години од тим на subspecialисти. Во тој период имаше две хируршки интервенции (корекција на aberrantен крвен сад и велофарингеален дефицит). Пациентите со синдром на DiGeorge треба да бидат следени од мултидисциплинарен тим кој вклучува кардиолог, имунолог, генетичар, ендокринолог, логопед и други subspecialисти според фенотипот на пациентот.

## Introduction

DiGeorge's syndrome is a 22q11.2 deletion leading to abnormal embryogenesis of pharyngeal arches and it is manifesting in a variety of clinical signs and symptoms. The spectrum of anomalies varies from minor facial dysmorphism and cleft palate to a broad spectrum of cardiovascular anomalies, thymic dysfunction and immune deficiencies, hypocalcemia due to hypoparathyroidism, growth and developmental delay and speech disturbances. Cardiovascular anomalies include right sided aortic arch, aberrant vessels. When the aortic arch, or the associated vessels form a complete or incomplete ring around the trachea and the esophagus the condition is called vascular ring. It is rare congenital malformation that counts less than 1 % of all heart anomalies. The symptoms are recognised usually during the period of early infancy or later in life, because of feeding and respiratory difficulties.

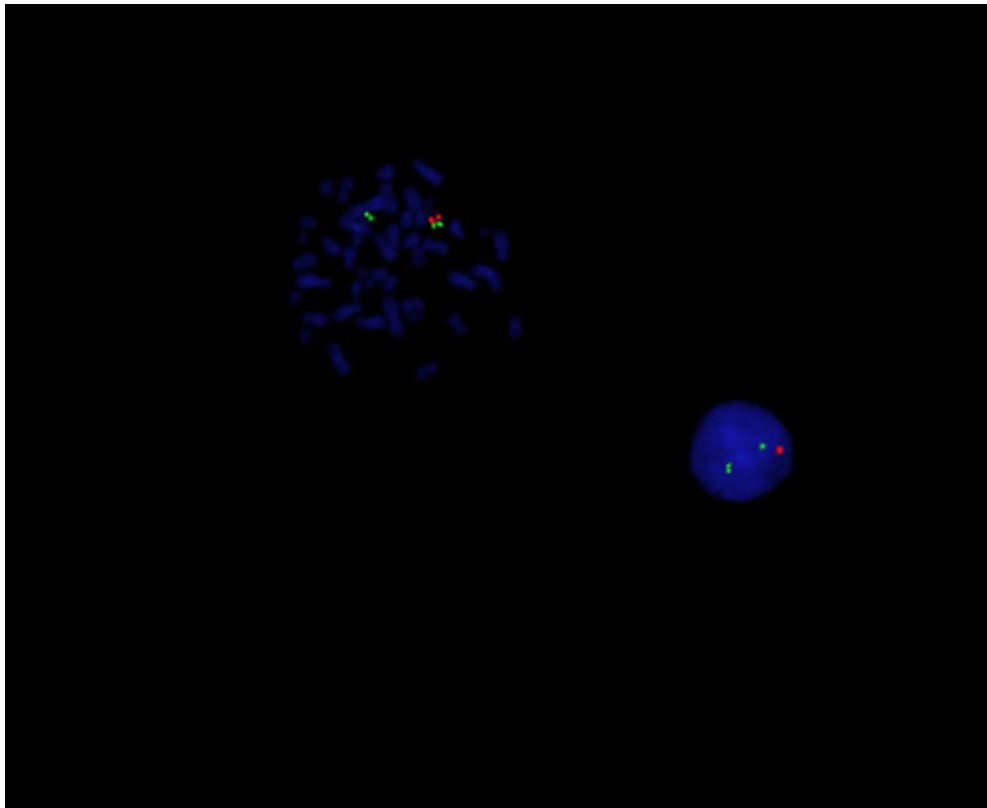
We present an atypical case of partial DiGeorge's syndrome with feeding and swallowing difficulties and laryngeal stridor. Vascular ring should be suspected in all neonates with feeding and respiratory problems. Prompt diagnosis and treatment are of great importance for appropriate growth and development. In our case this condition is part of a syndrome, which should be carefully monitored by a multidisciplinary team.

## Case report

One-month old infant was admitted to hospital due to feeding difficulties and vomiting. The condition

was worsening during feeding. The baby was born premature, 33 weeks gestational age, birth weight 1860 gr, Apgar score 7/8. Polyhydramnios was noticed in the last trimester. She was treated in the nursery for 3 weeks and was tube fed. On admission, neonatal infection was suspected, although the baby had normal values of inflammatory markers. The plain chest X-ray showed displaced mediastinal organs towards the right side, the upper right lobe had lower transparency suspected as consolidation. The tracheal aspirate was positive for *Klebsiella aerogenes* and antibiotic treatment was started. The baby had intermittent laryngeal stridor and feeding difficulties. Fiberlaryngoscopy was normal. Esophagogram (barium X Ray) showed antero-posterior oblique impression towards the right side, the latero-lateral view showed impression on the rare side, suspected to be esophageal stenosis due to vascular anomaly, aberrant right subclavian artery. Thymic hypoplasia was also suspected. The baby had normal calcium and parathormone levels. Echocardiography showed patent ductus arteriosus. Computer tomography with contrast showed vascular ring with left sided aortic arch with aberrant right subclavian artery and patent ductus arteriosus. Renal ultrasound was normal. FISH (Fluorescence in situ hybridization) was performed showing 22 q11.2 micro deletion (Figure 1).

At the age of 4 months the child had an operation to correct the vascular anomaly. Afterwards she had regular cardiologic assessments, showing normal cardiac structure and function. Following the procedure, swallowing status improved. The



**Figure 1.** FISH result:46, XX, del(22)(q11.2) FISH probe-Cytocell TUPLE1, green signal-control (22q13.3); red signal-locus-specific -(22q11.2)

growth remained beneath the third percentile for 9 years follow up. Neurodevelopmental assessment showed developmental delay with delayed speech development, learning delays and disabilities. ERA was normal. At the age of 3 years the child was diagnosed Velopharyngeal deficiency (VPD) by a speech and language pathologist. She was referred to Cleft lip and palate craniofacial clinic where VPD confirmed via nasoendoscopy. She was treated surgically with a posterior pharyngeal flap. She continued with speech therapy and was able to produce consonants for the first time and become intelligible to other people at the age of 5 years. Immunological assessment at age of 1 year showed normal function of the humoral immune system and neutrophil dysfunction. She was immunized by

inactivated vaccines regularly. Cellular immunity could not be accurately assessed, and immunization with live vaccine (MRP) was not performed. During the 9 year follow up she had mild upper respiratory infections and two episodes of bronchopneumonia that required hospital treatment at her early age.

### Discussion

DiGeorge's syndrome features were first reported by Angelo DiGeorge in 1965 and 1968 although thymic aplasia was noted by Harrington in 1828 and the association with congenital hypoparathyroidism by Lobe in 1959<sup>1,2,3,4</sup>. Additional anomalies were noted to be associated with the syndrome, especially anomalies of the great vessels, esophageal atresia, heart, ear, nose and mouth

defects<sup>5</sup>. For the first time the cause of the syndrome was suspected to be a deletion in chromosome 22q11 in 1981<sup>6</sup>. This is a 35 mb chromosomal region that contains more than 35 genes that affect the morphogenesis of the pharyngeal arches, heart and brain<sup>7,8,9,10</sup>.

DiGeorge's syndrome is one of the most common genetic disorders. It occurs in 1:4000 live births but could be higher having in mind the clinical variability. More than 180 different defects have been associated with the syndrome<sup>11</sup>. Typical presentation during infancy usually includes some of the following features: facial dysmorphia, heart defect, hypocalcemia, palatal anomalies and immunodeficiency<sup>12</sup>. The standard method for diagnosis of DiGeorge's syndrome is the specific FISH test for chromosome 22q11 deletions. Due to the wide availability of these specific probes, clinicians can diagnose affected children, often presenting with cardiac abnormalities, immunodeficiency or hypocalcemic seizures<sup>13</sup>.

This syndrome is rarely diagnosed in the neonatal period. Early presentation in this period is usually due to severe hypocalcemia and cardiac disease<sup>14</sup>.

We present a rare case of early diagnosed patient in the neonatal period with feeding difficulties and swallowing problems. Our patient was a preterm baby, 33 weeks of gestation that stayed in the nursery for 3 weeks and was tube fed. She started having feeding difficulties when she was discharged home and was bottle fed. Feeding difficulties in a preterm baby needed clinical assessment skills in order to establish

the diagnosis and delineate it from feeding difficulties usually seen in preterm babies. The patient was admitted to our Clinic with aspiration-based infection as it has been previously reported<sup>15,16</sup>.

Feeding difficulty is often a symptom of palatal dysfunction, cardiac anomalies and gastrointestinal dysmotility, as a result of the presence of a vascular ring that impairs the esophagus, and hypotonia can lead to feeding difficulty. In some patients, these difficulties likely result from craniofacial dysmorphology including cleft palate and other anomalies that often require surgical intervention<sup>7, 17,18</sup>. Dysphagia can be seen in different developmental disorders including DiGeorge's syndrome<sup>19</sup>. As a symptom it may be present during infancy and may last with complications until the age of 4 years and sometimes onwards.

In our case, barium esophagogram showed esophageal sub stenosis due to vascular anomaly, aberrant right subclavian artery. And thymic hypoplasia or agenesis was suspected. The first report of symptomatic aberrant right subclavian artery was published in 1735, and in 1794 the term dysphagia lusoria was used to describe ARSA that has a retro-esophageal course<sup>20,21</sup>.

Association of left sided aortic arch with aberrant right sided aortic arch and ipsilateral patent ductus arteriosus in a patient with DiGeorge's syndrome as seen in our patient was only described by Taliana et al<sup>22</sup>.

#### Conclusion

We present a rare case of DiGeorge's syndrome in a preterm infant with dysphagia due to aberrant right

subclavian artery. This was a case with a challenging diagnosis, in which classical manifestations of DiGeorge's syndrome was initially lacking. We report a 9-year follow up period by a team of subspecialists. The child had two surgeries due to aberrant vessel and velopharyngeal deficiency. Optimal management of patients with DiGeorge's syndrome requires a multidisciplinary team. The team should include a cardiologist, immunologist, geneticist, speech/language therapist, endocrinologist and other subspecialists depending on patient's phenotype, as reported in our case.

## References

1. A comment on another paper, Cooper M., Peterson R., Good R. A new concept of the cellular basis of immunity. *The Journal of Pediatrics*.1965;67(5):907.
2. DiGeorge AM. Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. IV(1). White Plains, NY: March of Dimes-Birth Defects Foundation. 1968;116-21.
3. Harrington LH. Absence of the thymus gland. *Lond Med Gaz* 1929;3:314.
4. Lobdell DH. Congenital absence of the parathyroid glands. *Arch Pathol* 1959;67:412-18.
5. Lischner HW. DiGeorge syndrome(s). *Pediatr* 1972;81: 1042-4.
6. De la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula O. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet* 1981;57:253-256.
7. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007;370(9596):1443-1452.
8. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al; International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2011;159(2):332-339.
9. Emanuel BS. Molecular mechanisms and diagnosis of chromosome 22q11.2 rearrangements. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14(1):11-18.
10. Hurles M. How homologous recombination generates a mutable genome. *Hum Genomics* 2005;2(3):179-186.
11. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. *Management of genetic syndromes*, 2nd ed. Hoboken: Wiley-Liss, 2005:615- 631.
12. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 1999;10:11-24.
13. Yakut T, Kilic SS, Cil E, Yapici E, Egeli U. *Pediatr Surg Int* 2006; 22(4):380-3
14. Dogus Vuralli. Clinical approach to hypocalcemia in newborn period and infancy: Who should be treated? *International Journal of Pediatrics* 2019, Article ID 4318075
15. Hopkin RJ, Schorry EK, Bofinger M, Saal HM. Increased need for medical interventions in infants with velocardiofacial (deletion 22q11) syndrome. *J Pediatr* 2000; 137: 247-249.
16. Trinick R, Johnston N, Dalzell AM,



- McNamara P S. Reflux aspiration in children with neurodisability – a significant problem, but can we measure it? *J Pediatr Surg* 2012; 47, 291–298.
17. Oskarsdo'ttir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child* 2004;89:148–151.
  18. Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003;112:101–107.
  19. Eicher P.S. et al. Dysphagia in children with a 22q11.2 deletion: unusual pattern found on modified barium swallow. *J Pediatr* 2000; 137 (2):158–164.
  20. Williams GD, Schmeckebier M, Edmonds H W, Grand E G. Variations in the arrangement of the branches arising from the aortic arch in the American whites and negroes. *The Anatomical Record* 1932; 54: 247–251.
  21. Bayford D. An account of a singular case of obstructed deglutition. *Memoirs of the Medical Society of London* 1794; 2: 275–286.
  22. Taliana N, Gatt A, Borg A, Grech V. The rarest aortic arch anomaly a case report of asymptomatic isolation of the subclavian artery. *Images Paediatr Cardiol* 2017;19(2):9–12.

## Case report

## SUPERIOR SAGITTAL SINUS THROMBOSIS IN CHILDHOOD

Aleksandra Gavrilovska-Dimovska<sup>1</sup>, Andrea Gavrilovski<sup>2</sup>, Venko Filipce<sup>1</sup><sup>1</sup> University Clinic for Neurosurgery; Ss. Cyril and Methodius University, Faculty of Medicine, Skopje, Republic of North Macedonia<sup>2</sup> University Clinic for Traumatology, Orthopedics, Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care Skopje; Ss. Cyril and Methodius University, Faculty of Medicine, Skopje, Republic of North Macedonia

## Abstract

**Citation:** Gavrilovska-Dimovska A, Gavrilovski A, Filipce V. Superior sagittal sinus thrombosis in childhood - a case report. Arch Pub Health 2021; 13 (1).

doi.org/10.3889/aph.2021.5722

**Key words:** veins of dural sinus, thrombosis, conservative treatment.**\*Correspondence:** Gavrilovska-Dimovska Aleksandra. University Clinic for neurosurgery, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: gavrilovskia@yahoo.com**Received:** 5-Jan-2021; **Revised:** 18-Feb-2021; **Accepted:** 25-fev-2021; **Published:** 20-Jun-2021**Copyright:** © 2021. Aleksandra Gavrilovska-Dimovska, Andrea Gavrilovski, Venko Filipce. 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

Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is presence of a blood clot in the dural venous sinuses. This is a rare, but dangerous condition. CSVT is characterized by a highly variable clinical spectrum, difficult diagnosis, variable etiologies and prognosis. The International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) determined the frequency of the sites of SCVT. The aim of this case study was to show the clinical presentation, the examination we made, the therapy that was ordained and the outcome of the treatment. Case study: A 14-year-old male teenager was admitted to the University Clinic for Neurosurgery in Skopje with GCS 10, accompanied with tonic-clonic epileptic seizures. CT examinations by systems were made, and during the time of recording the patient was given Dormicum 2mg overall dose. CT scan of the brain showed hyperdense zones formation around superior sagittal sinus (SSS), the rest of the medical finding was normal. We ran laboratory tests and the test for hemostasis showed deviation from the normal range. With the ordained therapy the clinical condition of the patient drastically improved. He was discharged home 12 days after the admission. He was given a recommendation for further check-ups by a transfusionist and regular visits to our clinic. Occlusion of the cerebral veins and dural venous sinuses may occur on the basis of local trauma, neoplasm or infection. Primary aseptic thrombosis may involve either cerebral veins or dural venous sinuses, or both in combination. The clinical picture and the prognosis of intracranial venous thrombosis probably depend largely on the location, extent, and rapidity of development of the venous occlusion. Conclusion: Superior sagittal sinus thrombosis is a condition that can be manifested with diverse and many symptoms and signs, which often can start unexpectedly and can be life-threatening.

## Приказ на случај

## ТРОМБОЗА НА СУПЕРИОРЕН САГИТАЛЕН СИНУС КАЈ ДЕТЕ

Александра Гавриловска-Димовска<sup>1</sup>, Андреја Гавриловски<sup>2</sup>, Венко Филипче<sup>1</sup><sup>1</sup> Универзитетска клиника за неврохирургија-Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Медицински факултет-Скопје, Република Северна Македонија<sup>2</sup> Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедија, анестезија, реанимација и интензивно лекување - Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Медицински факултет, Скопје, Република Северна Македонија

## Извадок

**Цитирање:** Гавриловска-Димовска А, Гавриловски А, Филипче В. Тромбоза на супериорен сагитален синус кај дете- приказ на случај. Арх Ј Здравје 2021;13(1)

doi.org/10.3889/aph.2021.5722

**Клучни зборови:** венски дурален синус, тромбоза, конзервативен третман**\*Кореспонденција:** Гавриловска-Димовска Александра, Универзитетска клиника за неврохирургија, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: gavrilovskia@yahoo.com**Примено:** 5-јан-2021; **Ревидирано:** 18-фев-2021; **Прифатено:** 25-фев-2021; **Објавено:** 20-јун-2021**Печатарски права:** ©2021 Александра Гавриловска-Димовска, Андреја Гавриловски, Венко Филипче. 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.

Тромбоза на церебрален венски синус (CVST) е присуство на тромб во дуралните венски синуси. Ова е ретка, но опасна состојба. CSVT се карактеризира со високо променлив клинички спектар, тешка дијагноза, променлива етиологија и прогноза. Меѓународната студија за церебрална вена и тромбоза на дурален синус (ISCVT) ја утврди фреквенцијата на местата на CVST. Целта на овој приказ на случај беше да ја прикажеме клиничката слика кај наш пациент, испитувањата кои ги одбравме, а не доведоа до конечната дијагноза, терапијата која ја ординиравме и крајниот исход од лекувањето. Приказ на случај: 14-годишен машки тинејџер беше примен на Универзитетската клиника за неврохирургија во Скопје со GCS 10, придружуван од тонично-клонични епилептични напади. Беа направени КТ прегледи по системи и за време на снимањето на пациентот му била дадена Дормикум 2 мг вкупна доза. Од КТ скенот на мозокот се забележани хипердензирани зони околу супериорниот синус сагиталис, а остатокот од КТ скенот бил нормален. Направивме лабораториски тестови, а тестот за хемостаза покажа отстапување од нормалниот опсег. Со ординираната терапија клиничката состојба на пациентот драстично се подобри. Тој беше отпуштен дома 12 дена по приемот. Тој доби препорака за понатамошни прегледи од трансфузиологот и на нашата клиника. Оклузија на церебрални вени и дурални венски синуси може да се појави врз основа на локална траума, неоплазма или инфекција. Примарната асептична тромбоза може да вклучува или церебрални вени или дурални венски синуси, или обете во комбинација. Клиничката слика и прогнозата на интракранијална венска тромбоза веројатно во голема мерка зависи од локацијата, степенот и брзината на развој на венската оклузија. Заклучок: Тромбоза на сагиталниот синус е состојба што може да се манифестира со разновидни симптоми и знаци, кои честопати можат да започнат неочекувано и да бидат опасни по живот.

## Introduction

Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is the presence of a blood clot in the dural venous sinuses, which drain blood from the brain. This is a rare, but dangerous condition, affecting predominantly younger people, occurring with an incidence of 3-4 cases/million/year<sup>1</sup> and for children 7 per million<sup>2</sup>. Women tend to be at an increased risk particularly between the ages of 20 - 35, mainly due to the use of oral contraceptive pills and postpartum period<sup>1</sup>. Also, one of the biggest factors for cerebral venous thrombosis in childhood is obesity. CVST is characterized by a highly variable clinical spectrum, difficult diagnosis, variable etiologies and prognosis. It is an interesting data that in poor countries there is an association with the puerperium, with no clear arguments, but probably related to factors such as inappropriate perinatal care, metabolic conditions, and infections associated to childbirth<sup>2</sup>. Clinically nine in ten people with sinus thrombosis have a headache; this tends to worsen over the period of several days. In 40% of acute clinical presentation seizures may be present. These mostly affect only one part of the body and unilateral (occurring on one side), but occasionally the seizures are generalized and rarely can lead to status epilepticus (persistent or recurrent seizure activity for a long period of time). In the elderly, many of the abovementioned symptoms may not occur. Common symptoms in the elderly with this condition are otherwise unexplained changes in the mental status and a depressed level of consciousness. The International Study on Cerebral Vein and Dural Si-

nus Thrombosis (ISCVT) determined the frequency of the sites of SCVT as follows: transverse sinus 86%, superior sagittal sinus 62%, straight sinus 18%, cortical veins 17%, jugular veins 12%, vein of Galen and internal brain veins 11%<sup>2</sup>. In this article we report a case of a 14-year-old patient who developed a superior sagittal sinus thrombosis.

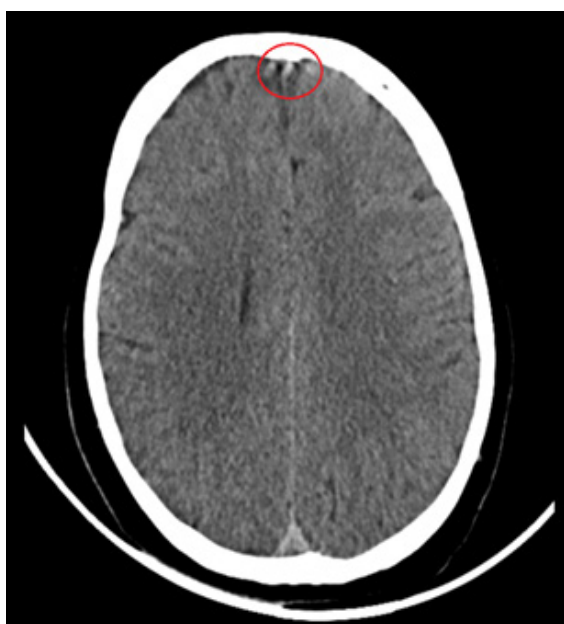
The aim of this case report was to show the clinical presentation, the examination we made, the therapy that was ordained and the outcome of the treatment.

## Case presentation

A 14-year-old male teenager, weighing 55kg, was admitted to the University Clinic for Neurosurgery in Skopje. During the check-up the patient was unresponsive, weakly reactive on motoric senses, with eyes open wide, pupils were symmetrically and narrow with movable eyeballs. The condition of consciousness when admitted was GCS 10, accompanied with tonic-clonic epileptic seizures which stopped after giving amp. Diazepam 10 mg i.m. Measured values of TA during admission equaled 160/100 mmHg, oxygen saturation O<sub>2</sub>98%. From the anamnestic data received from the patient's family we understood that the patient was found in a lying position on the house yard, without any sign of fall or trauma, uncontactable, with occasionally present epileptic seizures. By further talk with the family we did not get information about any previous diseases, no history for trauma suffered by the patient in the past, no

information for family positive anamnesis. We were also given data that the patient did not consume alcohol or cigarettes, nor he was taking any medicines or drugs. Due to the presence of the frequent epileptic seizures right after the patient check-up, the anesthesiologist was called and CT examinations by systems were made, and during the

time of recording the patient was given Dormicum 2 mg overall dose. The computer findings showed the neck, thorax, abdomen and pelvis in pristine condition. The CT scan of the brain showed hyperdense zones formation around superior sagittal sinus. The rest of the medical finding was normal.



**Picture 1.** Hyperdense zone frontal b SSS – proximal



**Picture 2.** Hyperdense zone frontal by SSS - distal

Because of the turbulent clinical condition of the patient, which had started from “full health”, we decided to make a list of examinations to discover the reason for this condition. Right after the admission to our clinic, the presence of medications and narcotics in blood was tested, and the results were negative. Complete laboratory examinations were also made, where except slightly increased values of WBC and increased values of CRP (27.4 mg/L), there were no other deviations from the normal ranges. We ran tests of

hemostasis which showed a deviation from the normal range for the values of activated partial thromboplastin time (23.2 seconds), where the normal range is 27.9-37.7seconds. We detected increased D-dimer values (4311ngr/mL), the normal range being 0-500ngr/mL. The following therapy was given: Tabl. Tegretol 2x200 mg, Sol. Manitol 20% 3x100 ml, amp. Nevaxon 2g, amp. Dexason 2x1, amp. Clexane (Enoxaparin) s.c 2x40 I.E, but Dexason administration was interrupted on the second day of hospitalization. Because there

was not a clear clue for the cause of capturing the consciousness accompanied with epileptic seizures, and the presence of an expansive process in the brain was excluded, MRI of the brain with and without contrast was made, but the finding was normal. In the following days of hospitalization, we continued with the anticoagulant, antibiotic, and antiepileptic and antiedematous therapy (mentioned above) and laboratory examinations were regularly made showing that WBC and CRP values were normalized.

The clinical condition of the patient drastically improved and he was reacting well on the given therapy. On the tests of hemostasis, 4 days after the admission, there were improvements of the activated partial thromboplastin time, which was 26.28 seconds, and of the D-dimer values which were 1035 ngr/mL. After 3 days, a new examination of hemostasis was conducted where activated partial thromboplastin time was in the normal range and the values of the D-dimer were 944.5 ngr/mL. On day 11 after the admission, the tests of hemostasis were again in the limits of normal, and the values of D-dimer decreased to 788.4 ngr/mL. The patient recovered pretty well and he was discharged home 12 days after the admission. He was given a recommendation for further check-ups by a transfusiologist and to make hemostasis controls. Also, he was advised to pay regular check-ups to our Clinic.

## Discussion

Occlusion of the cerebral veins and dural venous sinuses may occur on the basis of local trauma, neo-

plasm or infection<sup>1,2</sup>. Primary aseptic thrombosis may involve either cerebral veins or dural venous sinuses, or both in combination. Several authors have described some of the main angiographic changes in spontaneous thrombosis of the superior sagittal sinus. Arteriovenous shunting is a well-known phenomenon in cerebral infarction due to arterial occlusion. It seems reasonable to attribute the arteriovenous shunting which may occur in the presence of intracranial venous thrombosis to a similar process, namely the frequent pathologic finding of cerebral infarction<sup>3,4,5</sup>. However, the pronounced, very local arteriovenous shunting into the patent part of the thrombosed cerebral vein (with associated collateral venous drainage) raises the possibility of some other mechanism. The clinical picture and the prognosis of intracranial venous thrombosis probably depend largely on the location, extent, and rapidity of development of the venous occlusion<sup>6</sup>. The classical signs and symptoms of dural venous sinus thrombosis are not difficult to be recognized, but we suspect that cerebral venous thrombosis, particularly when localized and unaccompanied by sinus thrombosis, occurs much more frequently. Intracranial venous thrombosis should be suspected especially in patients with "stroke" of unexplained etiology. As illustrated by our case, papilledema may not be present, particularly during the early stages of the disease<sup>7,8</sup>.

## Conclusion

Superior sagittal sinus thrombosis is a condition that can be manifested with diverse and many symptoms and signs, which often can start un-



expectedly and can be life-threatening. Beside the rarity of this type of thrombosis, even more exceptional was this case of a male teenager. From the list of examinations that we conducted, we succeeded to discover that all of this was regarding to this specific condition, but we did not manage to discover the reasons that prompted this clinical condition. This might have developed to idiopathic thrombosis.

## References

1. Wang JW, Li JP, Song YL, Tan K, Wang Y, Li T, et al. Clinical characteristics of cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosciences* 2015; 20:292–5. doi: 10.17712/nsj.2015.3.20140625
2. Kashyap AS, Anand KP, Kashyap S. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005; 353:314–5. doi: 10.1056/NEJM200507213530319
3. Wang Xin-Hua, Zhang Lin-Mei, Chai Yi-Ming, Wang Ji, Yu Li-Fei, Zhou Shui-Zhen. Clinical characteristics and outcomes of pediatric cerebral venous sinus thrombosis: An analysis of 30 cases in China. *Front Pediatr* 2019; 7:364 doi: 10.3389/fped.2019.00364.
4. Lebas A, Chabrier S, Fluss J, Gordon K, Kossorotoff M, Nowak-Gottl U, et al. EPNS/SFNP guideline on the anticoagulant treatment of cerebral sinovenous thrombosis in children and neonates. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16:219–28. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.02.005
5. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Deveber G, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008; 39:2644–91. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.189696
6. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007; 6:162–70. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70029-7
7. Qu H, Yang M. Early imaging characteristics of 62 cases of cerebral venous sinus thrombosis. *Exp Ther Med*. 2013; 5:233–6. doi: 10.3892/etm.2012.796
8. Coutinho JM, Ferro JM, Canhao P, Barinagarrementeria F, Bousser MG, Stam J, et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2010; 41:2575–80. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.588822

## Case Report

## MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF PULMONARY INFECTION WITH *ACTINOMYCES ODONTOLYTICUS*

Snezana Ivic-Kolevska<sup>1</sup>, Andreja Arsovski<sup>1</sup><sup>1</sup> Private Health Institution "Re-Medika", Skopje, Republic of North Macedonia

### Abstract

**Citation:** Ivic-Kolevska S; Arsovski A. Microbiological aspects of pulmonary infection with *Actinomyces odontolyticus* - case report. Arch Pub Health 2021; 13(1).

doi.org/10.3889/aph.2021.5936

**Key words:** actinomycosis, penicillin, pulmonary infection.

**\*Correspondence:** Snezana Ivic-Kolevska, Private Health Institution "Re-Medika", Skopje, Republic of North Macedonia E-mail: snezanaivickolevska@hotmail.com

**Received:** 20-Nov-2020; **Revised:** 15-Jan-2021; **Accepted:** 25-Feb-2021; **Published:** 20-Jun-2021

**Copyright:** © 2021. Snezana Ivic-Kolevska, Andreja Arsovski. 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

Pulmonary actinomycosis is a rare and uncommon invasive bacterial disease. We are presenting a case report of 45 year old male patient with severe acute pneumonia with pleural effusion, presenting with fever, fatigue, productive cough, chest pain, dyspnea and swelling on both legs. Microbiological findings showed an isolation of anaerobic bacterium *Actinomyces odontolyticus*. The antibiogram showed sensitivity on penicillin and penicillin preparations, cephalosporins and carbapenems. There was an intermediate sensitivity on quinolones and there was a resistance on lincosamins and aminoglycosides. Our patient was treated with operation and received appropriate antibiotic therapy, after which there was a very good improvement, both clinically and on control native lung RTGs. This disease has excellent prognosis with early detection and proper treatment. Penicillin is the drug of choice for treatment of pulmonary actinomycosis.

### Приказ на случај

## МИКРОБИОЛОШКИ АСПЕКТИ НА БЕЛОДРОБНА ИНФЕКЦИЈА ПРЕДИЗВИКАНА СО *ACTINOMYCES ODONTOLYTICUS*

Снежана Ивиќ-Колевска<sup>1</sup>, Андреја Арсовски<sup>1</sup><sup>1</sup> ПЗУ Ре-Медика, Скопје, Република Северна Македонија

### Извадок

**Цитирање:** Ивиќ-Колевска С, Арсовски А. Микробиолошки аспекти на белодробна инфекција предизвикана со *Actinomyces odontolyticus* - приказ на случај. Арх Ј Здравје 2021;13(1)

doi.org/10.3889/aph.2021.5936

**Клучни зборови:** актиномикоза, пеницилин, белодробна инфекција.

**\*Кореспонденција:** Ивиќ-Колевска Снежана, ПЗУ Ре-Медика, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: snezanaivickolevska@hotmail.com

**Примено:** 20-ноем-2020; **Ревидирано:** 15-јан-2021; **Прифатено:** 25-фев-2021; **Објавено:** 20-јун-2021

**Печатарски права:** ©2021 Снежана Ивиќ-Колевска, Андреја Арсовски. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на некалонирана 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.

Пулмоналната актиномикоза е ретка и невообичаена инвазивна бактериска болест. Ние претставуваме приказ на случај на 45-годишен машки пациент со тешка акутна пневмонија со плеврален излив, презентирајќи со треска, замор, продуктивна кашлица, болка во градите, диспнеа и оток на двете нозе. Микробиолошките наоди покажаа изолација на анаеробната бактерија *Actinomyces odontolyticus*. Антибиограмот покажа чувствителност на препаратите за пеницилин, цефалоспорини и карбапенеми. Имаше средна чувствителност на хинолоните и постоеше отпорност на линкозамини и аминогликозиди. Нашиот пациент беше третиран со операција и доби соодветна антибиотска терапија, по што имаше значително подобрување, и клинички и на контролните РТГ на белите дробови. Оваа болест има одлична прогноза со рано откривање и правилен третман. Пеницилин е лек по избор за третман на пулмонална актиномикоза.

## Introduction

Actinomycosis is a rare and uncommon invasive bacterial disease that has been recognized for over a century. Actinomycosis is a progressively invasive bacterial infection caused by organisms of the *Actinomyces* species. *Actinomyces* is a non-motile, filamentous, branching, gram-positive and predominantly anaerobic bacteria. These organisms belong to the phylum Actinobacteria, in the order Actinomycetales and family Actinomycetaceae<sup>1</sup>.

Over thirty species of *Actinomyces* have been described thus far, at least half of which are pathogenic to humans.<sup>[2]</sup> The most common agents in this disease are *A. israelii* and *A. gerencseriae* (formerly *A. israelii* serotype<sup>2</sup>), but other *Actinomyces* species such as: *A. meyeri*, *A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. odontolyticus*, *A. neuii*, *A. turicensis*, and *A. radingae* are important for human populations<sup>2</sup>. *Actinomyces israelii* and *Actinomyces gerencseriae* are responsible for about 70% of orocervicofacial infections. Hematogenous dissemination of actinomycosis is extremely rare and has mainly been associated with *A. meyeri*, *A. israelii*, and *A. odontolyticus*<sup>3,4</sup>.

Most of the *Actinomyces spp.* are present in polymicrobial flora. *Actinomyces* infections could be polymicrobial and associated with other bacteria, named “companion microbes”, which contribute to initiation and development of infection by inhibiting host defenses or reducing oxygen tension<sup>5</sup>.

Pathogenic *Actinomyces* species are not present freely in nature, but are commensals that inhabit the oropharynx, gastrointestinal tract and female genital tract of healthy hu-

mans.<sup>[6,7]</sup> The most common site of *Actinomyces* infection is the cervicofacial region (about 60 %),<sup>[8]</sup> whereas actinomycosis of the middle ear and mastoid is a rare entity. To date, multiple different clinical features of actinomycosis have been described, as various anatomical sites (such as face, bone and joint, respiratory tract, genitourinary tract, digestive tract, central nervous system, skin, and soft tissue structures) can be affected. Actinomycosis often mimics malignancy, tuberculosis, or nocardiosis, as it spreads continuously and progressively, and can form a cold abscess<sup>1,2</sup>. Difficulty in diagnosing the actinomycosis by bacterial cultures of clinical specimens has been attributed to the fact that most species are hard to grow on agar plates<sup>2,6</sup>.

## Case report

At the Department of surgery, in PHO “Re-Medika”, Skopje, Macedonia, in June 2016, a male patient at the age of 45 was hospitalized. Our patient had several risk-factors: obesity, insulin-dependent diabetes and high blood pressure. He presented at our department with fever, fatigue, respiratory problems such as productive cough, chest pain and dyspnea, as well as swelling on both legs.

At admission a biochemical analysis of blood count was made: Glycaemia 12 mmol/L, CRP 382mg/L, WBC 23,0x10<sup>9</sup>/L, Granulocytes 21,3 x10<sup>9</sup>/L, Lymfocytes-R 5,7 x10<sup>9</sup>/L, Granulo-R 92,5x10<sup>9</sup>/L Middle-R 1,8x10<sup>9</sup>/L, RBC 4,50x10<sup>12</sup>/L, HGB 125g/L, Hematocrit 35,3%, MCV 78,3fL, MCH 27,8pg, MCHC 355g/L, PLT 208x10<sup>9</sup>/L.

A pleural puncture was made. There was about 300 ml thick muddy con-

tent with large whitish particles and detritus. The material was sent for cytological, microbiological and biochemical analysis.

Biochemical analysis of pleural punctate: Gly 0,01mmol/L, total proteins 44,6g/L, WBC  $10,2 \times 10^9$ /L, Gran  $3,7 \times 10^9$ /L, Lymf.-R  $28,8 \times 10^9$ /L, Gran-R  $36,1 \times 10^9$ /L Middle-R  $35,1 \times 10^9$ /L.

Cytological findings of pleural punctate: Microscopic examination of both made direct smears of submitted material identified cytomorfological elements of acute, abscess-like inflammation, constructed from leukotoxic debris with numerous granulocytes, macrophages, and rare small accumulations of eosinophilic finely granulated oval formations who seem to consist of colonies of Actinomyces.

Material for analysis in diagnostic microbiology laboratory was promptly and adequately microbiologically treated, and inoculated on adequate plates. For isolation of aerobic bacteria material was inoculated on Columbia blood agar (BioMerieux, France) and enriched with thioglycolate broth medium (BioMerieux, France). For isolation of anaerobic bacteria material was inoculated on Schaedler agar (BioMerieux, France) and for isolation of fungi on Candida agar (BioMerieux, France). From the same microbiological material a direct preparation was made which was stained by Gram. Columbia blood agar and enriching medium were incubated at 37°C, while Candida agar was incubated at 25°C in aerobic conditions. Schaedler agar was incubated at 37°C in anaerobic conditions (provided with Gas-Pak system (BioMerieux, France)). After an incubation of 24 hours on Columbia blood agar and Candida agar remained sterile.

Schaedler agar was first read after incubation of 48 hours there were tiny colonies who were colored as Gram positive. These colonies were processed on automated system VITEK 2 with adequate card for anaerobic bacteria (BioMerieux, France) and were identified as Actinomyces odontolyticus, which was very important for setting up a precise diagnosis and proper and adequate treatment of our patient. These microbiological results confirmed previous cytological findings.

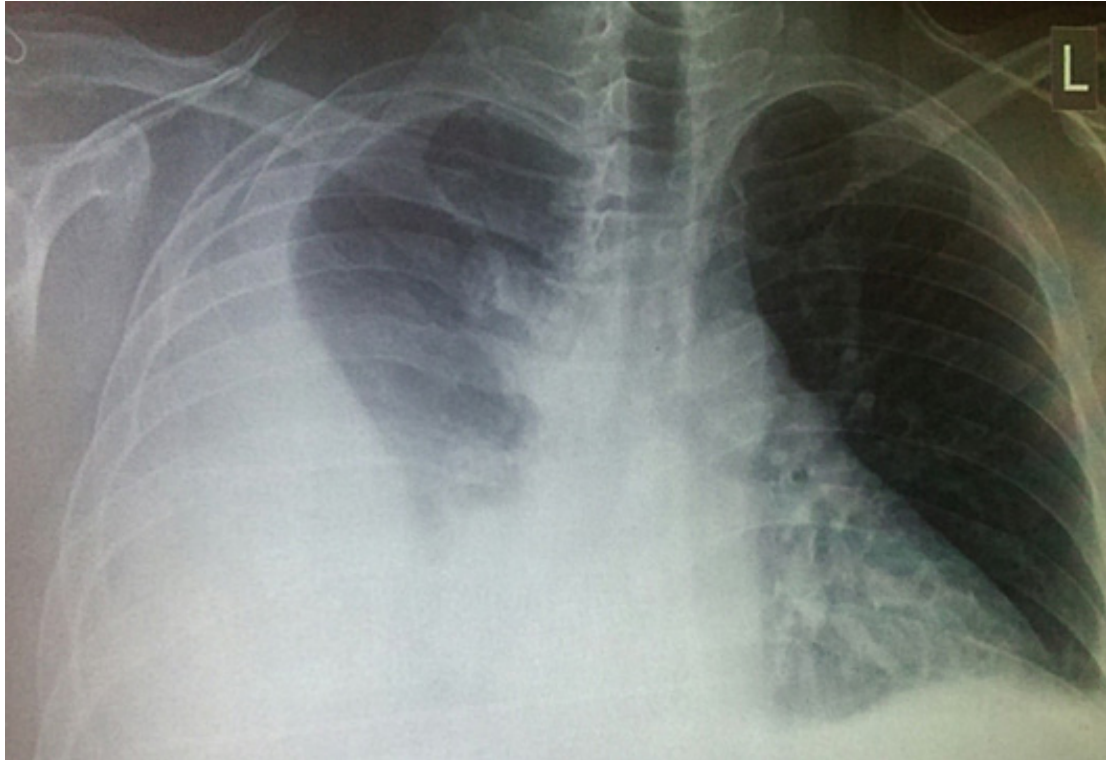
From the enriching medium a subcultivation was made on adequate plate for isolation on aerobic and anaerobic bacterias and there was an isolation of anaerobic bacteria identified as Actinomycesodontolyticus. Aerobic bacteria were not isolated.

On direct preparation colored by Gram on microscop we detected a great number of white blood cells.

Antibiotic sensitivity of anaerobic bacteria Actinomyces odontolyticus has been studied with Disc-diffusion method on blood agar incubation in anaerobic conditions at 37°C 48 hours. The pallet of antibiotics contained penicilins, cephalosporins, carbapenems, quinolones, lincosamines and aminoglycosides.

Microbiological diagnosis showed the following: there was no isolation of aerobic bacteria or yeasts. There was an isolation of anaerobic bacterium *Actinomyces odontolyticus*. The antibiogram showed sensitivity on penicillin and penicillin preparations, cephalosporins and carbapenems. There was an intermediate sensitivity on quinolones and there was a resistance on lincosamins and aminoglycosides.



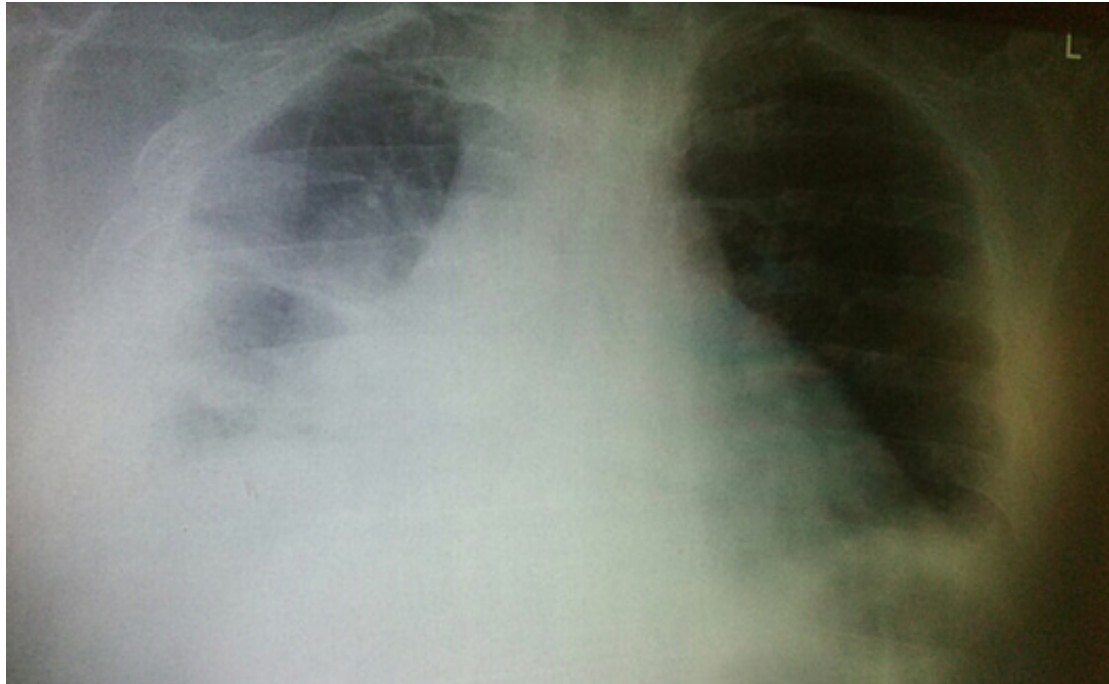


**Figure 1:** Native lung RTG at the admission



**Figure 2:** Control native lung RTG on one day after surgery





**Figure 3:** Control native lung RTG on three days after surgery



**Figure 4:** Native lung RTG on one year after surgery

Native lung RTG at the admission of the patient: On right basal and medial parties and in apical para-costal segment there is a homogeneous shadow of a large amount of pleural

effusion with slight compression of the heart. On the left side there is a good lung transparency with discreet shading in the left frenico-costal sinus (Figure 1).

After initial preparations a surgery with endotracheal anesthesia using a blocker tube was made. Intraoperatively there were small quantities of thick and yellowish gray liquid content, with fragments that are dense like jelly and numerous thick deposits on the visceral pleura and diaphragm.

During the surgery a punctate material was taken for microbiology analysis.

Postoperative recovery of the patient was good.

There was an improvement of laboratory findings. When the microbiological findings were done (with isolation of anaerobic bacterium *Actinomyces odontolyticus*), our patient received appropriate antibiotic therapy: crystal penicillin 20000000 I.U. every 6h and amp. Ceftriaxon 2g/24h for 14 days. After that the patient was sent home in good condition, with prolonged antibiotic therapy: amp. Penicillin G 4X 5000000 i.v. for 4 weeks, with other analgetic therapy as needed.

Control native lung RTG on one day after surgery showed a homogeneous shadow in the right basal segment of present effusion, which compared with previous radiographs, is in significantly smaller quantities (Figure 2).

Biochemical analysis on day one after surgery: Glycemia 4,93mmol/L, CRP 304mg/l, WBC 20,0x10<sup>9</sup>/L, Granulocytes 17,8x10<sup>9</sup>/L, Limfocytes-R 8,4x10<sup>9</sup>/L, Granulo-R 88,8x10<sup>9</sup>/L Middle-R 2,8x10<sup>9</sup>/L, Eritrociti 4,34x10<sup>12</sup>/L, Hemoglobin 123g/L, Hematokrit 35,5%, MCV 81,8fL, MCH 28,4pg, MCHC 347g/L, PLT 284x10<sup>9</sup>/L.

Control native lung RTG on three days after surgery showed further resorption of pleural effusion (Figure 3).

Biochemical analysis on the same day were: Glycemia 12 mmol/L, CRP 261 mg/l, Leukocytes 16,1x10<sup>9</sup>/L, Granulocytes 13,8x10<sup>9</sup>/L, Limfocytes-R 9,9x10<sup>9</sup>/L, Granulo-R 85,8x10<sup>9</sup>/L, Middle-R 4,3x10<sup>9</sup>/L, Eritrociti 4,38 x10<sup>12</sup>/L, Hemoglobin 120g/L, Hematokrit 35,6%, MCV 81,2fL, MCH 27,5pg, MCHC 339g/L, PLT 332x10<sup>9</sup>/L.

Our patient has been on the prophylaxis therapy during one year with penicillin preparations. After the completion of therapy, patient's health was quite good as was confirmed by biochemical analyses and control RTG of lungs (Figure 4).

Native lung RTG on one year after surgery (Figure 4):

In the lung parenchyma there were no signs of consolidation or other focal lesions. Frenicocostal sinuses were free.

Biochemical analysis on one year were: Glycemia 7,2mmol/L, CRP 5.47ng/dl, WBC 7.6 x 10<sup>3</sup>/μL, Neu 5.0 x 10<sup>3</sup>/μL, Limfoc.-R 1,9 x 10<sup>3</sup>/μL, RBC 5.62 x 10<sup>6</sup>/μL, Hemoglobin 15.7g/dL, Hematokrit 46,1%, MCV 82,0fL, MCH 27,9pg, MCHC 34.1g/dL, PLT 194x10<sup>3</sup>/μL.

## Discussion

Pulmonary actinomycosis is a bacterial lung infection caused by actinomycosis. In 1857 the first published clinical description of the human form of the disease appeared. The thoracic form was described 25 years later. In 1897 for the first time *Actinomycosis israelii*, the main species responsible for the human disease, was isolated<sup>9</sup>. The infection can involve any organ. Pulmonary actinomycosis constitutes 15% of the total burden of disease<sup>9,10</sup>. It is now a rare infection, particularly

in the developed world. The presentation of pulmonary actinomycosis has also changed and it now appears less aggressive in nature compared with the pre-antibiotic era<sup>10,11,12</sup>.

Pulmonary actinomycosis is present at all ages, but there is a clear peak incidence in the 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> decades of life. The incidence of infection is two to four times greater in males compared with females. A higher incidence of pulmonary actinomycosis has also been reported in patients with poor oral hygiene, underlying respiratory disorders, such as empyema, chronic bronchitis, bronchiectasis, and in alcoholics<sup>12</sup>.

Pulmonary actinomycosis results mostly provoked by the aspiration of oropharyngeal or gastrointestinal secretions into the respiratory tract<sup>9,12</sup>. Cultures are negative in up to 70% of actinomycosis infections<sup>7</sup>; only 10% are diagnosed at initial presentation<sup>8</sup>.

Our experience in diagnosis and therapy of lung infections caused by actinomycosis is in concordance with scientific papers published in specialized medical journals.

This disease has excellent prognosis with early detection and proper treatment. Penicillin is the drug of choice over the past 50 years for treatment of pulmonary actinomycosis<sup>9</sup>.

After the isolation of *Actinomyces odontolyticus* from the tested body specimens of our patient and after adequate surgery intervention combined with penicillin therapy, for a short period of time there was a significant improvement of health status of our patient. This was confirmed by results of control biochemical analysis and control native lung RTG.

Generally, protocols for therapy of *Actinomyces odontolyticus* suggests 18-24 million units of penicillin per day given for 2-6 weeks followed by oral penicillin or amoxicillin for 8-12 months<sup>12</sup>. Tetracycline and erythromycin are the alternatives in penicillin-allergic patients or pregnant women. Response to treatment should be monitored radiologically with plain radiographs or CT scan<sup>12,13</sup>.

Surgery is very useful if there are complications, such as pulmonary abscesses and empyema, or where discharging fistulas and sinuses may need to be opened, or in some instances, to control life threatening hemoptysis that can occur with pulmonary actinomycosis<sup>14,15</sup>.

During one year treatment with penicillin products, there were no relapse of the infection of our patient and condition is completely normalized as showed by results of control biochemical analysis and control native lung Rtg after one year.

## References

1. Wong VK, Turmezei TD, Weston VC. Actinomycosis BMJ. 2011;53:343.
2. Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, Karsenty J, Lustig S, Breton P, et al. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. Infect Drug Resist 2014;7:183-197.
3. Cone LA, Leung MM, Hirschberg J. Actinomyces odontolyticus bacteremia. Emerg Infect Dis 2003;9(12):1629-32.
4. Felz MW, Smith MR. Disseminated actinomycosis: multisystem mimicry in primary care. South Med J 2003;96(3):294-9.
5. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, edi-

- tors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
6. Kakuta R, Hidaka H, Yano H, Miyazaki H, Suzaki H, Nakamura Y, et al. Identification of *Actinomyces meyeri* actinomycosis in middle ear and mastoid by 16S rRNA analysis. *J Med Microbiol* 2013; 62:1245–48.
  7. Mehta D, Statham M, Choo D. Actinomycosis of the temporal bone with labyrinthine and facial nerve involvement. *Laryngoscope* 2007;117:1999–2001.
  8. Oostman O, Smego RA. Cervicofacial actinomycosis: diagnosis and management. *Curr Infect Dis Rep* 2005;7:170–4.
  9. Mabeza GF, Macfarlane J. Pulmonary actinomycosis. *Eur Respir J* 2003;21(3): 545- 51.
  10. Lee JP, Rudoy R. Pediatric thoracic actinomycosis. *Hawaii Med J* 2003;62(2): 30-2.
  11. Brook I. Actinomycosis: diagnosis and management. *South Med J* 2008;101 (10):1019-23.
  12. Farrokh D, Rezaitalab F, Bakhshoudeh B. Pulmonary actinomycosis with endobronchial involvement: A case report and literature review. *Tanaffos* 2014; 13(1): 52-6.
  13. Choi J, Koh WJ, Kim TS, Lee KS, Han J, Kim H, et al. Optimal duration of IV and oral antibiotics in the treatment of thoracic actinomycosis. *Chest* 2005;128(4): 2211-7.
  14. Endo S, Murayama F, Yamaguchi T, Yamamoto S, Otani S, Saito N, et al. Surgical considerations for pulmonary actinomycosis. *Ann Thorac Surg* 2002;74(1): 185-90.
  15. Boudaya MS, Smadhi H, Marghli A, Mouna M, Charmiti F, Ismail O, et al. Surgery in thoracic actinomycosis. *Asian CardiovascThorac Ann* 2012;20(3): 314- 9.



## PROGNOSTIC FACTORS OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Aleksandra Jovanovska<sup>1</sup>, Kata Martinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University Clinic for Children's Disease, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Faculty of Medicine, Republic of North Macedonia

### Abstract

**Citation:** Jovanovska A, Martinova K. Prognostic factors of childhood acute lymphoblastic leukemia –review of literature. Arch Pub Health 2021; 13 (1).

doi.org/10.3889/aph.2021.5732

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, children, prognostic factors, minimal residual disease, survival.

**\*Correspondence:** Aleksandra Jovanovska, University Clinic for Children's Disease, Skopje, Republic of North Macedonia E-mail: jovanovska.a@gmail.com

**Received:** 10-Jan-2021; **Revised:** 28-Feb-2021;

**Accepted:** 3-Mar-2021; **Published:** 20-Jun-2021

**Copyright:** © 2021, Aleksandra Jovanovska, Kata Martinova. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited

**Competing Interests:** The author have declared that no competing interests

The treatment outcome of acute lymphoblastic leukemia (ALL) has remarkably improved over the recent decades, leading to a 5-year overall survival rate up to 90%. This impressive achievement is mainly due to the use of effective multi-agent chemotherapy regimens and the precise stratification of patients into risk groups based on well defined prognostic factors including the clinical features that are present at diagnosis, biologic and genetic features of leukemia cells, and early response to treatment. Patients classified as low risk are treated with less intensive therapy, whereas more aggressive regimens are reserved for those with high-risk features. Currently, minimal residual disease (MRD) is the most important and independent predictor of treatment outcome. This review will describe the clinical, biological, and response-based features and current evidence supporting their clinical application in childhood ALL.

### Преглед на литература

## ПРОГНОСТИЧКИ И ФАКТОРИ КАЈ ДЕТСКАТА АКУТНА ЛИМФОБЛАСТНА ЛЕУКЕМИЈА

Александра Јовановска<sup>1</sup>, Ката Мартинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Универзитетска клиника за детски болести; Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински факултет, Република Северна Македонија

### Извадок

**Цитирање:** Јовановска А, Мартинова К. Прогностички фактори кај детската акутна лимфоblastна леукемија-преглед на литература. Арх Ј Здравје 2021;13(1)

doi.org/10.3889/aph.2021.5732

**Клучни зборови:** акутна лимфоblastна леукемија, деца, прогностички фактори, минимална резидуална болест, преживување .

**\*Кореспонденција:** Александра Јовановска, Универзитетска клиника за детски болести, Скопје, Република Северна Македонија. E-mail: jovanovska.a@gmail.com

**Примено:** 10-јан-2021; **Ревидирано:** 28-фев-2021; **Прифатено:** 3-мар-2021; **Објавено:** 20-јун-2021

**Печатарски права:** ©2021 Александра Јовановска, Ката Мартинова. 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 оригиналните автор(и) и изворот.

**Конкурентски интереси:** Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Во последните неколку декади е остварен значаен напредок во терапискиот исход кај детската акутна лимфоblastна леукемија (АЛЛ), што резултира со денешно 5-годишно вкупно преживување кое достигнува до 90%. Овој импресивен успех се должи на примената на ефикасни, комбинирани хемотераписки режими и прецизна стратификација на пациентите во ризични групи според добро дефинирани прогностички фактори кои ги вклучуваат клиничките карактеристики присутни при дијагнозата, биолошките и генетските карактеристики на леукемиските клетки и раниот одговор на терапија. Пациентите кои се класифицираат во прогностичка група со низок ризик се третираат со помалку интензивна терапија, додека за тие со високо-ризици карактеристики се применуваат поагресивни режими. Минималната резидуална болест (МРБ) во моментот претставува најважен и независен предиктор на терапискиот исход. Во овој ревијален труд се опишани клиничките, биолошките карактеристики и раниот одговор на терапија како и актуелните сознанија кои ја поддржуваат нивната клиничка примена кај детската АЛЛ.



## Вовед

Извонредниот напредок во третманот на детската акутна лимфобластна леукемија (АЛЛ) во последните неколку декади претставува еден од најголемите успеси во модерната медицина. Од речиси униформно фатална болест во 60-тите години на минатиот век, со развојот на ефикасни тераписки протоколи и прецизна стратификација на пациентите во ризични групи според добро дефинирани прогностички фактори, денешната стапка на 5-годишно вкупно преживување во голем број развиени земји низ светот достигнува до 90% (табела 1).<sup>1-7</sup> Сепак, прогнозата кај одредени подгрупи на детската АЛЛ е сè уште сериозна, и тука се вклучуваат пациентитесо релапси,<sup>8</sup> леукемијата во доенечка возраст<sup>9</sup> и одредени поттипови на АЛЛ поврзани со специфични, високо-ризични генетски абнормалности<sup>10-12</sup> за кои е потребен понатамошен напредок.

Во денешните педијатриски протоколи интензитетот на хемотерапијата се адаптира според проценетиот прогностички ризик чија цел е да се намали токсичноста кај пациентите со низок ризик, а да се обезбеди соодветна, поагресивна терапија кај тие со висок ризик. За прецизно дефинирање на ризичните групи се користат повеќе добро етаблирани прогностички фактори кои ќе бидат опишани во овој ревијален труд, а ги вклучуваат клиничките карактеристики на пациентите при дијагнозата, биолошките и генетските карактеристики на леукемиските бласти и раниот одговор на терапија.

## Материјал и методи

За евалуација на значењето и примената на прогностичките фактори во дефинирање на ризичните групи кај детската АЛЛ беше направен дескриптивен преглед на литературата достапна во медицинската база на податоци MEDLINE/PubMed. Во прегледот беа вклучени клинички студии во кои се евалуира прогностичкото влијание на возраста, иницијалниот број на леукоцитите, ЦНС статусот, имунофенотипот, генетските карактеристики на леукемиските бласти и раниот одговор на терапија кај педијатриски пациенти со прекурсорна Б и Т-клеточна АЛЛ. Беа собирани податоци за методите за детекција на минималната резидуална болест (МРБ). Беше направен и преглед на клинички студии публикувани од светските лидерски студиски групи во кои се евалуира клиничкото значење на МРБ кај детската АЛЛ. Влијанието на сите ризик фактори врз прогнозата беше детерминирано преку стапка на вкупно преживување, преживување без настан и ризик за релапс. За пребарување на релевантна литература се користеа следните клучни зборови: акутна лимфобластна леукемија, деца, прогностички фактори, минимална резидуална болест, преживување.

## Резултати

### Возраст и иницијален број на леукоцити

Возраста при дијагнозата и иницијалниот број на леукоцитите се уште опстојуваат како фактори со предиктивно значење врз прогнозата. Според Националниот институт за рак (NCI), тие се користат

како критериум за стратификација на пациентите во групи со „стандарден ризик“ (возраст 1 до 9,9 години и иницијален број на леукоцити  $<50 \times 10^9/L$ ) и „висок ризик“ (возраст  $\geq 10$  години и/или иницијален број на леукоцити  $\geq 50 \times 10^9/L$ ), и во нив се опфатени околу 2/3 и 1/3, респективно од сите случаи со прекурсорна Б-клеточна АЛЛ<sup>13</sup>. Децата на возраст од 1 до 10 години имаат значајно подобро преживување во споредба со постари деца, адолесценти и доенчиња<sup>14</sup> и ова би можело барем делумно да се објасни со високата фреквенција на поволни генетски карактеристики на лимфобластите во оваа возрасна група како присуството на хипердиплоидија и ген-

ската фузија ETV6-RUNX1.<sup>14,15</sup> Децата под 1 година се посебна подгрупа на пациенти кои сè уште имаат неповолна прогноза<sup>5,9</sup> која е особено лоша за доенчиња со MLL генски реаранжмани кои се под 6 месечна возраст или имаат екстремно висок иницијален број на леукоцити ( $\geq 300 \times 10^9/L$ ).<sup>9</sup> И во сегашната ера на нови биомаркери и стратификација на пациентите според минималната резидуална болест, иницијалниот број на леукоцитите сè уште опстојува како независен предиктор на терапискиот исход.<sup>16,17</sup> Возраста и иницијалниот број на леукоцитите имаат помало предиктивно значење кај Т-клеточната АЛЛ.<sup>18,19</sup>

**Табела 1:** Тераписки резултати од селектирани студиски групи

Студиска група	Времетраење на студијата (години)	Број на пациенти	Возраст	5-годишен OS	5-годишен EFS	Реф.
AIEOP-BFM 2000	2000–2006	4839	1–17	91,9 ± 0,4	81,4 ± 0,4	1
MRC UKALL 2003	2003–2011	3126	1–25	91,6 ± 1,2	87,3 ± 1,4	2
DCOGALL10	2004–2012	778	1–18	91,9 ± 1,0	87 ± 1,2	3
EORTC CLG 58951	1998–2008	1947	1–18	89,7 ± 0,7	82,6 ± 0,9	4
COG	2000–2005	7153	0–21	90,4 ± 0,5	/	5
SJCRH XV	2000–2007	498	1–18	93,5 ± 1,9	87,3 ± 2,9	6
DFCI 05-001	2005–2010	551	1-18	91	85	7

**Кратенки (англиски):** OS, overall survival; EFS, event-free survival; AIEOP, Associazione Italiana di Ematologia Pediatrica Group; BFM, Berlin-Frankfurt-Münster; MRC UKALL, Medical Research Council United Kingdom acute lymphoblastic leukemia; DCOG, Dutch Children's Oncology Group; EORTC – CLG, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Children Leukemia Group; COG, Children's Oncology Group; SJCRH, St. Jude Children's Research Hospital; DFCI, Dana-Farber Cancer Institute consortium; IC-BFM, Intercontinental-BFM.

## Инфилтрација на ЦНС

При дијагнозата, кај одредени суппопулации на пациенти како доенчиња и деца со Т-клеточна АЛЛ се забележува повисока инциденција

на ЦНС леукемија.<sup>14</sup> Пациентите кои имаат нетрауматска дијагностичка лумбална пункција, според бројот на леукоцитите/ $\mu L$  и присуството или отсуството на бласти во церебро-спиналната течност (ЦСТ) на ци-

тоспин препарат стандардно се класифицираат во една од следните три категории: ЦНС 1: отсуство на бласти во ЦСТ; ЦНС 2: присуство на бласти во ЦСТ која содржи  $<5$  леукоцити/ $\mu\text{L}$ ; ЦНС 3: во ЦСТ има  $\geq 5$  леукоцити/ $\mu\text{L}$  и се идентифицираат бласти или се детектира присуство на церебрална маса и/или парализа на кранијалните нерви. ЦНС статусот покажува корелација со прогнозата. Пациентите со ЦНС леукемија (ЦНС 3 статус) имаат зголемен ризик за развој на изолирани ЦНС релапси, и затоа во многу терапевтски протоколи се кандидати за кранијална ирадијација.<sup>20</sup> Сепак, некои студиски групи во контекст на сегашната ефективна системска и дополнителна интра-текална хемотерапија елиминираат кранијалната ирадијација и исто така реферираат релативно низок кумулативен ризик за изолирани ЦНС релапси.<sup>21,22</sup>

### Имунофенотип

Историски гледано, децата со Т-клеточна АЛЛ во изминатите декади имале помало преживување во споредба со оние со Б-клеточна АЛЛ, меѓутоа овие разлики со стратификација на пациентите во ризични групи според раниот одговор на терапија и примената на поинтензивни терапевтски протоколи се надминати.<sup>5,23</sup> Прогнозата е подобрена и кај пациентите со рана Т-клеточна прекурсорна АЛЛ (ETP-ALL) која во иницијалните клинички студии се препознава како високо ризична леукемија со бавен одговор на индукциска терапија и висока стапка на хематолошки релапси.<sup>24</sup> Две неодамнешни клинички студии од лидерските студиски групи (COG и AIEOP-BFM) за овој поттип преферираат терапевтски резултати кои се компа-

рабилни со тие кај класичната Т-АЛЛ (5-годишно преживување без настан 87,0% и 3-годишно преживување без настан 86,2%, респективно).<sup>23,25</sup>

### Генетски карактеристики

Со примена на стандардни цитогенетски и молекуларно-генетски анализи кај речиси 75% од случаите на Б-АЛЛ се откриваат рекурентни хромозомски абнормалности како анеуплодија и специфични хромозомски реаранжмани кои резултираат со дерегулација на онкогените или со експресија на хибридни фузиски гени. Овие промени се присутни во сите леукемиски клетки и се од критично значење во механизмите на леукемогенезата. Нивната идентификација е од есенцијална важност за дефинирање на ризичните групи, а кај одредени генетски лезии и за примена на таргет терапија. И кај пациентите со Т-клеточна АЛЛ се идентифицирани мултипни генетски алтерации со можно прогностичко значење, меѓутоа студиските групи сè уште не ги применуваат како стратификациски критериуми.

Генетски биомаркерки кои се асоцирани со одлична прогноза се  $t(12;21)$  (*ETV6-RUNX1*) и хипердиплоидија (51-65 хромозоми).<sup>26</sup> Пациентите со било која од овие хромозомски аберации имаат 5-годишно вкупно преживување кое надминува 90%. Пет хромозомски абнормалности – *MLL* (*KMT2A*) реаранжманите,  $t(9;22)$  (*BCR-ABL1*),  $t(17;19)$  (*TCF3-HLF*), длабока хиподиплоидија (32-39 хромозоми) и подгрупата на хиподиплоидија која се доближува до хаплоидија (24-31 хромозоми) се добро етаблирани прогностички биомаркери за високо-ризична АЛЛ во сите возрасни групи.<sup>27</sup>

Табела 2: Значајни прогностички фактори кај детската АЛЛ

ПОВОЛНИ ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ	НЕПОВОЛНИ ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ
<b>Клинички карактеристики</b>	<b>Клинички карактеристики</b>
возраст 1-<10 години	возраст <1 година или ≥10 години
иницијален број на леукоцити <50 x10 <sup>9</sup> /L	иницијален број на леукоцити ≥50 x10 <sup>9</sup> /L
NCI SR	NCI HR
ЦНС1	ЦНС3
<b>Биолошки и генетски карактеристики</b>	<b>Биолошки и генетски карактеристики</b>
Б-клеточен имунофенотип	Т-клеточен имунофенотип (ETP-ALL)
ETV6-RUNX1	KMT2A-реаранжмани
хипердиплоидија (51-67хромозоми)	BCR-ABL1
трисомија +4, +10	TCF3-HLF
	хиподиплоидна АЛЛ
	iAMP21
	IKZF1 мутации или делеции
	BCR-ABL1-like
<b>Ран одговор на терапија</b>	<b>Ран одговор на терапија</b>
Добар преднизонски одговор	Лош преднизонски одговор
M1 морфологија на КС на ден 15	M3 морфологија на КС на ден 15
M1 морфологија на КС на крај на индуциска терапија	M2/M3 морфологија на КС на крај на индуциска терапија
МРБ во периферна крв <0,01% на ден 8	МРБ во периферна крв ≥0,01% на ден 8
МРБ во КС <0,01% на крај на индуциска терапија	МРБ во КС ≥0,1% на крај на рана консолидација

**Кратенки:** NCI-Национален институт за рак; SR-стандарден ризик; HR-висок ризик; (дефинициите се приложени во текстот); ЦНС-централен нервен систем; рана Т-клеточна прекурсорна АЛЛ; M1: <5% лимфобласти; M2: 5-25% лимфобласти; M3>25% лимфобласти при морфолошки преглед на коскената срцевина (КС); МРБ-минимална резидуална болест;

MLL (KMT2A)(11q23) реаранжманите се најчести кај децата во доенечка возраст и се асоцирани со неповолна прогноза.<sup>9</sup> Алогената трансплантација на хематопоеетски матични

клетки може да биде од корист само кај одредена, мала подгрупа на доенчиња со *MLL+* АЛЛ кои имаат дополнителни неповолни клинички карактеристики како многу млада

возраст, висок иницијален број на леукоцити и бавен одговор на терапија.<sup>28</sup> Во клиничките студии од последните години се тестираат нови таргет терапии за оваа високо-агресивна леукемија. *MLL* реаранжманите кај доенечката АЛЛ покажуваат асоцијација со прекумерна експресија на тирозин-киназа рецепторскиот ген *FLT3*, но примената на *FLT3* инхибитори како *lestaurtinib* во комбинација со постиндукциска хемотерапија не се покажала како стратегија која резултира со подобро преживување.<sup>29</sup>

*BCR-ABL1* (Philadelphia [Ph] chromosome) – позитивната АЛЛ се јавува кај 2% до 5% од сите случаи на детската АЛЛ и иако историски се поврзува со неповолна прогноза, денес има значајно подобро преживување кое се должи на примена на таргетирана терапија со тирозин-киназни инхибитори. Комбинацијата на *imatinibmesylate* со интензивна хемотерапија е добро толерирана терапевска стратегија кај детската АЛЛ од која резултира 5-годишно преживување кое достигнува до 70%.<sup>30</sup> Остварување на негативна МРБна крај на индукциска терапија покажува асоцијација со одлична прогноза.<sup>31</sup>

Хиподиплоидната АЛЛ се јавува кај 2 до 3% од сите случаи на детската Б-АЛЛ и се карактеризира со различен мутациски профил. Пациентите со длабока хиподиплоидија (32 до 39 хромозоми) имаат генетски алтерации кои го инволвираат лимфоидниот транскрипциски фактор *IKAROS* (*IKZF2*) и многу често се носители на герминативни мутации вотумор-супресорскиот ген *TP53* кои се конзистентни со синдромот на Li-Fraumeni.<sup>32</sup> Кај подгрупата

која се доближува до хаплоидија се детектираат активациски мутации во *Ras*-генот и алтерации во *IKZF3*-генот.<sup>32</sup> Прогнозата кај овој поттип на АЛЛ е значајно подобрена со имплементацијата на МРБ во стратегиите за терапевска стратификација.<sup>33</sup>

Генскиот транскрипт *E2A-PBX1* (*t(1;19)(q23;p13.3)*) во контекст на денешните интензивни хемотераписки протоколи не претставува неповолен прогностички фактор, иако некои студии реферираат дека овој генотип го зголемува ризикот за развој на ЦНС релапси.<sup>34</sup> Варијантата на *t(1;19)*, транслокацијата *t(17;19)(q23;p13)/TCF3-HLF* е многу редок наод кај детската Б-АЛЛ (<1%) и се поврзува со екстремно лоша прогноза.<sup>35</sup>

Комплексната интрахромозомска амплификација на 21-иот хромозом најчесто се јавува кај постари деца и покажува асоцијација со зголемен ризик за релапси, меѓутоа со примена на хемотераписки протоколи за високо-ризична АЛЛ некои студиски групи реферираат подобро преживување.<sup>36,37</sup>

И покрај тоа што околу 25% до 30% од педијатриските пациенти со Б-АЛЛ на стандардните генетски анализи се негативни за добро етаблираните дијагностички и прогностички биомаркери, со денешните технологии во молекуларната генетика, како на пример со секвенционирање на цел геном и егзом практично сите случаи на Б-АЛЛ може да бидат генетски класифицирани. Случаите без познати хромозомски алтерации се класифицираат како други типови на Б-АЛЛ. Околу 50% од овие случаи имаат генски профил сличен на *BCR-ABL1* + АЛЛ, но немаат *BCR-ABL1* транслокација и формираат



посебна подгрупа означена како *BCR-ABL1*-слична или *Ph*-слична АЛЛ која е внесена во класификациската шема на СЗО ревидирана во 2016 година како нов ентитет на високо-ризична леукемија асоцирана со слаб одговор на индукциска терапија (резистенција на *daunorubicini* *L-asparaginasa*) и неповолна прогноза.<sup>10,11,38</sup> Преваленцијата на *BCR-ABL1*-сличната АЛЛ се зголемува со возраста и варира од 10% кај детската АЛЛ со стандарден ризик до 27% кај адолесценти и млади адулти со Б-АЛЛ.<sup>39</sup>

Повеќе од 70% од пациентите со овој поттип, слично на оние со *BCR-ABL1*+АЛЛ имаат генетски алтерации кои ги инволвираат Б-лимфоидните транскрипциски фактори, особено вклучувајќи ги *Ikaros* гените (делеции на *IKZF1*).<sup>10,11</sup> Кај речиси 50% од децата со *BCR-ABL1*-сличната АЛЛ се откриваат генски реаранжмани во цитокинскиот рецептор *CRLF2* кои резултираат со прекумерна експресија на *CRLF2* на површината на лимфоидните бласти и дополнително околу половина од овие случаи имаат конкомитантни активациски мутации во Janus kinasagenите *JAK1* и *JAK2* кои резултираат со активација на *JAK-STAT* сигналните патишта, промовирајќи преживување и пролиферација на Б-лимфоидните клетки.<sup>39,40</sup> Во повеќето студии *CRLF2* реаранжманите, а особено во случаите со конкомитантна делеција на *IKZF1* и активациски мутации во *JAK1* и *JAK2* гените се асоцирани со висока стапка на релапси и неповолна прогноза.<sup>40,41</sup> Идентификацијата на овие абнормалности е важна затоа што пациентите со овој генски профил може да имаат корист од таргет терапија со *JAK* инхибитори

(*ruxolitinib*).<sup>39</sup> Друга подгрупа која опфаќа околу 10% од сите случаи на *BCR-ABL1*-сличната АЛЛ се пациенти со генетски алтерации кои ги активираат *JAK-STAT* сигналните патишта вклучувајќи реаранжмани на *JAK2* и *EPOR* гените и се исто така кандидати за терапија со *JAK* инхибитори.<sup>39</sup> Трета подгрупа која сочинува 15% до 20% од сите случаи на детската *BCR-ABL1*-слична АЛЛ се пациенти со реаранжмани во *ABL1*-класа гените (*ABL1*, *ABL2*, *CSF1R* и *PDGFRB*) кои реагираат на терапија со тирозин-киназни инхибитори како *imatinib* и *dasatinib*.<sup>39</sup>

### Ран одговор на терапија

Прогностичкото значење на брзиот морфолошки клиренс на леукемиските бласти од периферната крв и коскената срцевина во иницијалните фази од хемотерапијата е потврдено во бројни клинички студии.<sup>42-44</sup> Со декади, морфолошката проценка на раниот одговор на терапија се користи како главен стратификациски критериум за дефинирање на ризичните групи.<sup>44</sup> Евалуацијата на преднизонскиот одговор која е воведена во 1983 година од страна на BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) студиската група<sup>42</sup> сè уште опстојува како еден од најмоќните прогностички фактори кај детската АЛЛ.<sup>16</sup> Пациентите со добар преднизонски одговор ( $<1 \times 10^9/L$  леукемиски бласти во периферната крв по 7 дена терапија со преднизон и една интратекална апликација на метотрексат) имаат значајно подобро преживување во однос на оние со лош преднизонски одговор ( $>1 \times 10^9/L$  леукемиски бласти).<sup>44</sup>

Морфолошкиот преглед на коскената срцевина 15-от ден од индуциската терапија е исто така добро етаблиран прогностички фактор во BFM клиничките студии.<sup>45</sup> Бавниот одговор на коскената срцевина во раните фази од индуциската хемотерапија корелира со неповолен клинички исход.<sup>45,46</sup> Во клиничката студија ALL IC BFM 2002 раниот одговор на коскената срцевина е користен како еден од стратификациските критериуми за дефинирање на прогностичките групи.<sup>46</sup>

Пациентите кои нема да остварат морфолошка ремисија на крај на индуциска терапија се соисклучително лоша прогноза. Перзистенцијата на леукемиските бласти во коскената срцевина (>5%) или во која било екстрамедуларна локализација по 4 до 6 недели индуциска терапија е редок, но сигнификантен настан кој се јавува кај 2% до 3% од сите пациенти и резултира со 10-годишно вкупно преживување до 30%.<sup>47</sup> Овие пациенти најчесто имаат високо ризични карактеристики при дијагнозата како постара возраст, висок иницијален број на леукоцити, Т-клеточен имунофенотип, *MLL* – реаранжмани или *BCR-ABL+* АЛЛ и се третираат со поинтензивна терапија вклучувајќи и алогена трансплантација на хематопоеТСки матични клетки во прва ремисија.<sup>47,48</sup>

### Минимална резидуална болест

И покрај јасната идентификација на ризичните групи, цитоморфолошкиот преглед на коскената срцевина има ограничена сензитивност и специфичност, затоа што сепак сигнификантен број на пациенти кои ќе остварат комплетна морфолошка ремисија развиваат релапси како

резултат на резидуални малигни клетки кои остануваат недетектирани со стандардните микроскопски техники.<sup>49</sup> Во последните 2-3 декади повеќето студиски групи се фокусираат на детекција и квантификација на леукемиските клетки на субмикроскопско ниво или на така наречена минимална резидуална болест (МРБ), која во бројни клинички студии се идентификува како најрелевантен прогностички индикатор за детската АЛЛ.<sup>2,3,6,16,17,50-55</sup>

Мерењето на МРБ во денешните терапевтски протоколи претставува фундаментална алатка за проценка на раниот одговор на терапија и стратификација во ризични групи и тоа не само кај пациентите со *de novo* АЛЛ, туку и кај тие со релапси, како и пред и по фазите на алогена трансплантација на хематопоеТСки матични клетки.<sup>57</sup> Количината на резидуална леукемија во текот на третманот се наоѓа во директна и сигнификантна релација со ризикот за развој на релапс. Според овој концепт пациентите со брз клиренс на МРБ на крај на индуциска терапија може успешно да бидат третирани со помалку токсични протоколи,<sup>3,54,56</sup> за разлика од пациентите со високи нивоа на МРБ кои имаат неповолна прогноза и кај коиза подобрување на клиничкиот исход е потребна дополнителна постиндуциска интензификација.<sup>2,3,16,21,55</sup>

Во клиничката пракса за одредување на МРБ се користат три стандардни методи: 1) мултипараметриска проточна цитометрија (MFC) со која се детектира аберантен леукемиски имунофенотип, 2) полимераза-верижна реакција-PCR амплификација на специфични клонотипски генски реаранжма-

ни во имуноглобулинските (Ig) или во гените за T - клеточниот рецептор (TCR) и 3) PCR амплификација на физиски транскрипти, продукти на различни хромозомски транслокации.<sup>58</sup> Овие методологии овозможуваат детекција на една леукемиска клетка во 10<sup>-4</sup> (10 000)

до 10<sup>-5</sup> (100 000) нормални клетки, што претставува најмалку 100 пати поголема сензитивност во споредба со таа на конвенционалната оптичка микроскопија. Главните карактеристики на трите методи се сумирани во табела бр. 3.

	МУЛТИКОЛОРНА ПРОТОЧНА ЦИТОМЕТРИЈА	RQ-PCR	RQ-PCR
<b>Таргет</b>	Леукемија-асоцирани имунофенотипови	Ig/TCR генски реаранжмани	Физиски генски транскрипти
<b>Апликабилност</b>	90%–95%	90%–95%	30%–40%
<b>Материјал</b>	клеточна суспензија (периферна крв/КС)	нуклеински киселини (DNA)	нуклеински киселини (RNA/DNA)
<b>Сензитивност</b>	3-4 колорна 10 <sup>-3</sup> – 10 <sup>-4</sup> 6-9 колорна 10 <sup>-4</sup> – 10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4</sup> –10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4</sup> –10 <sup>-5</sup>
<b>Стабилност на примерокот</b>	бара свежи вијабилни клетки	пролонгирана стабилност	пролонгирана стабилност
<b>Предности</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• апликабилна кај речиси сите пациенти со АЛЛ</li> <li>• брза</li> <li>• прецизна МРБ квантификација</li> <li>• дополнителни информации за бенигните клетки</li> <li>• стандардизирана</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• висока сензитивност</li> <li>• висок степен на стандардизација</li> <li>• добро етаблирана стратификациска алатка во различни клинички протоколи</li> <li>• апликабилна кај речиси сите пациенти со АЛЛ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• висока сензитивност</li> <li>• стабилност на PCR таргетите во текот на третманот</li> <li>• брза</li> <li>• релативно евтина</li> <li>• апликабилна кај одредени поттипови на леукемија како <i>BCR-ABL</i> и <i>MLL-AF4</i></li> </ul>
<b>Недостатоци</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• може да пропушти имунофенотипски шифт експанзија на КС со нормални прекурсорни Б – клетки во фазите на регенерација</li> <li>• ниска целуларност за време на индукциската терапија</li> <li>• релативно помалку скапа</li> <li>• ограничена сензитивност при примена на 3-4 колорна FC</li> <li>• ≥6-колорна FC: потребно е опсежно знаење и искуство за осетлива и стандардизирана анализа</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• може да пропушти нови Ig и TCR генски реаранжмани</li> <li>• бара многу време за дизајнирање на специфични прајмери за пациентот</li> <li>• потребно е опсежно знаење и искуство релативно поскапа</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ограничена стандардизација</li> <li>• ограничена апликабилност (отсуство на таргети кај &gt;50%од случаите)</li> <li>• ризик од контаминација</li> </ul>

**Кратенки:** RQ-PCR квантитативнаполимераза верижна реакција во реално време; FC-проточна цитометрија, АЛЛ-акутна лимфобластна леукемија; МРБ-минимална резидуална болест; КС-коскена срцевина;

## Клиничко значење на МРБ кај детската АЛЛ

Детекцијата на МРБ во раните фази од третманот (ремисиска индукција и консолидација) има најмоќно прогностичко влијание во сите досегашни публикувани клинички студии за детската АЛЛ.<sup>2,3,6,16,17,50-56</sup> Најчесто користена cutoff вредност од студиските групи за дефинирање на позитивен МРБ статус е 0,01% ( $10^{-4}$ ), затоа што ова е типичен лимит за детекција на резидуални клетки со рутинска проточна цитометрија или со молекуларни техники и лимит кој има суверено значење во дискриминација на пациентите со различен ризик за релапс на болеста.

Во раните клинички студии од детската истражувачка болница St. Jude (SJCRH), нивоата на МРБ  $\geq 0,01\%$  на ден 19 и 46, кои кореспондираа со средината и крајот на индукциската терапија се покажале како најважен предиктивен фактор за релапси.<sup>50,51</sup> МРБ била идентифицирана и како независен прогностички фактор во однос на останатите клинички и генетски карактеристики.<sup>50</sup> Клиничкото значење на имунолошката детекција на МРБ е дефинитивно потврдено во големата мултицентрична студија на Детската онколошка група (COG) во која биле евалуирани 2143 деца со прекурсорна Б-клеточна АЛЛ.<sup>53</sup> Во студијата, МРБ на крај на индукциската терапија (ден 29) била утврдена како најмоќен предиктор на терапискиот исход кај детската Б-АЛЛ. Пациентите со негативна МРБ ( $n = 1588$ ) на крај на индукциската терапија имале супериорно 5-годишно преживување без настан за разлика од оние со високи нивоа на МРБ  $>1\%$  (88% наспроти 33%, респективно). Во

оваа клиничка студија е потврдено и предиктивното значење на МРБ во периферната крв 8-от ден од индукциската терапија. Пациентите со високи нивоа на МРБ во оваа временска точка ( $>1\%$ ) имале релативно лоша прогноза, па дури и доколку оствареле негативна МРБ на крај на индукциската терапија. Стапката на 5-годишно преживување без настан за оваа популација на пациенти изнесувала 79% наспроти 90% за оние со ниски нивоа на МРБ ( $\leq 1\%$ ) 8-от ден од индукциската терапија.

Најголемата рандомизирана клиничка студија АIEOP-BFM 2000 го евалуирала прогностичкото значење на МРБ детерминирана со RT-PCR кај 3184 деца со прекурсорна Б-клеточна АЛЛ во две временски точки – ден 33 и 78 од терапискиот протокол.<sup>16</sup> Според молекуларниот одговор на коскената срцевина пациентите биле стратифицирани во 3 ризични групи: 1) група со стандарден ризик (негативна МРБ  $<0,01\%$  на ден 33 и 78); 2) висок ризик (МРБ  $>0,1\%$  на ден 78) и 3) интермедијарен ризик (сите останати). Стапката на 5-годишно преживување без настан за пациентите со стандарден, интермедијарен и висок ризик изнесувала 92%, 77% и 50%, респективно. Авторите заклучиле дека МРБ претставува најважен предиктивен фактор за релапси кај детската Б-АЛЛ, намалувајќи го значајно прогностичкото влијание на генетските фактори, преднизонскиот одговор и NCI ризичните групи.

Нивоата на МРБ одредени и порано, на пр. на ден 15 од индукциската терапија исто така имаат сигнификантно значење врз прогнозата кај детската АЛЛ.<sup>59,60</sup> Во клиничката студија на АIEOP, 815

педијатриски пациенти според одговорот на коскената срцевина на ден 15 евалуиран со проточна цитометрија биле класифицирани во три ризични групи.<sup>59</sup> Пациентите со висок ризик (МРБ  $\geq 10\%$ ) имале значајно повисока 5-годишна кумулативна инциденција на релапси која изнесувала 47,2% во однос на оние со интермедијарен (МРБ 0,1- $<10\%$ ) и стандарден ризик (МРБ  $<0,1\%$ ) кај кои била опсервирана стапка на релапси од 17,5% и 7,5%, респективно.

За разлика од Б-клеточната АЛЛ, динамиката на клиренсот на резидуалните леукемиски клетки кај Т-АЛЛ се одвива побавно. Истражувачите од клиничката студија АIEOP-BFM 2000 заклучиле дека позитивна МРБ по фазата на рана консолидација (ден 78) претставува најважен предиктор за релапси кај пациентите со Т-клеточна АЛЛ.<sup>55</sup> Влијанието на МРБ статусот на ден 33 било ирелевантно за 48% од пациентите кои оствариле негативна МРБ по фазата на рана консолидација. Оваа кохорта на пациенти имала одлична прогноза (7-годишна кумулативна инциденција на релапси од 8,5%). За разлика од нив, пациентите со високо позитивна МРБ ( $>0,1\%$ ) на ден 78 имале значајно лоша прогноза (7-годишна кумулативна инциденција на релапси од 44,7%).

### Заклучок

Повеќе клинички и биолошки карактеристики кои ги вклучуваат возраста, иницијалниот број на леукоцитите, ЦНС статусот, имунофенотипот, присуството на генетски абнормалности и одговорот на иницијалната терапија имаат сигнификантно прогностичко влија-

ние кај детската АЛЛ. Примената на овие прогностички фактори, а особено имплементацијата на МРБ во стратификацијата на пациентите во ризични групи резултира со денешно 5-годишно вкупно преживување кое достигнува до 90%. Целта за наредните години е излекување и на пациентите кои имаат високо-ризишна АЛЛ и се рефракторни на прво-линискиот третман или развиваат релапси преку понатамошна попрецизна стратификација и планирање на таргетирана, индивидуализирана терапија.

### Референци

1. Moricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood* 2016; 127(17): 2101-12.
2. Vora A, Goulden N, Mitchell C, et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(8): 809-18.
3. Pieters R, de Groot-Kruseman H, Van der Velden V, et al. Successful therapy reduction and intensification for childhood acute lymphoblastic leukemia based on minimal residual disease monitoring: Study ALL10 from the Dutch Childhood Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(22): 2591-601.
4. Domenech C, Suciuc S, De Moerloose B, et al. Dexamethasone (6 mg/m<sup>2</sup>/day) and prednisolone (60 mg/m<sup>2</sup>/



- day) were equally effective as induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in the EORTC CLG 58951 randomized trial. *Haematologica* 2014;99(7):1220-7
5. Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30, 1663-1669.
  6. Pui CH, Pei D, Coustan-Smith E, et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):465-74.
  7. Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native *Escherichia coli* L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(16): 1677-90.
  8. Oskarsson T, Söderhäll S, J, et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica* 2016; 101(1): 68-76.
  9. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): An observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007;370(9583):240-250.
  10. Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009; 360(5):470-80.
  11. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009; 10(2):125-34.
  12. van der Veer A, Waanders E, Pieters R, et al. Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and IKZF1 deletion, but not high CRLF2 expression in children with B-cell precursor ALL. *Blood* 2013;122(15):2622-9.
  13. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14(1):18-24.
  14. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr* 2005;217(6):310-20.
  15. Forestier E, Schmiegelow K. The incidence peaks of the childhood acute leukemias reflect specific cytogenetic aberrations. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(8):486-95.
  16. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010;115(16):3206-14.
  17. Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M, et al. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood* 2015;126(8):964-71.
  18. Maloney KW, Shuster JJ, Murphy S, et al. Long-term results of treatment

- studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Oncology Group studies from 1986-1994. *Leukemia* 2000; 14:2276.
19. Pullen J, Shuster JJ, Link M, et al. Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Leukemia* 1999;13(11):1696-707.
  20. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 2008;9(3):257-68.
  21. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009;360(26):2730-41.
  22. Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, et al. Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). *Lancet Oncol* 2009;10:957-966.
  23. Wood BL, Winter SS, Dunsmore KP, et al. T-Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) shows excellent outcome, lack of significance of the early thymic precursor (ETP) immunophenotype, and validation of the prognostic value of end-induction minimal residual disease (MRD) in Children's Oncology Group (COG) Study AALL0434. *Blood* 2014;124(21):1.
  24. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009; 10:147.
  25. Conter V, Valsecchi MG, Buldini B, et al. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children treated in AIEOP centres with AIEOP-BFM protocols: a retrospective analysis. *Lancet Haematol* 2016;3(2):e80-6.
  26. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:429-438.
  27. Moorman AV. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2016; 101(4):407-16.
  28. Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood* 2010; 116(15): 2644-50.
  29. Brown P, Kairalla J, Wang C, et al. Addition of FLT3 inhibitor Lestaurtinib to post-induction chemotherapy does not improve outcomes in MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia (All): AALL0631, A Children's Oncology Group Study. *Pediatric blood & cancer (SIOP 2016 Scientific Programme+Index)* 2016; 63(Suppl S3, S5) abstract O-001.
  30. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia* 2014; 28(7):1467-71.
  31. Cazzaniga G, De Lorenzo P, Alten J, et al. Predictive value of MRD in Ph+

- ALL treated with imatinib in the EsPhALL study, based on IG/TR and BCR/ABL1 methodologies. *Haematologica* 2017; 103(1).
32. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013;45:242–252.
  33. Mullighan CG, Jeha S, Pei D, et al. Outcome of children with hypodiploid ALL treated with risk-directed therapy based on MRD levels. *Blood* 2015; 126(26): 2896–9.
  34. Jeha S, Pei D, Raimondi SC, et al. Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/TCF3-PBX1. *Leukemia* 2009; 23(8):1406–9.
  35. Tasian SK, Hunger SP. Genomic characterization of paediatric acute lymphoblastic leukaemia: an opportunity for precision medicine therapeutics. *Br J Haematol* 2017; 176: 867–82.
  36. Moorman AV, Robinson H, Schwab C, et al. Risk-directed treatment intensification significantly reduces the risk of relapse among children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and intrachromosomal amplification of chromosome 21: a comparison of the MRC ALL97/99 and UKALL2003 trials. *J Clin Oncol* 2013; 31(27):3389–96.
  37. Harrison CJ, Moorman AV, Schwab C, et al. An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21): cytogenetic characterization and outcome. *Leukemia* 2014; 28(5):1015–21.
  38. Roberts KG, Pei D, Campana D, et al. Outcomes of children with BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. *J Clin Oncol* 2014;32:3012–3020.
  39. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 1005–15.
  40. Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115:5312–5321.
  41. Cario G, Zimmermann M, Romey R, et al. Presence of the P2RY8-CRLF2 rearrangement is associated with a poor prognosis in non-high-risk precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in children treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. *Blood* 2010;115:5393–5397.
  42. Riehm H, Reiter A, Schrappe M, et al. Corticosteroid-dependent reduction of leukocyte count in blood as a prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood (therapy study ALL-BFM 83)] *Klin Padiatr* 1987;199(3):151–60.
  43. Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, et al. Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia - the importance of early marrow response: report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14(2):389–98.
  44. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Münster. *Leukemia* 2000;14(12):2205–22.
  45. Lauten M, Möricke A, Beier R, Zim-

- mermann M, Stanulla M, Meissner B, et al. Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica* 2012;97(7):1048-1056.
46. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, et al. Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL-IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014; 32(3):174-184.
47. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012;366(15):1371-1381.
48. Oudot C, Auclerc MF, Vincent Levy V, et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1496-503.
49. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008; 111: 4477-4489.
50. Coustan-Smith E, Behm FG, Sanchez J, et al. Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1998;351(9102):550-4.
51. Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG, et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100(1):52-58.
52. Dworzak MN, Fröschl G, Printz D, et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99(6):1952-1958.
53. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008;111(12):5477-5485.
54. Yeoh AE, Ariffin H, Chai EL, et al. Minimal residual disease-guided treatment deintensification for children with acute lymphoblastic leukemia: results from the Malaysia-Singapore acute lymphoblastic leukemia 2003 study. *J Clin Oncol* 2012;30(19):2384-92.
55. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011;118(8):2077-84.
56. Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(3):199-209.
57. Bader P, Kreyenberg H, Henze GHR, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM study group. *J Clin Oncol* 2009;27:377-84.

58. Brüggemann M, Gökbuget N and Kneba M. Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle. *Semin Oncol* 2012;39(1):47-57.
59. Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 2009; 27(31):5168-74.
60. Sutton R, Venn NC, Tolisano J, et al. Australian and New Zealand Children's Oncology Group. Clinical significance of minimal residual disease at day 15 and at the end of therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009;146:292-299.