



**СПИСАНИЕ НА МАКЕДОНСКОТО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО**

Мак. мед. преглед, 2014; 68 (1)

**JOURNAL OF THE MACEDONIAN MEDICAL ASSOCIATION**

Mac. Med. Review, 2014; 68 (1)

UDK: 61+061.231=866=20

CODEN: MKMPA3

ISSN: 0025-1097

**МАКЕДОНСКИ  
МЕДИЦИНСКИ  
ПРЕГЛЕД**

**MACEDONIAN  
MEDICAL  
REVIEW**

Основано 1946  
Founded 1946

[www.mld.org.mk](http://www.mld.org.mk)

**Главен и одговорен уредник  
Editor in Chief**

Гоце Спасовски

**Заменик-уредници  
Deputy editors**

Мирјана Кочова, Нели Башеска

**Редакциски одбор / Editorial board и / and Уредници по области / Subject editors**

Милена Петровска-**Микробиологија**, Гордана Адамова-**Гинекологија**, Кочо Чакалароски-**Интерна медицина**, Марија Ралева-**Психијатрија**, Ненад Јоксимовиќ-**Гастроентерохепатологија**,  
Марина Давчева Чакар-**Оториноларингологија**, Спасе Јовковски-**Неврохирургија**,  
Снежана Стојковска-**Инфектологија**, Горан Кондов-**Хирургија**

**Меѓународен редакциски одбор / International Editorial board**

Bernardus Ganter - UK, Daniel Rukavina - Croatia, Pavel Poredos - Slovenia, Vladimir Ovcharov - Bulgaria,  
Stefan Tofovic - USA, Jovan Hadzi-Djokic - Serbia, Ljubisa Markovic - UK, Dusko Vasic - Republika Srpska,  
Isuf Kalo - Albanija, Marina Kos - Hrvatska, Idris T. Ocal - Arizona,  
Frank A. Chervenak - USA, Franz Porzsolt - Germanija, Lako Christiaan - Danska

**Издавачки совет / Editorial Council****Претседател / President**

Стојмир Петров

Љубе Ивковски, Славејко Сапунов, Весна Антовска, Љубе Глигоровски, Бети Дејанова, Весна  
Јорданова Димовска, Свонко Миленковиќ, Магдалена Жантева Наумовска, Снежана Мишевска  
Перчинкова, Катица Пиперкова, Гордана Пемовска, Драгослав Младеновиќ, Елизабета  
Србиновска, Ѓорѓе Џокиќ, Габриела Костова, Славица Арсова Хаџи Ангелковска, Виктор  
Камиловски

**Секретар на редакцијата / Secretary of the Editorial Office**

В. Митревска

**Јазичен редактор на македонски јазик / Proof-reader for Macedonian**

С. Тофоска-Јанеска

**Лектор за англиски јазик / Proof-reader for English**

Л. Даневска

**Адреса на редакцијата и издавачот / Address of the Editorial Office and Administration:**

1000 Скопје, Даме Груев 3, Градски сид блок 2  
тел.02/3162 577; 02/3239-804

[www.mld.org.mk](http://www.mld.org.mk) / [mld@unet.com.mk](mailto:mld@unet.com.mk)

жиро-сметка / Current Account

300000000211884 - Комерцијална банка Скопје

Печати: Југореклам - Скопје

Македонски медицински преглед се печати три пати годишно. Претплатата за списанието  
изнесува 10 евра за лекари, 50 евра за установа, 80 евра за странство .

<b>Содржина/Contents</b>	
<b>I. Специјален труд-Препораки/ Special feature-Guidelines</b>	
<b>ПРЕПОРАКИ ЗА ЕВАЛУАЦИЈА НА ДАРИТЕЛИ И ПРИМАТЕЛИ НА БУБРЕГ И НИВНА ПЕРИОПЕРАТИВНА НЕГА</b> <b>EUROPEAN RENAL BEST PRACTICE GUIDELINE ON KIDNEY DONOR AND RECIPIENT EVALUATION AND PERIOPERATIVE CARE</b> Goce Spasovski, Pierre Cochat, Frans HJ Claas, Uwe Heemann, Julio Pascual, Chris Dudley, Paul Harden, Marivonne Hourmant, Umberto Maggiore, Maurizio Salvadori, Jean-Paul Squifflet, Jurg Steiger, Armando Torres, Ondrej Viklicky, Martin Zeier, Raymond Vanholder, Wim Van Biesen, Evi Nagler and Daniel Abramowicz.....	1
<b>II. Ревизијални трудови/ Reviews</b>	
<b>МОРФОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА СТРОМАТА КАЈ МАЛИГНТЕ ЕПИТЕЛНИ НЕОПЛАЗМИ СО КРАТОК ОСВРТ НА ПЛАНОЦЕЛУЛАРНИОТ КАРЦИНОМ НА КОЖАТА</b> <b>MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE STROMA IN MALIGNANT EPITHELIAL NEOPLASMS WITH SHORT REVIEW OF SKIN SQUAMOUS CELL CARCINOMA</b> Лена Какашева-Маженковска, Весна Јаневска, Гордана Петрушевска, Лилјана Спасевска и Нели Башеска.....	10
<b>III. Оригинални трудови/ Original Articles</b>	
<b>АПОПРОТЕИН(а) ИЗОФОРМИТЕ КАКО ФАКТОР НА РИЗИК ЗА АТЕРОГЕНЕЗА КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ХБИ НА ХЕМОДИЈАЛИЗА</b> <b>APROPROTEIN(a) ISOFORMS RISK FACTORS FOR ATHEROGENESIS IN ESRD PATIENTS ON HAEMODIALYSIS</b> Даница Лабудовиќ, Катерина Тошеска-Трајковска и Соња Алабаковска.....	20
<b>КВАЛИТЕТОТ НА ЖИВОТОТ КАЈ ДЕЦА СО АСТМА КАКО ПОКАЗАТЕЛ НА КЛИНИЧКА СТАБИЛНОСТ</b> <b>QUALITY OF LIFE IN CHILDREN WITH ASTHMA AS A MARKER OF CLINICAL STABILITY</b> Валентина Цвејоска-Чолаковска, Емилија Влашки и Весна Велиќ-Стефановска.....	26
<b>ЕВАЛУАЦИЈА НА ФЕТАЛНАТА СРЦЕВА ФРЕКВЕНЦИЈА ЗА ВРЕМЕ НА АМНИОЦЕНТЕЗА КАЈ ФЕТУСИ СО НОРМАЛЕН И АБНОРМАЛЕН КАРИОТИП</b> <b>EVALUATION OF THE FETAL HEART RATE DURING AMNIOCENTESIS IN FETUSES WITH NORMAL AND ABNORMAL KARYOTYPE</b> Марија Хаџи-Лега, Ана Данева-Маркова и Ева Созовска.....	31
<b>ФИЗИЧКАТА АКТИВНОСТ КАКО ФАКТОР НА РИЗИК ЗА ХИПЕРТЕНЗИЈА И ХИПЕРТЕНЗИВНО ОШТЕТУВАЊЕ НА ОКОТО КАЈ ДВЕ ЕТНИЧКИ ГРУПИ ВО МАКЕДОНИЈА</b> <b>PHYSICAL ACTIVITY AS A RISK FACTOR FOR HYPERTENSION AND TARGET HYPERTENSIVE EYE DAMAGE IN TWO ETHNIC GROUPS IN MACEDONIA</b> Зоран Стојановски.....	35
<b>DYSPHAGIA IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GERD)</b> <b>ДИСФАГИЈА КАЈ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНАТА РЕФЛУКСНА БОЛЕСТ (ГЕРД)</b> Kalina Grivceva Stardelova, Rozalinda Popova-Jovanova, Gjorgji Deriban, Nenad Joksimovic and Milka Zdravkovska.....	40

<b>EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF BASAL BASED THERAPY WITH INSULIN GLARGINE AND PRANDIAL INSULIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES POORLY CONTROLLED WITH PREMIXED INSULIN</b> <b>ЕВАЛУАЦИЈА НА ЕФИКАСНОСТА И СИГУРНОСТА НА ТЕРАПИЈА СО БАЗАЛЕН ИНСУЛИН ГЛАРГИН И ПРАНДИЈАЛЕН ИНСУЛИН КАЈ ЛИЦА СО ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС КОЈ НЕ СЕ РЕГУЛИРА СО ПРЕМИКСЕН ИНСУЛИН</b>	
Gordana Pemovska and Goran Petrovski.....	44
<b>РЕЗУЛТАТИ ОД ЛЕКУВАЊЕТО НА ПЛАНОВАЛГУСЕН ДЕФОРМИТЕТ НА СТАПАЛОТО СО ФИБУЛАРЕН ГРАФТ</b> <b>RESULTS OF THE TREATMENT OF PLANOVALGUS DEFORMITY OF THE FOOT WITH FIBULAR GRAFT</b>	
Зоран Божиновски и Нерон Поповски.....	49
<b>CLINICAL OUTCOMES OF THREE DIFFERENT MODES OF FEMORAL HAMSTRING GRAFT FIXATION IN ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION</b> <b>КЛИНИЧКИ ИСХОДИ ОД ТРИ РАЗЛИЧНИ НАЧИНИ НА ФЕМОРАЛНА ФИКСАЦИЈА НА ГРАФТОТ ХАМСТРИНГ ПРИ РЕКОНСТРУКЦИЈА НА ПРЕДНИОТ ВКРСТЕН ЛИГАМЕНТ</b>	
Hristijan Kostov, Igor Kaftandziev, Oliver Arsovski, Elena Kostova and Andrej Gavrilovski.....	53
<b>ДИРЕФЕНЦИРАЊЕ НА ВАСКУЛАРНАТА ДЕМЕНЦИЈА ОД АЛЦХАЈМЕРОВАТА БОЛЕСТ СО КРАТКИ КОГНИТИВНИ ТЕСТОВИ</b> <b>DIFFERENTIATING VASCULAR DEMENTIA FROM ALZHEMER'S DISEASE WITH BRIEF COGNITIVE TESTS</b>	
Иван Барбов, Ана Георгиевска, Славица Арсова, Снежана Лазарова и Игор Петров.....	58
<b>IV. Приказ на случај/ Case reports</b>	
<b>ЈАТРОГЕНА КОМПЛИКАЦИЈА ОД КОЛОРЕКТАЛНА ХИРУРГИЈА:</b> <b>БИЛАТЕРАЛНА ЛЕЗИЈА НА УРЕТЕРИ СО КОНСЕКВЕНТНА ОПСТРУКТИВНА НЕФРОПАТИЈА</b> <b>IATROGENIC COMPLICATION OF COLORECTAL SURGERY: BILATERAL LESION OF THE URETERS WITH CONSEQUENT OBSTRUCTIVE NEPHROPATHY</b> Зорица Јакимовска, Маја Тутуреска, Мери Милчевска, Сотир Ставридис, Јелка Масин-	
Спасовска и Гоце Спасовски.....	63



Специјален илуд - Прејораки

**ПРЕПОРАКИ ЗА ЕВАЛУАЦИЈА НА ДАРИТЕЛИ И ПРИМАТЕЛИ НА БУБРЕГ И НИВНА ПЕРИОПЕРАТИВНА НЕГА**

**EUROPEAN RENAL BEST PRACTICE GUIDELINE ON KIDNEY DONOR AND RECIPIENT EVALUATION AND PERIOPERATIVE CARE**

Goce Spasovski<sup>1</sup>, Pierre Cochat<sup>2,3</sup>, Frans HJ Claas<sup>4</sup>, Uwe Heemann<sup>5</sup>, Julio Pascual<sup>6</sup>, Chris Dudley<sup>7</sup>, Paul Harden<sup>8</sup>, Marivonne Hourmant<sup>9</sup>, Umberto Maggiore<sup>10</sup>, Maurizio Salvadori<sup>11</sup>, Jean-Paul Squifflet<sup>12</sup>, Jurg Steiger<sup>13</sup>, Armando Torres<sup>14,15,16</sup>, Ondrej Viklicky<sup>17</sup>, Martin Zeier<sup>18</sup>, Raymond Vanholder<sup>19</sup>, Wim Van Biesen<sup>20</sup>, Evi Nagler<sup>21</sup> and Daniel Abramowicz<sup>22</sup>

<sup>1</sup>Nephrologist, Skopje University Hospital, Macedonia, <sup>2</sup>Hopital Femme Mere Enfant, Universite de Lyon, Lyon, France, <sup>3</sup>Service de Nephrologie Pediatrique, Centre de Reference des Maladies Renales Rares, Inserm U820, Faculte de medecine RTH Laennec, Universite de Lyon, Lyon, France, <sup>4</sup>Department of Immunohaematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands, <sup>5</sup>Department of Nephrology, Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany, <sup>6</sup>Department of Nephrology, Hospital del Mar Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>7</sup>Richard Bright Renal Unit, Southmead Hospital, Bristol, UK, <sup>8</sup>Department of Nephrology, Churchill Hospital, Oxford University, Oxford, UK, <sup>9</sup>Service de Nephrologie, CHU Nantes, Nantes Cedex, France, <sup>10</sup>UO Nefrologia, Trapianti Rene-Pancreas, Parma, Italy, <sup>11</sup>Renal Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Florence, Italy, <sup>12</sup>Department of Abdominal Surgery and Transplantation, CHU Liege, Liege, Belgium, <sup>13</sup>Transplantation Immunology and Nephrology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland, <sup>14</sup>Center for Biomedical Research of the Canary Islands (CIBICAN), University of La Laguna, La Laguna, Spain, <sup>15</sup>Nephrology Service, University Hospital of Canary Islands, La Laguna, Spain, <sup>16</sup>Nefrología, Instituto Reina Sofía de Investigación, Madrid, Spain, <sup>17</sup>Department of Nephrology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic, <sup>18</sup>Department of Nephrology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany, <sup>19</sup>Department of Nephrology, University Hospital Ghent, Ghent, Belgium, <sup>20</sup>Dienst Nefrologie, UZ Gent, Gent, Belgium, <sup>21</sup>Renal Division, University Hospital Ghent, Ghent, Belgium, and <sup>22</sup>Department of Nephrology, Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgium

**Апстракт**

Препораките за евалуација на дарители и приматели на бубрег беа донесени според ригорозни методолошки критериум со цел да обезбедат информација и да помогнат при донесување на одлуките од страна на професионалците во областа на трансплантацијата. Со тоа, овој документ би требало да им помогне на здравствените работници да ја подобрат здравствената нега на пациентите без намера тоа да претставува стандард во згрижувањето.

Во оваа кратка верзија на препораките сепрезентирани 112 мислења во однос на евалуацијата на примателите на бубрег како и потенцијалните починати и живи дарители, имунолошката обработка на дарителите и примателите на бубрег и нивната периперативна нега.

Оригиналната верзија на препораките со методите, мотивите и библиографијата е објавена во

**Клучни зборови:** евалуација на дарител на бубрег, препораки, трансплантација на бубрег, периперативна нега, евалуација на примател на бубрег

**Abstract**

The Clinical Practice Guideline on evaluation of the kidney donor and transplant recipient was developed following a rigorous methodological approach aiming to provide information and aid decision-making to the transplant professionals. Thus, this document should help caregivers to improve the quality of care they deliver to patients with no intention it is defined as a standard of care.

In this short version of the guidelines we present 112 statements about the evaluation of the kidney transplant candidate as well as the potential deceased and living donor, the immunological work-up of kidney donors and recipients and the perioperative recipient care.

The extended version of the guidelines with methods, rationale and references is published in *Nephrol Dial Transplant* (2013) 28: i1-i71; doi: 10.1093/ndt/gft218 and can be downloaded freely from [http://www.oxfordjournals.org/our\\_journals/ndt/era\\_edta.html](http://www.oxfordjournals.org/our_journals/ndt/era_edta.html).

**Key words:** donor evaluation, ERBP, guideline, kidney transplantation, perioperative care, recipient evaluation

*Кореспонденција и рејринг до:* Гоце Спасовски, ЈЗУ Универзитетска клиника за нефрологија, "Водњанска" 17, 1000 Скопје, Р. Македонија; Тел.: +389 70 268 232; Факс: +389 2 3220 935; E-mail: [spasovski.goce@gmail.com](mailto:spasovski.goce@gmail.com)

*Nephrol Dial Transplant* (2013) 28: i1-i71; doi: 10.1093/ndt/gft218 и може слободно да се преземе од [http://www.oxfordjournals.org/our\\_journals/ndt/era\\_edta.html](http://www.oxfordjournals.org/our_journals/ndt/era_edta.html).

## Вовед

Грижата за приматели на трансплантиран бубрег (ПТБ) бара стручно знаење од разни области, како што се: нефрологија, имунологија, фармакологија, ендокринологија, инфективни болести и кардиологија. Во ваков контекст на зголемена комплексност, како и поради експоненцијалниот пораст на медицинската литература, упатствата за клиничка пракса (УКП) имаат цел да им помогнат на клиничарите и останатите лица кои пружаат медицинска грижа, да понудат медицина базирана на докази и терапија со цел да го подобрат лекувањето кај пациентите. Упатствата исто така помагаат да ги покажат празнините во нашето знаење, а со тоа и да посочат области во кои е потребно дополнително истражување.

Ова упатство е изработено со придржување до ригорозен методолошки пристап:

1. Идентификација и селекција на репрезентативна работна група, составена од експерти за трансплантација (нефролози, хирурзи, имунолози) и методолози за (креирање) упатства;
2. Идентификација на клинички прашања;
3. Давање соодветен приоритет на прашањата;
4. Систематско прегледување на литературата и критичко оценување на расположивите докази;
5. Формулирање на препораките и степенување според системот GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation);
6. Споредба со постојните упатства, секогаш кога тоа е можно;
7. Предлози за идни истражувања.

Системот GRADE овозможува обезбедување упатства дури и ако базата на докази е слаба, но го прави квалитетот на достапните докази транспарентен и експлицитен. Јачината на секоја препорака е оценета со бројка 1 или 2, каде што 1 е изјавата **Ние препорачуваме**, која имплицира дека кај повеќето пациенти треба да се примени наведената процедура, додека пак 2 е изјавата **Ние предлагаме**, која имплицира дека различни процедури можат да бидат соодветни за различни пациенти, меѓутоа, наведената процедура е разумниот избор. Освен тоа, на секоја изјава □ се назначува целокупна оценка за квалитетот на доказите, А (висок), В (умерен), С (низок) или Д (многу низок). Иако постојат други причини, освен квалитетот на докази, за да се донесе препорака со оценка 1 или 2, во основа постои заемна поврзаност помеѓу целокупниот квалитет на доказите и јачината на препораката. Дури и ако доказите

се слаби, клиничарите сепак треба да донесат клинички одлуки во нивната секојдневна пракса, и тие често се запрашуваат **што би направиле експертите во ваков случај?** Поради тоа, одборот на ЕРБП (European Renal Best Practice-најдобрата ренална европска пракса) се реши да даде упатства [1], дури и ако доказите се слаби или непостојечки, што за жал често се случува во нефрологијата.

Предлог-упатствата беа поднесени за рецензија до избрани европски експерти, сите членови на ЕРА-ЕДТА и рецензенти избрани од страна на Европското здружение за трансплантација на органи и од Интернационалното здружение за трансплантација. Каде што беше соодветно, беа направени промени во конечниот документ врз основа на овие коментари. Сметавме дека ова беше важен чекор во развојот на упатствата бидејќи ја поттикна базата на експертиза која придонесе за подобрување на целокупниот квалитет на упатствата. Особено сме им благодарни на сите оние кои одвоија дел од своето драгоценото време за да ги споделат своите коментари со нас. Тие беа од голема помош во подобрувањето на конечните упатства.

Се надеваме дека овој документ ќе им помогне на оние кои им пружаат нега на пациентите да го подобрат квалитетот на здравствената грижа.

**Daniel Abramowicz**, копретседавач на работната група за трансплантација;

**Wim Van Biesen**, претседател на советодавниот одбор на ЕРБП;

**Pierre Cochat**, копретседавач на работната група за трансплантација;

**Raymond Vanholder**, претседател на ЕРА-ЕДТА.

## ПРЕПОРАКИ

### ГЛАВА 1. Евалуација на кандидати за бубрежна трансплантација

#### 1.1. Дали треба постојано да се прави скрининг заради присуство на малигнитет кај кандидатите за бубрежна трансплантација? Дали постоењето медицинска историја за присуство на малигнитет претставува контраиндикација за бубрежна трансплантација?

Препорачуваме кај кандидатите за бубрежна трансплантација да се прави скрининг заради постоење на карцином според препораките кои се дадени за општата популација (Неоценета изјава).

Препорачуваме кај кандидатите за бубрежна трансплантација да се прави скрининг за присуство на карцином на бубрег со примена на ултрасонографија (Неоценета изјава).

Предлагаме скрининг заради присуство на уретерален карцином со примена на уринарна цито-

логија и цистоскопија кај сите кандидати за бубрежна трансплантација со бубрежно заболување придружено со зголемен ризик за овој тип карцином (Неоценета изјава).

Препорачуваме скрининг кај ХЦВ и ХБВ-инфицирани кандидати за бубрежна трансплантација заради присуство на хепатоцелуларен карцином според EASL-EORTC Clinical Practice Guideline - Упатствата за клиничка пракса во менаџирањето на хепатоцелуларен карцином (Неоценета изјава).

Предлагаме за сите пациенти со постоечки или претходно постоечки карцином да се дискутира со онколог и секој случај да се разгледа посебно. Следните фактори би требало да се земат предвид при одредување на одложеното соодветно време доколку би биле ставени на листа на чекање: а) можност за прогресија или повторно појавување на карциномот според типот на карцином, стадиумот и степенот; б) возраста на пациентот; с) присуството на коморбидитети, со цел да се дефинира прифатлив период на време за одложено ставање на листа на чекање (Неоценета изјава).

## 1.2. Под кои услови ХИВ-позитивни пациенти можат да бидат ставени на листа на чекање?

Препорачуваме ХИВ *per se* да не претставува контраиндикација за бубрежна трансплантација (1С). Препорачуваме ХИВ-позитивни пациенти да бидат ставени на листа на чекање само ако:

1. се согласни со третманот/терапијата, посебно со НААТ терапија,
2. вредностите на нивните ЦД4+Т клетки се > 200/μL и биле стабилни во тек на претходните 3 месеци,
3. ХИВ РНА била недетектибилна во тек на претходните 3 месеци,
4. немало појава на опортунистички инфекции во тек на претходните 6 месеци,
5. не покажале никакви знаци кои одговараат со прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија, хронична интестинална криптоспоридиоза, или лимфом (1С).

Предлагаме дека за најсоодветната антиретровирусна терапија би требало да се дискутира пред трансплантацијата со тимот одговорен за инфективни заболувања со цел да се отстрани можноста од медикаментозни интеракции по трансплантацијата (Неоценета изјава).

## 1.3. Дали има улога имунизацијата против херпес варицела-зостер (ХВЗ) вирус пред изведување на бубрежна трансплантација?

Препорачуваме имунизација против варицела зостер вирус (ВЗВ) кај сите педијатриски и возрасни пациенти, антиварицела зостер антитела негативни, додека се на листа на чекање, доколку е можно (1Д).

## 1.4. Дали хемолитично уремичниот синдром (ХУС) како причина за терминална бубрежна болест ја исклучува можноста кандидатот да биде ставен на листа на чекање за трансплантација? Како ХУС влијае врз преживувањето на графтоот и пациентот по трансплантацијата?

Препорачуваме типичниот, докажан хемолитично уремичен синдром (ХУС) поврзан со shiga-toxin E-coli да не е контраиндикација за трансплантација, било од починати или од живи дарители (1Б).

Предлагаме бубрежната трансплантација да се земе предвид како прифатлива опција: 1) кај кандидати за бубрежна трансплантација со аХУС и потврдена МСР мутација, и 2) кај оние со докажано присуство на анти-CFH автоантитела (Неоценета изјава).

Предлагаме бубрежната трансплантација кај пациентите со аХУС да се изведува единствено во центри со искуство во справување со оваа состојба и таму каде се достапни соодветни терапевтски интервенции (Неоценета изјава).

Не препорачуваме донација од генетски сроден жив дарител кај пациенти кај кои постои сомневање дека имаат аХУС како основно бубрежно заболување освен доколку одговорната мутација била со сигурност исклучена кај дарителот (1Д).

Препорачуваме испитување заради можна донација од генетски жив несроден дарител на примател со аХУС, и тоа за секој пациент одделно. Ова оценување треба да се земе предвид само по соодветно советување со примателот и дарителот за ризикот од повторно јавување на заболувањето на трансплантираниот бубрег (Неоценета изјава).

## 1.5. Дали фокалната сегментна гломерулосклероза (ФСГС) како причина за терминална бубрежна болест ја исклучува можноста кандидатот да биде ставен на листа на чекање за трансплантација и како ФСГС влијае врз преживувањето на графтоот и пациентот по трансплантација?

Препорачуваме примарната фокална сегментна гломерулосклероза *per se* да не претставува контраиндикација за бубрежна трансплантација било од жив или од мртов дарител (1Д).

Препорачуваме да се информира примателот и потенцијалниот дарител при донација од жив



дарител за ризикот од повторна појава на фокална сегментна гломерулосклероза на графто (Неоценета изјава).

Препорачуваме кога првиот графт е изгубен заради рекурентна фокална сегментна гломерулосклероза, вториот графт од мртов или жив дарител да биде единствено трансплантиран по индивидуална проценка на односот ризик-придобивки. Препорачуваме внимателно давање совети на примателот и на потенцијалниот дарител во случај на донација од жив дарител (Неоценета изјава).

Предлагаме примена на најсовремен протокол за водење кај случаите со рекурентна фокална сегментна гломерулосклероза (Неоценета изјава). Предлагаме, кај деца со стероиден резистентен нефротски синдром, да се примени соодветно генотипизирање пред да се стават на листа на чекање за бубрежна трансплантација (Неоценета изјава).

#### **1.6. Дали алкохолот и прекумерната употреба на лекови пред трансплантацијата влијае врз преживувањето на пациентот или на графто?**

Препорачуваме, кај жени кои пијат >40гр и мажи кои пијат >60гр алкохол дневно да престанат или да го намалат консумирањето на алкохол под наведените граници. (1Д)

Овие пациенти може да се стават на листа на чекање, но потребен е внимателен надзор за намалување на пиењето алкохол (Неоценета изјава). Препорачуваме пациентите со алкохолна зависност да не бидат ставени на листа на чекање (Неоценета изјава).

Треба да се понудат стратегии за престанување на консумирањето алкохол, според WHO Clinical Practice Guideline (Неоценета изјава).

Препорачуваме пациентите кои се постојано зависни од јаки лекови, што доведува до соодветно непридржување, да не бидат ставени на листа на чекање за трансплантација (1Д).

#### **1.7. Дали пушењето пред трансплантацијата влијае врз преживувањето на пациентот или на графто?**

Препорачуваме пациентите да престанат да пушат пред трансплантација (1Б).

Треба да се предложат програми за престанување со пушењето (Неоценета изјава).

#### **1.8. Дали згоеноста може да биде причина кандидатот да не биде ставен на листата за чекање за бубрежна трансплантација и постои ли разлика во исходот по трансплантацијата помеѓу оние со и без гојазност?**

Препорачуваме пациентите со БМИ >30 кг/м<sup>2</sup> да ја намалат телесната тежина пред трансплантацијата (Неоценета изјава).

#### **1.9. Треба ли да се одложи бубрежната трансплантација кај пациенти со манифестен неконтролиран секундарен хиперпаратироидизам? Дали неконтролираниот секундарен хиперпаратироидизам во непосредниот преттрансплантациски период има влијание врз исходот по трансплантацијата?**

Препорачуваме да не се одбие графт од кадавер само заради неконтролиран хиперпаратироидизам (1Д).

Како и да е, за пациентите ставени на листата на чекање, треба да се направи напор за исполнување на постоечките ХББ-МКБ препораки СКД- (MBD guidelines), влучувајќи и паратироидектомија, кога е индицирана (Неоценета изјава).

#### **1.10. Какво најевтино и најефикасно испитување би требало да се направи заради постоење на кардиоваскуларно заболување кај потенцијалните приматели?**

Препорачуваме дека основните клинички податоци, физикалниот преглед, стандардниот ЕКГ и рендген на градите се доволни за стандарден преглед кај асимптоматски кандидати за трансплантација на бубрег со низок ризик (1С).

Препорачуваме стандарден коронарен стрес-тест и ултрасонографија кај асимптоматски пациенти со висок ризик (постара возраст, дијабетес, историја на кардиоваскуларни болести). Кај пациенти со потврден негативен тест, понатамошни кардиолошки тестови не се неопходни (1С).

Препорачуваме натамошни кардиолошки испитувања заради присуство на окултна коронарна артериска болест со неинвазивен стрес-имиџинг (миокардна перфузија или стрес ехокардиографија со добутамин) кај кандидати за трансплантација на бубрег со висок ризик и позитивен или неконклузивен резултат од коронарниот стрес-тест (1С).

Препорачуваме да се направи коронарна ангиографија кај кандидати за бубрежна трансплантација со позитивен тест за срцева исхемија. Понатамошниот третман треба да биде во согласност со сегашните кардиоваскуларни упатства (1Д).

#### **1.11. Кога и поради кои причини би требало да се направи нефректомија на нативниот бубрег кај кандидатите кои чекаат за бубрежна трансплантација?**

Препорачуваме нефректомија на нативниот бубрег пред трансплантација (унилатерална или билатерална) кај пациенти со автозомна полицистична бубрежна болест (АПББ) кога постојат тешки, рекурентни симптоматски компликации (крвавење, инфекција, камења) (1Ц).

Предлагаме унилатерална нефректомија кај асимптоматска АПББ кога заради големината на нативниот бубрег нема доволно простор за трансплантираниот бубрег (2Ц).

Не препорачуваме рутинска нефректомија на нативните бубрези, освен во случаи на рекурентни инфекции на проксималниот уринарен тракт или кога причината за бубрежната болест predisposes зголемен ризик за појава на карцином на урогениталниот тракт (Неоценета изјава).

## **ГЛАВА 2. Имунолошка подготовка на дарители-те и приматели на бубрег**

### **2.1. Како треба да се направи ХЛА-типизација кај кандидати за бубрежна трансплантација и кај дарители?**

Предлагаме да се направи барем една типизација преку молекуларна ХЛА-типизација на пациентите и дарители за да се избегнат грешки во класификацијата на ХЛА-антигените (2Д).

Предлагаме ХЛА-типизирањето да се направи два пати, по можност на посебни примероци земени во различни моменти за да се избегнат логистичките грешки (Неоценета изјава).

Кај сензитизирани пациенти, препорачуваме да се направи дополнителна серолошка типизација на клетките на дарителот коишто ќе бидат употребени за вкрстени реакции со цел да се провери правата експресија на ХЛА-антигените на целните клетки (1Д).

За високосензитизирани пациенти со алелни специфични антитела предлагаме да се земе предвид високорезолуциско молекуларно типизирање и кај примателите и кај дарителите (2Д).

### **2.2. Кај приматели на трансплантиран бубрег, какво треба биде ХЛА-совпаѓањето за да се оптимизира исходот?**

Предлагаме совпаѓање за ХЛА-А, -Б и -ДР секогаш кога е можно (2Ц).

Препорачуваме да се балансираат ефектите на ХЛА совпаѓањето со другите параметри кои влијаат врз исходот на пациентот и графтоот кога се одлучува за прифаќање на потенцијалниот графт (1Д).

Препорачуваме да се даде предност на идентичната комбинација на ХЛА на дарител и примател (1Б).

Предлагаме да му се даде поголема важност на ХЛА-ДР совпаѓањето отколку на ХЛА-А и -Б совпаѓањето (2Ц).

Препорачуваме да му се даде поголема важност на ХЛА-совпаѓањето кај помлади пациенти, со цел да се избегне опсежна ХЛА-сензитизација којашто би можела да влијае врз ретрансплантацијата / повторната трансплантација (Неоценета изјава).

### **2.3. Кои ХЛА-антигени и не-ХЛА антигени би требало да се дефинираат во прилог на ХЛА-А, -Б, и -ДР, кај кандидатите за бубрежна трансплантација ?**

Препорачуваме да се направи ХЛА-DQ, ХЛА-DP и ХЛА-C типизација кај дарителот само кога потенцијалниот примател има антитела против овие антигени (1Д).

Не препорачуваме рутинска типизација за главниот хистокompatибилен комплекс класа 1-А, Major Histocompatibility Complex class I related chain-A (MICA) и за другите не-ХЛА антигени ниту кај дарителот ниту кај примателот (1Д).

### **2.4. Кај ХЛА сензитизирани кандидати за бубрежна трансплантација, кои мерки треба да се преземат за да се подобри можноста за успешна трансплантација?**

Препорачуваме воведување на програми кои се засноваат на селекција на дарител кон кој примателот не продуцира антитела (1Ц).

Кај приматели на бубрег од починати дарители, оваа цел може да се постигне преку соодветен прифатлив програм на несовпаѓање (1Ц).

Кај трансплантацијата од жив дарител оваа цел може да се постигне преку меѓусебна замена на дарителите кај паровите за трансплантација (Неоценета изјава).

Препорачуваме трансплантација кај пациенти со дарителски специфични антитела само доколку нема можност за преземање на горенаведените мерки и нивниот титар не расте по успешната интервенција (2Д).

### **2.5. Дали кај кандидати за бубрежна трансплантација кај коишто алографтоот не функционира тој треба да се остави или да се извади?**

Податоците со кои се споредуваат пациентите со графт којшто не функционира со оние без нефректомија се инсуфициентни и конфликтни и ја

отежнуваат можноста за соодветна препорака дали да се направи или да не се направи нефректомија на графтоот којшто не функционира (Неоценета изјава).

Предлагаме во вакви состојби да се земе предвид причината за загуба на графтоот: клиничко отфрлање, хронично системско заболување без постоење на објаслива причина, или повторливи (системски) инфекции (Неоценета изјава).

Предлагаме да се продолжи со примена на послаба имуносупресивна терапија и да се избегне нефректомија кај загуба на графтоот доколку резидуалната диуреза на графтоот е >500мл/ден и доколку не постојат знаци за воспаление (Неоценета изјава).

## **2.6. Кои техники за вкрстена реакција (cross match) треба да се употребат кај кандидати за бубрежна трансплантација за да се оптимизира исходот?**

Препорачуваме да биде направен цитотоксичен тест на вкрстување зависен од комплемент, complement-dependent cytotoxic (CDC) cross-match, кај ХЛА-сензитизирани пациенти за да се спречи хиперакутно отфрлање (1Б).

Предлагаме кај пациенти со негативни ХЛА антитела, со негативни регуларни четиримесечни тест-примероци, тестот на вкрстена реакција да се изостави, освен ако не се јавил потенцијален ХЛА-сензитизирачки настан од последното тестирање (2Б).

Не препорачуваме да се прави Luminex cross match, или ендотелно клеточна вкрстена реакција (endothelial cell cross match) бидејќи нивните додатни вредности бараат понатамошно иследување (1Д). Препорачуваме позитивниот цитотоксичен тест на вкрстена реакција зависен од комплемент да биде прифатен како вистински позитивен само доколку се знае дека се присутни дарителски специфични антитела (1Б).

## **2.7. Кај кандидати за бубрежна трансплантација од жив дарител чијшто може да е АБО инкомпатибилен, кои мерки треба да се преземат за да се подобри исходот по трансплантацијата?**

Препорачуваме истовремено да се спроведе инхибиција на продукцијата на антитела и отстранување на АБО-антителата пред трансплантацијата, по ист важечки протокол (1Ц).

Препорачуваме да се направи трансплантација на АБО-инкомпатибилен бубрег само доколку титарот на АБО-антителата по интервенцијата е помал од 1:8 (1Ц).

Предлагаме да се земе предвид парова размена на живи дарители доколку е можно (Неоценета изјава).

## **2.8. Кај пациенти со претходно направена трансплантација, кој е ефектот на повторените несовпаѓања на ХЛА-антигените врз исходот, во однос на оние кај кои е избегнато повторното ХЛА-несовпаѓање?**

Препорачуваме повторувачките ХЛА- несовпаѓања да не се сметаат за контраиндикација за трансплантација во отсуство на антитела спрема тие повторувачки несовпаѓања (Неоценета изјава).

Предлагаме присуството на антитела (коишто се откриваат со други техники од ЦДЦ) спрема повторувачкото несовпаѓање, да се смета повеќе како фактор на ризик отколку како контраиндикација (Неоценета изјава).

## **ГЛАВА 3. Евалуација, селекција и подготовка на починати и живи дарители на бубрег**

### **3.1. Кога е пожелно да се направи двојна бубрежна трансплантација наместо единечна?**

Препорачуваме бубрезите од починат дарител пред да се прогласат за неупотребливи, несоодветни за единечна трансплантација, трансплантација на двата бубрега кај еден примател (двојна бубрежна трансплантација) да се земе како опција (1Ц).

Предлагаме, кај починати дарители кај кои не постои сигурност за квалитетот на бубрезите, одлуката дали ќе се отфрлат бубрезите или ќе се употребат двата или еден бубрег, да се заснова на комбинација на клиничките иследувања и историјата на примателот и дарителот, а кога е можно, тоа да се прави и со стандардизирана проценка од преттрансплантациската биопсија на дарителот (2Д).

Препорачуваме пред да се из земе употребата на бубрег од дете-дарител (педијатриски), бидејќи е несоодветен за единечна трансплантација на бубрег кај возрасен примател, да се земе предвид блок-трансплантациската (1Б).

Предлагаме опцијата за употреба на бубрези за блок-трансплантација секогаш да се земе предвид кај дарители кои имаат телесна тежина помала од 10 кг. (1Д).

### **3.2. Кој перфузионен раствор е најдобар за бубрежна презервација кај донација на бубрег од жив дарител? Кој перфузионен раствор е најдобар за бубрежна презервација кај донација на бубрег од починат дарител?**

Мали се доказите кои даваат предност на одреден перфузионен раствор за бубрези кој оди со

помал ризик од појава на одложена функција на графт (Неоценета изјава).

Препорачуваме да не се употребува Еуроколинс како раствор за презервација кај бубрезите кои одат со повисок ризик од појава на одложена функција на графт (долго време на ладна исхемија, проширени критериуми за дарители) (1Б).

### **3.3. Дали перфузијата со машина е супериорна во однос на стандардната перфузија?**

Постојат различни ставови во однос на општо-прифатениот бенефит од примената на перфузиска машина во однос на статичното ладно чување/конзервирање. Додека да се добијат цврсти докази, не може да се препорача предност на употреба на перфузијата со машина во однос на ладната презервација (Неоценета изјава).

### **3.4. Дали постои критично/опасно време на ладна исхемија поради кое донираниот орган треба да се отфрли?**

Предлагаме времето на ладна исхемија да биде што е можно пократко (2Д).

Препорачуваме времето на ладна исхемија да биде под 24 часа при употреба на бубрези од дарители со мозочна смрт (1Б).

Препорачуваме времето на ладна исхемија да биде помало од 12 часа при употреба на бубрези од дарители со срцева смрт (1Д).

Препорачуваме одлуката за употреба на бубрези од дарител каде времето на ладна исхемија е подолго од 36 часа да се направи врз основа на секој одделен случај (1Д).

### **3.5. Врз база на кои критериуми треба да се селектираат живите дарители на бубрег со цел да се оптимизира односот ризик-придобивка од нивната донација?**

#### **Генерални забелешки**

Препорачуваме да се охрабруваат живите дарители на бубрег да вежбаат регуларно, и кога е потребно, да ја намалат тежината и да престанат да пушат (1Ц).

Препорачуваме за индивидуалниот ризик од донацијата да се разговара со дарителот, земајќи ја предвид ситуацијата и на двајцата, на дарителот и на примателот. Идеално, ова треба да се направи со употреба на стандардизирани прашалници, за да се обезбеди опфаќање на сите теми (Неоценета изјава).

Предлагаме дарителите да бидат евалуирани од страна на независни лекари кои не се дел од

тимот за трансплантација и не се инволвирани во дневната грижа на примателот, и кога е можно, да има евалуација и од страна на психолог (Неоценета изјава).

Препорачуваме процесот на донација да биде запрен без никакво двоумење доколку се работи за безбедноста на дарителот, посебно кај помладите дарители, или кога користа за примателот е лимитирана (Неоценета изјава).

Препорачуваме истовременото присуство на повеќе од еден фактор на ризик (хипертензија, обезност, протеинурија, нарушена гликозна толеранција, хематурија) да ја исклучи можноста за донација (Неоценета изјава).

#### **Хипертензија**

Препорака е да се прифатат како потенцијални дарители оние кои не употребуваат антихипертензивни лекови и имаат крвен притисок  $<140/90$  ммХг во најмалку три мерења. Овие дарители се сметаат за нормотензивни (1Ц).

Предлагаме мерење на амбулантен крвен притисок кај потенцијалните дарители кои имаат канцелариска хипертензија (крвен притисок  $>140/90$  ммХг) или кај оние кои се под фармаколошки третман за хипертензија (2Ц).

Сугерираме дека добро контролирана примарна хипертензија, прифатена како амбулантен крвен притисок  $<130/85$  ммХг, со терапија од најмногу 2 антихипертензивни лека (вклучувајќи и диуретици), не претставува контраиндикација за донација на бубрег од жив дарител (2Ц).

Препорачуваме кај дарители со хипертензија и со доказ за оштетување на виталните органи како левовентрикуларна хипертрофија, хипертензивна ретинопатија и микроалбуминурија, донацијата на орган да се спречи (1Ц).

#### **Обезност**

Сугерираме дека БМИ поголем од  $35 \text{ kg/m}^2$  претставува контраиндикација за донирање (2Ц).

Препорачуваме дарителите кои се обезни и оние со прекумерна тежина да ја намалат тежината пред и по донирањето бубрег (Неоценета изјава).

#### **Нарушена гликозна толеранција**

Препорачуваме дека дијабетот претставува контраиндикација за донација, освен во исклучителни ситуации (1Д).

Предлагаме нарушената гликозна толеранција да не претставува апсолутна контраиндикација за донација (2Ц).



## Протеинурија

Препорачуваме квантитативно да се одреди екскрецијата на уринарни протеини кај сите живи потенцијални дарители (1Ц).

Препорачуваме дека зголемената протеинурија е контраиндикација за донација на бубрег од жив дарител (24-часовна протеинурија  $>300$  мг или еднократно земен примерок со протеин-креатинин (мг/г) однос  $>300$  ( $>30$  мг/ммол) (1Ц).

Препорачуваме потенцијалните живи дарители со постојана (повеќе од 3 мерења во тек на 3 месеци) протеинурија  $<300$  мг/24ч понатаму да бидат евалуирани преку квантификација на микроалбуминуријата за да се процени колкав е нивниот ризик од жива донација (Неоценета изјава).

Предлагаме да се земе предвид перзистентната (повеќе од 3 мерења во тек на 3 месеци) микроалбуминурија (30-300 мг/24ч) како висок ризик за донација (Неоценета изјава).

## Хематурија

Препорачуваме дека перзистентната хематурија од гломеруларно потекло е контраиндикација за жива донација, бидејќи упатува на можно бубрежно заболување кај дарителот (1Б).

Сепак, како исклучок ја прифаќаме болеста на тенката базална мембрана (Неоценета изјава).

## Постара возраст

Препорачуваме постарата возраст сама по себе да не претставува контраиндикација за донација (1Б).

### 3.6. Која е најниската граница на бубрежна функција која не дозволува жива донација?

Препорачуваме кај сите потенцијални живи дарители на бубрег да биде одредена нивната гломеруларна филтрациска рата (ГФР) (1Ц).

Препорачуваме во случаи кога е потребно поегзактно одредување на ГФР или доколку постои сомневање во однос на точноста на ГФР со одредени методи, да се направи директно мерење на ГФР преку егзогени методи за очистување (Неоценета изјава).

Препорачуваме сите потенцијални дарители да имаат претпоставена ГФР којашто треба да остане на задоволително ниво по донацијата во тек на понатамошниот живот на дарителот како што е назначено во графата подолу (Неоценета изјава).

### 3.7. Кои се ризиците за бременост кај жени со еден бубрег по донација на бубрег од жив дарител?

Препорачуваме жени во регенаративен период селектирани од многу здрава суппопулација, да се информираат дека донацијата го зголемува нивниот индивидуален ризик од нешто понизок од општата популација, до оној на општата популација (1Б).

### 3.8. Кој хируршки пристап за нефректомија е најповолен за дарителот кај трансплантација на бубрег од жив дарител? Кој хируршки пристап за нефректомија е најповолен за примателот кај трансплантацијата на бубрег од жив дарител?

За нефректомија кај живиот дарител предлагаме минимално инвазивен или лапароскопски пристап наспроти слабинскиот супкостален ретроперитонеален пристап. Изборот помеѓу минимално инвазивната и лапароскопската процедура треба да се направи врз основа на локална експертиза (2Ц).

## ГЛАВА 4. Периоперативна грижа за примателот на бубрег

### 4.1. Кои се индикациите за додатна хемодијализа кај приматели непосредно пред изведувањето на трансплантацијата?

Препорачуваме да не се прави рутинска хемодијализа непосредно пред трансплантацијата процедура освен ако за тоа не постојат специфични клинички индикации (1Ц).

Кога додатна хемодијализа е направена пред трансплантацијата процедура, треба да не се прави ултрафилтрација доколку не постои доказ за вишок на течности (1Ц).

### 4.2 Дали мерењето на централниот венски притисок како водич за обезбедување на баланс на течностите кај примателите на бубрег влијае врз подобрување на исходот по трансплантацијата?

Предлагаме централниот венски притисок да се мери и контролира во раниот постоперативен период со цел да се превенира хиповолемија и одложена функција на графотот (2Д).

### 4.3. Дали употребата на други интравенски раствори освен 0,9% натриум хлорид кај приматели на бубрег во тек на периоперативниот период влијае врз подобрување на исходот на пациентот и/или на графотот?

На постои доказ за префериран тип на раствор (кристалоиден наспроти колоиден, физиолошки наспроти Рингер) за интравенска употреба кај примателот во тек на трансплантацијата на бубрег (Неоценета изјава).

Во поглед на достапните податоци од литературата, и во согласност со ЕРБП согледувањата за превенција на акутното бубрежно оштетување (АБО), ние предлагаме да се биде претпазлив во употребата на плазма експандери (hydroxyethyl starch-HES) во периоперативниот период кај примателите на бубрег, иако не постојат специфични податоци за употребата на плазма експандери во периоперативниот период кај примателите на бубрег (Неоценета изјава). Препорачуваме следење на евентуална метаболна ацидоза кога употребуваме раствор со нормална концентрација на натриум како единствен интравенски раствор во периоперативниот и постоперативен период (1Б).

#### **4.4. Дали употребата на допаминергични средства (допамин или негови алтернативи) ја подобрува раната постоперативна функција на графтоот?**

Не препорачуваме употреба на бубрежни дози на допаминергични лекови во раниот постоперативен период, бидејќи тоа не влијае врз функцијата на графтоот или врз преживувањето (1Б).

#### **4.5. Треба ли да користиме профилатични анти-тромботични средства во тек на периоперативниот период?**

Не препорачуваме рутинска употреба на нискомолекуларен хепарин, нефракциониран хепарин или аспирин пред трансплантација заради превенција на тромбоза на графтоот (1Б).

#### **4.6. Кои се ефектите од користење на ЈЈ сонда во текот на операцијата кај приматели на бубрег врз исходот?**

Препорачуваме профилатично поставување на ЈЈ сонда како рутинска хируршка пракса кај бубрежна трансплантација на возрасни (1Б). Предлагаме кога се поставува ЈЈ сонда, да се даде котримоксазол како антибиотска профилакса (2Д). Предлагаме да се извади ЈЈ сондата во периодот од 4 до 6 недели (Неоценета изјава).

#### **4.7. Кое е оптималното постоперативно време кога треба да се извади уринарниот катетер кај примателите на бубрег?**

Предлагаме уринарниот катетер да се извади што е можно порано по трансплантацијата, балансирајќи го ризикот од евентуално уринарно протекување (leakage) наспроти оној за инфекција на уринарниот тракт (2Д).

Препорачуваме следење на честотата на несаканите појави (уринарна инфекција, уринарно протекување) во секој центар, со цел да се направи одлука кога да се извади поставениот уринарен катетер (1Д).

*Конфликт на интереси.* Не е деклариран.

#### **Благодарности**

*И се заблагодаруваме на д-р Јелка Масин Спасовска за преводот на прејораките од англиски на македонски јазик.*

#### **Литература**

1. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28 Suppl 2:ii1-71.

Ревиијален илуд

## МОРОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА СТРОМАТА КАЈ МАЛИГНИТЕ ЕПИТЕЛНИ НЕОПЛАЗМИ СО КРАТОК ОСВРТ НА ПЛАНОЦЕЛУЛАРНИОТ КАРЦИНОМ НА КОЖАТА

### MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE STROMA IN MALIGNANT EPITHELIAL NEOPLASMS WITH SHORT REVIEW OF SKIN SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Лена Какашева-Маженковска<sup>1</sup>, Весна Јаневска<sup>2</sup>, Гордана Петрушевска<sup>2</sup>, Лилјана Спасевска<sup>2</sup> и Нели Башеска<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт за хистологија и ембриологија, <sup>2</sup>Институт за патолошка анатомија, <sup>3</sup>ЈЗУ Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија, Лабораторија за хистопатологија и клиничка цитологија, Универзитет „Св.Кирил и Методиј“, Медицински факултет, Скопје, Република Македонија

#### Апстракт

Стромата на неоплазмите е високо комплексна структура изградена од: специјализирани мезенхимални клетки својствени за секое ткивно опкружување, фибробласти/миофибробласти поврзани со појавата на карцином, вродени и стекнати имуни клетки, васкуларна мрежа со ендотелни клетки и перицити, мастоцити, макрофаги, леукоцити и адипоцити, сите вклучени во екстрацелуларниот матрикс. Секоја неоплазма создава своја уникатна микросреда во која туморот расте и се модифицира. Иако повеќето клетки на домаќинот во стромата имаат способност за супресија на туморот, стромата се менува во текот на малигниот процес и дури промовира раст, инвазија и метастази. Генетските промени кои се случуваат во текот на развитокот на карциномот, водени од малигните клетки доведуваат до промени во стромата на домаќинот, која ќе ја потчини и ќе ја прилагоди на своите потреби. Во раните етапи на туморскиот развиток и инвазијата, се деградира базалната мембрана и се активира стромата која содржи зголемен број на фибробласти, воспалителен инфилтрат и новоформирани капилари кои доаѓаат во директен контакт со туморските клетки. Ваквите промени во стромата водат кон карциномска инвазија.

**Клучни зборови:** строматогенеза, фибробласти/миофибробласти поврзани со појавата на карцином, матрикс металопротеинази, ангиогенеза, планоцелуларен карцином

The stroma of the neoplasm is a highly complex structure built by: specialized mesenchymal cells typical for each tissue surroundings, cancer associated fibroblast/myofibroblast, congenital or acquired immune cells, vascular network with endothelial cells and pericytes, mastocytes, macrophages, leukocytes and adipocytes, all together incorporated in the extracellular matrix. Each neoplasm produces its own unique microenvironment where the tumor grows and modifies. Although most of the cells of the host in the stroma have compulsory tumor suppressor ability, the stroma is changing during the malignant process and it even promotes growth, invasion and metastasis. Genetic changes that occur during the development of the cancer, which are guided by the malignant cells lead to changes in the stroma of the host that will overtake it and adjust it to their own needs. In the early stages of the tumor development and invasion, the basal membrane is degraded and the stroma becomes active and contains increased number of fibroblasts, inflammatory infiltrate and newly composed capillaries which come into direct contact with the tumor cells. These changes lead to cancer invasion.

**Key words:** stromatogenesis, cancer associated fibroblast/myofibroblast, matrix metalloproteinase, angiogenesis, squamous cell carcinoma

#### Вовед

Поставена меѓу надворешната и внатрешната средина кожата е структурно комплексен, мултифункционален и софистициран витален орган, најголем во организмот, специјализиран да извршува битни функции со координирани клеточни молекуларни настани.

Надворешните влијанија, првенствено зголемената изложеност на сонце т.е. штетното ултравиолетово зрачење, живеењето во загадена животна средина, користењето на различни хемиски средства за лична хигиена, алкохол, никотин,

Кореспонденција и репринти до: Лена Какашева-Маженковска, Институт за хистологија и ембриологија, "50 Дивизија 6", 1000 Скопје, Р. Македонија; Тел.: 075 476 697; E-mail: lena59kate@yahoo.com

#### Abstract

инфекција со хуман папилома вирус (ХПВ), арсен, индустријализацијата во големите градови, штетното влијание на индустриските масла и катрани, индустриски хемикалии како винилхлорид, полициклични ароматични хидрокарбонати, изложеност на бензин и испарувањата од бензин и слично, се дел од причинителите за појава на промени на кожата од најразличен тип [1,2]. Во последните декади сме сведоци на зголемен пораст на појава на карциноми на кожата како резултат на ултравиолетовото зрачење. Од вкупната застапеност на кожните карциноми околу 95% отпаѓа на немеланомските карциноми, во кои планоцелуларниот карцином учествува со околу 20%. Иако овој карцином има релативно ниска процентуална застапеност, заради можноста да метастазира и да доведе до смрт, се наоѓа меѓу првите пет причинители за смртност од карцином во светот [3].

### Планоцелуларен карцином

Планоцелуларниот карцином (squamous cell carcinoma, SCC) е малигна неоплазма на епидермалните кератиноцити. Овој тип тумори се разликуваат според клиничкото појавување зависно од типот на лезијата и степенот на развој. На различни локации тие покажуваат разлики во однос на симптомите, потеклото, прогнозата и начинот на третман на болеста [4,5].

Покрај погоре наведените можни причинители за појава на промени на кожата, како главни етиолошки фактори кај планоцелуларниот карцином се сметаат: ултравиолетовото Б-зрачење, радиолошкото зрачење, постоењето на претходни изгореници на кожата, инфламаторни лезии и долготрајни улцерации на кожата, ХПВ инфекции, труења со арсен, катрани и индустриски карциногени. Планоцелуларниот карцином се јавува почесто кај лица со трансплантирани органи како резултат на имunosупресија. Овој вид карцином на кожата најчесто се појавува на непокриените деловите од телото кои се директно изложени на сонце: челото, лицето, ушите, скалпот, вратот, рацете и преодната зона на усните (вермилион) на устата. Почесто се јавува кај постарата популација, додека кај помладата популација најчесто се јавува кај лица со светол тен, руса коса и светла боја на очите. Во високоразвиените земји годишната инциденца е 166 случаи на 100.000 жители. Инциденцата е повисока во земјите поблиски до екваторот каде процентот на заболени е значително е поголем. Кај црнечката популација, овој карцином се јавува многу ретко [5]. Кај нас не постојат прецизни податоци за овој тип на карцином на кожата. Податоците од

Институтот за јавно здравје на Република Македонија опфаќаат две категории на малигни неоплазми на кожата, и тоа: малигни меланоми на кожата и други малигни неоплазми на кожата, во кои се вклучени и планоцелуларниот карцином и базоцелуларниот карцином и малигните неоплазми на потните и на лојните жлезди. Надворешните промени на кожата кај планоцелуларниот карцином, кои се јавуваат во претходно наброените регии и кои се видливи со око, се претставени најчесто во форма на плитки улцери со орожнети крусти, издигнати и ограничени плаки или нодули [6].

Микроскопските промени покажуваат зголемена пролиферација на епидермисот што доведува до нарушување на нормалното површинско препокривање. Степенот на кератоцитната атипичност е различен во различните лезии. Променетите кератиноцити имаат обилна еозинофилна цитоплазма, големи везикуларни јадра со проминентни јадреница, дел се хиперхроматични, покажуваат дискератоза и бројни митози. Сквამозните епителни клетки формираат ограничени гнезда, нишки или ленти кои се шират од епидермисот кон дермисот. Постои зголемено орожнување кое резултира со појава на видливи орожнети структури кои личат на бисери (кератински перли) зависно од диференцираноста на туморот. Степенот на анаплазија во туморските гнезда се користи за одредување на диференцираноста на туморот и категоризацијата на: добро, умерено и лошо диференциран тумор. Овие карциноми може да навлезат во нервните обвивки, околните крвни садови, лимфни садови и фасции. Присуството на лимфоцити во околината на нервите е знак за ширење на карциномот во длабоките партии [6]. Во периферијата на неоплазмата може да е присутно променливо количество на воспалителен инфилтрат. Поретко, во хистолошките варијанти на овој тумор се среќава поинаков тип клетки како што се: светли клетки, клетки во форма прстен-печатник, пигментирани, базални и рабдоидни. Клетките на планоцелуларниот карцином се позитивни на епителниот мембрански антиген и цитокератините [6,7]. Планоцелуларните кожни карциноми покажуваат главно локална агресивност и се јавуваат во неколку модалитети. Кај пациенти кои се инфицирани со хумани папилома вируси имаат агресивен тек. Туморите кои се шират во длабочина, навлегуваат во периневралните обвивки, имаат акантолиза, а притоа се лошо диференцирани и се склони кон метастазирање. Ризикот за метастазирање на карциномот на кожа оштетена од сончева радијација е мал и изнесува 0,5%, додека кај карциномите во регии неизложени на сонце, ризикот е поголем и изнесува 2-3%. Ризикот е пого-



лем ако туморот е лоциран на усните, вулвата, пенисмот, како и кај т.н. Marjolin улкус, радијадиска лузна или термички изгореници. Туморската длабочина на инвазијата е прогностичка варијаблa. Карциномите кои имаат длабочина на инвазија помала од 2 mm ретко метастазираат, оние чија инвазија е меѓу 2 и 5 mm длабочина имаат среден ризик да метастазираат (околу 5%), додека оние чија длабочина на инвазија е поголема од 5 mm имаат голем ризик за метастазирање и тој изнесува околу 20%. Туморите поголеми од 2 cm во дијаметар имаат поголем ризик за рецидивирање и метастазирање во однос на малите лезии [8].

Планоцелуларните карциноми на кожата имаат широк дијапазон на различни форми, од индолентни тумори со слаб метастатски потенцијал до агресивни тумори со висок инвазивен потенцијал. Разграничувањето на различните форми на овој карцином може да се направи исклучиво со микроскопска анализа, со која јасно се одредува точната дијагноза и понатамошното лекување.

### Туморска строма

Структурно, туморите содржат паренхим изграден од туморски клетки специфични за секој вид тумор и строма-структура која потекнува од домаќинот и е составена од сврзно ткиво, крвни садови и воспалителни клетки. Без строма туморските клетки не можат да преживеат и да растат, бидејќи од неа го црпат она што им е неопходно за опстанок, раст и ширење. Стромата не претставува само потпорна рамка на неоплазмата туку новоформирано место кое е модифицирано од страна на паренхимските клетки и каде постои заемна и континуирана интеракција помеѓу компонентите на неоплазмата [10].

Стромата на неоплазмите е високо комплексна структура изградена од: специјализирани мезенхимални клетки својствени за секое ткивно опкружување, фибробласти поврзани со појавата на карцином (cancer associated fibroblasts, CAFs)/миофибробласти, вродени и стекнати имуни клетки, васкуларна мрежа со ендотелни клетки и перицити, мастоцити, макрофаги, леукоцити и адипоцити, сите вклучени во екстрацелуларниот матрикс (ЕЦМ). Екстрацелуларниот матрикс е изграден од структурни протеини (колаген и еластин), специјализирани протеини (фибрилин, фибронектин и еластин) и протеоглигани. Секоја неоплазма создава своја уникатна микросредина во која туморот расте и се модифицира. Иако повеќето клетки на домаќинот во стромата имаат способност за супресија на туморот, стромата се менува во текот на малигниот процес и дури

промовира раст, инвазија и метастази [11]. Генетските промени кои се случуваат во текот на развитокот на туморот, водени од малигните клетки доведуваат до промени во стромата на домаќинот, ја потчинуваат неа и ја прилагодуваат на своите потреби. Во раните етапи на развитокот и инвазијата на туморот, се деградира базалната мембрана и се активира стромата која содржи зголемен број на фибробласти, воспалителен инфилтрат и новоформирани капилари кои доаѓаат во директен контакт со туморските клетки. Ваквите промени во стромата водат кон карциномска инвазија [12].

Строматогенеза е термин кој означува формирање на нова специфична строма на местата каде што има активна клеточна туморска инвазија и метастази како составен дел од инвазивниот процес. Новата строма се создава и е управувана од инвазивните туморски клетки, со апсолутна толеранција и соучество на околните фибробласти на домаќинот. Строматогенезата не е формирање на реактивна фиброза околу бенигна неоплазма која секогаш се јавува како фиброзна капсула, ниту пак создавање на аваскуларно сврзно ткиво кое го пополнува местото на повреда кај лузните или формира фиброзно дно на улкусите во зоната на цикатризација.

Новата строма е туѓинец во структурата на нормалното ткиво, ја потпомага инвазијата на туморските клетки и миграцијата на ендотелни клетки и не е во насока на задржување и одложување на неопластичниот процес.

Може да се каже дека строматогенезата е железничка пруга преку која возот се лизга, а освојувачкиот тумор е брз воз [13].

Во текот на карциногенезата, туморските клетки стапуваат во интеракции со: околното туморско опкружување во што е вклучен ЕЦМ, факторите на раст, цитокините, сите заедно во заемна поврзаност со ЕЦМ, како и со околните ендотелни клетки, фибробластите, макрофагите, мастоцитите, неутрофилите, перицитите и адипоцитите. Четирите обележја на карциномите: миграцијата, инвазијата, метастазирањето и ангиогенезата се зависни од околното микроопкружување. Клучните играчи во овој процес се матрикс металопротеиназите (ММП) бидејќи тие ги раскинуваат различните атхезивни клеточни молекули, ги модулираат споевите меѓу клетките и споевите на клетките со ЕЦМ [14,15].

Што се случува при малигниот процес што доведува до тоа малигните клетки да ги кинат нормалните ткивни бариери и да остварат инвазија?

Се претпоставува дека се вклучени следните механизми: а) механички притисок создаден од енемната продукција на малигните клетки вдоль ткивните рамнини со најмала резистентност; б) сла-

беење на туморските клеточни атхезии-губење на површинските молекули на кадхерини и интегрини; в) зголемен мотилитет на туморските клетки-амебовидни движења преку секреција на мотогени цитокини со појава на зголемен број рецептори на факторите за раст; г) разградување на екстрацелуларниот матрикс преку ослободување на повеќе протеолитични ензими т.е. металопроотеази, колагенази, плазминогени, катепсинази и сл.; стимулација на ангиогенезата преку секреција на васкуларни ендотелни фактори за раст (vascular endothelial growth factor, VEGF) и тимидин фосфорилази (tymidine phosphorylase, TP) зголемувајќи го преживувањето на малигните клетки и нивно продирање во циркулацијата.

ЕЦМ е динамична структура која го оркестрира преживувањето на клетките заедно со сите чинители на тој ЕЦМ. Протеолитичната активност на ММП им е потребна на туморските клетки за да ги раскинат физичките бариери во текот на локалната експанзија на туморот, како и за навлегување (интравазација) во околните крвни садови, излегување од крвотокот и населување на оддалечени локации. Во текот на инвазијата, локално, ММП поттикнуваат создавање на специјализирани структури на површината на клетките т.н. инвадоподии кои се помагачи на инвазијата. Вакви структури се присутни секаде каде што ЕЦМ се разградува. Преку трансмембранските инвадоподиски релативски протеинази, на локалното место се активираат некои ММП, како што се ММП-2 и ММП-9, ги разградуваат различните молекули од ЕЦМ и ја овозможуваат инвазијата.

Постојат неколку механизми преку кои ММП учествуваат во клеточната пролиферација на туморот. Тие практично ја модулираат биорасположливоста на факторите за раст и функциите на површинските клеточни рецептори. Членовите на ММП ослободуваат клеточни мембрански прекурсори за фактор сличен на инсулинскиот фактор на раст (insulin-like growth factor, IGF) и за епидермалниот фактор на раст (epidermal growth factor, EGF) кои помагаат во пролиферацијата. ММП -1,-2,-3,-7,-9,-11 и -19 се врзуваат за IGF врзувачкиот протеин и ја регулираат биорасположливоста на факторот за раст. EGF е медијатор на пролиферацијата и е вклучен во прогресијата на карциномот бидејќи е присутен во 1/3 од туморите [16].

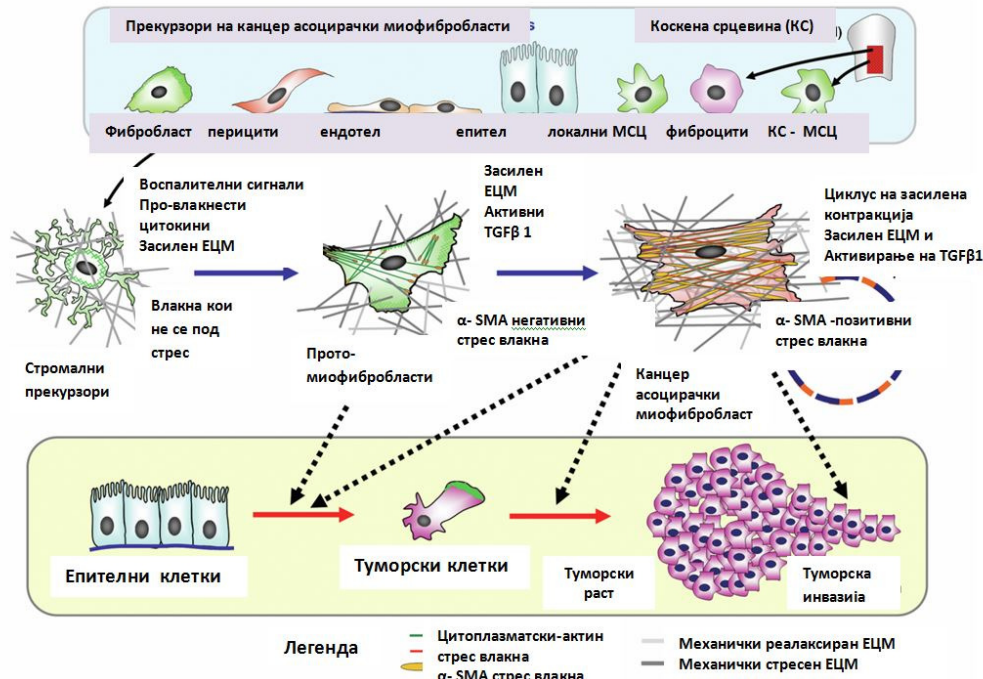
Информациите од повеќе трудови наведуваат дека интеракцијата меѓу гликозаминогликаните, матрикс металопроотеиназите и факторите за раст доведува до активирање на проматрикс металопроотеиназите и нивните пролиферативни ефекти. Значи, гликозаминогликаните ги регрутираат матрикс металопроотеиназите за ослободување на факто-

рите за раст од површината на клетките со што се индуцира пролиферација на карциномските клетки. ММП играат улога и во туморската ангиогенеза, а за клучни играчи се сметаат ММП-2,-9 и ММП-14, помалку ММП-1 и -7. За да растат карциномските клетки и за да почнат да мигрираат во континуитет, потребно е создавање на нови крвни садови. Прва етапа во елиминацијата на физичките пречки во ЕЦМ е неговото разградување и пројавувањето на проангиогенетските фактори. ММП-9 е главниот иницијатор за активирањето на ангиогенетскиот процес бидејќи тој ја зголемува биорасположливоста на битните фактори вклучени во овој процес како што се: васкуларниот ендотелијален фактор за раст кој е потенцијален медијатор на туморската васкулатура, основниот човеков фибробластен фактор за раст (human basic fibroblast growth factor, bFBGF), преку разградување на екстрацелуларните компоненти како колагенот од тип IV и VIII и перлектан, по наведениот редослед. Ангиогенетскиот баланс е цврсто регулиран од ММП-те бидејќи тие можат да го намалат формирањето на крвни садови преку ослободување на тумостатин, ендостатин, ангиостатин и ендорепелин. Тоа се продукти настанати при разградување на колаген од тип 4 и тип 17, како и на плазминоген и перлекан. Во текот на карциногенезата епителните клетки го губат поларитетот и имаат тенденција да попримат мезенхимален фенотип со што се редуцираат меѓуклеточните интеракции и расте капацитетот за миграција. За тоа се заслужни ММП-2,-3,-9,-13,-14. Комуникацијата меѓу клетките е нарушена заради отстранување на Е-кадхерините, со што се раскинуваат клеточните атхезии и индукции од ЕЦМ, и тоа е проследено со зголемена клеточна миграција [17].

Со разградувањето на компоненти на ЕЦМ и другите екстрацелуларни молекули се јавуваат фрагменти со нови биоактивности кои можат да ја инхибираат ангиогенезата. На пример, активен ендостатин се појавува при кинење на колагенот од тип XVIII со делување на ММП-3,-7,-9,-13,-20. Покрај тоа, со кинење на колагенот од тип IVa3 од страна на ММП-9 се добива тумостатин, кој претставува потенцијален супресор на ангиогенезата. Тоа е потврдено со патолошка васкуларизација и зголемен туморски раст кај глувци на кои им недостасува ММП-9. При разградувањето на плазминоген од страна на ММП-2,-9 и -12 може да се произведе значајно количество на ангиостатин, продукт со антиангиогенетска функција. Тоа значи дека ММП можат да генерираат и ангиогенетска инхибиција, а исто така добро и ангиогенетска стимулација. Улогата на ММП-те врз лимфоангиогенезата ја наоѓаме во огра-

ничен број извештаи. Објавено е дека ММП ја зголемуваат биорасположливоста на васкуларниот ендотелен фактор за раст, особено ММП-9 со што помага во лимфоангиогенезата и насочува и промовира ширење на метастази во лимфата. Примери за тоа се експерименти работени во тродимензионални култури во кои се користат фрагменти од ductus thoracicus од глвци вкалани во колагенски гел, при што во лумениот се забележува формирање на лимфни капилари. Зголемено присуство на ММП-1,-2 и ММП-3 е поврзано со лимфна инвазија и метастази во лимфните јазли. Инхибицијата на ММП-2,-9 и -14 ја намалува ангиогенезата, лимфогенезата и редуцира појава на метастази во лимфните јазли [18,19]. Во стромата на инвазивниот фронт кај микроинвазивен планоцелуларен карцином најдена е експресија на ММП-9 [20]. Нивото на ММП-2 може да служи како предиктивен фактор за појава на метастази кај оралниот планоцелуларен карцином, а високото ниво на ММП-2 и ММП-9 корелира со инвазивноста на планоцелуларниот карцином и пократкото општо преживување на пациентите [21, 22]. Во една студија е утврдено дека ММП-1 се наоѓа во некои неопластични гнезда на SCC и во стромалните фибробласти кои ги опкружуваат неопластичните епителни клетки [23]. Утврдено е и дека протеинот ММП-9 е во корелација со ангиогени маркери и полошото општо преживување кај пациенти со планоцелуларен карцином на глава и врат [24]. Зголемената експресија на ММП-9 и -7 детектирана во карциномските клетки е во корелација со подлабока туморска инвазија [25]. ММП-3 се наоѓа во стромалните клетки кои го опкружуваат туморот [26]. ММП-7 и ММП-9 се појавува во клетките на планоцелуларниот карцином кои се во контакт со стромата [27]. Соработката помеѓу епителните и мезенхималните клетки игра важна улога при заздравување на рани и за туморска прогресија. Добро е познато дека повеќето епителни тумори се карактеризираат со натрупување на сврзоткивни клетки и екстрацелуларен материјал на локално ниво. Тој феномен се именува како стромална реакција. Еден од клеточните елементи на стромалната реакција се миофибробластите кои се изменети фибробласти со стекнат капацитет за неоекспресија на алфа-мазномускулен актин (alpha smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA), изоформи типични за васкуларните мазномускулни клетки кои и покрај ова својство се способни да синтетизираат битни количества на колаген и други екстрацелуларни компоненти [28]. Јасна е клучната улогата на овој вид клетки во сврзоткивното ремоделирање кое се случува во периодот на

заздравување на рани и развитокот на фиброза. Миофибробластите се способни да ремоделираат сврзни ткива, но исто така да реагираат со епителните клетки и другите сврзоткивни клетки и на тој начин да ги контролираат феномените како што се туморската инвазија и ангиогенезата. Фибробластите и миофибробластите се способни да продуцираат колаген и екстрацелуларни протеини создавајќи дезмопластична реакција со што сугерираат дека се клучни играчи во развитокот на инвазивниот процес [29]. Дезмоплазијата е процес за кој се смета дека е одговор на клетките од домаќинот на индуктивните стимулуси кои ги вршат туморските клетки. Стромалните клетки продуцираат колаген, ЕЦМ-протеини и иницираат дезмопластична реакција за медијација на инвазивниот процес на туморските клетки. Според тоа, се поставува прашањето дали стромата околу карциномските клетки реално делува како одбранбен механизам, или ја забрзува туморската активност. Стромалното матрично разградување од протеолитичните ензими, како што беше кажано погоре, е клучно за туморската инвазија и е придружено со инфламаторен одговор. Депозицијата на стромален колаген од страна на миофибробластите во текот на инвазијата на ракот е поврзано со дезмоплазијата. Миофибробластите продуцираат паракрин мотилан фактор и цитокини како што се хепатоцитниот фактор за раст (hepatocyte growth factor, HGF) и фибробластниот фактор за раст (fibroblast growth factor, FGF), кои од своја страна, иницираат раст на крвни садови со што се зголемува инвазивноста на ракот и се зголемува метастатскиот потенцијал [30,31], (Слика 1). Со имунохистохемиско бележење на миофибробластите со  $\alpha$ -SMA во една студија во која биле анализирани примероци на орална леукоплакија и сквамозен карцином било утврдено дека нема миофибробласти во нормалната мукоза и кај оралната леукоплакија, а дека тие се присутни во различно количество кај планоцелуларните карциноми. При тоа, присуството на стромални миофибробласти било значително повисоко во поинвазивните планоцелуларни карциноми во споредба со оние со помала инвазивност [32]. При анализа на миофибробластите обележани со алфа мазномускулен актин и CD34 кај нематастатски и метастатски орален планоцелуларен карцином најдено е дека повеќе  $\alpha$ -SMA позитивни миофибробласти се најдени кај метастатската група на карциноми [33]. Утврдено е и дека миофибробластите се значајна компонента на стромата на оралниот планоцелуларен карцином и дека нивното обилно присуство може да биде придружено со појава на локални рецидиви и



Сл. 1. Миофибробласти во туморска строма (адаптирано според Otranto M. и сор. [30])

намалено општо преживување [34]. Исто така, утврдено е и тоа дека миофибробластите се силен предиктор за инвазивноста и пролиферацијата на оралниот планоцелуларен карцином [35]. При анализа на миофибробластите во една студија каде што е одредувана нивната застапеност во стромата кај кератоакантом и планоцелуларен карцином утврдено е дека тие се значително поприсутни во стромата на планоцелуларниот карцином [36].

## Ангиогенеза

Ангиогенезата е процес на формирање нови крвни садови од постојните нормални капилари. Туморите со висока ангиогенетска активност се вбројуваат во категоријата на многу агресивни тумори со неповолна прогноза за пациентите [37]. Се смета дека туморите кои имаат повеќе крвни садови во однос на другите се ангиогенетски. Туморите пројавуваат способност за експресија на ангиогенетски фактори за раст како што се: VEGF, TP и други [38].

Туморските клетки, стромалните клетки и макрофагите поврзани со појавата на тумор секретираат ангиогенетски молекули кои поттикнуваат пролиферација на ендотелни клетки, нивна миграција и матурација со формирање на васкуларни канали. Ваквите активности се остваруваат главно од страна на VEGF, а помалку од TP. Постои зголемена присутност на овие фактори кај тумори со зголемена васкуларна густина. Исто

така, зголеменото присуство на хепатоцитниот фактор на раст, базичниот фибробластен фактор на раст и некои интерлеукини можат да пројават ангиогенетски активности. Weidner и сор. први се обиделе со помош на имунохистохемиско боење на ендотелни клетки да ги поделат малигните тумори на богато ангиогенетски и сиромашно ангиогенетски тумори. Туморите во кои има зголемена васкуларна густина имаат поголем ризик за појава на метастази како и полоша постоперативна прогноза кај различни малигноми кои се појавуваат кај човекот [39].

Податоците од литературата укажуваат дека во неоплазмите, васкуларните канали се нерамномерно распространети. Постојат регии со многу крвни садови т.н. "жешки точки" (hot spots) на периферијата на туморот која се граничи со нормалното ткиво [40].

Ова, прво било регистрирано од Thompson и сор. кои ја опишале васкуларната густина кај аденокарцином на града и откриле дека ангиогенезата практично проминира на инвазивниот фронт на туморот и ја има многу повеќе на границата помеѓу нормалното ткиво и туморот. Ваквиот наод им сугерирал на авторите дека туморите ја добиваат васкуларизацијата преку здружување на крвните садови, а не од васкуларното разраснување. Fox и сор. ја потврдуваат важноста на туморската периферија за ендотелната клеточна пролиферација и сугерираат дека васкуларните канали во внатрешните туморски регии се во релација со континуираното ремоделирање.

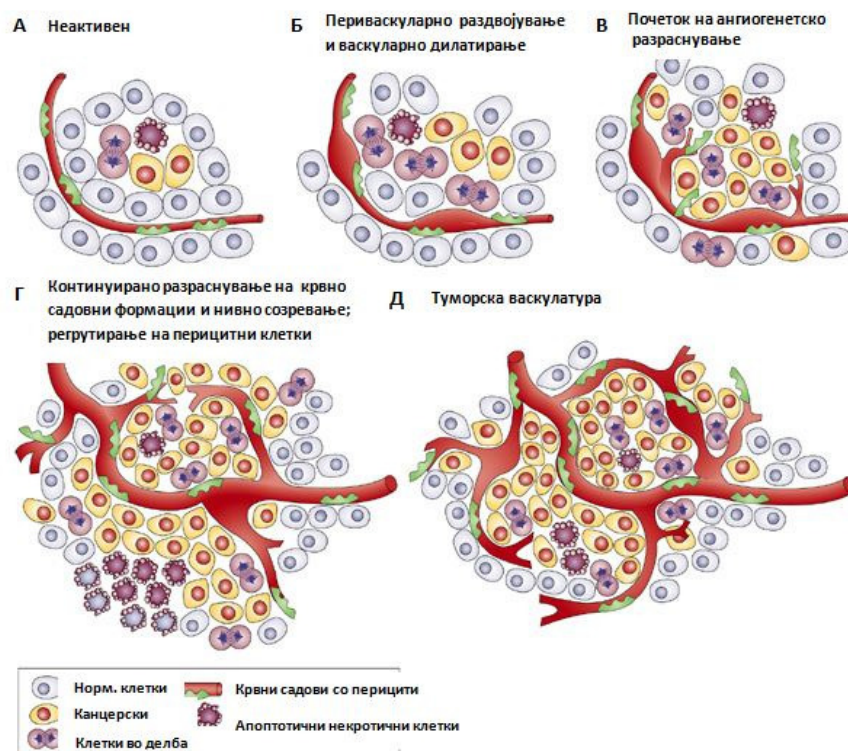
Анализите правени на примероци од 151 пациент со карцином на дојка и 178 пациенти со карцином на бели дробови ги потврдија овие податоци [41]. При тоа одредувана е васкуларната густина на "жешки точки" во туморската периферија, односно регијата која тие ја именуваат како T1 и во две внатрешни зони T2 (во средината помеѓу периферијата и центарот) и T3 (во центарот на туморот). Најголема васкуларна густина се забележува во зоната T1 близу до нормалното ткиво, а таа опаѓа одејќи кон внатрешноста на туморот, варирајќи зависно од различните типови на неоплазми. Ваквата тенденција на васкуларна регресија од периферијата кон центарот се потврдува и со користење на антитела за препознавање на VEGF и на рецептори за тирозин киназа (kinase insert domain receptor, KDR) комплекс присутен на површината на васкуларниот ендотел. Ваквите крвни садови се бројни во VEGF-експресираните тумори. VEGF/KDR позитивната васкуларна густина е висока во периферијата на туморот и на места каде тој допира до нормалното ткиво, а опаѓа видливо кон внатрешните туморски регии на VEGF-позитивните тумори, наспроти фактот дека VEGF се појавува и дистрибуира уедначено низ туморската маса. Ова наведува на мислење дека во текот на туморската ангиогенеза ендотелната активност се јавува и во нормалното ткиво во непосредна близина на инвазивниот туморски фронт [41].

На местата на активна туморска клеточна инвазија феноменот на ангиогенеза се гледа паралелно со феноменот на строматогенеза. Создадената едематозна, растресита строма е поволна за ендотелна клеточна миграција и е олеснето продирањето на туморските клетки. Таквата фиброваскуларна пролиферација (строматогенеза/ангиогенеза) заедно со инвазивните туморски клетки формира добро организирана туморска клеточна област. Формирањето на новите крвни садови и строматогенезата се случуваат истовремено со туморската клеточна инвазија и се тесно поврзани со туморското метастазирање. Условите во микроопкружувањето на туморот не се насекаде еднакви. Хипооксијата, ацидитетот, недостатокот на хранливи продукти, се доминантните специфики во средината на туморот. Прашањето кое се наметнува е како туморот опстојува во централните партии на неоплазмата кога има несоодветни услови. Објаснувањето би било дека малигните клетки и младите крвни садови се толерантни на хипооксијата преку активирање на гликолитичките анаеробни патишта. Внатрешната циркулација толерира ниска концентрација на кислород преку активирање на ангиогенетските фактори (VEGF, VEGF/KDR, TP, bFGF) и ин-

хибиторите на ендотелната апоптоза (VEGF, bcl-2). VEGF е одговорен не само за формирање на нови крвни садови туку и за инхибирање на ендотелната клеточна апоптоза. Со стимулација се поттикнува ендотелната продукција на азотен оксид (nitric oxide, NO) и простаглицин (prostaglandin, PG12) кои иницираат анти-апоптоза. Исто така VEGF преку антиромботичниот ефект спречува тромботичната агрегација со што се подржува функционалната внатрешна туморска васкуларизација. Станува очигледно дека потенцијалот на туморот да поднесува смалена васкуларизација во внатрешноста зависи од способноста за секреција на протеини со анти-апоптотички својства. Тие се продуцираат и се излучуваат од туморските и ендотелните клетки и со тоа ја определуваат туморската карактеристика наречена васкуларна способност за опстанок (vascular survival ability, VSA). На периферијата од туморот, инвазивните малигни клетки и новоформираниите крвни садови во содејство со немалигното ткиво се во привилегирана позиција поради присуството на нормалната васкуларна и лимфна мрежа. Крвните садови кои ја васкуларизираат периферијата се типични крвни капилари, а внатрешноста на туморот поседува крвни садови со поинаква градба и тоа: неправилни, вретеновидни по форма, дилатирани, извиткани со слепи завршеточи. Истите не се организирани во венули, артериоли и капилари туку содржат специфики од сите заедно хаотично распоредени. Крвните садови на васкуларната мрежа формирана во туморите содржи широки процепи кои се причина за појава на крварења во околината. Перцитите се лабаво споени со ендотелните клетки и се ретки, а често во сидот на туморските крвни садови има малигни клетки. Протокот на крвта е ирегуларен, спор и осцилирачки што се должи на нефункционалните капилари. Причината за ваквата поинаква градба е непозната и се претпоставува дека е резултат на некое нарушување во појавата и функционирањето на ангиогенетските фактори. Се поставува прашање то, која е всушност, примарната улога на туморските крвни садови: транспорт на кислород и хранливи материи за малигните клетки или транспорт на малигни клетки од "срцето" на туморот кон периферијата? Можеби дефектните сидови на крвните садови овозможуваат и поттикнуваат подобро навлегување на малигните клетки (Слика 2).

Ангиогенезата кај планоцелуларниот карцином е испитувана на тумори на повеќе локализации, во најголем број случаи со цел да се одреди нејзината улога во прогресијата на туморот или неговата агресивност, а со тоа прогнозата на болеста.





Сл. 2. Класично ангиогенетско активирање (адаптирано според Bergers G. и сор. [39])

Анализата на ангиогенезата кај соларната кератома, кај површно инвазивниот и инвазивниот планоцелуларен карцином на кожата, покажала значајно зголемување на микроваскулатурата во однос на околната нормална кожа, што укажува на тоа дека ангиогенезата се јавува рано во развојот на кутаниот планоцелуларен карцином и притоа е утврдено дека неоваскуларизацијата е паралелна со туморската прогресија [42]. Испитувањата на густината на микроваскулатурата кај планоцелуларен и базоцелуларен карцином на кожата со помош на имунохистохемиско бојење со CD34 и одредување на нивото на VEGF, покажале дека врската меѓу високата микроваскуларна густина и високите вредности на VEGF кај сквамозниот хистолошки тип посочуваат на можна улога на ангиогенезата во определувањето на поагресивни типови на карцином [43]. Поврзаноста помеѓу микроваскуларната густина и позитивните лимфонодални метастази кај орален сквамозен карцином укажува на тоа дека ангиогенезата игра клучна улога кај оралните карциноми [44,45].

## Заклучок

Стромата на неоплазмите не претставува само потпора на механичките структури на туморите, туку е метаболно активна средина во која туморските клетки преживуваат, се множат, обезбедуваат туморски раст, а преку формираните васкуларните патеки се овозможува понатамошно насочување кон циркулацијата, со што се постиг-

нуваат четирите обележја на карциномите: миграција, инвазија, ангиогенеза и метастазирање. Разбирањето на молекуларните случувања во процесот на строматогенеза и ангиогенеза, даваат насоки во клиничките истражувања каде преку антиангиогенезата или блокирањето на ензимите вклучени во сложените клеточно матриксни интеракции, се добиваат релевантни информации кои понатаму можат да се вклучат во протоколите за лекување на неоплазмите. Податоците за стромалните промени кај кутаните малигни неоплазми кои се опишани во литературата главно се однесуваат на малигните меланоми [46]. Во однос на останатите неоплазми, податоците од литературата се релативно скромни. Планоцелуларниот карцином како чест облик на кожен карцином е сè уште поле на истражување со напомена дека голем дел од досега објавените студии се однесуваат на орален планоцелуларен карцином. Кутаниот планоцелуларен карцином со механизмите на негова инвазија и метастазирање, како и интеракциите меѓу епителот и стромата остануваат недоразјаснети со што претставуваат интересно поле за истражување, како заради честотата на овој тип тумори така и заради достапноста на материјалот за истражување. Утврдувањето на горепомените механизми нема само научно значење, туку може да послужи како база за одредување на прогностички и терапевтски модалитет.

Конфликт на интереси. Не е деклариран.

## Литература

- Fabbrocini G, Triassi M, Maurello CM, *et al.* Epidemiology of skin cancer: role of some environmental factors. *Cancers (Basel)* 2010; 2: 1980-1989.
- Lebwohl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2003; 149: 31-33.
- Elder ED, Elenitsas R, Johnson BL, *et al.* Lever's histopathology of skin. 10<sup>th</sup> edition. Philadelphia: *Lippincott Williams&Wilkins* 2009; 817-823.
- Yan W, Wistuba II, Emmert-buck RM, Erickson SH. Squamous cell carcinoma-similarities and differences among anatomical sites. *Am J Cancer Res* 2011; 1(3): 275-300.
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26(6): 976-990.
- Le Boit EPH, Burg G, Weedon D, *et al.* Pathology and genetics of skin tumors. *Lyon: IARC Press* 2006; 20-25.
- AJCC editors. Cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual, 7<sup>th</sup> edition. New York: *Springer* 2010; 359-375.
- Brougham NDLS, Dennett ER, Camerom R, Tan ST. The Incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 2012; 106(7): 811-815.
- Gassen NT, Mignens SAQ, Costantin V, *et al.* Expression of biological markers in oral squamous cell carcinomas. *Stomatos* 2012; 18(35): 40-45.
- Kolonin MG, Evans KW, Mani SA, Gomer RH. Alternative origins of stroma in normal organs. *Stem Cell Res* 2012; 8: 312-323.
- Hinz B, Phan HS, Thannickal JV, *et al.* Recent developments in myofibroblast biology. Paradigms for connective tissue remodeling. *Am J Pathol* 2012; 180(4): 1340-1355.
- Larsen M, Artym VV, Green JA, Yamada KM. The matrix reorganized: extracellular matrix remodeling and integrin signaling. *Curr Opin Cell Biol* 2006; 18: 463-471.
- Gijatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis M. The pathology of tumor stromatogenesis. *Cancer Biol Ther* 2007; 6(5): 639-664.
- Bremnes RM, Donnem T, Al-Said S, *et al.* The role of tumor stroma in cancer progression and prognosis. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 209-217.
- Koukourakis M, Gijatromanolaki A, Bougioukas G, Sivridis E. Comparative study of metabolism related protein expression in cancer cell and tumor associated stroma. *Cancer Biol Ther* 2007; 6(9): 1476-1479.
- Kahari VM, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases in skin. *Exp Dermatol* 1997; 6(5): 199-213.
- Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: Regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 2010; 141: 52-67.
- Gialeli Ch, Theoscharis DA, Karamanos KN. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *FEBS J* 2011; 278: 16-28.
- Poswar FO, Fraga CA, Farias LC, *et al.* Immunohistochemical analysis of TIMP-3 and MMP-9 in actinic keratosis, squamous cell carcinoma of the skin, and basal cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2013; 209(11): 705-709.
- Verdolini R, Amerio P, Goteri G, *et al.* Cutaneous carcinomas and preinvasive neoplastic lesions. Role of MMP-2 and MMP-9 metalloproteinases in neoplastic invasion and their relationship with proliferative activity and p53 expression. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 120-126.
- Ikebe T, Shinohara M, Takeuchi H, *et al.* Gelatinolytic activity of matrix metalloproteinase in tumor tissues correlates with the invasiveness of oral cancer. *Clin Exp Metastasis* 1999; 17: 315-323.
- Yorioka CW, Coletta RD, Alves F, *et al.* Matrix metalloproteinase-2 and -9 activities correlate with the disease-free survival of oral squamous cell carcinoma patients. *Int J Oncol* 2002; 20: 189-194.
- Sutinen M, Kainulainen T, Hurskainen T, *et al.* Expression of matrix metalloproteinases (MMP-1 and -2) and their inhibitors (TIMP-1-2 and -3) in oral lichen planus, dysplasia, squamous cell carcinoma and lymph node metastasis. *Br J Cancer* 1998; 77(12): 2239-2245.
- Riedel F, Gotte K, Schwalb J, *et al.* Expression of 92-kDa type IV collagenase correlates with angiogenic markers and poor survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2000; 17: 1099-1105.
- Kerkela E, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases in tumor progression: focus on basal and squamous cell skin cancer. *Exp Dermatol* 2003; 12: 109-125.
- Airola K, Johansson N, Kariniemi AL, *et al.* Human collagenase-3 is expressed in malignant squamous epithelium of the skin. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 225-231.
- Lengyel E, Gum R, Juarez J, *et al.* Induction of M(r) 92,000 type IV collagenase expression in a squamous cell carcinoma cell line by fibroblasts. *Cancer Res* 1995; 55: 963-967.
- De-Wever O, Demmether P, Mareel M, Bracke M. Stromal myofibroblasts are drivers of invasive cancer growth. *Int J Cancer* 2008; 123: 2229-2238.
- Cirri P, Chiarugi P. Cancer associated fibroblasts: the dark side of the coin. *Am J Cancer Res* 2011; 1(4): 482-497.
- Kawashiri SH, Tanaka A, Nugushi N, *et al.* Significance of stromal desmoplasia and myofibroblast appearance at the invasive front in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head&Neck* 2009; 31: 1346-1353.
- Otranto M, Sarrazy V, Bonte F, *et al.* The role of the myofibroblast in tumor stroma remodeling. *Cell Adh Migr* 2012; 6(3): 203-219.
- Lacina L, Dvorankova B, Smetana K, Gabius HJ. Marker profiling of normal keratinocytes identifies the stroma from squamous cell carcinoma of the oral cavity as a modulatory microenvironment in co-culture. *Int J Radiat Biol* 2007; (11-12): 837-848.
- De-Assis EM, Pimenta LGGS, Costa-e-Silva E, *et al.* Stromal myofibroblasts in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bukal* 2012; 17(5): 733-738.
- Sridhara SU, Choudaha N, Kasetty S, *et al.* Stromal myofibroblasts in nonmetastatic and metastatic oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study. *J Oral Maxillofac Pathol* 2013; 17(2): 190-194.
- Lucio PSC, Cavalcanti AL, Alves PM, *et al.* Myofibroblasts and their relationship with oral squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013; 79(1): 112-118.
- Porto LPA, Ramalho LMP, Paraguassu GM, *et al.* Myofibroblasts immunoprofile in the stroma of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2013; 49(1): 131-132.
- Kacar A, Arikok AT, Kokenek Unal TD, *et al.* Stromal expression of CD34,  $\alpha$ -smooth muscle actin and CD26/DPPIV in squamous cell carcinoma of the skin: a comparative immunohistochemical study. *Pathol Oncol Res* 2012; 18(1): 25-31.
- Velasco P, Lange-Asschenfeldt B. Dermatological aspects of angiogenesis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 841-852.
- Gijatromanolaki A, Koukourakis M, Sivridis E, *et al.* Tumor specific activation of the VEGF/KDR angiogenic pathway in a subset of locally advanced cell head and neck carcinomas. *Clin Exp Metastasis* 2000; 18: 313-319.
- Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 401-410.
- Gijatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis M. Tumour angiogenesis: vascular growth and survival. *APMIS* 2004; 112: 431-440.

- 
42. Florence MEB, Massuda JY, Brocker EB, *et al.* Angiogenesis in the progression of cutaneous squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study of endothelial markers. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(3): 465-468.
  43. Loggini B, Boldrini L, Gisfredi S, *et al.* CD34 microvessel density and VEGF expression in basal and squamous cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2003; 199(11): 705-712.
  44. Ascani G, Balercia P, Messi M, *et al.* Angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005; 25(1): 13-17.
  45. Shivamallappa SM, Venkatraman NT, Shreedhar B, *et al.* Role of angiogenesis in oral squamous cell carcinoma development and metastasis: an immunohistochemical study. *Int J Oral Sci.* 2011; 3(4): 216-224.
  46. Baldi A, Pasquali P, Spugnini EP, editors. Skin cancer. New York: *Springer Science+Business Media* 2014; 17-57.



Оригинален труд

АПОПРОТЕИН(а) ИЗОФОРМИТЕ КАКО ФАКТОР НА РИЗИК ЗА АТЕРОГЕНЕЗА КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ХБИ НА ХЕМОДИЈАЛИЗА

APOPROTEIN(a) ISOFORMS RISK FACTORS FOR ATHEROGENESIS IN ESRD PATIENTS ON HAEMODIALYSIS

Даница Лабудовиќ, Катерина Тошеска-Трајковска и Соња Алабаковска

Институт за медицинска и експериментална биохемија, Универзитет "Св. Кирил и Методиј", Медицински факултет, Скопје, Република Македонија

Апстракт

хемодијализа

**Вовед.** Пациентите со хронична бубрежна инсуфициенција (ХБИ) на хемодијализа (ХД), имаат зголемен ризик за атеросклеротичното кардиоваскуларно заболување (АКВЗ). Зголемениот ризик, вообичаено се објаснува со традиционалните фактори на ризик кои се поврзани со ХБИ, но се промовира интересот кон поновите фактори на ризик за АКВЗ, како што е нивото на липопротеин(а) и неговиот специфичен апопротеин(а). Цел на трудот е да се одговори на прашањето дали апо(а) фенотипот е фактор на ризик за кардиоваскуларните атеросклеротични заболувања кај пациентите на ХБИ кои се на ХД.

**Методи.** Апо(а) фенотипизацијата е извршена со техниката Western blott, на примероци крв земени од 96 пациенти на ХД и 100 здрави лица.

**Резултати.** Дистрибуцијата на фреквенцијата на основните апо(а) изоформи пресметана со  $\chi^2$ -тест покажа дека не постои статистичка значајна разлика во дистрибуцијата помеѓу пациентите на хемодијализа и здравите носители ( $\chi^2$ -0,36,  $p < 0,548$  за носители на единечни апо(а) изоформи,  $\chi^2$ -0,10,  $p < 0,7545$ -за носителите на двојните апо(а) изоформи). Пресметаните релативни ризици покажаа дека апо(а) фенотипот не е фактор на ризик за АКВЗ кај пациентите на хемодијализа.

**Заклучок.** Врз основа на добиените резултати може да кажеме дека апо(а) фенотипот не претставува фактор на ризик за атеросклеротичното кардиоваскуларно заболување кај пациентите на хемодијализа.

**Клучни зборови:** Апопротеин(а) фенотип, ХБИ,

Abstract

**Introduction.** End-stage renal disease (ESRD) patients undergoing hemodialysis are at an increased risk of arteriosclerotic vascular disease (ASVD). The increased risk is commonly attributed to the traditional risk factors related to ESRD. However, interest for more recent risk factors for ASVD, such as the level of lipoprotein(a) and its specific apoprotein(a) is promoted. The aim of this paper is to determine whether apo(a) phenotype is a risk factor for arteriosclerotic vascular disease in ESRD patients who are on hemodialysis.

**Methods.** Apo(a) phenotypisation was performed by using Western blott technique of blood samples from 96 end-stage renal disease patients who were undergoing hemodialysis, and 100 healthy individuals.

**Results.** Frequency distribution of the basic apo(a) isoforms calculated by  $\chi^2$ -test has shown that there was no significant statistical difference in distribution among patients on hemodialysis, and healthy carriers ( $\chi^2$ -0,36,  $p < 0,548$  for carriers of single apo(a) isoforms,  $\chi^2$ -0,10,  $p < 0,7545$ -for carriers of double apo(a) isoforms). The calculated relative risks have demonstrated that certain apo(a) phenotype was not a risk factor for ASVD in patients on hemodialysis.

**Conclusions.** On the basis of the results obtained, it can be concluded that the apo(a) phenotype is not a risk factor for arteriosclerotic vascular disease in patients undergoing hemodialysis.

**Key words:** apo(a) phenotype, ESRD haemodialysis

Вовед

Пациентите со хронична бубрежна инсуфициенција (ХБИ) на хемодијализа, имаат зголемен ризик за атеросклеротичното кардиоваскуларно заболување (АКВЗ). Зголемениот ризик, вообичаено се

Кореспонденција и рејринг до: Даница Лабудовиќ, Институт за медицинска и експериментална биохемија, Медицински факултет, "50 Дивизија" 6, 1000 Скопје, Р. Македонија; Тел.: + 389 3 32 17 303; Факс: + 389 2 32 30 431; Моб.: 070 20 60 70; E-mail: dlabudovic@yahoo.com

објаснува со традиционалните фактори на ризик кои се поврзани со ХБИ [1], но се промовира интересот кон поновите фактори на ризик за АКВЗ, како што е нивото на липопротеин(а) и неговиот специфичен апопротеин(а) [2].

Липопротеин(а) [Лп(а)] е изграден од ЛДЛ честичка за која ковалентно со S-S мостови е врзан апопротеинот(а). Апопротеин(а) [апо(а)], е гликопротеин со т.н. Kringle-структура (герм. Kringle=перек). Постои различен број на Kringle IV-тип 2 единици-помеѓу индивидуите, кои се кодирани од високо полиморфниот АПО(а) ген [3]. Бројот на повторувањата влијае врз големината на апо(а) молекулата, а големината на оваа молекула инверзно корелира со концентрацијата на Лп(а) во крвта на индивидуите [4]. Полиморфизмот во големината на апо(а) молекулата се одредува со техниката SDS-PAGE и последователно со Western blot. На полиакриламиден гел, врз основа на подвижноста во однос на Аро В100 изделени се 6 апо(а) изоформи кај луѓето [5]. Цел на трудот е да се одговори на прашањето дали апо(а) фенотипот е фактор на ризик за кардиоваскуларните атеросклеротични заболувања кај пациентите на ХБИ кои се на хемодијализа.

### Материјал и методи

Во студијата беа вклучени 96 пациенти со ХБИ на дијализа во Одделот за дијализа при Универзитетската клиника за нефрологија, Скопје и 100 здрави пациенти, кои претставуваа контролна група. Вклучувачки критериум во студијата беше само третманот со дијализа, без разлика на претходните бубрежни заболувања кои довеле до тоа пациентите да завршат на хемодијализа. Двете групи, и пациентите и здравите лица, најпрво потпишаа согласност за учество во студијата. Примероците крв за K<sub>3</sub>EDTA плазмата и серумот од здравите лица беа земени по гладување преку ноќ (12 часа). Примероците крв од пациентите беа земени од атеровенската фистула непосредно пред почетокот на третманот со дијализа. Пациентите беа на регуларен режим на дијализа (трипати неделно по 3-5 часа).

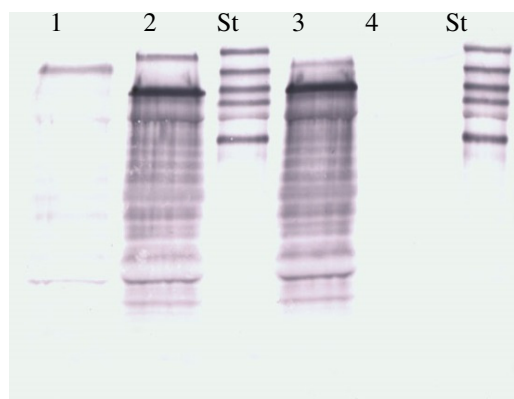
По центрифугирање на крвта со мала брзина, примероците плазма беа поделени во мали порции во 1,5 ml пластични епендорфи со капачиња и замрзнати на -80°C до анализа. Свежиот серум се употреби за одредување на липидниот статус на испитуваните лица.

**Фенотипизирањето на апопротеин(а) изоформите** го изведовме со примена на техниката Western blot: прво, сепарирање со 3-15% градиентна денатурирачка SDS-PAGE на Mini-Protein II Bio-Rad Vertical System (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) и

второ, трансфер на протеините на нитроцелулозна (НЦ) мембрана со електроблотинг со Hoefer TE 22 Mini Tank Transfer Unit кој беше поврзан на циркулирачка бања сетирана до +10°C.

Примероците на плазма ги третиравме со SDS, глицерол, бромфенол сино и со β-меркаптоетанол, па ги аплициравме во бунарчињата на мини 3-15% градиентните гелови. Паралелно, аплициравме и комерцијален стандард (Immuno-AG, Vienna, Austria) во две бунарчиња на еден мини гел. Апо(а) стандардот содржеше 6 апо(а) изоформи: B, F, S1, S3, S4, >S4. Електрофорезата течеше во ТРИС-глицин пуфер, се додека синиот фронт не го напушти гелот. Со електроблотинг во ТРИС-глицин-метанол пуфер, протеините се пренесуваа на НЦ мембрана (S&S NC; BA 83; 0,2 mm) со горенаведената апаратура.

Третиот ден, апо(а) изоформите се визуализираа имунохемиски со употреба на Лп(а) кит за фенотипизирање (Immuno-AG, Vienna, Austria). Деталите од целокупната процедура се веќе публикувани [6]. Врз основа на нивната релативна електрофоретска подвижност на SDS-PAGE, споредена со АроВ100, апо(а) изоформите беа поделени, применувајќи ја номенклатурата на Utermann, на F, B, S1, S3, S4 и >S4 изоформи со една лента (единечни, single-banded) и на соодветни апо(а) изоформи со две ленти (double-banded). Доколку не се визуализираше петно на местото на апликација, тој фенотип се дефинираше како "null" фенотип [7] (Слика 1).



**Сл. 1.** НЦ мембрана со примероци од индивидуи носители на единечна апо(а) изоформа (1), двојна апо(а) изоформа (2 и 3), null фенотип (4); St- апо(а) стандард (Immuno-AG)

Молекуларната маса (ММ) на секоја апо(а) изоформа во примероците ја пресметавме со споредба со ММ на апо(а) изоформа присутна во стандардот со примена на ласерски скенер и со Image Master Software (Pharmacia Biotechnology, Uppsala Sweden).

Според Utermann *и сор.* >S4, S4 и S3 се високомолекуларни апо(а) изоформи, кои придонесу-

ваат за ниска концентрација на Лп(а) во крвта, а F, B, S1 се нискомолекуларни апо(а) изоформи кои се одговорни за високи Лп(а) вредности во крвта на носителите [6].

**Одредување на концентрацијата на липопротеин(а), аполипротеините и липидните параметри-** Концентрацијата на Лп(а), АпоА-1 и АпоБ, беше одредена во примерок на плазма со имунонефелометриски комплет на алатки (DADE-Behring, Germany на Behring Nephelometer Analyzer).

Триацилглицеролите и вкупниот холестерол беа одредени во свеж серум со ензимски комплет на алатки за тестирање CHOD-PAP (Randox Laboratories-UK). HDL-холестеролот се одреди со ензимски комплет на алатки за тестирање во супернатантот добиен по исталожување на останатите липопротеини со смеса од фосфоволфрамат и  $MgCl_2$  (Randox Laboratories-UK). LDL-холестеролот го пресметавме математички со примена на Friedewald-овата формула. Гликозата беше одредена на Beckman Glucose Analyzer.

#### Статистичка анализа

Добиените резултати се претставени како средна аритметичка вредност  $\pm$  стандардна девијација (SD); концентрацијата на липопротеин(а), [Лп(а)] е претставена плус и како медијана. Студент-овиот т-тест беше искористен за споредување на возраста, концентрацијата на Лп(а), апопро-

теините и параметрите на липидниот статус помеѓу пациентите со ХБИ на хемодијализа и здравите лица (контролната група). За споредба на одделните апо(а) изоформи помеѓу пациентите со ХБИ на хемодијализа и здравите лица беше употребен  $\chi^2$ -тест. Статистичките анализи беа изработени со статистичкиот пакет STATWIN (Statsoft Inc, Tulsa Oklahoma USA). Вредноста  $p < 0,05$  се сметаше за статистички значајна.

#### Резултати

Клиничките карактеристики и податоците од лабораториските испитувања, за пациентите на ХД и контролната група збирно се претставени во табела 1. Зголемен крвен притисок беше измерен кај 27,08% од пациентите, но кај ниедно од испитуваните лица вклучени во контролната група. Позитивна фамилијарна анамнеза на бубрежни заболувања беше утврдена кај 20,83% во групата на пациенти. Времетраењето на хемодијализата беше во опсег од 1-36 години ( $9,33 \pm 7,32$  години). Бидејќи не беше утврдена статистичка значајна разлика во концентрацијата на Лп(а) помеѓу двата пола и кај двете групи на испитаници ( $p < 0,12$ ; -пациенти;  $p < 0,16$ -контролна група), сите резултати ќе бидат претставени збирно за двата пола и во групата на пациенти и во контролната група.

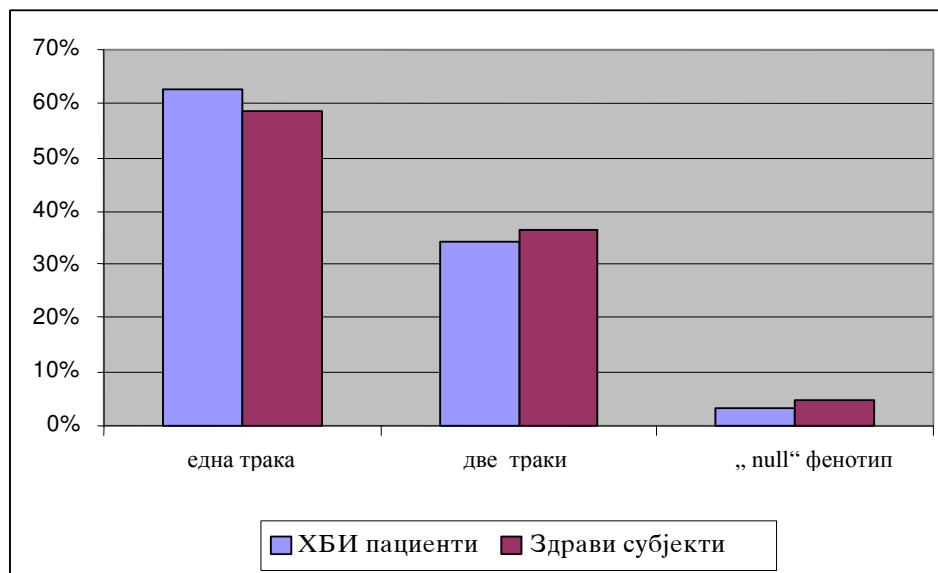
**Табела 1.** Клинички карактеристики и концентрација на параметрите на липидниот статус кај пациенти со ХБИ на хемодијализа и контролна група (здрави лица)

Варијабли	ХБИ пациенти на хемодијализа n=96	Контролна група n=100	p-вредност ХБИ пац. / контролна група
Возраст (години)	51,59 $\pm$ 13,26	50,69 $\pm$ 12,89	n.s.
Пушачи (%)	14,00	16,00	n.s.
НТА (%)	27,08		
Времетраење на хемодијализа (години)	9,33 $\pm$ 7,32	-	-
Позитивна фамилијарна историја на бубрежни заболувања (%)	20,83	-	-
Лп(а) mg/dl (медијана)	17,33 $\pm$ 17,44 (9,62)	14,14 $\pm$ 9,58 (9,62)	n.s.
Лп(а) $\geq$ 30 mg/dl (%)	12,63	7,69	-
Лп(а) $\geq$ 30 mg/dl (медијана)	57,79 $\pm$ 21,28 (53,75)	55,49 $\pm$ 18,35 (51,6)	n.s.
АпоА1 (g/L)	0,98 $\pm$ 0,20	1,19 $\pm$ 0,19	0,001
АпоБ (g/L)	0,871 $\pm$ 0,29	0,81 $\pm$ 0,25	n.s.
Триацилглицероли (mmol/L)	1,93 $\pm$ 0,95	1,32 $\pm$ 0,71	0,01
Вкупен хол. (mmol/L)	3,91 $\pm$ 1,04	4,45 $\pm$ 0,89	0,001
HDL- хол. (mmol/L)	0,822 $\pm$ 0,29	1,22 $\pm$ 0,30	0,001
LDL-хол. (mmol/L)	2,22 $\pm$ 0,94	2,88 $\pm$ 0,99	0,001
Гликоза (mmol/L)	5,60 $\pm$ 2,37	5,32 $\pm$ 0,77	n.s.

НТА-хипертензија; ХБИ-хронична бубрежна инсуфициенција; АпоА1-апопротеин А1; АпоБ-апопротеин В; Вкупен хол.-вкупен холестерол; HDL-хол.-HDL-холестерол; LDL-хол.-LDL холестерол. ; n.s.-статистички незначајна разлика

Средната вредност за концентрацијата на Лп(а) беше умерено зголемена во однос на контролната група, но статистички незначајно. На табелата се забележува зголемено ниво на триацилглицеролите и хипохолестеролемија кај пациентите со ХБИ во споредба со контролната група [7].

Збирно, дистрибуцијата на носителите на основните апо(а) изоформи кај пациентите и контролната група, сепарирани со 3-15% градиентна SDS-PAGE изоформи, изразена во проценти е претставена на слика 2.



Сл. 2. Дистрибуција на фреквенцијата на основните апо(а) изоформи (единечни и двојни и null фенотип) кај пациентите на хемодијализа и контролната група

Анализата покажа дека дистрибуцијата на носителите на основните апо(а) изоформи меѓу пациентите на ХД и контролната група е многу слична. Најзастапени се носителите на единечни апо(а) изоформи по приближно 60%, па носителите на двојни апо(а) изоформи, со по приближно 35%. Процентот на носители на "null" фенотип кај пациентите со ESRD на хемодијализа (3,13%) е понизок во однос на контролната група (4,95%), но разликата статистички е незначајна.  $\chi^2$  тестот покажа дека нема статистичка значајна разлика во фреквенцијата на дистрибуцијата на основните апо(а) изоформи меѓу пациентите на хемодијализа и контролната група ( $\chi^2$  -0,36,  $p < 0,548$  за носители на единечни апо(а) изоформи,  $\chi^2$  -0,10,  $p < 0,7545$  за носители на двојните апо(а) изоформи).

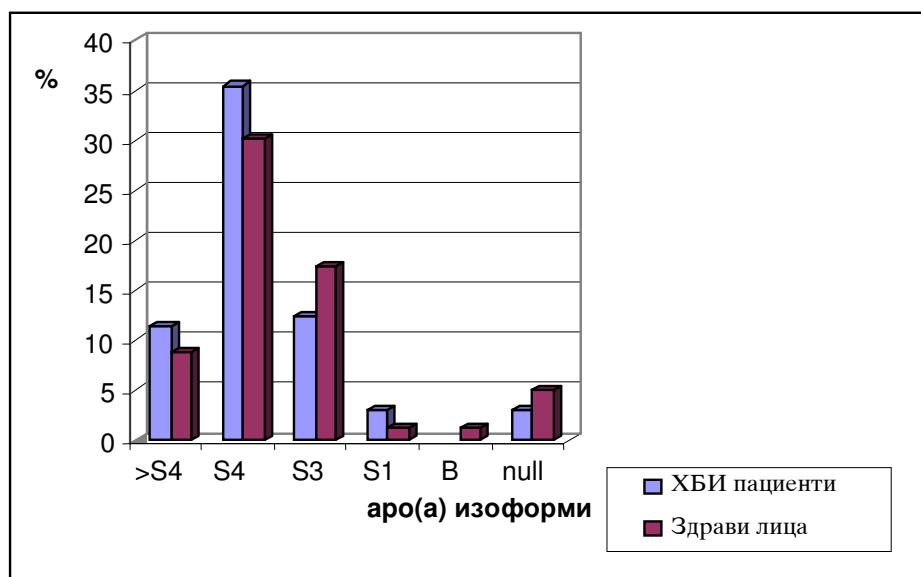
На слика 3 (а и б) се претставени одделно сепарираниите единечни (А) и двојни апо (а) изоформи и носителите на null-фенотип кај пациентите на хемодијализа и кај контролната група.

Од сликата се забележува дека високомолекуларните единечни >S4, S4, апо(а) изоформи беа процентно позастапени кај пациентите на хемодијализа, во однос на контролната група, а S3 апо(а) изоформи беа помалку застапени во однос на контролната група. Но, при скенирање на НЦ

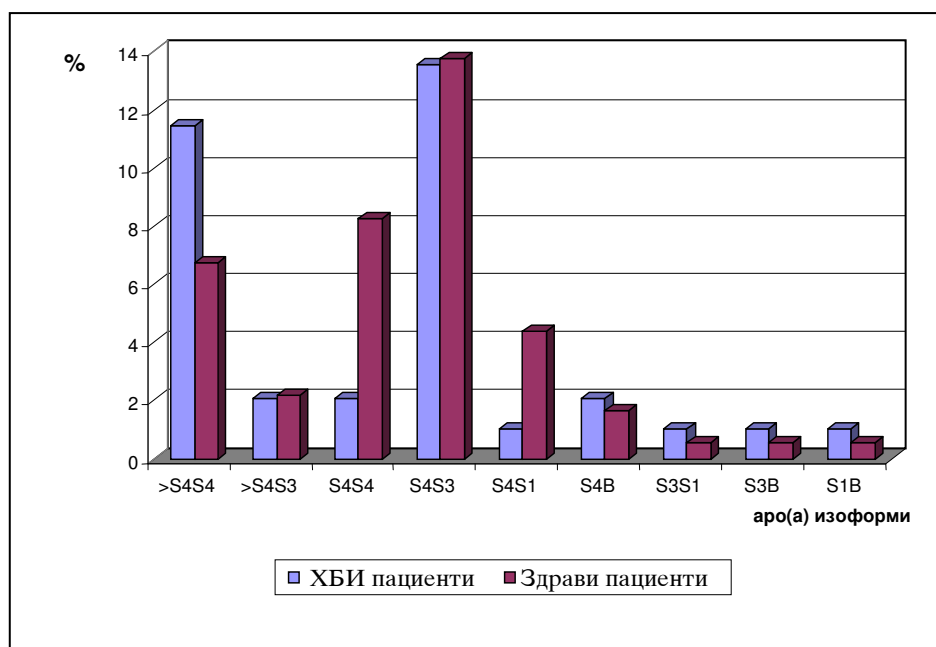
мембраните со LKB Image Scanner со кој ги мереаме молекуларните маси на апо(а) изоформите, утврдивме дека средната аритметичка вредност на молекуларната маса на S3 апо (а) изоформите ( $611,24 \pm 46,29$ ) кај пациентите на ХД е статистички значајно повисока во однос на здравите носители на истата S3 апо (а) изоформа ( $586,18 \pm 20,85$ ) ( $p > 0,0065$ ). Утврдивме поголем процент на носители на двојната високомолекуларна >S4S4 апо(а) изоформа (11,46%) кај пациентите на хемодијализа во однос на носителите на истиот фенотип меѓу контролната група (6,72%). Носители на нискомолекуларен S1 фенотип најдовме и кај пациентите и кај здравата популација, а нискомолекуларен В фенотип само кај здравите лица. Анализата со  $\chi^2$  тест не покажа статистичка значајна разлика во фреквенцијата на апо(а) изоформите меѓу двете испитувани групи.

Улогата на апопротеин(а) изоформите во развојот на атерогенезата на пациентите на хемодијализа е претставена во табела 2 преку пресметка на релативните ризици. Вредностите за одделните апо(а) изоформи се резултат на збирот од единечната апо(а) изоформа и доминантната од двојните апо(а) изоформи.

Од пресметаните релативни ризици се гледа дека ни една од апо(а) изоформите, не преставуваат



Сл. 3. а.



Сл. 3. б

**Слика 3.** Сепарирани единечни (а) и двојни апо(а) изоформи (б) и носители на null фенотип кај пациентите на хемодијализа и контролната група (изразено во %)

**Табела 2.** Релативни ризици на одделните апо(а) изоформи во атерогенезата на пациентите на хемодијализа во споредба со контролната група

Апо(а) изоформи	>S4	S4	S3	S1	B
ХД(п)	20	47	19	4	3
Контрола (п)	23	48	23	3	3
OR	1,82	0,69	0,94	2,59	1,92
95% CI	0,90-3,69	0,41-1,16	0,48-1,80	0,48-14,95	0,30-12,21
RR	1,65	0,84	0,95	2,53	1,90
95% CI	0,96-2,85	0,66-1,71	0,58-1,55	0,58-11,06	0,39-9,21
p	0,072	0,139	0,831	0,200	0,342

OR-odds ratio; RR-релативен ризик; 95% CI-конфидентен интервал; р-статистичка значајност за пресметаните релативни ризици за апо(а) изоформите меѓу пациентите и контролната група

фактор на ризик во развојот и прогресијата на атерогенезата кај пациентите на хемодијализа во споредба со контролните соодветни групи.

### Дискусија

Бубрезите играат активна улога во катаболизмот на Лп(а), и затоа се смета дека покачената концентрација на Лп(а), кај пациентите на хемодијализа е резултат повеќе на намалениот клиренс на Лп(а), отколку на зголемената синтеза на Лп(а), без разлика на апо(а) фенотипот [8]. Пациентите на хемодијализа имаат зголемен ризик кон атеросклеротичните заболувања [1,9].

Дистрибуцијата на фреквенцијата на апо(а) изоформите одредена кај пациентите со ХБИ на ХД беше многу слична со дистрибуцијата утврдена за здравите лица, што се потврди со пресметаниот  $\chi^2$ -тест, и што е во согласност со наодот на Parsons и сор. [10].

Во нашата студија не утврдивме дека апо(а) изоформите претставуваат фактор на ризик за атеросклеротично кардиоваскуларно заболување, особено не најдовме врска помеѓу нискомолекуларните апо(а) изоформи и КАБ, што можеби се должи на малиот број пациенти на ХД, носители на нискомолекуларни апо(а) изоформи. Податоците од литературата се противречни. Според CHOICE студијата, со вклучен 871 испитаник на ХД, не постои поврзаност помеѓу апо(а) изоформите и КАБ, особено меѓу малите апо(а) изоформи и атеросклеротичните промени кај овие пациенти. Но, во рамките на истата студија, со примена на Cox hazard популациската анализа е утврдено дека пациентите од обете раси (биле вклучени лица од бела и црна раса), носители на нискомолекуларните апо(а) изоформи имале значајно пократок живот [2,11].

Kronenberg и сор. во студија со 404 пациенти на хемодијализа избрани по случаен избор, утврдиле дека АКВЗ е поврзано со нискомолекуларниот апо(а) фенотип ( $RR=2.3$ ,  $p=0.0008$ ), но не и со високите Лп(а) вредности во крвта на пациентите. Според нив, големината на апо(а) молекулата и концентрацијата на Лп(а) имаат синергистичка улога во прогресијата на атеросклерозата во нејзината поодмината фаза. Освен тоа, тие сметаат дека апо(а) фенотипот, кој точно го рефлектира Лп(а) нивото, може да биде маркер за оние пациенти кои имаат поштетен васкуларен ендотелиум пред почетокот на ХБИ; овие пациенти може да развијат "галопирачка" атеросклероза по отпочнување на ХБИ и затоа треба соодветно поагресивно да се третираат со статини и други лекови кои барем малку го намалуваат

Лп(а) нивото за да се спречат несаканите васкуларни промени [12].

### Заклучок

Врз основа на добиените резултати може да кажеме дека апо(а) фенотипот не претставува фактор на ризик за атеросклеротичното кардиоваскуларно заболување кај пациентите на хемодијализа. Најверојатно, конвенционалните фактори на ризик (липидните параметри, покачениот крвен притисок, пушењето) се сè уште најодговорните фактори на ризик за АКВЗ кај пациентите на хемодијализа.

Конфликт на интереси. Не е деклариран.

### Литература

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association council on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050-1065.
2. Longenecker JC, Klag MJ, Marcovina SM, *et al.* High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) size prospectively predict cardiovascular events in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1794-1802.
3. Chretien JP, Coresh J, Berthier-Shaad Y, *et al.* Three single-nucleotide polymorphism in LPA account for most of the increase in lipoprotein(a) level elevation in African Americans compare to European Americans. *J Med Genet* 2006; 43: 917-923.
4. Kostner KM, & Kostner GM. Lipoprotein(a): still an enigma? *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 391-396.
5. Utermann G. Genetic architecture and evolution of the lipoprotein(a) trait. *Curr Opin Lipid* 1999; 10: 133-141.
6. Tosheska K, Labudovic D, Alabakovska S, *et al.* Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in healthy Macedonian children. *Bratisl Lek Listy* 2007; 108(4-5): 179-183.
7. Labudovic D, Tosheska Trajkovska K, Alabakovska S, *et al.* Lipoprotein(a) and lipid status in ESRD patients on hemodialysis. *MMP* 2007; (1-3): 16-20.
8. Albers JJ, Koschinski ML, Marcovina SM. Evidence mounts for a role of the kidney in lipoprotein(a) catabolism. *Kidney Int* 2007; 71(10): 961-962.
9. Shojaei MH, Djelali M, Siassi F, *et al.* Serum levels of lipoprotein(a) and homocysteine in patients on hemodialysis who take hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, vitamin B6 and folic acid. *IJKD* 2009; 3: 141-144.
10. Parsons DS, Reaveley DA, Pavitt DV, *et al.* Lipoprotein (a) levels in those with high molecular weight apo(a) isoforms may remain low in significant proportion of patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1848-1853.
11. Longenecker JC, Klag MJ, Marcovina SM, *et al.* Small apolipoprotein(a) size predicts mortality in end-stage renal disease. The CHOICE Study. *Circulation* 2002; 106: 2812-2818.
12. Kronenberg F, Neyer U, Lhotta K, *et al.* The low molecular weight apo(a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: A prospective follow up. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1027-1036.

Оригинален ишруд

КВАЛИТЕТОТ НА ЖИВОТОТ КАЈ ДЕЦА СО АСТМА КАКО ПОКАЗАТЕЛ НА КЛИНИЧКА СТАБИЛНОСТ

QUALITY OF LIFE IN CHILDREN WITH ASTHMA AS A MARKER OF CLINICAL STABILITY

Валентина Цвејоска-Чолаковска<sup>1</sup>, Емилија Влашки<sup>1</sup> и Весна Велиќ-Стефановска<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести, <sup>2</sup>Институт за епидемиологија и биостатистика, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Медицински факултет, Скопје, Република Македонија

Апстракт

**Вовед.** Последниве децении посебно внимание се посветува на проценка на квалитетот на животот (QL) кај пациентите со астма. Цел на студијата беше да се процени значењето на прашалникот за квалитетот на животот кај децата со астма (PAQLQ) во проценка на QL, како маркер на клиничката стабилност на болеста.

**Методи.** Испитувањето вклучи 64 деца со астма на возраст од 7-17 години кои амбулантски/хоспитално се лекуваа на Универзитетската клиника за детски болести во Скопје во тек на две години. Децата беа следени во 3 наврати, во тек на 3 месеци. За проценка на QL беше користена македонската верзија на PAQLQ од Elizabeth Juniper кој се состои од 23 прашања од 3 домени: симптоми, активности и емоции. Добиените резултати се обработени во Statistica for Windows 7.0 и SPSS 14.

**Резултати.** На крајот на следењето утврдено е зголемување на просечната вредност на скоровите на PAQLQ. Не беше утврдена статистички значајна разлика во промените на QL и возраста на децата во сите три испитувани домени како и во вкупниот скор. Подобри резултати се добиени кај децата со подобар скор за клиничка стабилност (CSS). Значително подобрување на сите скорови на PAQLQ имаше во случај на почеток на терапија со инхалирачки кортикостероиди во текот на студијата. Според CSS, по 3 месеци сите пациенти се класифицирани како „стабилни“ (со добар QL) наспроти почетокот на студијата кога стабилноста беше присутна кај 78% од пациентите.

**Заклучок.** Македонската верзија на PAQLQ може да се користи за проценка на ефектот од антивоспалителната терапија и постигнување на целосна контрола на астмата кај деца на возраст од 7-17 години.

**Клучни зборови:** астма, деца, квалитет на живот

Abstract

**Introduction.** In order to improve asthma control, in the last decades an emphasis has been put on the assessment of quality of life (QL). The aim of the study was to assess the role of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) in order to assess the QL as a marker of clinical stability in asthmatic children.

**Methods.** A total of 64 asthmatic children aged 7-17 years, treated in an outpatient/hospital facility within the University Children's Hospital in Skopje during 2 years, were investigated. The children were assessed 3 times during a period of 3 months. To assess the asthma control a Clinical Stability Score (CSS) was used, and for the assessment of the QL the Macedonian version of the PAQLQ from Elizabeth Juniper was used, consisting of 23 questions organized into three domains: symptoms, activities, and emotions. The data were statistically analyzed using Statistica for Windows, version 7.0 and SPSS 14.

**Results.** An increase in the average values of the PAQLQ scores was established, which means better control of asthma by the end of the 3-month follow-up. There was no statistically significant difference in the QL changes and the age of asthmatic children regarding all three domains and the overall score. Better PAQLQ scores were detected in children with better CSS. A significant improvement of all the PAQLQ scores in the case of beginning the inhaled corticosteroid therapy during the study was found. According to CSS, all of the children were classified as stable (good QL) at the end of the study compared to 78% stability at the beginning of the study.

**Conclusions.** The Macedonian version of the PAQLQ can be used for assessment of the effects of anti-inflammatory therapy and for attainment of complete asthma control in children between 7 and 17 years of age.

**Key words:** Asthma, children, quality of life

Кореспонденција и рејринг до: Валентина Цвејоска-Чолаковска, Одделение за пулмологија и алергологија, ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести, "Водњанска" 17, 1000 Скопје, Р. Македонија; Тел.: 02 31 47 713; E-mail: vcolakovska@yahoo.com

## Вовед

Астмата, како една од најчестите хронични болести во детството, може да има несакан ефект врз физичката, психичката и социјалната благосостојба на болните. Целите на управувањето и контролирањето на астмата покрај елиминацијата на симптомите и егзацербациите, нормализирањето на белодробната функција, минималните несакани ефекти од терапијата, подразбираат и подобрување на квалитетот на животот (QL)[1]. Светската здравствена организација (WAO) во 1993 година го дефинира QL како индивидуална перцепција на својата позиција во животот, во контекст на културните и вредносните системи во кои живее индивидот и во однос на нејзините цели, очекувања и стандарди [2]. Квалитетот на животот поврзан со здравјето (HRQL), како компонента на севкупниот квалитет на животот, најчесто се опишува како субјективна проценка на здравјето од страна на пациентот, вообичаено изразена како дискрепанца меѓу она што пациентот го сака и она што може да го направи [3].

Клиничката слика, белодробната функција и варијабилната бронхијална хиперреактивност корелираат со патофизиолошките механизми на астмата, така што нивното следење е основа во проценка на активноста на болеста и на одговорот на терапија. Меѓутоа, со вообичаените клинички испитувања не може да се процени вистинската состојба на децата, функционирањето во секојдневниот живот [4,5]. Тие се засегнати од симптомите на болеста, но исто така и од ограниченоста во физичките активности и социјалниот живот што води до нарушување на нивниот емоционален статус [6].

QL кај децата со астма е тесно поврзан со степенот на постигнатата контрола на болеста која ја одредува лекарот преку проценка на честотата и тежината на клиничките симптоми, активноста и белодробната функција[1]. Прашалникот за квалитетот на животот кај децата со астма (PAQLQ) служи за надополнување на проценката на контролата на болеста и влијанието врз психосоцијалниот живот на пациентот [7].

Цел на оваа студија беше да се процени улогата на македонската верзија на PAQLQ во проценка на QL, како показател на клиничката стабилност на болеста, кај деца на школска возраст кои имаат астма.

## Материјал и методи

Испитувањето вклучи 64 деца на возраст од 7-17 години чиј мајчин јазик е македонскиот, селектирани по случаен избор при амбулантско/хос-

питално лекување на Универзитетската клиника за детски болести во Скопје поради астма (дефинирана според GINA) [8,9]. При вклучување во студијата од родителите беше побарана информациона согласност. Критериуми за исклучување беа: присуство на клинички манифестна болест (друга освен астма и алергиски ринитис) која може да има влијание на HRQL, присуство на акутна горна или долна респираторна инфективна болест 4 недели пред да започне студијата или во нејзиниот тек и употреба на други лекови (антибиотици, муколитички), освен терапијата за астма (кортикостероиди, бронходилататори, имуномодулатори, антихистаминици).

Студијата беше проспективна, а пациентите беа следени во 3 наврати, на почетокот (по 7-дневен стартер период), по 1 месец и на крајот т.е. по 3 месеци. Според возраста, пациентите беа поделени во три возрастни групи: 7-10 години, 11-14 години и 15-17 години. На почетокот на испитувањето, секој пациент доби: *дневник за астма* и *mini-Wright peak flowmeter (PEFM)*; инструкции како да ги регистрира симптомите на астмата; инструкции како да применува бронходилататор и како да го користи PEF-метарот. Една недела пред контролниот преглед, децата го одредуваат врвниот експираторен проток (PEF) секое утро и секоја вечер, пред земање на каков било лек, во 3 наврати, а ја регистрираат вредноста што е најблиска до онаа предиктивна за полот и за возраста. Дневникот за астма се заснова на прашалникот за контрола на астмата од Juniper [10]. Со него се следи присуството на дневни симптоми (регистрирани навечер), ноќно будење/симптоми (регистрирани наутро), како и потребата од бронходилататор, односно бројот на впрскувања на спрејот Салбутамол.

За проценка на контролата на астмата беше користен тестот за клиничка стабилност (Clinical Stability Score-CSS) [11]. Беа следени дневните и ноќните симптоми на астмата, ограничувањето во дневните активности, присуството на експекторација, дневната потреба за бронходилататор и FEV1 под 80% од предиктивната вредност.

Спирометриските белодробни функционални параметри беа евалуирани според критериумите на American Thoracic Society за FEV1 и PEF при секоја посета на децата. Резултатите беа изразени во проценти од предиктивните вредности за полот и за возраста [12,13].

Проценката на квалитетот на животот се вршеше со прашалник за квалитет на животот кај децата со астма-Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaires од Elisabeth Juniper, кој е специјализиран за деца на возраст од 7-17 години. Прашалникот е преведен и одобрен на 60 јазици. Преведен е и на македонски јазик во MAPI RESEARCH INSTITUTE,



Лион, Франција. Децата беа интервјуирани во три наврати, на почетокот на студијата т.е. по 7-дневен почетен период, по 1 месец, и на крајот од студијата т.е. по 3 месеци.

PAQLQ содржи 23 прашања кои децата со астма ги одредиле како најважни и најпроблематични во секојдневниот живот. Прашањата се од 3 домени и тоа: *симптомите* во група од 10 прашања, *емоциите* во група од 8 прашања и *активноста* во група од 5 прашања. Три од активностите беа индивидуализирани и одредени при првата посета, по избор на пациентот. На децата им беа понудени на избор 35 физички активности. Беше користена формата за интервју, а децата одговараа без присуство на родителот. Одговорите на прашањата се вреднуваа на 7-степената Ликертова скала, каде 1 одговара на максимално засегнување, а 7 на отсуство на нарушување.

#### Статистичка анализа

Податоците се обработени во Statistica for Windows 7,0 и SPSS 14. Дескриптивната анализа на податоците е прикажана во multiple response tables.

Значајноста на разликите меѓу одредени групи е утврдена преку параметарски и непараметарски тестови.

Spreman-овиот коефициент на ранг-корелацијата е користен за утврдување на поврзаноста помеѓу нумеричките серии со отстапување од нормалната дистрибуција. Значајноста на разликата меѓу скоровите е тестирана со Student-овиот t-test и One-way ANOVA тестот. За статистички значајно е прифатено нивото од  $p < 0,05$ .

#### Резултати

Испитувањето вклучи 64 пациенти на возраст од 7-17 години од кои 44 (68,6%) деца од машки пол и 20 (31,2%) деца од женски пол. Односот меѓу машкиот и женскиот пол изнесува 2,2:1. Просечната старост изнесува  $11,9 \pm 2,9$  години.

Не е утврдена статистички значајна разлика ( $p < 0,05$ ) во промените на QL и возраста на децата, во сите три испитувани домени, како и за вкупниот скор (Табела 1).

**Табела 1.** Промена во скорот на PAQLQ според возраста

Возрасни групи	Промени во скорот на PAQLQ (почеток-3 месеци)			
	Вкупен скор	Активност	Симптоми	Емоции
7 - 10	0,39	0,55	0,77	0,31
11 - 14	0,39	0,63	0,64	0,35
15 - 17	0,52	0,75	0,82	0,52

Промените во скорот на PAQLQ анализирани според степенот на тежина на астмата која ја имаат испитаниците укажува на статистички значајна разлика само во однос на доменот *емоции* ( $F=3,65$   $df=2$   $p=0,03$ ) (Табела 2).

Промените во скорот на PAQLQ според терапијата со ICS-fluticason пропионат се прикажани на

Табела 3. Согледана е статистички значајна разлика ( $p < 0,0001$ ) во промените на скоровите за QL на испитаниците и терапијата со ICS во однос на сите испитувани домени, како и вкупниот скор. Подобри резултати се добиени кај децата кои не примале терапија на почетокот на студијата (Табела 3).

**Табела 2.** Промена во скорот на PAQLQ според типот на астмата

Тип на астма	Промени во скорот на PAQLQ (почеток-3 месеци)			
	Вкупен скор	Активност	Симптоми	Емоции
Интермитетна	0,33	0,56	0,60	0,22*
Перзистентна лесна	0,37	0,52	0,65	0,33*
Перзистентна умерена	0,71	0,94	1,18	0,71*

One Way ANOVA  $p < 0,05$

Утврдена е сигнификантна корелација (од  $R=-0,23$  до  $R=-0,80$ ) меѓу сите испитувани домени на PAQLQ и дневникот за астма, освен во контролниот термин за доменот *емоции* по 1 и 3 месеци (Табела 4). За домените *активностите* и *симптомите*

утврдена е сигнификантна корелација во однос на FEV1 (од  $R=0,27$  до  $R=0,40$ ) и PEF (од  $R=0,32$  до  $R=0,44$ ), на почетокот и по 1 месец. Постои сигнификантна корелација меѓу примената на Салбутамол и сите три домени (Табела 4).

**Табела 3.** Промени во скорот на PAQLQ според терапија со ICS-fluticason propionat

Терапија со ICS	Промени во скорот на PAQLQ (почеток-3 месеци)			
	Вкупен скор	Активност	Симптоми	Емоции
Th. ICS вклучена претходно	0,23*	0,35*	0,38*	0,21*
Th. ICS вклучена подоцна	0,87*	1,27*	1,61*	0,72*

Student-ov t-test  $p < 0,0001$ **Табела 4.** Корелација меѓу клиничките параметри и скорите на PAQLQ

Клинички параметри	PAQLQ скор		
	Активност	Симптоми	Емоции
<b>Почеток</b>			
Астма дневник	-0,52*	-0,80*	-0,35*
FEV1	0,28*	0,40*	-0,10
PEF	0,37*	0,44*	0,01
Salbutamol	-0,49*	-0,70*	-0,33*
<b>1 месец</b>			
Астма дневник	-0,50*	-0,60*	-0,23
FEV1	0,29*	0,27*	-0,07
PEF	0,42*	0,32*	0,06
Salbutamol	-0,37*	-0,33*	-0,19
<b>3-ти месец</b>			
Астма дневник	-0,24*	0,41*	-0,12
FEV1	0,02	0,02	-0,03
PEF	0,20	-0,37*	0,24*
Salbutamol	-0,03*	-0,21	-0,10

\* Spearman rank correlation  $p < 0,05$ 

За проценка на способноста на инструментот да детектира промени во скорот на PAQLQ беше анализирана разликата во скорот PAQLQ меѓу стабилните и нестабилните пациенти според CSS. Анализата покажа дека меѓу апсолутните скорови на PAQLQ и CSS постои силна корелација. Сogleдано е дека децата кои според CSS се стабилни имаат повисоки PAQLQ скорови во двата контролни термини и сите три домени (Табела 5).

**Табела 5.** Асоцијација меѓу PAQLQ домените и CSS

PAQLQ Домени	Скор на клиничка стабилност		
	Стабилни	Нестабилни	R
<b>Почеток</b>			
Активности	32,00	25,78	-0,48*
Симптоми	67,52	58,07	-0,64*
Емоции	51,74	46,07	-0,26*
<b>1 месец</b>			
Активности	32,76	29,78	-0,38*
Симптоми	68,42	64,71	-0,43*
Емоции	52,64	50,57	-0,29*

\* Spearman rank correlation  $p < 0,05$ 

## Дискусија

За проценка на QL кај децата со астма, се одлучивме за PAQLQ од Juniper, поради тоа што е одобрен и широко применет во многу земји во

светот, како и поради тоа што ги проценува и ги следи најважните карактеристики на HRQL и тоа, како физичките (доменот на симптоми и доменот на активности), така и психолошките (доменот на емоциите).

Чувствителноста на PAQLQ, како специфичен инструмент за мерење на QL, е испитувана во правец на неговата способност да детектира промени во скорот на PAQLQ на стабилните и нестабилните пациенти според CSS, и во нашата студија се потврди силна корелација меѓу апсолутните скорови на PAQLQ и CSS. На почетокот на испитувањето 78,13% од испитаниците биле класифицирани како стабилни, што укажува на висок процент на добро контролирани деца со астма. Нестабилните пациенти, по започнување на терапијата со ICS или зголемување на дозата на овој активоспалителен лек, ја подобриле контролата на болеста и до крајот на студијата поминале во стабилна состојба на болеста. Децата кои според CSS биле стабилни имаат повисоки PAQLQ-скорови во двата контролни термини и во сите три домени. Тоа укажува на висока сензитивност на PAQLQ на мали, но клинички значајни промени во HRQL кај децата со астма и ја дава практичната вредност на прашалникот. Со неговата примена се откриваат суптилни симптоми и ограничувања во секојдневните активности кај децата со астма, кои многу често не можат да се откријат со вообичаените клинички испитувања, а поради нивната постојана присутност детето е адаптирано и самостојно не ги соопштува. Слични резултати соопштуваат Roachanukoop и сор. во тајландската студија за валидизирање на PAQLQ и укажуваат на неговата важност во секојдневната практика на водење на децата со астма [14].

Не е утврдена значајна разлика во промените на QL и возраста на децата во сите три испитувани домени, како и за вкупниот скор на QL. Тоа значи дека прашалникот е чувствителен за мерење на промените во HRQL, независно од возраста на децата. Авторката на прашалникот, Juniper, уште при неговото создавање ја испитувала и ја

доказала чувствителноста и сигурноста, меѓу три возрасни групи (7-10,11-14,15-17) [10].

Корелацијата во скорот на PAQLQ со антивоспалителната терапија со ICS, покажа значително подобрување на сите скорови на QL во однос на сите испитувани домени и вкупниот скор по нејзиното започнување. Тоа е очекувано, со оглед на фактот дека по започнување на терапијата се подобрува контролата на болеста, а со тоа и QL кај овие деца, а потврдено е и во други студии за валидизирање на прашалникот [15-18].

Корелацијата помеѓу скорот на PAQLQ и клиничките параметри (дневник за астма, FEV1, PEF, CSS) покажа статистичка значајност во домените *активност* и *симптоми* и во вкупниот скор, со исклучок на доменот *емоции*. Се чини дека единствено стабилноста на астмата во целост, во подолг временски период влијае позитивно на емотивниот живот кај овие пациенти. Нашите резултати се совпаѓаат со резултатите од валидизацијата на шведскиот прашалник [19], но не корелираат со резултатите од полската студија. Авторите на последната студија укажуваат на слаба корелација меѓу клиничките параметри и доменот активности, помеѓу дневникот за астма и доменот емоции [20].

## Заклучок

Би можеле да заклучиме дека македонската верзија на прашалникот за квалитетот на животот кај децата со астма (PAQLQ) дава можност за суптилна проценка на симптомите, на ограниченоста во физичките активности и емоционалната дисфункција, особено кај децата со астма кои се адаптирани на нив поради хроничитетот на болеста. Утврдена е значајна корелација меѓу сите испитувани клинички параметри и домените активности и симптоми на PAQLQ. Прашалникот може да се користи подеднакво кај децата со астма од 7-17 години за проценка на ефектите од антивоспалителната терапија, како и за проценка на клиничката стабилност и помага во постигнување на целосна контрола на болеста. Тоа ги приближува лекарите и пациентите со астма до подобро разбирање и прифаќање на болеста, како и изградба на заеднички терапевски план, што е основа во успешно водење на секоја хронична болест. Едноставен е и лесен за употреба и дава нова димензија во водењето на децата со астма.

*Конфликт на интереси.* Не е деклариран.

## Литература

1. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, *et al.* International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; 67: 976-997.
2. The World Health Organization Quality of Life Assessment properties. *Soc Sci Med* 1998; 46(12): 1569-1585.
3. World Health Organization. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 2005; 41(10): 1403-1409.
4. Riccioni G, D'Orazio N, Di Illion C, *et al.* Bronchial Hyperresponsiveness and quality of life in asthmatics. *Respir* 2003; 70: 496-499.
5. Per-Olof E, Britt-Marie S, Kjell L. Quality of life and inflammatory markers in mild asthma. *Chest* 2006; 129: 624-631.
6. Nocon A. Social and emotional impact of childhood asthma. *Arch Dis Child* 1991; 66: 458-460.
7. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, *et al.* Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-907.
8. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2012.
9. From the Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. Global Initiative for Asthma (GINA), 2009.
10. Juniper EF, O'Byrne PM, Ferrie PJ, *et al.* Measuring Asthma Control-Clinic Questionnaire or Daily Diary? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1330-1334.
11. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, *et al.* Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res* 1996; 5: 35-46.
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
13. Minov J. Spirometrija. Pristop MK, Skopje 2010; ISBN: 978-9989-2713-3-5.
14. Poachanukoon OI, Visitsunthom N, Leurmankul W, Vichyanond P. Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ): validation among asthmatic children in Thailand. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 207-212.
15. Ricci G, Dondi A, Baldi E, *et al.* Use of the Italian version of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire in the daily practice: results of a prospective study. *BMC Pediatrics* 2009; 9: 30.
16. La Scala CSK, Nasipz CK, Sole D. Adaptation and validation of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) in Brazilian asthmatic children and adolescents. *J Padiatr* 2005; 81: 54-60.
17. Zandieh F, Moin M, Movahedi M. Assessment of Quality of life in Iranian asthmatic children, young adults and their caregivers. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006; 5: 79-83.
18. Fariborz Z, Mostafa M, Masoud M. Assessment of Quality of Life in Iranian Asthmatic Children, Young Adults and Their Caregivers. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006; 5: 79-83.
19. Reichberg K, Broberg AG. Quality of life in childhood asthma: use of the Pediatric Asthma Quality of life Questionnaire in Swedish sample of children 7 to 9 years old. *Acta paediatrica* 2000; 89: 989-995.
20. Stelmach I, Podlecka D, Majak P, *et al.* Validity of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire in Polish children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 660-666.

Оригинален илуд

ЕВАЛУАЦИЈА НА ФЕТАЛНАТА СРЦЕВА ФРЕКВЕНЦИЈА ЗА ВРЕМЕ НА АМНИОЦЕНТЕЗАТА КАЈ ФЕТУСИ СО НОРМАЛЕН И АБНОРМАЛЕН КАРИОТИП

EVALUATION OF THE FETAL HEART RATE DURING AMNIOCENTESIS IN FETUSES WITH NORMAL AND ABNORMAL KARYOTYPE

Марија Хаџи-Лега, Ана Данева-Маркова и Ева Созовска

ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство, Универзитет "Св. Кирил и Методиј", Медицински факултет, Скопје, Република Македонија

Апстракт

**Вовед.** Во оваа студија ја следевме феталната срцева фреквенција за време на амниоцентеза кај фетуси од 16-22 гестациска недела и баравме корелација помеѓу абнормалната срцева фреквенција и хромозомските абнормалности.

**Методи.** Оваа студија вклучува 600 жени од 16-22 гестациска недела, на кои им беше извршена генетска амниоцентеза.

Феталната срцева фреквенција изразена во удари во минута, е мониторирана пред (FHR1), веднаш по (FHR2) и 60 мин. по инвазивната процедура (FHR3). Бременостите со структурни малформации на плодот детектирани на ултразвук и повеќе плодови бремености беа исклучени од студијата.

**Резултати.** Хромозомски абнормалности се детектирани кај 27 фетуси. Намалување на базалната срцева фреквенција се опсервираше кај нормалните и абнормалните фетуси. Нејзината варијација е значајна во двете групи ( $P < 0,01$ ). Споредбата на срцевата фреквенција помеѓу двете групи не покажа разлики во FHR1 и FHR2 ( $P > 0,05$ ), но покажа значајна разлика во FHR3 ( $P < 0,05$ ).

**Заклучок.** Феталната срцева фреквенција се намалува по амниоцентезата, намалувањето е поголемо кај фетуси со хромозомски абнормалности отколку кај нормалните фетуси. Оваа разлика во срцевата фреквенција како реакција од амниоцентезата, можеби се должи на срцевите дефекти или заостанувања во развојот, кои се поврзуваат со абнормален кариотип.

**Клучни зборови:** фетална срцева фреквенција, амниоцентеза, хромозомски дефекти

Abstract

**Introduction.** We monitored the fetal heart rate (FHR) during amniocentesis in fetuses at 16-22 weeks of gestation and investigated whether an abnormal FHR was associated with chromosomal abnormalities.

**Methods.** This prospective study involved 600 women at 16-22 weeks of gestation who underwent genetic amniocentesis. The FHR, expressed as beats per minute, was recorded before (FHR1), immediately after (FHR2) and 60 min after (FHR3) the invasive procedure. Structural malformations detected by ultrasound and multiple pregnancy were excluded from the study.

**Results.** Chromosomal abnormalities have been diagnosed in 27 fetuses. A mean FHR decrease after amniocentesis has been observed in normal and in abnormal fetuses. The mean variation during amniocentesis was significant in both groups ( $P < 0.01$ ). The comparison between the mean FHR of the two groups showed no differences in FHR1 and FHR2 ( $p > 0.05$ ) but a significant difference in FHR3 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The FHR decreases after amniocentesis; the decrease is larger in chromosomally abnormal fetuses than in normal fetuses. This difference in heart rate reaction to amniocentesis might be due to cardiac defects or developmental delay associated with abnormal karyotype.

**Keywords:** fetal heart rate, amniocentesis, chromosomal defects

Вовед

Инциденцата на срцеви дефекти со абнормален кариотип се проценува на 8 на 1000 раѓања, а годишно околу 36,000 деца се раѓаат живи со вродени срцеви мани во Европската Унија [1]. Инциденцата на комплексните вродени срцеви мани е приближно 3-4 на 1000 живородени и 5 на 1000 фетуси во вториот триместар [2]. Пренаталната дијагноза на големи малформации на ултрасонографија може да ја намали перинаталната смртност [3,4], овозможувајќи подобро планирање на

Кореспонденција и рејрини до: Марија Хаџи Лега, ЈЗУ Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство, "Водњанска" 17, 1000 Скопје, Р. Македонија; E-mail: marijahadzilega@yahoo.com

бременоста и постнаталната неа [5]. Пренатална стапка на откривање на големите дефекти на срцето се движи од 5% до 75% во нискоризична популација [6-11]. Стапката на откривање зависи од образованието и искуството на ултрасонограферот [10]. Иако може да се идентификуваат ситуации со зголемен ризик за срцеви малформации, повеќето срцеви дефекти се појавуваат во нискоризичната популација, затоа и целокупната стапка на откривање на големите дефекти на срцето сè уште не е на задоволително ниво [11]. Во рана бременост, феталната срцева фреквенција се зголемува како резултат на морфолошкиот развој на срцето и постепено се намалува најверојатно како резултат на функционалното созревање на парасимпатичниот систем [1].

Абнормален кариотип на плод со срцеви дефекти и развојни аномалии, може да води кон несоодветно приспособување на срцевата фреквенција и намалена способност за одговор на надворешни стимулуси, како што се инвазивните процедури за пренатална дијагноза.

Промената на феталната срцева фреквенција по амниоцентеза била истражувана во 1978 год. кај 43 бремености. Феталната срцева фреквенција била мониторирана 30 мин. пред амниоцентезата, за време на процедурата и 60 минути по неа. Десет бремености покажале намалување на феталната срцева фреквенција, а кај осум од десет се развил фетален дистрес за време на породувањето, кое завршило со царски рез. Авторите заклучиле дека одговорот на феталната срцева фреквенција може да се искористи за да ја покаже состојбата на плодот [2].

Разликите во групите на феталната срцева фреквенција, исто така биле истражувани, но резултатите биле контрадикторни. Во 1996 год. студијата покажала дека кај фетусите со хромозомски абнормалности подложени на инвазивни процедури, посебно трисомија 21, може да се очекува абнормално ниска фетална срцева фреквенција во рана бременост [3]. Друга студија ја споредува феталната срцева фреквенција кај 1061 фетус помеѓу 14-та и 16-та гестациска недела со хромозомски абнормалности, наспроти 2500 нормални бремености. Оваа студија покажала дека трисомија 21, трисомија 13 и Тарнеровиот синдром се поврзуваат со фетална тахикардија, а трисомија 18 и триплоидија се поврзуваат со фетална брадикардија. Оваа студија имала цел да ја прикаже варијацијата на феталната срцева фреквенција во три различни времиња околу амниоцентезата.

Нашата студија има цел да процени дали абнормалната фетална срцева фреквенција кај плодовите за време на вториот триместар (16-22 гестациска недела) може да се доведе во врска со хро-

мозомски абнормалности [4]. Направивме споредба на варијациите на базалната срцева фреквенција за време на амниоцентеза кај хромозомски нормални и абнормални фетуси за да ги утврдиме прогностичките вредности при откривање на хромозомските абнормалности кај жени кои се подложени на амниоцентеза.

## Материјал и методи

Оваа ретроспективна студија вклучува вкупно 600 пациентки од 16-22 гестациска недела кои беа прегледани на Одделот за пренатална дијагностика на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Скопје од јануари 2012 до јануари 2013 год, со индикација за амниоцентеза. Основни индикации за пренатална дијагностика беа-возраст на мајката над 35 години, софтверски маркери во прв триместар за трисомија 21, генетски болести на родителите, претходни абортуси со хромозомски дефекти и висок ризик при биохемиски скрининг. Инклузивни критериуми за студијата беа-едноплодова бременост, жив фетус, гестациска старост од 16-22 недели и согласност за учество во студијата. Ги исклучивме од студијата пациентките со повеќеплодови бремености, со гестациска возраст над 22 недели, или помалку од 16 недели, плодовите без срцева акција или со структурни малформации.

## Процедура

На сите бремени пациентки им се направи ултразвучен преглед пред амниоцентезата со апарат Voluson E8 и сонда со фреквенција од 3,5 MHz. Феталната биометрија, инсерцијата на постелката, количеството на околуплодовата вода и феталната срцева фреквенција беа мониторирани пред интервенцијата. Амниоцентезата се изврши во стерилни услови под контрола на ултразвук со игла од 20 cm. Местото за амниоцентеза се селектираше со одредување на најлесно достапниот џеб на амнионска течност, каде што има најмало присуство на фетални структури и овозможува чаксичална безбедност за ткивото и васкуларните структури на мајката. Првиот милилитар од амнионската течност се испразни, а останатите 20 ml се собраа од клеточната култура. Состојбата на пациентките и феталната срцева фреквенција се набљудуваа и се проценуваа веднаш по интервенцијата и еден час подоцна. Едно лице беше задолжено за набљудувањето на феталната срцева фреквенција.

Цитогенетските анализи на амнионската течност беа извршени во медицинската генетска лабораторија на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, Скопје.

## Статистичка анализа

Статистичките анализи се извршени со употреба на АНОВА и Т-тестот. АНОВА се користеше за споредба на средните вредности меѓу три различни групи на испитаници, а Т-тестот (Student t-test) се користеше за споредба на средните вредности кај две групи.

## Резултати

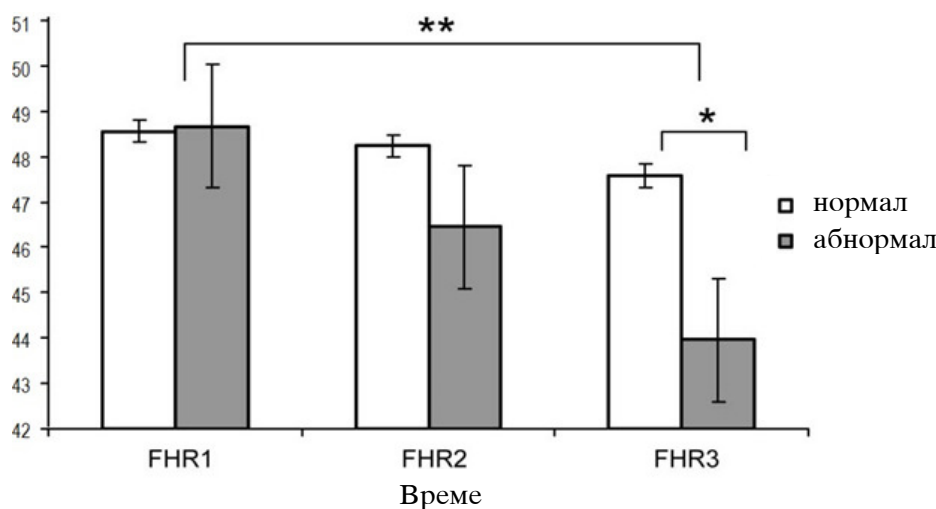
Ги анализиравме примероците од вкупно 600 еднополови бремености, од нив 573 хромозомски нормални бремености (група n), а 27 хромозомски абнормални (група a), коишто вклучуваа абнормалности од типот трисомија 21, трисомија 18, трисомија 15, триплоидија, Клинерфелтеров

Табела 1. Општи карактеристики

	Група n	Група a	P
	n=600	n=27	
возраст (години)	37±2,8	37± 4,3	> 0,05
гестациска недела	17,4± 0,6	17,4 ±0,6	>0,05
тежина (килограми)	62,7 ±10,2	61,3 ± 10,4	> 0,05
претходно живородено	0,7± 0,7	0,6 ± 0,6	> 0,05
претходна загуба на фетус	0,34 ± 0,66	0,84 ± 1,23	>0,01

синдром, небалансирана транслокација, балансирана транслокација и мозаицизам. Карактеристиките на пациентките се претставени во табела 1. Нема значајни разлики помеѓу двете групи во возраста на мајката, тежината, гестациската недела и претходните живи раѓања. Карактеристиките на базалната срцева фреквенција во студијата се прикажани во табела 1.

Базална срцева фреквенција кај хромозомски нормални и абнормални фетуси пред, за време на и по амниоцентезата. Резултатот покажува значително намалување на базалната срцева фреквенција кај трите различни периоди  $**P<0,01$  (ANOVA) и значително намалување на базалната срцева фреквенција кај двете групи  $*P<0,05$  (t-test) група n versus група a (Фигура 1).



Сл. 1. Базална срцева фреквенција.

## Дискусија

Предностите на пренаталната дијагностика зависат од развојот и напредокот на неинвазивните дијагностички методи. Сепак, амниоцентезата има главна улога во пренаталната евалуација и дијагноза. Ја следевме феталната срцева фреквенција за време на амниоцентезата и нашите резултати покажаа дека фетусите реагираат на амниоцентезата со намалување на базалната срцева фреквенција. Најверојатно тоа е последица на вагалниот рефлекс предизвикан од наглата редукција на амнионската течност.

Развојот на срцето е регулиран со комплексни механизми кои вклучуваат и интеракција помеѓу генетските и природните фактори. Поврзаноста на овие хромозомски аберации и кардиоваскуларните малформации е доста препознаена [5-7], вентрикуларните септални дефекти, атриовентрикуларните септални дефекти, хипопластично лево срце и тетралогијата Фалот се поврзуваат со највисоки нивоа на хромозомска абнормалност [8-10]. Вкупната стапка на откривање на големите срцеви мани, којашто вклучува рутинска употреба на колор-доплер е 67%, а 49% се откриени на рутинско скенирање во вториот триместар. На-



шата стапка на откривање е повисока од резултатите во скандинавските студии, но сепак повеќе малформации се пропуштени. Во шведската студија, откривањето на малформации на фетусот при споредба на прв и втор триместар, детектирани се 11% и 15% од комплексните срцеви малформации [10]. Во нискоризична популација од северниот дел на Норвешка, 24% од големите дефекти на срцето се дијагностицирани пренатално [8], а се испитувале во Норвешкиот национален центар за фетална медицина, каде 37% од големите дефекти биле откриени на рутинско скенирање, а целокупната стапка на откривање била 57% [9]. Една студија од болница во Лондон објавува многу висока стапка на откривање без рутинската употреба на колор-доплер (75%) [6]. Кај Дауновиот синдром, инциденцата на кардиоваскуларните малформации изнесува околу 40% [11], а изолиран вентрикуларен септален дефект е најчесто нарушување најдено кај фетуси со Даунов синдром. Се смета дека абнормално ниската и абнормално високата фетална срцева фреквенција за време на рана бременост е поврзана со хромозомски дефекти, всушност некои автори настојуваат да ја вклучат феталната срцева фреквенција во скринингот во првиот триместер [4]. Нашата прелиминарна информација укажува дека во вториот триместар од бременоста нема значајни разлики во базалната срцева фреквенција помеѓу хромозомски нормалните и абнормалните фетуси, но постојат значителни разлики помеѓу двете групи како одговор на амниоцентезата: намалувањето на базалната срцева фреквенција е поголемо ако постојат хромозомски дефекти. Всушност, заостанувањето во развојот и кардиолошките дефекти кај фетусот се можна причина за намалениот капацитет на хромозомски абнормалните фетуси за приспособување на феталната срцева фреквенција по амниоцентезата.

## Заклучок

Феталната срцева фреквенција се намалува по амниоцентезата, намалувањето е поголемо кај фетуси со хромозомски абнормалности отколку кај нормалните фетуси. Оваа разлика во срцевата фреквенција како реакција од амниоцентезата можеби се должи на срцевите дефекти или заостанувања во развојот, кои се поврзуваат со абнормален кариотип.

*Конфликт на интереси.* Не е деклариран.

## Литература

1. Fine C, Sutton MGS, Cartier MS, Doubilet PM. Variation in heart rate in the normal human fetus during and after cardiogenesis. *Circulation* 1988; 61: 397.
2. Harrigan JT, Marino JF. Fetal heart rate reaction to amniocentesis as an indicator of fetal well-being. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 49-52.
3. Martinez JM, Comas C, Ojuel J, *et al.* Fetal heart rate patterns in pregnancies with chromosomal disorders or subsequent fetal loss. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 118-121.
4. Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 610-613.
5. Linee Guida di Citogenetica. Societa Italiana di Genetica Umana, 2006.
6. Eskedal L, Hagemo P, Eskild A, *et al.* A population-based study of extra-cardiac anomalies in children with congenital cardiac malformations. *Cardiol Young* 2004; 14: 600-607.
7. Polani PE. Chromosomal abnormalities and congenital heart disease. *Guy's Hosp Rep* 1968; 117: 323-337.
8. Allan LD, Sharland GK, Milburn A, *et al.* Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1452-1458.
9. Yates R. Fetal cardiac abnormalities and their association with aneuploidy. *Prenat Diagn* 1999; 19: 563-566.
10. Tennstedt C, Chaoui R, Komer H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. *Heart* 1999; 82: 34-39.
11. Cullum L, Liebman J. The association of congenital heart disease with Down's syndrome (mongolism). *Am J Cardiol* 1969; 24: 354-357.

Оригинален ишуд

**ФИЗИЧКАТА АКТИВНОСТ КАКО ФАКТОР НА РИЗИК ЗА ХИПЕРТЕНЗИЈА И ХИПЕРТЕНЗИВНО ОШТЕТУВАЊЕ НА ОКОТО КАЈ ДВЕ ЕТНИЧКИ ГРУПИ ВО Р. МАКЕДОНИЈА**

**PHYSICAL ACTIVITY AS A RISK FACTOR FOR HYPERTENSION AND TARGET HYPERTENSIVE EYE DAMAGE IN TWO ETHNIC GROUPS IN MACEDONIA**

Зоран Стојановски

Министерство за здравство на Република Македонија, Скопје, Република Македонија

**Апстракт**

**Вовед.** Хипертензијата (ХТА) е најчесто неинфективно заболување, кое е силно поврзано со зголемената инциденција на кардиоваскуларните болести. Промените на животните навики се клучни во почетната терапија на ХТА, а физичката активност (ФА) е една од најважните меѓу нив. Тешко е да се даде генерална препорака за должината и интензитетот на ФА заради почетна корекција на ХТА но, и покрај тоа, сигурно треба да се почне со среден интензитет на ФА, во траење од околу 40 минути повеќе пати неделно. Цели на нашите испитувања беа: да се направи споредба на ФА, како фактор на ризик за ХТА во две етнички групи во Македонија и да се спореди интензитетот на хипертензивно оштетување на очите кај двете етнички заедници.

**Методи.** Изработивме пресечна студија во која целната група ја сочинуваа пациенти од ромска национална припадност со ХТА и соодветен број пациенти од македонска национална припадност со ХТА, кои ја сочинуваа контролната група. Во стандардизиран прашалник ја евидентиравме ФА во двете групи. Кај пациентите од обете групи го следевме и го анализиравме и хипертензивното оштетување на окото, според Keith-Wagener-Barker-овата категоризација.

**Резултати.** Повеќе испитаници со ХТА од испитуваната група имаа недоволна, или никаква ФА, во споредба со претставниците од контролната група.

**Заклучок.** Недоволната ФА во испитуваната група е потенцијално поголем ризик за развој на ХТА во ромската популација, односно можна причина и за поинтензивно хипертензивно оштетување на окото.

**Клучни зборови:** хипертензија, физичка активност,

ромска популација, хипертензивно оштетување на окото

**Abstract**

**Introduction.** Hypertension is one of the most common chronic, noncommunicable diseases, and it is strongly associated with cardiovascular disease incidence. Lifestyle modifications are most important in HTA management, and physical activity (FA) is crucial among them. It is very difficult to give general recommendation for intensity and duration of the FA, because of the needs to make complete patient evaluation before FA advise. The general recommendation in most of the national guidelines is to start with moderate FA, 40 minutes per day, several times a week. The objectives of our study were: comparison of the physical activity, as a risk factor for hypertension in two ethnic groups in Macedonia, and to comparison of the intensity of the target eye damage in the hypertensive subjects in two ethnic communities in Macedonia.

**Methods.** We performed a cross-sectional study with hypertensive Roma patients as a target group, and equal number of subjects of Macedonian nationality as controls. For both groups we completed a questionnaire where we evaluated the FA. The target eye damage, was analyzed according to the Keith-Wagener-Barker categorisation.

**Results.** Hypertensive patients exercised significantly less, or had no physical activity compared with the controls.

**Conclusions.** Physical inactivity is a potential risk for HTA in Roma population. This is a possible cause for the early development, and more severe stage of HTA in Roma ethnic groups, and more intensive target eye damage caused by HTA.

**Key words:** hypertension, physical activity, Roma population, hypertensive target eye damage

Кореспонденција и рејринг до: Зоран Стојановски, Министерство за Здравство на Р. Македонија; "50 Дивизија" 14, 1000 Скопје, Р. Македонија; Тел.: 075 231 376; E-mail: zsapg@t-home.mk

**Вовед**

Хипертензијата е најчесто хронично, незаразно

заболување. Проценка е дека ХТА имаат повеќе од 1 милијарда жители на Земјата, а околу 7,1 милион фатални настани годишно се резултат од зголемен крвен притисок. ХТА е број еден фактор на ризик за смртен исход насекаде во светот [1,2]. Освен што е најголем фактор на ризик за појава на кардиоваскуларни збиднувања кои го намалуваат квалитетот на животот, ХТА исто така, драстично ги зголемува здравствените трошоци. Поновите здравствени статистики во САД говорат дека 33,5% од возрасната популација, односно 76,4 милиони луѓе, имаат ХТА. Понатаму, статистиката вели дека 80% од нив знаат дека имаат ХТА, а 71% од нив зема терапија, додека само 48% има адекватен и задоволителен антихипертензивен одговор [3]. Друг извор говори дека во САД, од вкупната популација над 18 години 6,6% не знае дека има ХТА ( $>140/90$  мм/Хг), а само кај 64% од пациентите кои земаат лекови крвниот притисок има задоволителни вредности [4,5]. Податоците од Институтот за јавно здравје на Р. Македонија за 2007 година говорат дека од вкупниот амбулантно-поликлинички морбидитет во Р. Македонија, ХТА зазема најважно место, односно бројот на посети поради ХТА изнесува 120942 за мажи и 176991 за жени [6].

Физичката активност е прва и најевтина немедикаментозна мерка во третманот на пациентите со ХТА. Ефектот од ФА е повеќекратен: покрај докажаниот ефект на намалување на висината на крвниот притисок, ФА ги намалува маснотиите, ја регулира телесната тежина, го подобрува периферниот сензибилитет на инсулинот и др. што севкупно доведува до намалување на ХТА. Повеќе студии го потврдуваат тоа. Така на пример: вкупната ФА е инверзно поврзана со ХТА кај Финците кои се во средни години [7]. Лесна ФА (пешачење до местото на вработување) била сигнификантно поврзана со намалување на развојот на факторите на ризик за ХТА кај Јапонците [8]. Sawada *и сор.* известуваат дека ризикот за развој на ХТА е за 1,9 пати повисок кај мажите кои имаат помала ФА [9]. Повеќе метаанализи евидентираат намалување на ХТА (за околу 4/3mm/Hg, систолен/дијастолен) по воведување на ФА во терапијата, или нејзино интензивирање [10-15]. Извонредно тешко е да се дадат општи препораки за сите пациенти со ХТА, во однос на должината и интензитетот на ФА. Пред да се даде препорака за ФА, како прва мерка мора да се направи проценка на болниот, вклучувајќи проценка на факторите на ризик, оштетувањата на органите предизвикани од ХТА и кардиоваскуларните компликации. Но, сепак, генерална препорака е да се почне со ФА со среден интензитет (пешачење, лесни

вежби) во траење од 40-тина минути повеќе пати во неделата [1,2,16-18].

Ромите најчесто живеат во групи и затворени заедници, кои се одвоени од мнозинството. Обично тоа се непосакувани локации, каде има големи опасности од инфекции и повредување [19]. Многу студии во своите статистички податоци за здравствениот и социјалниот статус на Ромите покажуваат поголема преваленција на одредени заболувања и пократок животен век кај ромската популација, што е поврзано со условите на живеење. Нашите пребарувања на литературата покажаа дека нема студии за Ромите и проценка на ХТА кај нив, посебно за целни оштетувања на органите како резултат од ХТА. Thomas *и сор.* сугерираат дека преваленцијата на ХТА кај Ромите во САД изнесува 73% [20]. Очекуваниот животен век за ромската популација во САД е 48-55 години, а најчестата причина за смртен исход се недијагностицирани хронични и кардиоваскуларни болести. Rupperecht *и сор.* во својата анализа заклучуваат дека лошите услови за живеење, но и несоодветната исхрана се најважните причини за сигнификантно полошото општо здравје кај Ромите, во однос на повеќето народи во Европа [21]. Големата преваленција на недијагностицирана ХТА и други кардиоваскуларни болести, нивното неадекватно лечење и компликациите од нив, како и начинот на живеење, меѓу кои недоволната ФА се многу важни за предвремен морталитет кај ромската популација [22-25].

## Материјал и методи

Спроведовме пресечна студија изработена во ПЗУ "Интергин", ПЗУ "Око" Скопје и Здравствен дом Скопје. Испитуваната група (ИГ) ја сочинуваа 432 пациенти со ромска национална припадност со ХТА (целна група). Пациентите во испитуваната група сукцесивно беа вклучувани во истражувањата, по задоволување на критериумите за вклучување. Соодветен број пациенти од македонска национална припадност, со потврдена ХТА ја сочинуваа контролната група (КГ). Просечната возраст во ИГ изнесуваше 44,2 години, додека во КГ 52,9 години. Од примерокот од 432 испитаници дистрибуцијата според пол беше еквивалентна во обете групи. Во ИГ имаше 231 (53,5%) жена и 201 маж наспроти 233 (54,0%) жени, односно 199 мажи во контролната група. Просечното времетраење на ХТА беше исто така комплементарно, и изнесуваше околу 7 години во обете групи. Критериуми за вклучување во студијата за ИГ група беа: ромска етничка припадност, потврдена есенцијална ХТА и позитивен природ и согласност да се биде дел од анализата. Постоењето на ХТА

беше потврдено со најмалку 2 мерења/дневно во тек на најмалку 4 последователни денови, согласно со препораките од Cochrane-овото упатство за ХТА. Просечната ХТА во ИГ изнесуваше 163 мм/Хг во ИГ, додека во КГ таа изнесуваше 157 мм/Хг. Лекувањето на ХТА беше спроведено со просечно 2,3 антихипертензивни лека, а по испитаник во ИГ, додека кај КГ по 1,7 антихипертензивен лек. За секој учесник во студијата беше пополнет стандардизиран прашалник, во кој ја евидентиравме физичката активност. Категоризацијата на ФА ја направивме врз основа на препораките од Европската асоцијација за ХТА, како и од извештаите JNC-7 и JNC-8. Иако нема унифицирана пре-порака за физичка активност, го прифативме пешачењето и лесните физички вежби во траење од околу 40 минути. Испитуваните кои имаа друга физичка активност (како на пр.: возење велосипед или некоја друга активност) не беа вклучени во студијата. Резултатите ги споредивме и статистички ги обработивме. Исто така, извршивме категоризација на

хипер-тензивните оштетувања на очите според Keith-Wagener-Barker-овата скала, и резултатите ги споредивме меѓу обете етнички групи.

Ограничувања на студијата: reporting bias, non-response bias.

Статистичката анализа беше направена со софтверскиот пакет SPSS, верзија 18, а добиените резултати се прикажани во табели.

## Резултати

Анализирајќи ги добиените резултати заклучуваме дека постои значајна статистичка разлика помеѓу испитаниците од обете групи во однос на физичката активност, односно има значајна статистичка поврзаност помеѓу ФА и националната припадност. Значајно повеќе испитаници од ИГ немаат ФА (212, односно 49,1%) во споредба со испитаниците од КГ (103, односно 23,8%). Секојдневна ФА имаат 91 пациент од ИГ (21,1%) наспроти 183 лица од КГ (42,4%). Постои статистички значајна разлика на ниво  $p < 0,001$  (Табела 1).

**Табела 1.** Физичка активност во испитаната (ИГ) и контролната група (КГ) пациенти со хипертензија

Физичка активност		ИГ		КГ		p
		Бр.	%	Бр.	%	
Колку пати неделно	нема	212	49,1	103	23,8	<0,001
	одвреме-навреме 2-3 пати	129	29,8	146	33,8	
	секојдневно	91	21,1	183	42,4	

Во однос на оштетувањето на очите како резултат од ХТА, постои статистички значајна разлика меѓу ИГ и КГ. Нормален наод на очите имаше кај 176 (40,7%) пациенти од ИГ, и кај 238 (55,1%) КГ пациенти, кои немаа целно ХТА оштетување на очното дно ( $p < 0,05$ ) (Табела 2).

**Табела 2.** Целно хипертензивно оштетување на очите во испитуваната и контролната група

Целно оштетување на очите	ИГ		КГ		p
	Бр.	%	Бр.	%	
Има	256	59,3	194	44,9	<0,05
Нема	176	40,7	238	55,1	

Нема статистички значајна разлика помеѓу двете групи испитаници со ХТА, во подгрупите кои немаат ФА, во однос на постоење на целно оштетување на очите (64,1% во испитуваната група наспроти 56,8% во контролната група). Меѓутоа, има статистички значајна разлика помеѓу двете испитувани групи со ХТА, во подгрупите кои немаат ФА, а кои имаат целно оштетување на очите од 4-ти степен. Од ромските испитаници со ХТА кои немаат ФА, 4-ти степен на ХТА

оштетување на очите имаат 9 пациенти (4,2%), а 3 (2,9%) во КГ (Табела 3). Постои статистички значајна разлика на ниво  $p < 0,05$ .

**Табела 3.** Целно хипертензивно оштетување на очите од 4 степен во испитуваните групи пациенти кои немаат физичка активност

Целно оштетување на очите - 4-ти степен	ИГ		КГ		p
	Бр.	%	Бр.	%	
Има	9	4,2	3	2,9	<0,05
Вкупно со ХТА и без ФА	212	100	103	100	

ХТА-хипертензија, ФА-физичка активност

## Дискусија

Малубројни се достапните податоци за ХТА и анализите за факторите на ризик за нејзина појава во ромските заедници, а посебно недостапуваат податоци за практикување на ФА како прва мерка за намалување на ХТА кај ромската популација. Повеќето ромски заедници денес живеат со "модерен стил на живеење" со малку ФА, иако некои ромски заедници во Европа

(Обединетото Кралство, Франција) практикуваат патувачки начин на живеење. Сиромашни се податоците кои со научен и методолошки пристап ја анализираат ФА во ромската популација. Повеќето објавени трудови само го нотираат податокот дека во многу ромски заедници, посебно последниве години, ФА е слабо застапена, особено како мерка за превенција од кардиоваскуларните ризици. Трасу Smith во својата анализа сугерира дека многу ромски заедници денес имаат седечки начин на живеење [26]. Иако во многу трудови денес Ромите се нарекуваат "travelers", што во суштина значи номадски стил на живеење, постојана мобилност, поинтензивна ФА, сепак денес повеќето Роми живеат со "модерен стил на живеење", со минимална ФА.

Високата преваленција на кардиоваскуларни болести е главен здравствен товар кај ромската популација. Во Словачка е евидентирана висока преваленција на дебелина, зголемено ниво на ЛДЛ, екстремно високи вредности на атерогениот индекс, висок процент на пушачи, ниско ниво на физичка активност кај ромската популација [27,28]. И покрај повисоката стапка на вкупен морталитет во споредба со поголемите популации, лимитиран и мал број на податоци се достапни за ромската популација, посебно за хроничните незаразни болести. Ромите во Европа се етничка заедница која во транзицијата драстично го променила својот начин на живеење, од традиционален во модерен ("европски") [29,30]. Nozdrovicky во својата 11-годишна анализа на начинот на живеење во ромските заедници известува дека највисоката стапка на морталитет кај Ромите е резултат од кардиоваскуларните заболувања. Понатаму, во неговите заклучоци се потенцира дека високиот степен на консумирање на маснотии од животинско потекло, дебелината, нискиот степен на физичката активност и зголемената консумација на алкохол во ромските заедници се најважните детерминанти за високиот кардиоваскуларен морбидитет и морталитет [31]. Нашата студија наоѓа значајна разлика помеѓу бројот на пациенти со ХТА од ИГ и КГ кои имаат ФА, во корист на КГ, односно во корист на македонските испитаници. Анализата на добиените податоци покажа дека значајно поголем број пациенти од ИГ немаат никаква ФА (212 лица; 49,1%), во споредба со КГ (103 лица; 23,8%). Секојдневна ФА, во согласност со дадените препораки имаат 91 (21,2%) пациенти од ИГ наспроти 183 (42,4%) лица од КГ. ФА одвреме-навреме (2-3 пати неделно) имаат 129 од ИГ наспроти 149 од КГ. Во однос на целното оштетување на очите како резултат од ХТА нема достапни податоци, поради што не бевме во состојба да ги споредиме со други

резултати. Нашите анализи покажаа дека има повеќе хипертензивни оштетувања на очното дно кај Ромите во споредба со македонската група испитаници, и дека има повеќе лица од ромската група кои имаат 4-ти степен на хипертензивно оштетување на окото.

## Заклучок

Пациентите од испитуваната група со хипертензија значајно помалку практикуваат физичка активност споредено со контролната група испитаници со хипертензија. Поради намалената ФА претставниците на ИГ имаат потенцијално поголем ризик да развијат ХТА. Можеби намалената ФА е една од можните причини за предвремена и поинтензивна ХТА кај ромската популација, како и потврда на претпоставката дека целните оштетувања на органите како резултат од ХТА, кај нив се изразени. Ова е потврдено со резултатите од нашата студија кои покажуваат дека значајно повеќе лица од ИГ имаат силно оштетување на очите од 4-ти степен како резултат од ХТА.

*Конфликт на интереси.* Не е деклариран.

## Литература

1. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: WHO 2002. <http://www.who.int/whr/2002/en>.
2. Chobanian V, Bakris L, Black R, *et al.* Joint National Committee-Seventh Report, Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
3. Roger V, Go A, Lloyd-Jones D, *et al.* Update on Heart Disease and Statistics. *Circulation* 2011; 123: e18-e209.
4. Brookes L. New US National Hypertension Guidelines. *Medscape Cardiology*. 2008. Available from: [medscape.com/viewarticle/570022](http://medscape.com/viewarticle/570022) [Accessed June 2014].
5. Center for Disease control and prevention (CDC), National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. Hyattsville, Maryland: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Available from: [www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm](http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm) [Accessed June 2014].
6. Republic Institute for Health Protection-Skopje. Ambulatory and Dispensary Morbidity in Macedonia, Edition 2007.
7. Haapanen N, Miilunpalo S, Vuori I, *et al.* Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease, hypertension and diabetes in middle-aged men and women. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 739-747.
8. Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, *et al.* Walking to work and the risk for hypertension in men: the Osaka Health Survey. *Ann Intern Med* 1999; 130: 21-26.
9. Sawada S, Tanaka H, Funakoshi M, *et al.* Five-year prospective study on blood pressure and maximal oxygen uptake. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20: 483-487.
10. Fagard H. Physical activity in the prevention and treatment of hypertension in the obese. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31 (Suppl.): S624-S630.

11. Fagard H. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(Suppl): S484-S492; *Discussion* S493-S494.
12. Halbert A, Silagy A, Finucane P, *et al.* The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials of 4 weeks or longer. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 641-649.
13. Kelley G, McClellan P. Antihypertensive effects of aerobic exercise: a brief meta-analytic review of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1994; 7: 115-119.
14. Kelley GA, Kelley KA, Tran V. Aerobic exercise and resting blood pressure: a meta-analytic review of randomized, controlled trials. *Prev Cardiol* 2001; 4: 73-80.
15. Whelton, P, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136: 493-503.
16. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. Guidelines for the management of arterial hypertension, *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
17. Williams B, Poulter R, Brown J, *et al.* British Hypertension Society guidelines for hypertension management-BHS-IV. *BMJ* 2004; 328: 634-640.
18. Fletcher F, Balady G, Blair N, *et al.* Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, AHA. *Circulation* 1996; 94: 857-862.
19. Sinead Ni Shuneir. Growing like a Gypsy. Children of Minorities-Gypsies, edited by Sandro Costarelli, UNICEF, 1992.
20. Thomas JD. Gypsies and American medical care. *Ann Intern Med* 1985; 102(6): 842-845.
21. Ruprecht M. Legal situation of Roma in Europe. EU, Parliamentary Assembly, Social, Health and Family Affairs Committee. Available from: <http://assembly.coe.int/main.asp?Link=/documents/adoptedtext/ta02/erec1557.htm> [Accessed June 2014].
22. Lippman H, Honer D, Hoppie P. The enigma of the Gypsy patient. *RN* 2004; 67: 33.
23. Bodner A, Leininger, M. Transcultural nursing care values, beliefs, and practices of American (USA) Gypsies. *J Transcult Nurs* 1992; 4(1): 17.
24. Hajiof S, McKee M. The health of the Roma people: a review of the published, literature. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 864-869.
25. Joubert K. Size at birth and some sociodemographic factors in gypsies in Hungary. *J Biosoc Sci* 1991; 23: 39-47.
26. Smith T. Recognising Difference: The Romani "Gypsy" Child Socialisation and Education Process. *Brit. Jour. of Soc. of Educ.* 1997; 18(2): 243-256.
27. Krajcovicova-Kudlackova M, Blazicek P, Spustova V, *et al.* Cardiovascular risk factors in young Gypsy population. *Bratisl Lek Listy* 2004; 105(7-8): 256-259.
28. Ioanna Petraki. Health status of Roma people. Master course "Disaster Medicine and Health-Crisis Management". National and Capodistrian University of Athens school of medicine. Available from: <http://crisis.med.uoa.gr/elibrary/11.pdf> [Accessed June 2014].
29. Koupilova I, Epstein H, Holcik J, *et al.* Health needs of the Roma population in the Czech and Slovak Republics. *Soc Sci Med* 2001; 53: 1191-1204.
30. de Courten BV, de Courten M, Hanson RL. Higher prevalence of type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular diseases in gypsies than in non-gypsies in Slovakia. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2003; 62: 95-103.
31. Nozdrovicky P. Mortality from cardiovascular disease in Gypsy. *Slovensky Lekar* 1991; 2: 13-14.



Original article

DYSPHAGIA IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GERD)

ДИСФАГИЈА КАЈ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА РЕФЛУКСНА БОЛЕСТ (ГЕРД)

Kalina Grivceva Stardelova<sup>1</sup>, Rozalinda Popova-Jovanova<sup>1</sup>, Gjorgji Deriban<sup>1</sup>, Nenad Joksimovic<sup>1</sup> and Milka Zdravkovska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Department of gastroenterohepatology, University "Sts. Cyril and Methodius", Medical Faculty, Skopje, <sup>2</sup>University Institute of medical epidemiology and biostatistics, University "Goce Delcev", Medical Faculty, Stip, Republic of Macedonia

Abstract

**Introduction.** Dysphagia is considered an alarm symptom, raising the question of stricture or malignancy. We sought to determine the prevalence and severity of dysphagia and correlation with severity of gastroesophageal reflux disease and its response to therapy.

**Methods.** A total of 642 patients with endoscopically confirmed erosive esophagitis (Los Angeles grades A-D). Esophagitis was classified as mild (grade A or B) or severe (grade C or D).

**Results.** At baseline, of 642 patients 37% had dysphagia, 43% had severe esophagitis, and 35% mild esophagitis (odds ratio, 1.39; 95% confidence interval, 1.27-1.51,  $p < 0.001$ ). Dysphagia resolved in 73% of patients after 4 weeks of proton pump inhibitor (PPI) treatment. Resolution of dysphagia was associated with a mean healing rate of 87% across all treatments. Seventeen percent of patients reported persistent dysphagia, and in these patients the healing rates were decreased significantly (mean 72%;  $p < 0.0001$ ).

**Conclusions.** Dysphagia is common in patients with erosive esophagitis but is not a reliable clinical predictor of severe erosive esophagitis. Dysphagia resolved with PPI therapy in most cases, but persistent dysphagia may indicate failed healing.

**Key words:** Gastroesophageal Reflux Disease (GERD), dysphagia

Апстракт

**Вовед.** Дисфагијата се смета за предупредувачки симптом кој го покренува прашањето за стеснување или малигнитет. Се насочивме кон одредување на преваленцијата и тежината на дисфагијата и поврзаноста со тежината на гастроезо-

фагеалната рефлуксна болест и нејзиниот одговор на терапија.

**Методи.** Вкупно 642 пациенти со ендоскопски потврден ерозивен езофагит (Лос Анџелес степен А-Д). Езофагитисот беше класифициран како благ (степен А или Б) или тежок (степен Ц или Д).

**Резултати.** На почетокот, од 642 пациенти, 37% имаа дисфагија, 43% од пациентите имаа тешка форма на езофагит и 35% лесна форма на езофагит (odds ratio, 1.39; 95% confidence interval, 1.27-1.52,  $p < 0.001$ ). Дисфагијата се повлече кај 73% од пациентите по 4-неделен третман со инхибитори на протонска пумпа (ИПП). Целосното повлекување на дисфагијата беше поврзано со просечна стапка на оздравување од 87% во сите третмани. Седумнаесет проценти од пациентите пријавија перзистентна дисфагија и кај овие пациенти стапката на оздравување беше значајно намалена (просечно 72%;  $p < 0.0001$ ).

**Заклучок.** Дисфагијата е честа кај пациенти со ерозивен езофагит, но не е сигурен предиктор за тешка форма на ерозивен езофагит. Кај повеќето пациенти дисфагијата може да се разреши со ИПП третман, но перзистентната дисфагија може да укаже на неуспешно лекување.

**Клучни зборови:** гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРД), дисфагија

Introduction

Dysphagia is a symptom common to a number of esophageal disorders and its presence suggests abnormal clearance of a swallowed bolus along the esophagus. With distal mechanical obstruction, bolus retention provokes esophageal distention that can be more or less perceived as dysphagia dependent on the underlying disease, i.e. achalasia vs inflammatory or neoplastic stenosis [1]. In the absence of distal mechanical obstruction, the mechanisms underlying increased perception of bolus passage (dysphagia) have not been completely elucidated. Although abnormal bolus passage can be observed in many patients with non-obstructive dysphagia,

Correspondence to: Kalina Grivceva-Stardelova, University Department of gastroenterohepatology, "Vodnjanska" 17, 1000 Skopje, R. Macedonia; E-mail: kstardelova@yahoo.com

a correlation between the intensity of the symptoms and the severity of esophageal dysfunction (motility and/or transit) is far from perfect [2].

Dysphagia is an important symptom; however, the epidemiology remains poorly defined. Population-based studies that determine the prevalence of dysphagia are rare; previous studies suggest that the prevalence of dysphagia is between 16% and 22%. A majority of these studies only assessed dysphagia in older age groups (aged >50 years) and showed variation in dysphagia prevalence and functional status [3,4]. Previous reports highlight that dysphagia is more common in elderly individuals and will be a significant healthcare issue because of an ageing population [5,6]. There is a dearth of studies assessing the impact that dysphagia has on quality of life, work productivity and healthcare-related costs, with the majority of studies related to individuals with otolaryngological cancers [7,8].

Dysphagia is considered an alarm symptom and an indication for early endoscopy [9].

Nonetheless, it is a relatively common symptom in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). The reported prevalence of dysphagia or pain during swallowing ranges between 23% and 45% among patients with erosive esophagitis [10-12].

However, the relationship between dysphagia and the severity of erosive esophagitis is not well established. Furthermore, the response of dysphagia to therapy with a proton pump inhibitor (PPI) and the causes of persistent dysphagia in erosive esophagitis are less certain.

The aim of this study was to analyze the correlation between objective esophageal damage endoscopically diagnosed and severity of dysphagia and its response to anti-reflux therapy.

## Materials and methods

This three-year prospective clinical trial was conducted at the University Clinic for Gastroenterohepatology and analyzed data from 642 patients with GERD symptoms.

All subjects were interviewed by a physician; a questionnaire of symptoms was completed for each patient, and all of them underwent upper endoscopy evaluation.

After overnight fasting, endoscopy was performed by a trained endoscopist. The stomach and duodenum were inspected to exclude possible lesions. The distal portion of the esophagus was evaluated carefully to determine the presence of mucosal injury. All endoscopy evaluations were classified according to the LA classification: Grade N, no endoscopic changes, Grade M, minimal changes, Grade A, one or more mucosal breaks =5 mm long that do not extend between the tops of two mucosal folds, Grade B, one or more mucosal breaks >5mm long that do not extend between the tops of two mucosal folds, Grade C,

one or more mucosal breaks that are continuous between the tops of two or more mucosal folds, but do not involve the entire esophageal circumference, and Grade D, a mucosal break that involves the entire esophageal circumference. Patients with negative endoscopic finding and positive questionnaire were tested with IPP two week test.

## Statistical analysis

Data are expressed as mean standard error. One-way ANOVA for anatomic damage and post-hoc comparisons were made using the Fisher method. A general linear method for multivariate analysis of covariance (MANCOVA) was used to assess the interaction between severity of dysphagia and grade of esophageal damage. Fixed factors used were sex, LA classification, and the interaction between BMI and LA classification. We considered the background of the practitioner as a random factor, and age was considered as a covariate. This helped us to control the expected high standard error in this sample, which increased the internal validity of the study. The statistical value (a priori) for statistical significance in this interaction model was  $p < 0.10$ .

## Results

We recruited a total of 642 patients. Of these, 58.73% female subjects had complete data and were included in the analysis. The average age was  $37.5 \pm 8.2$  years (no gender difference). BMI in females was higher than in males ( $26.8 \pm 4.1$  v.s.  $24.9 \pm 3.8$ ,  $p < 0.001$ ).

## Esophageal Damage

General comparisons related to anatomic damage and those related to BMI are presented in Table 1. Esophageal damage was associated with symptom severity of heartburn, regurgitation, dysphagia, retching, halitosis. Esophageal damage differed by sex: men had severe LA (C-D damage) [OR 5 3.7, 95% CI 1.7 8.2] and mild damage (B damage) [OR 51.56, 95% CI 1.1 2.3] compared to women and it was associated with BMI: lesions grade C-D in BMI between 25 and 30 was OR 5 2.8 (95% CI 1.16 6.7) and for those with BMI >30, the OR 52.1 (95% CI 0.65 +/-6.8), compared to BMI <25.

There were no gender differences related to dysphagia, but there was correlation between esophageal damage and dysphagia.

The present findings can help to detect bias in analysis, including intensity of dysphagia as one of GERD symptoms due to increased severity of esophageal damage. It is important to recognize the relationship between these variables because GERD is a risk factor of Barrett's esophagus, which in turn increases the risk of developing adenocarcinoma of the esophagus [13-14].

**Table 1.** General data and dysphagia associated with grade of esophageal damage (mean  $\pm$  SE)

Grade of esophageal damage					
	None	A	B	C-D	p values
n(F/M)	58/30	112/78	178/142	31/8	<0.001
Age(years)	37.5(0.5)	38.2(0.4)	39.1(0.4)	41.2(1.2)	<0.001
BMI <25	35	110	42	3	0.159
BMA 25-30	65	138	123	20	0.026
BMI >30	18	48	33	7	<0.001
Heartburn	2.36	2.31	2.45	2.62	0.002
Regurgitation	2.19	2.21	2.31	2.54	0.015
Halitosis	0.66	0.89	0.91	0.99	0.51
Discomfort	1.05	1.63	1.39	1.00	0.093
Nausea	1.89	2.05	2.15	2.29	0.064
Flatulence	1.28	1.40	1.40	1.40	0.442
Dysphonia	1.13	1.33	1.34	1.52	0.061
Sleep disurbency	1.35	1.56	1.60	1.65	0.051
Laryngeal symptoms	0.70	0.98	1.00	1.02	0.075
Cough	1.93	2.00	2.03	2.10	0.244
Dysphagia	0.50	2.19	2.35	2.68	0.002

BMI-body mass index, F/M-female/male,  $p=0.036$   $\chi^2=13.5$ , \*Frequency (percentage by row)

## Discussion

The typical symptoms of GERD in adult patients are retrosternal or sub-sternal burning, regurgitation, epigastric pain and dysphagia.

Heartburn and regurgitation are the two cardinal symptoms of the typical GERD syndrome. Additional symptoms, frequently experienced by patients with GERD, include dysphagia (reported by a surprisingly high proportion of patients with reflux disease who do not have a stricture or a carcinoma), epigastric burning and the so-called atypical symptoms, including belching, water brash, wheezing and cough, which may accompany these more typical symptoms and can also be the sole symptoms of GERD.

In many countries, upper GI endoscopy has been recommended as the first investigation for making the diagnosis of reflux esophagitis and grading its severity, as well as for the detection of Barrett's esophagus [13]. Because the response to therapy and the long-term outcome are dependent on severity of reflux esophagitis, any endoscopic assessment of reflux patients must identify and grade separately the different lesion types of esophagitis (mucosal breaks) and complications (deep ulcers, strictures and metaplasia). The Los Angeles classification is currently the best validated system and should be preferred to other previously used classifications [15]. Although inflammation occurs very early in the course of the disease, histological examination of biopsies taken at random from a normal (or nearly normal) mucosa in the distal esophagus is not sufficiently reliable to allow the diagnosis of GERD in current practice. Systematic biopsies of the esophagus are therefore not recommended by consensus guidelines on the management of GERD [16].

Similarly, minor endoscopic changes, such as diffuse erythema or friability of the esophageal mucosa, are poorly reliable for the diagnosis of GERD. In routine practice, therefore, only mucosal breaks should be considered as specific endoscopic indicators of reflux esophagitis. In contrast,

GI endoscopy is poorly sensitive for the diagnosis of GERD as mucosal breaks are present in less than half of patients with typical reflux symptoms. This study found a relationship for GERD, which was independently associated with dysphagia among this community sample. Very few community-based studies have reported similar associations; a study of 1000 residents from Argentina reported that frequent gastroesophageal reflux symptoms were associated with dysphagia (OR=2.12, 95% CI: 1.27-3.54) [17, 18].

## Conclusions

Dysphagia is considered an alarm symptom and an indication for prompt endoscopy in patients with GERD or dyspepsia; however, (it occurs in 7 percentage of those patients with motility disorders [17]. Dysphagia is common in patients with nonerosive reflux disease and has been reported in approximately one third of patients in some studies with resolution after administration of a PPI [18]. Patients with dysphagia frequently complain of heartburn. A retrospective analysis of records from 1035 patients with dysphagia showed that 74% had heartburn typical of GERD [19]. In our study comprising 642 patients, 37% had dysphagia, 43% of patients with severe esophagitis, and 35% of patients with mild esophagitis. The relationship between severity of the esophageal damage and intensity of dysphagia was proven. Therefore, in the differential diagnosis of patients presenting with dys-

phagia, GERD should be included and a careful history should be sought for symptoms typical of GERD.

*Conflict of interest statement.* None declared.

## References

1. Barlow JD, Gregerson H, Thompson DG. Identification of the biomedical factors associated with the perception of distension in the human esophagus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G683-G689.
2. Chen CL, Yi CH. Clinical correlates of dysphagia to oesophageal dysmotility: studies using combined manometry and impedance. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 611-617.
3. Kjellen G, Tibbling L. Manometric oesophageal function, acid perfusion test and symptomatology in a 55-yearold general population. *Clin Physiol* 1981; 1: 405-415.
4. Bloem BR, Lagaay AM, van Beek W, *et al.* Prevalence of subjective dysphagia in community residents aged over 87. *Br Med J* 1990; 300: 721-722.
5. Robbins J, Langmore S, Hind JA, Erlichman M. Dysphagia research in 21st century and beyond: Proceedings from Dysphagia Experts Meeting, August 21, 2001. *J Rehabil Res Develop* 2002; 39: 543-547.
6. Prasse JE, Kikano GE. An overview of dysphagia in the elderly. *Adv Stud Med* 2004; 4: 527-533.
7. Nguyen NP, Frank C, Moltz CC, *et al.* Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 772-778.
8. Brunelli C, Mosconi P, Boeri P, *et al.* Evaluation of quality of life in patients with malignant dysphagia. *Tumori* 2000; 86: 134-138.
9. van Zyl JH, de K Grundling H, van Rensburg CJ, *et al.* Efficacy and tolerability of 20 mg pantoprazole versus 300 mg ranitidine in patients with mild reflux-oesophagitis: a randomized, double-blind, parallel, and multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 197-202.
10. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, *et al.* Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172-180.
11. Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, *et al.* Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1249-1258.
12. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, *et al.* Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 656-665.
13. Numans ME, van der Graaf Y, de Wit NJ, de Melker RA. How useful is selection based on alarm symptoms in requesting gastroscopy? An evaluation of diagnostic determinants for gastro-oesophageal malignancy. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 437-443.
14. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-831.
15. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, *et al.* Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172-180.
16. French-Belgian Consensus Conference on Adult Gastro-Oesophageal Reflux Disease "Diagnosis and Treatment". *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 129-137.
17. Triadafilopoulos G. Nonobstructive dysphagia in reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 614-618.
18. Bate CM, Griffin SM, Keeling PW, *et al.* Reflux symptom relief with omeprazole in patients without unequivocal oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 547-555.
19. Decktor DL, Allen ML, Robinson M. Esophageal motility, heartburn, and gastroesophageal reflux: variations in clinical presentation of esophageal dysphagia. *Dysphagia* 1990; 5: 211-215.

Original Article

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF BASAL BASED THERAPY WITH INSULIN GLARGINE AND PRANDIAL INSULIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES POORLY CONTROLLED WITH PREMIXED INSULIN

ЕВАЛУАЦИЈА НА ЕФИКАСНОСТА И СИГУРНОСТА НА ТЕРАПИЈА СО БАЗАЛЕН ИНСУЛИН ГЛАРГИН И ПРАНДИЈАЛЕН ИНСУЛИН КАЈ ЛИЦА СО ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС КОЈ НЕ СЕ РЕГУЛИРА СО ПРЕМИКСЕН ИНСУЛИН

Gordana Pemovska and Goran Petrovski

University Clinic of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, University "Ss. Cyril and Methodius", Medical Faculty, Skopje, Republic of Macedonia

Abstract

**Introduction.** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a progressive disease, requiring treatment intensification and exogenous insulin therapy in many patients. The aim of the study was to evaluate the effectiveness and safety of insulin glargine in combination with prandial insulin in poorly controlled type 2 patients previously treated with premixed insulin.

**Methods.** A total of 200 type 2 diabetic patients in Macedonia (male 37.5%; female 62.5%, aged  $61.1 \pm 0.5$  years) poorly controlled ( $HbA_{1c} > 7\%$ ) were included in this observational multicenter prospective study. Before enrolment, all patients were treated with premixed insulin (88% with 2 and 12% with 3 injections per day, respectively). During the study, patients received once-daily glargine plus pre-prandial short-acting insulin analogues at investigators' discretion. Primary end-point included percentage of patients achieving  $HbA_{1c} < 7\%$  at study end. In addition, changes in mean  $HbA_{1c}$  and fasting plasma glucose (FPG) during the study duration as well as frequency of hypoglycaemic episodes were evaluated.

**Results.** After 9 months of follow-up, 100 patients (50%) achieved target  $HbA_{1c} < 7\%$ . Mean  $HbA_{1c}$  decreased from  $9.5 \pm 1.5\%$  at the beginning to  $6.9 \pm 0.8\%$  ( $p < 0.001$ ) at study end and mean FPG decreased from  $11.0 \pm 3.3$  mmol/l to  $6.1 \pm 0.9$  mmol/l ( $p < 0.001$ ). 50.5% of the patients were treated with basal insulin in combination with OADs and 49.5% required addition of one or more prandial insulin injections. No episodes of severe hypoglycaemia were documented.

**Conclusions.** Basal based insulin treatment with insulin glargine alone or in combination with prandial insulin improved glycaemic control in type 2 diabetics previously poorly controlled with premixed insulin with a low risk of hypoglycaemia and weight gain.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, insulin glargine, basal-bolus

Апстракт

**Вовед.** Дијабетот тип 2 е прогресивно заболување, кое бара интензивирање на третманот и екзогена инсулинска терапија кај голем дел од пациентите. Целта на студијата беше да се евалуира ефикасноста и сигурноста на инсулин гларгин во комбинација со прандијален инсулин кај лица со нерегулиран тип 2 дијабетес на премиксен инсулин.

**Методи.** Вкупно 200 пациенти со тип 2 дијабетес во Македонија (мажи 37,5%; жени 62,5%, возраст  $61,1 \pm 0,5$  год.) со лошо контролиран дијабетес ( $HbA_{1c} > 7\%$ ) беа вклучени во опсервациона мултицентрична проспективна студија. Пред вклучувањето, сите пациенти беа третирани со премиксен инсулин (88% со 2 и 12% со 3 инјекции на ден). За време на студијата, пациентите примаа еднаш дневно инсулин гларгин со препрандијален инсулин со кратко дејство според потребите, по препорака на истражувачот. Главната цел на студијата беше да се добие поголем процент на пациенти кои ќе имаат  $HbA_{1c} < 7\%$  на крајот од студијата.

**Резултати.** По 9 месеци, 100 пациенти (50%) постигнаа  $HbA_{1c} < 7\%$ . Средниот  $HbA_{1c}$  се намали од  $9,5 \pm 1,5\%$  на почетокот на  $6,9 \pm 0,8\%$  ( $p < 0,001$ ) на крајот од студијата и средната ФПГ се намали од  $11,0 \pm 3,3$  mmol/l на  $6,1 \pm 0,9$  mmol/l ( $p < 0,001$ ). 50.5% од пациентите беа третирани со базален инсулин гларгин во комбинација со орални лекови, додека 49,5% примаа една или повеќе инјекции на прандијален инсулин. Не беа документирани епизоди на тешка форма на хипогликемија.

**Заклучок.** Инсулинската терапија со базален инсулин гларгин како самостојна терапија и/или во комбинација со прандијален инсулин ја подобрува гликемиската контрола кај лица со нерегулиран тип 2 дијабетес на премиксен инсулин со мал

ризик за хипогликемија и мал ризик за зголемување на телесната тежина.

**Клучни зборови:** тип 2 дијабетес, инсулин гларгин, базална болус терапија, премиксен инсулин

## Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a progressive disease, requiring treatment intensification and exogenous insulin therapy in many patients [1].

Despite new treatment options, most patients do not reach the treatment goal of HbA1c less than 7% recommended by the American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). International Diabetes Management Practice Study showed goal attainment ranging from 18 to 35% depending on region [2].

Insulin treatment is introduced when non-pharmacological measures and treatment with the largest doses and combinations of oral hypoglycaemic agents are not sufficient for maintaining adequate glycaemic control. Preference for initiating a specific insulin regimen, among people with T2DM, is associated with patient characteristics such as HbA1c levels at initiation, prior anti-diabetic therapy and body mass index (BMI) [3].

The ADA/EASD treatment algorithm recommends initiation with long-acting basal insulin [1]. For basal treatment, long-acting insulin analogues, which are peakless and therefore mimic endogenous insulin secretion, provide therapeutic advantages over NPH insulin [4]. The frequency of hypoglycaemia, especially nocturnal is of utmost clinical relevant advantage of treatment with long-acting insulin analogues.

Pre-mixed analogues provide better post-prandial glycaemic control than mixes of regular human insulin and NPH, but for many patients pre-mixes are inadequate for reaching treatment goals and do not provide sufficient prandial flexibility compared to intensified insulin treatment [5].

## Materials and Methods

This study monitored the effectiveness and safety of basal insulin regimen with glargine plus rapid at the discretion of investigator initiated in patients with T2DM whose hyperglycaemia was inadequately controlled with previously conventional pre-mixed insulin (HbA1c less than 7%). This non-interventional, multicentric study was conducted in hospital settings by 20 diabetologists/endocrinologists in Macedonia from December 2010 through February 2012. Participating investigators were selected randomly from an initial list of all country diabetologists/endocrinologists. Patients received once-daily bedtime glargine plus pre-prandial short-acting insulin (glulisine, lispor or aspart) analogues at the investigator's discretion, and were followed prospectively during a 9-month period.

Patients with T2DM aged 40 years and over were included if they had recently started treatment with glargine following treatment with pre-mixed insulin for at least 6 months and had inadequate glycaemic control (HbA1c greater than 7%) at enrolment. Patients were excluded if they had severe renal impairment, were on haemodialysis, had proven insulin oversensitivity, or if they were treated with agents other than pre-mixed insulin. Prior to enrolment, participants were informed in detail about the study procedures and signed an informed consent. The study protocol was also approved by local ethics committees.

A total of 200 subjects, who fulfilled the inclusion criteria, were included in the study. Enrolment target per investigator was defined by protocol to 10 consecutive patients who met the inclusion criteria, but not more than 20. Doses of glargine were titrated according to fasting glycaemia with suggested fasting plasma glucose values not greater than 5.5 mmol/L. Titration algorithm was determined at the discretion of individual investigators, although a suggested algorithm as an example was mentioned in the protocol.

Investigators were instructed to report adverse events (AEs). Each event that resulted in a patient's death or was life-threatening, required hospitalization or prolonged hospitalization, resulted in permanent or significant disability/handicap or caused foetal damage or congenital anomalies was considered a serious AE.

Symptomatic hypoglycaemia was defined as causing symptoms that disappeared after food/carbohydrate intake or if measured glucose levels were lower than 3.1 mmol/L. Severe hypoglycaemia, also considered to be a serious AE, was defined as an event requiring help from another person and glucose levels lower than 3.1 mmol/L.

Primary end-point was the percentage of patients reaching HbA1c < 7% at the end of the 9-month period. Study group size was determined by 95% confidence interval (CI). Anticipating a loss to follow-up 10% of enrolled patients, a sample size of 200 patients was needed to estimate a 45% goal attainment rate with a precision of  $\pm 7\%$ . Secondary end-points included changes in mean HbA1c and fasting plasma glucose (FPG), a number of documented symptomatic hypoglycaemic episodes, changes in mean BMI and analysis of patients and investigators satisfaction. Statistical analysis was performed using SPSS, version 16.0 with analysis of mean values, standard deviations, median, lower upper percentile, frequencies, percentages and 95% CI.

Serial measurements of glucose values performed at each visit were tested with Friedman and analysis of variance tests as well as with the analysis of longitudinal data. Evaluation of patient and physician satisfaction with study treatment was performed with questionnaire using the five-point Likert scale at last visit. Possible answers were: very satisfied, satisfied, averagely satisfied, unsatisfied, very unsatisfied.



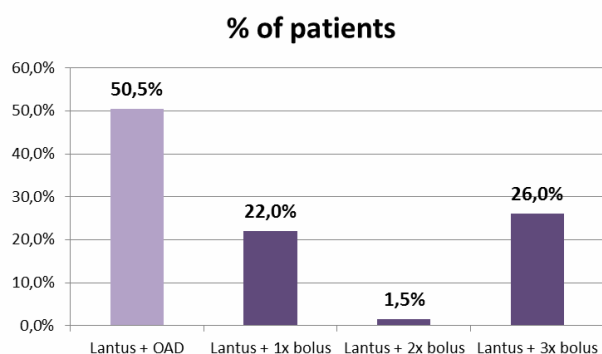
## Results

### Patient characteristics

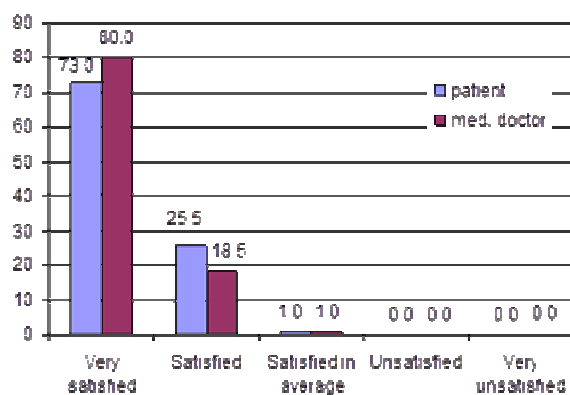
A total of 200 patients were recruited in the study. Patient characteristics at inclusion are presented in Table 1. Diabetic complications were already substantially present in the population at the study start, with more than one half of patients having diabetic neuropathy or retinopathy. Three quarters of patients had either hypertension or dyslipidemia. Prior to the study start, 176 (88%) patients were taking two daily doses of pre-mixed insulin, and 22 (11%) were taking three daily doses. After switching to basal concept with insulin glargine and prandial insulin (glulisine, lispor or aspart) at investigator's discretion, half of patients (50.5%) were treated with basal concept only (Figure 1).

**Table 1.** Baseline characteristics

Characteristic	Value
Male/female, %	37.5/62.5%
Mean age, years ( $\pm$ SD)	61.08 (8,8)
Mean duration of T2DM, years ( $\pm$ SD)	10.7 (5.49)
Mean body weight, kg ( $\pm$ SD)	79.95 (12,55)
Mean fasting plasma glucose, mmol/L ( $\pm$ SD)	11.02 (3.29)
Mean HbA <sub>1c</sub> , % ( $\pm$ SD)	9,49 (1,48)



**Fig. 1.** Distribution per therapy at end of the study



**Fig. 2.** Patient and doctor satisfaction questionnaire

### Effectiveness of intensified insulin treatment

At the end of the study period (9 months), 100 patients (50%) reached a target HbA<sub>1c</sub> less than 7%. Mean HbA<sub>1c</sub> values significantly decreased from  $9.49 \pm 1.5\%$  at inclusion to  $6.9 \pm 0.8\%$  ( $p < 0.001$ ) (Figure 1). Mean FPG decreased from  $11.0 \pm 3.3$  mmol/L at inclusion to  $6.1 \pm 0.9$  mmol/L after 9 months ( $p < 0.00001$ ).

Mean dose of basal insulin increased steadily from  $32.4 \pm 9$  U at inclusion to  $38.4 \pm 10.7$  U over the study period (Figure 2). Short-acting dose change was  $16.2 \pm 7.8$  U at inclusion to  $19.1 \pm 9.8$  U at the end of study.

### Safety of intensified insulin treatment

During the study period 29 (14.5%) patients experienced one or more symptomatic hypoglycaemia (0.45 episodes/patient-year). No episodes of severe hypoglycaemia were observed. Mean body weight of the study population did not change from inclusion ( $79.9 \pm 12.6$  kg) to study end ( $78.8 \pm 11.8$  kg). In the analysis of treatment satisfaction questionnaires, responses of patients and physicians were very similar. A large majority of patients (98.5%) were very satisfied with insulin glargine treatment and this correlated with physicians' satisfaction.

## Discussion

"Good" glucose control is a necessity for decreasing morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes. Long-term follow-up results showed a significant decrease of microvascular complications, myocardial infarction and all-cause mortality [9].

Despite recommendation and guidelines, more than 43% of patients with diabetes do not achieve satisfied glucose control [10,11].

Insulin is one of the possible treatments of diabetes and can help in achieving targeted glucose control. Premix insulin therapy can improve glucose control but such therapy has been shown to increase the risk of hypoglycemic events, weight gain, less flexibility in patients' lifestyle [12]. Insulin glargine is a long-acting analogue with 24 hours duration, which can be injected once daily at any period of the day, with less hypoglycemic events and increases treatment effectiveness and patient satisfaction [13].

Basal insulin in combination with oral agents is more flexible and acceptable for many patients with diabetes. One observational study showed that type 2 diabetic patients previously treated with premix insulin, when switched to basal insulin glargine needed insulin intensification with prandial insulin only in 14.5% cases [14].

Owens, *et al.* recommend that bolus insulin can be added in patients with  $HbA_{1c} > 7\%$  on oral agents or optimised basal insulin treatment defined as FPG  $< 5.6$  mmol / l or insulin dose  $> 0.7$  U/kg [15].

In our study half of the patients (50.5%) were treated with basal concept only.

Further statistical analysis showed that patients with lower baseline BMI, FPG and HbA1c values were candidates for BOT insulin regimen, while higher values of mentioned parameters were in positive statistical correlation with intensified insulin therapy (glargine with 3 shots of short rapid insulin).

Adding bolus insulin before meal helps in switching to intensified insulin treatment together with flexibility with food and physical activity [16].

In our study 50% of patients achieved HbA1c<7% and HbA1c decreased from a baseline value of  $9.49 \pm 1.5\%$  to  $6.9 \pm 0.8\%$  after 9 months.

ATLANTIC study showed improvement in glucose control without increase of hypoglycaemic events, when patients were switched from premix insulin to basal bolus insulin glargine with prandial insulin. Decrease of HbA1c was 1.5% [17].

Findings from similar studies and patients population show that basal-based concept with insulin glargine with addition of prandial insulin when needed is a valuable therapeutic option in type 2 management.

The GINGER study showed that basal-bolus regimen with insulin glargine and glulisine is superior in achieving glucose control compared to conventional insulin therapy in patients previously unsatisfactory treated with premix insulin analogues (NPH/Lispro 75/25 and NPH/aspart 70/30) [18].

Rosenstock reported a significant decrease of HbA1c ( $-2.09\%$  vs  $-1.87\%$ ) in patients treated with basal bolus insulin glargine compared with premix insulin [19].

Davies, *et al.* reported that patients with T2DM switching from premix  $\pm$ OADs to glargine  $\pm$ OADs had significant reductions in glycemic control with a low incidence of severe hypoglycemia. The addition of prandial (OD, BD or >BD) insulin was associated with further improvements in glycemic control [20].

Our patients presented with 14.5% of symptomatic hypoglycemic events with only 8% of patients reporting more than one event.

Mean total daily dose of basal component in premixed therapy recorded at baseline visit was 47.6 (12.2) U. Insulin glargine was applied once daily starting from a total daily dose of  $32.4 \pm 9$  U and this dose was increased during the study to  $38.4 \pm 10.7$  U. Prandial insulin baseline values of  $16.2 \pm 7.8$  IU increased to  $19.1 \pm 9.8$  U at the end of the study. Since majority of patients were treated only with basal oral treatment during this study, it is difficult to compare total daily dosages of premix and basal bolus regimens. However, the total daily dose of glargine did not exceed the total daily dose of basal component of previous premix therapy. The increase of both insulins is also reported in the Atlantis study, where the total daily insulin dose was also decreased compared to premix insulin. Comparing with other study that reported weight gain [21], our patients did not show any significant increase of body weight. There was a slight decrease of body weight from  $79.95 \pm 12.55$  kg to  $78.8 \pm 11.87$  kg at the end of the study.

Patients' satisfaction was also evaluated in other studies (19), where basal and basal bolus concept was more acceptable than premix insulin. Our study showed that 93% of patients were very satisfied and satisfied with their treatment (basal insulin, basal plus or basal bolus concept).

## Conclusions

Once introduced in type 2 management, insulin therapy should enable achieving glycemic target, with as low as possible risk of hypoglycemic events and weight gain. Basal-based insulin concept with insulin glargine once daily that could be given any time of the day, with addition of oral antidiabetic agents or prandial insulin when needed, is simple, effective, safe and flexible concept that should be a preferable option in patients with type 2 diabetes. In our study such basal based concept with insulin glargine and possible combination of prandial insulin at investigator's discretion showed to be acceptable option for improvement of glucose control in poorly controlled type 2 diabetic patients previously treated with premix insulin.

*Conflict of interest statement.* None declared.

## References

1. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1-16.
2. Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH, *et al.* Multifaceted determinants for achieving glycemic control: the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *Diabetes Care* 2009; 32(2): 227-233.
3. Freemantle N, Balkau B, Danchin N, *et al.* Insulin initiation in people with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in real-life practice-1 year (yr) results of the 4-yr CREDIT Study. *Diabetes* 2010; 59(Suppl 1): A170.
4. Peterson GE. Intermediate and long-acting insulins: a review of NPH insulin, insulin glargine and insulin detemir. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(12): 2613-2619.
5. Garber AJ. Premixed insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus. *Drugs* 2006; 66(1): 31-49.
6. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Haring HU. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(2): 115-123.
7. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, *et al.* Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29(8): 1607-19.
8. Makimattila S, Nikkila K, Yki-Jarvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42(4): 406.
9. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, *et al.* Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-72.

10. NICE. CG66 Type 2 diabetes: full guideline. London: NICE, 2008. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=40803](http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=40803) [Accessed January 2011].
11. Department of Health. Quality and Outcomes Framework. London: Department of Health, 2009. Available from: [www.dh.gov.uk/en/Healthcare/Primarycare/Primarycarecontracting/QOF/DH\\_099079](http://www.dh.gov.uk/en/Healthcare/Primarycare/Primarycarecontracting/QOF/DH_099079) [Accessed August 2010].
12. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, *et al.* Optimal insulin regimens in Type 2 diabetes mellitus; systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 2009; 52: 1990-2000.
13. Abrahamson MJ, Peters A. Intensification of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: An algorithm for basal-bolus therapy. *Ann Med* 2012; 44(8): 836-46.
14. Gomez-Peralta F, Carraminana-Barrera F, Felix-Redondo FJ, Fraile-Gomez J. Extreme Rescue Study Group. Glycaemic control in patients with type 2 diabetes switching from premixed insulin to long-acting basal insulin analogue plus oral antidiabetic drugs: an observational study.
15. Owens DR, Schalkwyk C, Smith P, *et al.* Algorithm for the introduction of rapid-acting insulin analogues in patients with type 2 diabetes on basal insulin therapy. *Pract Diab Int* 2009; 26: 70-77.
16. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-1972.
17. Mathieu C, Storms F, Tits J, *et al.* Switching from premixed insulin to basal-bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: the ATLANTIC study. *Acta Clin Belg* 2013; 68(1): 28-33.
18. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Haring H-U. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes: results of the GINGER study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 115-23.
19. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, *et al.* Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 20-25.
20. Davies M, Sinnassamy P, Storms F, Gomis R. Insulin glargine-based therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes sub-optimally controlled on premixed insulin therapies. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 368-375.
21. Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, *et al.* A comparison of two intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs: the STEP-Wise randomized study. *Endocr Pract* 2011; 17: 727-736.

Оригинален труд

РЕЗУЛТАТИ ОД ЛЕКУВАЊЕТО НА ПЛАНОВАЛГУСЕН ДЕФОРМИТЕТ НА СТАПАЛОТО СО ФИБУЛАРЕН ГРАФТ

RESULTS OF THE TREATMENT OF PLANOVALGUS DEFORMITY OF THE FOOT WITH FIBULAR GRAFT

Зоран Божиновски и Нерон Поповски

ЈЗУ Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедски болести, анестезија, интензивно лекување и реанимација и ургентен центар, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Медицински факултет, Скопје, Република Македонија

Апстракт

**Вовед.** Една од најчесто користените методи за корекција на плановалгусниот деформитет на стапалото е методата на Grice Green. Корекцијата се изведува со користење на графт од тибија или фибула или фиксација со остеосинтетски материјал. Цел на студијата беше да се анализира корекцијата на плановалгус деформитетот на стапалото со користење на фибуларен графт.

**Методи.** Во нашата серија беа вклучени 29 пациенти. Беа користен дел од фибула од истата страна од која се изведува и оперативниот зафат. Анализата на резултатите беше направена според скор-системот на American Foot and Ankle Society.

**Резултати.** Кај 16 пациенти постигнавме добри резултати, кај 8 задоволителни, а 5 пациенти имаа лоши резултати. Средната вредност на следење на пациентите во постоперативниот период беше 6,5 години (минимум 2,2 години-максимум 10,4 години). Постоперативно, пациентите се оптоваруваа од третата недела. Пациентите ја носеа гипсената имобилизација 5 недели, а потоа беа упатувани на физикална терапија.

**Заклучок.** Сметаме дека користењето на фибуларниот графт овозможува добра корекција на плановалгусниот деформитет, рана мобилизација на пациентот и скратување на времето поминато во гипсена имобилизација.

**Клучни зборови:** плановалгус, фибуларен графт, Grice-Green

Abstract

**Introduction.** One of the most frequently used methods for correction of planovalgus deformity of the foot is the method by Grice Green. Correction of the deformity can be achieved using a corticocancellous graft from proximal tibia, fibular graft as well as by using various types of screws. The aim of the study was to analyze the correction of the planovalgus deformity of the foot by using fibular graft.

**Methods.** In our series of 29 patients we used fibular graft from the same side where the operation was performed. The American Foot and Ankle Society score system was used for analyzing the results.

**Results.** In 16 patients good results were attained, in 8 satisfactory and in 5 patients poor results. Mean postoperative follow-up period was 6.5 years (min. 2.2 years; max. 10.4 years). From the third postoperative week all patients were weight bearing. The plaster was removed after 5 weeks, and the patients were referred to physical rehabilitation.

**Conclusions.** We consider that fibular graft enables correction of planovalgus deformity of the foot, early patient mobilization and shortening the time in plaster cast immobilization.

**Key words:** planovalgus, fibular graft, Grice-Green

Вовед

Оперативна корекција на плановалгусен деформитет на стапалото може да се постигне со корекција на меките ткива, како и со корекции на коскените структури. Постојат 3 типа корекција на коскените структури при плановалгусен деформитет: екстраартикуларна супталарна артродеза, остеотомии на калканеусот и тарзектомии. Познати се повеќе методи (оперативни техники) за корекција на деформитетот. Една од нив е методата според Grice-Green [1] при која се користи кортикоспонгиозен графт од тибија. Baker и Hill [2,3] ја комбинирале оваа метода заедно со

Кореспонденција и репринт до: Зоран Божиновски, ЈЗУ Универзитетска клиника за трауматологија, ортопедски болести, анестезија, интензивно лекување и реанимација и ургентен центар, "Водњанска" 17, 1000 Скопје, Р. Македонија; Тел.: +389 70 260786; E-mail: bozinovski@ukim.edu.mk

остеотомија на калканеусот. Seymor и Evans [4], како и Brown [5] ја вовеле т.н. Batchelor-ова метода со фиксација на талусот и калканеусот со фибуларен графт. Hsu [6] користел 2 фибуларни графта кои ги поставувал во 2 различни правца. Chigat [7] користел само еден фибуларен графт. Crawford [8] користел остеосинтетски материјал (кламфи), а Chou [9] користел трикортикален алографт кај поголема возрастна група пациенти (55 години) и добил добри резултати. Една од најчесто користените методи е онаа според Grice-Green. За успешен резултат од особена важност е типот на коскениот графт. Најпогодни се кортикоспонгиозни графтови од проксимална тибија, како и од фибула, при што графтоот од тибијата е претежно спонгиозна коска, додека фибуларниот е речиси целосно кортикален. Оваа метода е погодна и поради можноста за модификација на графтоот со што се постигнува негова лесна апликација, како и модулирање на степенот на корекцијата. Целта на овој труд беше евалуација на резултатите добиени при користење на фибуларен графт земен од ипсилатералната потколеница.

### Материјали и методи

Во студијата беа опфатени 29 пациенти (15 мажи, 14 жени) со просечна возраст од 9,4 години (од 5 до 14 год.). Фибуларниот графт беше земен од ипсилатералната потколеница. Пациентите беа постоперативно следени 6,5 год. (минимум 2,2 години-максимум 10,4 години). Беше користен стандарден пристап на sinus tarsi, а фибуларниот графт во должина од 1 до 1,5 cm беше земен минимум 8 cm над латералниот малеол. Графтоот се перфорираше со бургија од 2,2 mm за полесна инкорпорација. Постоперативно пациентите се оптоваруваа од третата недела.

Пациентите ја носеа гипсената имобилизација 5 недели, а потоа беа упатувани на физикална терапија.

### Резултати

Бодирањето на резултатите се изврши со скор-системот од American College of Foot and Ankle Surgeons (модул 3 за задно стапало, вклучувајќи и рамно стапало). Во овој скор-систем се евалуираа само субјективните параметри како што се болка, изглед на стапалото и функцијата. Бидејќи повеќето пациенти беа деца, во евалуацијата беа вклучени нивните родители за пополнување на прашалникот. Во оваа студија не ги анализираме објективните параметри како, на пример, рендгенграфии поради тоа што не можевме да ги добиеме од пациентите. Вкупно 50 бодови беа дадени на субјективните параметри, од кои максимум 30 бодови на болката, 5 бода на изгледот и 15 бодови на функцијата. Во истата скала, 30 бодови имаа пациентите без болка, 5 бода пациентите задоволни од изгледот на стапалото и 15 бодови пациентите со одлична функција на стапалото. Според истата скала кај 16 пациенти постигнавме добри резултати, кај 8 задоволителни и кај 5 лоши резултати. Средната вредност на следење на пациентите во постоперативниот период беше 6,5 години (минимум 2,2 години, максимум 10,4 години).

Од резултатите кои се прикажани на табелата 1 се гледа дека пациентите немале болка предоперативно и дека основната причина заради која се одлучиле на оперативен зафат претставувала нарушената функција, односно неможноста за правилно одење. Постоперативните резултати се прикажани на истата табела.

**Табела 1.** Предоперативни и постоперативни резултати според скор-системот даден од American College of Foot and Ankle Surgeons според модул 3 за задно стапало (со рамно стапало), субјективни параметри кај 29 иследувани пациенти во студијата

Субјективни параметри	Болка ср.вред. на поени	Изглед ср.вред. на поени	Функција ср.вред. на поени
предоперативно	24	2	4
постоперативно	25	4	12

Забележителна е подобрената функција на стапалото во постоперативниот период.

### Пациенти (5 год.)

Предоперативно клинички и на рендгенграфичката присутен изразен плановалгус деформитет (Слика 1).

Три години по оперативниот зафат кај истиот пациент се забележува коригирана положба на стапалото со комплетна инкорпорација на фибуларниот графт во sinus tarsi (Слика 2).

На горните фотографии се гледа дека деформитетот е целосно коригиран и постои целосна инкорпорација на фибуларниот графт.



Сл. 1. Пациент (5 год.) - предоперативна состојба



Сл. 2. Пациент (5 год.)-постоперативна состојба (со стрелката е означен инкорпорираниот фибуларен графт)

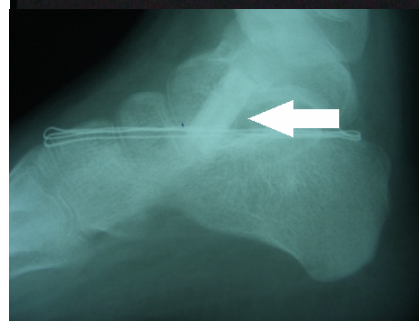
#### Пациенти (9 год.)

Пациент кај кој резултатите беа лоши. Пред операцијата се гледа деформитет на десното стапало со карактеристична рендгенска слика (Слика 3).



Сл. 3. Пациент (9 год.) - предоперативна состојба

Истиот пациент 9 месеци по операцијата не покажа корекција на деформитетот. На рендген сликата се забележува косо поставеност на графтоот што е причина за лошиот резултат (Слика 4).



Сл. 4. Пациент (9 год.)-постоперативна состојба (со стрелката е означен косо поставениот и неинкорпориран фибуларен графт)

#### Дискусија

Од постоперативните резултати анализирани според субјективната анализа на функцијата се гледа дека постоперативно постои подобрување на функцијата на стапалата. Таа се состои во подобрување на одењето и рамнотежата, одење без користење на патерици и користење на нормални



обувки. Болката ретко се појавува кај пациентите, а доколку постои, таа е резултат од промени во кожата во смисла на улцерации и декубитуси од зголемен притисок на една точка на стапалото. Подобрувањето на изгледот на стапалото е исто така важен субјективен параметар кој се анализираше. Методата не доведува до намалување на стапалото, тоа ја задржува својата големина и има правилен изглед. Постоперативно за 50% е подобрен изгледот на стапалото кај пациентите според нивната субјективна проценка. Sammarco и сор. [10] во својата студија на 16 стапала и 14 пациенти прават фузија на супталарниот зглоб, но и на талонавикуларниот зглоб. Тој укажува на добри резултати кај поголем број пациенти, но со оглед на фузија на два зглоба на стапалото сметаме дека постоперативно значително доаѓа до менување на изгледот на стапалото. Во лекувањето на плановалгус деформитетот на стапалото користењето на коскен графт е често користена метода. Кортикоспонгиозниот графт којшто е земен од проксималната тибја на истата страна не може во целост да ги исполни можностите за побрза вертикализација и порано оптоварување кај пациентите. Спонгиозната структура на коската под оптоварувањето доведува до смалување на големината на графтоот, а со тоа и до послаба корекција. Спротивно на тоа, во најголем дел кортикалната фибула е цврста и ја задржува во целост саканата корекција. Секако дека најдобра метода би била користење на коскен графт од коскената банка доколку има можности за нејзина употреба. Користењето на фибуларниот графт е опишано од повеќе автори со различни резултати во однос на успешното лекување на плановалгусното стапало. Chigot и сор. [7] објавиле успешни резултати кај 50% од вклучените пациенти, а Hsu и сор. [6] кај 38% од пациентите постигнале успешни резултати со користење на 2 фибуларни графта во два различни правци. Liu и сор. [11] ја користеле trephine техниката за артродеза на супталарниот зглоб и во својата серија од 34 пациенти добиле 30 задоволителни резултати. Trephine техниката се разликува од техниката на користење на фибуларен графт и ние немаме искуство со таа метода. Положбата на фибуларниот графт е од особена важност за соодветна корекција на деформитетот. Тој треба да биде поставен во *sinus tarsi* во продолжение на вертикалната оска на тибјата. Сметаме дека лошите резултати во нашата серија се должат на лошата положба на графтоот. Од друга страна, пак, кај 2 пациента задоволителните резултати се должеа на преку-

мерната корекција со цел да се постигне подобар резултат. Постоперативното оптоварување почна по 3 недели со носење на ниска гипсена чизма. Гипсената имобилизација траеше 5 недели. Со тоа се скратува времето на неоптоварување и лежењето на пациентот во кревет. Кај пациенти кои имаа подолго следење, контролните рендгенски слики покажаа целосна инкорпорација на графтоот по 13 месеци. Дефектот на фибулата од местото каде што е земен графтоот се премостува по 18 месеци и фибулата го добива својот континуитет.

### Заклучок

Сметаме дека користењето на фибуларен графт овозможува корекција на плановалгусниот деформитет на стапалото. При поставување на графтоот може да се користи поголем притисок без опасност од фрактури, а со тоа се постигнува подобра корекција на деформитетот. Кортикалниот графт овозможува рано оптоварување, побрза мобилизација и скратување на времето поминато во гипсена имобилизација.

*Конфликт на интереси.* Не е деклариран.

### Литература

1. Grice D. Extra-Articular Arthrodesis of the Subtalar Joint for Correction of Paralytic Flat Feet in Children. *J Bone Joint Surg* 1952; 43-A: 927-949.
2. Baker L, Dodelin R. Extra-Articular Arthrodesis of the Subtalar Joint (Grice Procedure). *JAMA* 1958; 168: 1005-1008.
3. Baker L, Hill L. Foot Alignment in the Cerebral Palsy. *J Bone Joint Surg* 1964; 46-A: 1-15.
4. Seymour N, Evans D. A Modification of the Grice Subtalar Arthrodesis. *J Bone Joint Surg* 1968; 50-B: 275-272.
5. Brown A. A Simple Method of Fusion of the Subtalar Joint in Children. *J Bone Joint Surg* 1968; 50-B: 369-371.
6. Hsu J, Hsu C. Disorders of the Foot. In: Jahss M H, editor. Philadelphia: W. B. Saunders Co 1982; 155-157.
7. Chigot P. Arthrodesis de Grice, Indications nouvelles et variante technique R.C. Ort. No 1 Paris 1965.
8. Crawford A, Bilbo J, Schniegenberg G. Subtalar Stabilization by Staple Arthrodesis in the Young Child. *Orthopaedic Transactions* 1986; 10: 152.
9. Chou LB, Halligan BW. Treatment of severe, painful pes planovalgus deformity with hindfoot arthrodesis and wedge-shaped tricortical allograft. *Foot Ankle Int* 2007; 28(5): 569-574.
10. Sammarco VJ, Magur EG, Sammarco GJ, Bagwe MR. Arthrodesis of the subtalar and talonavicular joints for correction of symptomatic hindfoot malalignment. *Foot Ankle Int* 2006; 27(9): 661-666.
11. Liu HS, Duan SJ, Liu SD, et al. Trephine arthrodesis of subtalar joints: operative technique and clinical effect. *Chin J Traumatol* 2009; 12(4): 218-222.



Оригинален илуд

CLINICAL OUTCOMES OF THREE DIFFERENT MODES OF FEMORAL HAMSTRING GRAFT FIXATION IN ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION

КЛИНИЧКИ ИСХОДИ ОД ТРИ РАЗЛИЧНИ НАЧИНИ НА ФЕМОРАЛНА ФИКСАЦИЈА НА ХАМСТРИНГ-ГРАФТОТ ПРИ РЕКОНСТРУКЦИЈА НА ПРЕДНИОТ ВКРСТЕН ЛИГАМЕНТ

Hristijan Kostov<sup>1</sup>, Igor Kaftandziev<sup>1</sup>, Oliver Arsovski<sup>1</sup>, Elena Kostova<sup>2</sup> and Andrej Gavrilovski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Traumatology Clinic, <sup>2</sup>Department of Preclinical and Clinical Pharmacology and Toxicology, University "Ss Cyril and Methodius", Medical Faculty, Skopje, Republic of Macedonia

Abstract

**Introduction.** There are various methods of anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction of which the two main choices in autograft reconstruction involve the use of the bone-patella tendon-bone or hamstring graft. Femoral fixation can be divided into three main types: cortical suspensory devices such as Endobutton (Smith & Nephew, Arthrex), interference screws, and femoral transfixation devices such as Transfix (Arthrex) and Rigidfix (Depuy-Mitek). The aim of this study was to compare the clinical outcome between Rigidfix, Transfix and Endobutton devices for soft tissue femoral fixation in primary ACL reconstruction using the autogenous hamstring graft.

**Methods.** We conducted our study in 48 patients admitted to our clinic, University Traumatology Clinic, Clinical Center "Mother Teresa", Skopje for ACL reconstruction from September 2009 to May 2013. The patients with ACL reconstruction were assigned as Rigidfix group (n=28), the second patients to Transfix group (n=13) and the third to Endobutton group (n=7). MRI of the knee joint was done prior to surgery. A data sheet, containing demographic data, examination findings and Tegner & Lysholm score, was completed for each patient.

**Results.** Tegner & Lysholm the average scores before surgery were 2.52 and 34.75 (p>0.05). Six month after arthroscopy, the average value of Tegner and Lysholm scores in patients with ACL reconstruction was 8.37 and 89.08. Comparison among them showed that the operative mode of Endobutton femoral fixation had the highest level of the Lysholm score.

**Conclusions.** Endobutton (Tight rope-RT) yielded a better outcome compared to the other two modes of femoral fixation in terms of instant stability of the graft and the general results.

**Key words:** anterior cruciate ligament, arthroscopy, femoral fixation

Апстракт

**Вовед.** Постојат различни методи за реконструкција на предниот вкрстен лигамент (ПВЛ), а во зависност од видот на автографтот што се користи за реконструкција се употребува методот на пателарна коска-тетива-коска и методот на графт со хамстринг-тетива. Феморалната фиксација на автографтот главно се изведува на три начини: со кортикални суспензорни уреди како што е Endobutton (Smith & Nephew, Arthrex), со завртки и феморален трансфиксациски уред како што е Transfix (Arthrex) или со Rigidfix (Depuy-Mitek). Целта на оваа студија беше да се споредат клиничките исходи од феморалната фиксација со Rigidfix, Transfix и Endobutton, при реконструкција на преден вкрстен лигамент (ПВЛ) со автогена хамстринг-тетива.

**Методи.** Во студијата беа вклучени 48 пациенти примени во нашата клиника, Клиниката за трауматологија, Клинички центар "Мајка Тереза", Скопје, за реконструкција на ПВЛ во периодот од септември 2009 до мај 2013 година. Пациентите со реконструкција на ПВЛ беа поделени во три групи во зависност од феморалната фиксација на: група со Rigidfix фиксација (n=28), втора група со Transfix фиксација (n=13) и трета група со Endobutton фиксација (n=7). Магнетна резонанца (МР) на колено беше направена кај сите пациенти вклучени во студијата предоперативно. За секој пациент се водеше листа на податоци која ги содржи демографските податоци и наодите од испитувањата на Tegner и Lysholm-скорот.

**Резултати.** Просечните резултати на Tegner и Lysholm-скорот пред операцијата беа 2,52 и 34,75 (p>0.05), а шест месеци по реконструкција на

Correspondence to: Hristijan Kostov, Department for Traumatology, University Surgery Clinic, "Vodnjanska" 17, 1000 Skopje, R. Macedonia; Phone: + 389 70 77 55 99; E-mail: kostovhristijan@yahoo.com

ПВЛ, нивните просечни вредности беа 8,37 и 89,08. При меѓусебна споредба на трите типа феморална фиксација утврдивме дека пациентите со Endobutton имаа највисоки вредности на Lysholm- резултатот.

**Заклучок.** Во нашата студија, методот Endobutton (Tight-rope-RT) покажа подобар исход во однос на инстантната стабилност на хамстринг-графтот и добиените општи резултати во однос на другите два начини на феморална фиксација.

**Клучни зборови:** преден вкрстен лигамент, артроскопија, феморална фиксација

## Introduction

There are various methods of anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction of which the two main choices in autograft reconstruction involve the use of the bone-patella tendon-bone or hamstring graft. Early rehabilitation and return to activity with a stable knee are the main goals of ACL reconstruction [1].

The weak link in hamstring graft lies in its femoral fixation, for which various devices and techniques have been described. They can be divided into three main types: cortical suspensory devices such as Endobutton (Smith & Nephew, Arthrex), interference screws, and femoral transfixation devices such as Transfix (Arthrex) and Rigidfix (Depuy-Mitek) [2].

Early instability (less than 6 months) may occur after surgery due to flawed surgical technique, inappropriate graft fixation, premature exercise or inappropriate physiotherapy, whereas delayed instability (beyond one year) develops as a result of repeated trauma to the ACL tissue [3].

Endobutton (Smith & Nephew, Andover, MA, USA) is a device placed against the anterolateral cortex of the distal femur, suspending the graft inside the femoral tunnel. In this type of fixation, vectors of resistance are parallel to and opposite the external forces, and they concentrate on the cortical bone of the distal femur, on the bone-device surface. Rigidfix (DePuy Mitek, Raynham, MA) is a transcondylar fixation system which uses one or more horizontal bars that cross the graft and femoral tunnel and create a bulge in graft. In this type of fixation, resistance is distributed along the surface between the device and bone and it depends on osseous density and length of the lever arm, considering the use of pulling forces (graft suspension point).

The Transfix device is a single cross-pin, which engages the graft in the femoral tunnel after passing it over a graft-passing wire with the graft lying perpendicular and over the Transfix device. The pin is inserted laterally through the lateral femoral condyle. When using the Transfix, the graft is wrapped around the pin instead of the pin piercing it and this has been suggested to reduce graft lengthening from slippage [4].

A powerful and stable fixation will prevent graft rupture and loss before it is fixed biologically. In addition, a weak initial fixation may compromise graft repair as stresses cause micro-motions of the graft, thus delaying or jeopardizing graft integration in the osseous canal [5-9]. There is no consensus as to which of the methods mentioned above is superior. It has been hypothesized that there are significant differences between different methods of femoral fixation and newer methods may have a better outcome.

The aim of this study was to compare the clinical outcome between Endobutton, Rigidfix and Transfix devices for soft tissue femoral fixation in primary ACL reconstruction using the autogenous hamstring graft.

## Material and methods

In our study we involved 48 patients with history of knee injuries who were admitted in the University Traumatology Clinic, Clinical Center "Mother Teresa", Skopje. MRI of the knee joint was done before the admission or before the clinical examination.

ACL tears in our study were clinically examined and diagnosed by positive anterior drawer test, positive Pivot shift test and positive Lachman test. We also included other special tests to rule out any other associated structural damage to the knee.

All clinically diagnosed patients underwent diagnostic and therapeutic knee arthroscopy to assess the accuracy of clinical diagnosis after required investigations and consent in the University Traumatology Clinic, Clinical Center "Mother Teresa", Skopje during the period from 2009 to 2013. We conducted our study in 48 patients admitted to our clinic for ACL reconstruction from September 2009 to May 2013.

The patients with ACL reconstruction were assigned as Rigidfix group (n=28), the second patients to Transfix group (n=13) and the third to Endobutton group (n=7). MRI of the knee joint was done prior to surgery. A data sheet, containing demographic data, examination findings and Tegner & Lysholm score, was completed for each patient. Surgery was performed using tourniquet and in the supine position. All surgeries were performed by one single trauma surgeon and his team. All patients initially underwent diagnostic arthroscopy for evaluation of anterior and posterior cruciate ligaments as well as the medial and lateral menisci. Operative findings were documented in the official patient's records, which included the survey of the entire joint and anatomical structure, lesions involved with the presence or absence of tear, its location, status of the articular cartilage and others.

ACL rupture was confirmed on arthroscopy and next surgery procedures were made as follows: initially, an anteromedial incision was made on the proximal tibia and the gracilis and semitendinosus tendons were detached from their insertions on tibia. Subsequently, the tendons were removed to fashion the graft for ACL reconstruction.

tion. A tibial canal was established; through this canal, the femoral canal was created under arthroscopy guide. Finally, the graft was passed through the canals as a single bundle. Based on the group the patient was assigned, the grafts were fixed in the femur using Rigidfix, Transfix or Endobutton. The grafts were fixed in the tibia with interference screws for all patients. We did not use control radiography in the surgery room. Knee drains, inserted in all patients, were removed after 24 hours.

After surgery, all patients were ordered to receive cold compression and limb elevation as well as conventional supportive knee braces. All surgical complications were documented during and after surgery. All patients received prophylactic antibiotics for 7 days and low molecular weight heparin for 14 days. All patients were discharged home after three days stay at our Clinic after surgery.

Knee physiotherapy, consisting of isometric quadriceps exercise, 2 to 1 hamstring/quadriceps strengthening, and continuous passive motions were initiated 24 hours after surgery. Sutures were removed after 2 weeks.

When the sutures were removed the patients started with standard physiotherapy rehabilitation program. Objective and subjective data were collected before surgery and at six months after surgery at our University Traumatology Clinic. Objective data included range of motion and ante-

rior translation test. Subjective data included Lysholm and Tegner knee scores. Once the data sheets were completed, they were classified for analysis.

Statistical analysis was performed using the SPSS statistical package. Kruskal-Wallis test, ANOVA and other tests were utilized to compare variables between the groups. P-value <0.05 was considered to be significant.

## Results

We had 48 patients in total, 6 (12.5%) were females and 42(87.5%) were males. There was no significant difference between patients with ACL reconstruction in terms of preoperative scores and demographics (Table 1).

Tegner & Lysholm average scores before surgery were 2.52 and 34.75 ( $p>0.05$ , respectively).

Six month after arthroscopy, the average value of Tegner & Lysholm scores in patients with ACL reconstruction was 8.37 and 89.08.

There was a significant overall improvement between preoperative and six months postoperative Tegner (2.52 versus 8.37,  $p<0.01$ ) and Lysholm (34.75 versus 89.08,  $p<0.01$ ) scores. There was no significant difference in the improvement between the three groups.

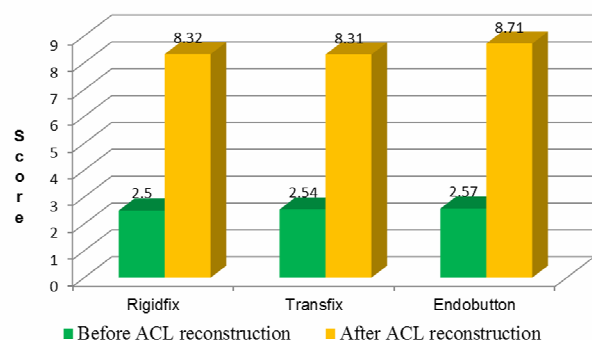
**Table 1.** Presentation of number and age of patients, modes of femoral fixation, Tegner and Lysholm scores

	ACL reconstruction n=48			p-value
	Rigidfix n=28(58.33%)	Transfix n=13(27.08%)	Endobutton n=7(14.58%)	
Mean age of patients and range /years	26.96 (16-46)	25.61 (16-43)	25.14 (19-39)	$p>0.05$
Tegner (pre-operative)	2.5	2.54	2.57	$p>0.05$
Tegner (post-operative)	8.32	8.31	8.71	$p>0.05$
Lysholm (pre-operative)	34.86	34	35.71	$p>0.05$
Lysholm (post-operative)	87.06	89.46	92.86	$p<0.05$

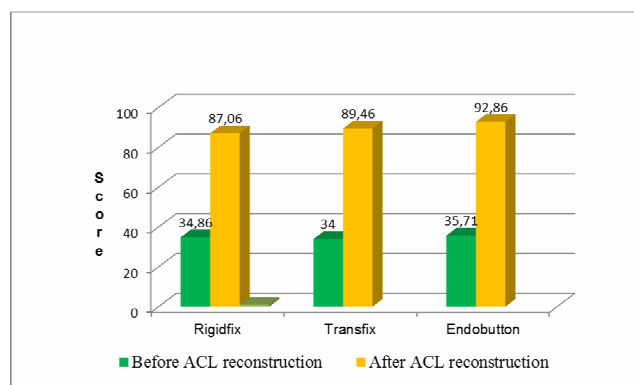
In terms of Tegner scores performed in patients pre-operatively ( $\chi^2=0.134$ ,  $DF=2$   $P>0.05$ ) and postoperatively ( $\chi^2=1.179$ ,  $DF=2$ ,  $p>0.05$ ) treated with different modes of femoral fixation (Rigidfix, Transfix, Endobutton) we found no statistically significant differences (Table 1 and Figure 1).

In terms of Lysholm scores performed in patients preoperatively ( $\chi^2=1.261$ ,  $DF=2$   $P>0.05$ ) treated with different modes of femoral fixation (Rigidfix, Transfix, Endobutton) we found no statistically significant differences (Table 1 and Figure 1).

Postoperative average values of the Lysholm scores showed statistically significant differences ( $p<0.05$ ) in terms of the different modes of femoral fixation (Table 1 and Figure 2). Comparison among them showed that the Endobutton operative mode of femoral fixation had the highest value of the Lysholm score.



**Fig. 1.** Tegner score average values in patients before and after arthroscopic ACL reconstruction with different 3 modes of femoral fixation



**Fig. 2.** Lysholm score average values in patients before and after arthroscopic ACL reconstruction with different 3 modes of femoral fixation

## Discussion

Our findings indicate that all three modes of ACL reconstruction are associated with improved function and satisfaction of patients as demonstrated by the increase in Tegner & Lysholm score. Although the Lysholm scores were not significantly different prior to ACL reconstruction, comparison of Lysholm scores after surgery indicated Endobutton (Tight rope-RT) to yield better improvement of Lysholm score compared to Rigidfix and Transfix; the differences among the 3 modes of femoral fixation were not statistically significant.

The different biomechanical properties between the various femoral fixation devices for ACL reconstruction have been described previously in both cadaveric and animal studies using porcine parts [4]. The Endobutton has the reported disadvantage of tunnel widening by the bungee effect due to its fixation point being far from the joint line [10]. Hence the reported advantage of transfemoral fixation devices such as the Transfix and Rigidfix which are closer to the joint line compared to the Endobutton [11]. Being bioabsorbable, these devices do not have to be removed if further surgery is required in the future such as knee arthroplasty and they do not cause interference if subsequent magnetic resonance imaging scans of the operated knee are required.

In the present study, we did not observe a significant difference in anterior tibial displacement among the three groups. All three modes of fixation reduced anterior tibial displacement equally.

The Transfix can cause iliotibial band friction syndrome due to prominent lateral hardware though this was not found in our series of patients [12]. The Rigidfix pins can theoretically spear the graft which has been hypothesized to result in increased graft slippage compared to Transfix due to splitting of the collagen fibres of the graft [4]. This difference could explain the difference in anterior translation between the two groups in our study. Both devices require their own respective insertion techniques and apart from missing the femoral tunnel altogether during graft placement which can occur with both devices, other device specific complications have occurred with the

Transfix device during insertion such as broken or twisted graft-passing wires [13].

Comparison between our series of patients with Transfix and Rigidfix mode of fixation resulted in no significant difference in the favourable clinical outcome despite differences in biomechanical properties between these two devices. This is in agreement with other studies which have not shown any clinical difference between the different transfemoral fixation devices [14-16].

Although Choi, *et al.* (2012) reported tibial tunnel widening with the use of Transfix as compared to Rigidfix, the study did not report any significant difference in Lachman and pivot-shift tests and mean KT-1000 measurements. Any differences observed in our study between the two groups were neither statistically significant nor clinically important with regards to outcome at six months. Our study protocol employed validated knee scores as an instrument to measure preoperative and postoperative function as well as objective clinical measurements with all surgery performed by a single surgeon [17].

All patients followed a standardized rehabilitation protocol conducted in various institutions and were followed-up for at least six months. There are certain limitations for our study; we only applied the Lysholm and Tegner score for evaluation of patients' outcome and did not use other methods of scoring such as IKDC. Furthermore, the follow-up period was limited. Future studies on larger populations and with longer periods of follow-up are recommended. We are currently awaiting longer term results to verify whether or not these early results persist. Another limitation of our study was the absence of knee muscle strength and single-leg hopping data. In conclusion, the Endobutton (Tight rope-RT) yielded a better outcome compared to the other two modes of femoral fixation in terms of instant stability of the graft and the general results.

## Conclusions

There was no significant difference in the favourable clinical outcome between Rigidfix and Transfix modes for femoral tunnel graft fixation for ACL reconstruction in our study despite the different biomechanical properties of the two devices.

In our study, the Endobutton mode of femoral fixation (Tight rope-RT) yielded a better outcome compared to the other two modes in terms of instant stability of the graft and the general results according the values of the Lysholm score.

*Conflict of interest statement.* None declared.

## References

1. Shelbourne KD, Nitz P. Accelerated rehabilitation after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 1990; 18(3): 292-299.
2. Milano G, Mulas PD, Ziranu F, *et al.* Comparison between different femoral fixation devices for ACL reconstruction

- with doubled hamstring tendon graft: A biomechanical analysis. *Arthroscopy* 2006; 22(6): 660-668.
3. Terry GC, Hughston JC. Associated joint pathology in the anterior cruciate ligament-deficient knee with emphasis on a classification system and injuries to the meniscocapsular ligament: Musculotendinous unit complex. *Orthop Clin North Am* 1985; 16(1): 29.
  4. Ahmad CS, Gardner TR, Groh M, *et al.* Mechanical properties of soft tissue femoral fixation devices for anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 2004; 32(3): 635-640.
  5. Nebelung W, Becker R, Merkel M, Ropke M. Bone tunnel enlargement after anterior cruciate ligament reconstruction with semitendinosus tendon using Endobutton fixation on the femoral side. *Arthroscopy* 1998; 14(8): 810-815.
  6. Buelow JU, Siebold R, Ellermann A. A prospective evaluation of tunnel enlargement in anterior cruciate ligament reconstruction with hamstrings: Extracortical versus anatomical fixation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2002; 10(2): 80-85.
  7. Weiler A, Hoffmann RFG, Bail HJ, *et al.* Tendon healing in a bone tunnel. Part II: Histologic analysis after biodegradable interference fit fixation in a model of anterior cruciate ligament reconstruction in sheep. *Arthroscopy* 2002; 18(2): 124-135.
  8. Wilson TC, Kantaras A, Atay A, Johnson DL. Tunnel enlargement after anterior cruciate ligament surgery. *Am J Sports Med* 2004; 32(2): 543-549.
  9. Castoldi F, Bonasia D. ACL reconstruction using the Rigid femoral fixation device via the anteromedial portal: a cadaver study to evaluate chondral injuries. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2008; 16(3): 275-278.
  10. Hoher J, Livesay GA, Ma CB, *et al.* Hamstring graft motion in the femoral bone tunnel when using titanium button/polyester tape fixation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1999; 7 (4): 215-219.
  11. Fauno P, Kaalund S. Tunnel widening after hamstring anterior cruciate ligament reconstruction is influenced by the type of graft fixation used: A prospective randomized study. *Arthroscopy* 2005; 21 (11): 1337-1341.
  12. Kokkinakis M, Ashmore A, El-Guindi M. Intraoperative complications using the Bio-Transfix femoral fixation implant in anterior cruciate ligament reconstruction. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010; 130(3): 375-379.
  13. Papastergiou SG, Koukoulas NE, Dimitriadis T, *et al.* Rigid-Fix femoral fixation: A test for detecting inaccurate cross pin positioning. *Arthroscopy* 2007; 23(11): 1247.e1-3.
  14. Choi NH, Yoo SY, Victoroff BN. Tibial tunnel widening after hamstring anterior cruciate ligament reconstructions: Comparison between Rigidfix and bio-Transfix. *Knee* 2013; 20(1): 31-35.
  15. Stengel D, Casper D, Bauwens K, *et al.* Bioresorbable pins and interference screws for fixation of hamstring tendon grafts in anterior cruciate ligament reconstruction surgery: A randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2009; 37(9): 1692-1698.
  16. Price R, Stoney J, Brown G. Prospective randomized comparison of endobutton versus cross-pin femoral fixation in hamstring anterior cruciate ligament reconstruction with 2-year follow-up. *ANZ J Surg* 2010; 80(3): 162-165.
  17. Choi NH, Son KM, Yoo SY, Victoroff BN. Femoral tunnel widening after hamstring anterior cruciate ligament reconstruction with bioabsorbable transfix. *Am J Sports Med* 2012; 40 (2): 383-387.

Оригинален ишуд

ДИФЕРЕНЦИРАЊЕ НА ВАСКУЛАРНАТА ДЕМЕНЦИЈА ОД АЛЦХАЈМЕРОВАТА БОЛЕСТ СО КРАТКИ КОГНИТИВНИ ТЕСТОВИ

DIFFERENTIATING VASCULAR DEMENTIA FROM ALZHEIMER'S DISEASE WITH BRIEF COGNITIVE TESTS

Иван Барбов<sup>1</sup>, Ана Георгиевска<sup>1</sup>, Славица Арсова<sup>2</sup>, Снежана Лазарова<sup>1</sup> и Игор Петров<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ЈЗУ Универзитетска клиника за неврологија, <sup>2</sup>ЈЗУ Универзитетска клиника за психијатрија, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Медицински факултет, Скопје, Република Македонија

Апстракт

**Вовед.** Алцхајмеровата болест (АБ) и васкуларната деменција (Вад) се најчестите причини за деменција кај возрасните. Целта на трудот е да се испита дијагностичката вредност на кратките когнитивни тестови во диференцирањето на васкуларната деменција од Алцхајмеровата болест.

**Методи.** Петнаесет пациенти со блага Вад, 15 пациенти со блага веројатна АБ и 30 здрави контролни пациенти, со слична возраст, едукација и тежина на деменцијата, беа подложни на следниве когнитивни тестови: цртање на часовник (слободно цртање и копирање), категорија на течен изговор, тест на одложено присување со прости слики и EXIT 25 батеријата.

**Резултати.** Пациентите со Вад имаа полоши резултати од тие со АБ во категоријата изговор ( $p=0.014$ ), течен изговор ( $p=0.043$ ) и CLOX 2 ( $p=0.023$ ), додека пациентите со АБ имаа полоши резултати од тие со Вад во одложено сеќавање ( $p=0.013$ ). Сепак, Receiver Operating Characteristic (ROC) кривата за сооднос на овие тестови покажа мала сензитивност и специфичност во диференцијалната дијагноза помеѓу Вад и АБ.

**Заклучок.** Иако перформансите кај Вад и АБ пациентите се значајно различни во некои когнитивни тестови, вредноста на овие инструменти во диференцирањето на Вад од АБ е многу ограничена.

**Клучни зборови:** Алцхајмерова болест, васкуларна деменција, тест на цртање часовник, одложено сеќавање, EXIT25, вербална флуентност

Abstract

**Introduction.** Alzheimer's disease (AD) and vascular

dementia (VaD) are the most common causes of dementia in the elderly. The aim of this study was to investigate the diagnostic value of brief cognitive tests in differentiating vascular dementia from Alzheimer's disease.

**Methods.** Fifteen patients with mild VaD, 15 patients with probable AD and 30 healthy controls, matched for age, education and dementia severity, were submitted to the following cognitive tests: clock drawing (free drawing and copy), category of letter fluency, delayed recall test of figures and the EXIT 25 battery.

**Results.** VaD patients performed worse than AD patients in category fluency ( $p=0.014$ ), letter fluency ( $p=0.043$ ) and CLOX 2 ( $p=0.023$ ), while AD cases performed worse than VaD patients in delayed recall ( $p=0.013$ ). However, Receiver Operating Characteristic (ROC) curves for these tests displayed low sensitivity and specificity for the differential diagnosis between VaD and AD.

**Conclusions.** Although the performance of VaD and AD patients was significantly different in some cognitive tests, the value of such instruments in differentiating VaD from AD proved to be very limited.

**Key words:** Alzheimer's disease, vascular dementia, clock drawing test, delayed recall, EXIT25, verbal fluency

Вовед

Алцхајмеровата болест (АБ) и васкуларната деменција (Вад) се најчестите причини за деменција кај возрасните. Најчестиот суптип на Вад е супкортикалната исхемична васкуларна деменција (СВад), која има бавен почеток и постепен клинички тек, со или без акутен моторен или сензитивен дефицит. СВад особено го погодува префронталниот супкортикален невронски круг, кој го објаснува настанувањето на фронталниот лобно-поврзан когнитивен профил, карактеризиран со извршна дисфункција и благо мемориско нарушување [1].

Во раните фази, АБ првенствено го погодува медијалниот темпорален лобус, темпоралните лимбични структури и реципрочните кортиколим-

Кореспонденција и рејрини до: Иван Барбов, ЈЗУ Универзитетска клиника за неврологија, "Водњанска" 17, 1000 Скопје, Р. Македонија; E-mail: dr\_barbov@yahoo.com

бични врски. Овие подрачја се критични за декларативната меморија. Нивната детериорација доведува до намалување на информациите во долготрајното меморирање, кое резултира во забрзано заоравање и сиромашно одложено потсетување. Дефицити во моменталната и во епизодната меморија во јазикот (на пр. именување) се вообичаени во АБ [2].

СВАД и АБ се поврзани со постепен почеток и прогресивен тек и кога не постои минимална историја на претходни мозочни удари, диференцијалната клиничка дијагноза меѓу нив може да биде тешка [3]. Невропсихолошките тестови може да бидат корисни во диференцирањето на АБ од СВАД, особено оние кои ја проценуваат меморијата, извршното функционирање и вербалната флуентност.

Во оваа студија ние ги споредуваме изведбите на пациентите со ВаД (особено СВАД) и АБ во кратките когнитивни тестови, со цел да се идентификуваат инструментите кои може да ја докажат корисноста на овие тестови во диференцијалната дијагноза.

## Материјал и методи

Во студијата учествуваа 60 лица, на возраст од 50 години или постари. Тие беа пациенти и здрави волонтери. Примерокот беше поделен во три групи: пациенти со ВаД според дијагностичките критериуми DSM-IV [4]; пациенти со веројатна АБ според критериумите NINDS-AIREN [5]; контролни субјекти без когнитивно нарушување и без невролошки и психијатриски болести. Беа проценети 15 ВаД пациенти, 15 АБ пациенти и 30 контролни.

Сите пациенти со ВаД и АБ беа подложени на соодветни лабораториски тестови и на магнетно резонантно снимање (МРИ).

На контролните им беше дадена Скалата за геријатриска депресија (ГДС) [6] за да се исклучи депресијата. Корнел-скалата за депресија кај деменција [6] и критериумите на Jeste и Finkel за психоза кај АБ и сличните деменции беа применети кај групите АБ и ВаД, за да се исклучи депресија или психоза [7].

Трите групи одговараа по возраст, пол и едукација. Мини ментал статус скалата (ММСЕ) со едукационо прилагодени скорови [8] и НЕУРОПСИ батеријата [9] беа дадени на сите учесници како дел од дијагностичката работилница. НЕУРОПСИ е батерија на краток невропсихолошки тест развиен за да се процени широкиот спектар на когнитивни функции, имено ориентација, внимание, мемориски јазик, визуоперцептуални способности и извршни функции. Пациентите со ВаД и АБ имаа блага деменција, според ММСЕ скоровите.

Хачински исхемичната скала [10] беше дадена само на дементните групи.

## Невропсихолошка проценка

Беше применета кратка когнитивна батерија за сите групи, и опфати тестови кои се однесуваат на меморијата и извршното функционирање: тест на одложено присетување од 10 прости слики (визуелен мемориски тест) [11], високо кортикално извршување (EXIT25) [12]; категорија на течен изговор (животни/мин.); течен изговор на зборови-(Ф-А-С); задача на цртање часовник (CLOX 1=на слободен цртеж и CLOX 2=на копија) [13].

## Статистичка анализа

Податоците беа анализирани со софтверот SPSS (Статистички пакет за социјални науки, верзија 14.0). Трите групи беа споредувани според социодемографски варијабли и невропсихолошките скорови на тестот Kruskal-Wallis. Mann-Whitney-тестот беше користен да се споредуваат скоровите од ВаД и АБ, а ROC-кривите беа користени за да се одреди прецизноста во диференцијалната дијагноза помеѓу нив. Коефициентите на Spearman-овата корелација беа пресметани за да се одреди дали една варијабла која што е од интерес, е поврзана со друга. Сите статистички тестови беа интерпретирани при 5- процентно ниво на статистичка значајност ( $p < 0,05$ ).

## Резултати

Беа проценети 15 ВаД пациенти (5 жени и 10 мажи; средна возраст 69,4 години: средно школување 13,7 години), 15 АД пациенти (10 жени и 5 мажи; средна возраст 76,0 години: средно школување 11,8 години) и 30 контроли (19 жени и 11 мажи; средна возраст 72,3 години: средно школување 13,0 години). ВаД групата беше составена од 13 пациенти со СВАД и 2 со кортико-супкортикална ВаД. Четири од 15 АБ пациенти имаа мали супкортикални и промени во белата маса (перивентрикуларни региони) на МРИ.

Трите групи беа соодветни по возраст, пол и години на едукација. Освен тоа, АБ и ВаД пациентите не покажаа статистички значајна разлика во скоровите ММСЕ и НЕУРОПСИ, сугерирајќи слична сериозност на деменцијата.

Изведбата на трите групи беше сигнификантно различна во сите когнитивни тестови, кои беа во состојба да ги разликуваат АБ и ВаД пациентите од контролите со добра прецизност (Табела 1). Демографските, клиничките и невропсихолошките податоци од АБ и ВаД групите се дадени



**Табела 1.** Невропсихолошки податоци од контролната група, АБ и ВаД пациентите

Варијабли	Контроли	АБ	ВаД	Р вредност
MMSE	28,5 (1,6)	21,0 (3,3)	20,8 (3,2)	p<0,001
NEUROPSI	102,3 (13,2)	63,6 (12,1)	64,8 (10,5)	p<0,001
EXIT25	5,4 (2,9)	13,9 (4,8)	14,7 (4,8)	p<0,001
Течен изговор	16,1 (4,4)	10,2 (4,2)	6,6 (2,2)	p<0,001
FAS	30,7 (11,3)	19,5 (10,2)	12,3 (8,9)	p<0,001
CLOX 1	13,8 (2,4)	8,3 (4,3)	7,3 (4,2)	p<0,001
CLOX 2	14,7(1,3)	12,5 (3,7)	10,3 (4,5)	p<0,001
Одложено сеќавање	9,9 (0,3)	2,1 (1,9)	4,4 (2,6)	p<0,001

АБ: Алцхајмерова болест; ВаД: васкуларна деменција; MMSE: Mini-Mental State Examination; ФАС: течен изговор на зборови. Вредностите се средна и стандардна девијација (во загради)

**Табела 2.** Демографски, клинички и невропсихолошки податоци од АБ и ВаД групата

Варијабли	АБ	ВаД	Р вредност
Возраст	76,0 (7,1)	69,4 (11,3)	0,135
Едукационо ниво	11,8 (3,4)	13,7 (5,5)	0,320
HIS	1,9 (1,1)	8,2 (2,6)	<b>&lt;0,001</b>
MMSE	21,0 (3,3)	20,7 (3,2)	0,917
NEUROPSI	63,6 (12,1)	64,8 (10,5)	0,604
EXIT25	13,9 (4,8)	14,7 (4,8)	0,866
Течен изговор	10,2 (4,2)	6,6 (2,2)	<b>0,014</b>
FAS	19,5 (10,2)	12,3 (8,9)	<b>0,043</b>
CLOX 1	8,3 (4,3)	7,3 (4,2)	0,724
CLOX 2	12,5 (3,7)	10,3 (4,5)	<b>0,023</b>
Одложено сеќавање	2,1 (1,9)	4,4 (2,6)	<b>0,013</b>

АБ: Алцхајмерова болест; ВаД: васкуларна деменција; HIS: Hachinski Ischemic Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; FAS: течен изговор на зборови. Вредностите се средна и стандардна девијација (во заграда). Статистички сигнификантните р вредности се прикажани во болд

во Табела 2.

Пациентите со ВаД покажаа полоша изведба на CLOX 2, семантичка и вербална течност на изговор отколку АБ, додека АБ групата презентираше полоша изведба на одложеното сеќавање.

Receiver Operating Characteristic (ROC) кривите беа пресметани за овие тестови, покажувајќи ниска вредности на сензитивност или специфичност (Табела 3).

**Табела 3.** Резултати од анализа на ROC кривите на когнитивните тестови за диференцирање на ВаД од АБ

Когнитивен тест	AUC- ROC	Cut-off	Сензитивност	Специфичност
Категорија флуентност	0,762	< 9*	86,7%	66,7%
ФАС	0,716	<13*	60,0%	60,0%
CLODZ 2	0,742	< 14*	93,3%	60,0%
Одложено сеќавање	0,764	< 4 <sup>#</sup>	86,7%	66,7%

FAS; фонемична вербална флуентност; AUC-ROC: арена под ROC кривата;

\*за дијагноза на ВаД; <sup>#</sup>за дијагноза на АБ

## Дискусија

Пациентите со АБ и ВаД (повеќето СВаД) проценети во оваа студија имаа сигнификантно различна изведба во 4 когнитивни тестови: АБ пациентите имаа полоша изведба во тестот на одложено сеќавање, додека ВаД пациентите имаа

полоша изведба на семантичката и фонемската вербална флуентност и во суптест "CLOX 2" (на копија) на Executive Clock Drawing Task. Меѓутоа, анализата на ROC-кривата откри дека овие тестови имаа ниска прецизност за диференцијална дијагноза меѓу двете состојби.

Со овие тестови е потврдено намалување во тестовите на одложено потсетување во АБ во споредба со ВаД [11]. Намалувањето во одложеното потсетување е предизвикано од дефицити во чувањето на нови информации како резултат на неврофibriларната патологија на медијалните темпорални ареи, како хипокампус, лимбичен кортекс и амигдала [11].

Во нашата студија, ВаД пациентите имаа сигнификантно полоша изведба во една категорија на флуентна задача (животни) отколку АБ групата. Меѓутоа, нема консензус во литературата за изведбата во категоријата флуентност како подобра или полоша во ВаД од АБ. Има некои автори кои не соопштуваат разлики [12] или дури известуваат за обратен модел, т.е. за полоша изведба на оваа задача во АБ кога се споредува со ВаД [13]. Фонемичната вербална флуентност е добар тест да се проценат извршните функции и интегритетот на префронталниот кортекс. Во оваа студија, беше забележана сигнификантно понамалена изведба во оваа задача кај ВаД отколку кај АБ. Овој наод е во согласност со еден ран наод на Canning, *et al.* во кој ВаД-субјектите продуцираа сигнификантно помалку зборови со буквата Ф отколку тие со АБ или контролните пациенти [14].

Многу автори опишале егзекутивна дисфункција како значајна когнитивна особина на ВаД, особено СВаД [1,11]. Полошата изведба во оваа задача може да се објасни со оштетувањето во дорзолатералниот префронтален систем, кој е меѓуповрзан со базалните ганглии и таламусот во еден фронтален супкортикален круг, вклучувајќи го дорзолатералниот каудатен нуклеус, латералниот дорзомедијален глобус палидус интернус, и anteriорното и дорзомедијално јадро на таламусот. Намалувањето на фонемичната флуентност може да индицира дека ова коло е прекинато во еден или повеќе од овие локуси или во трактовите на белата маса кои меѓусебно ги поврзуваат нив со дорзолатералниот префронтален лобус [1,15]. Royal, *et al.*, [16,17] опишуваат дека CLOX 1 поставува високи барања на егзекутивното контролно функционирање, бидејќи од пациентите се бара да изведат еден нов контекст, додека CLOX 2 претставува едно чисто мерење на визуоконструктивната способност. Меѓутоа, нивната студија вклучува само пациенти со АБ наспрема контролна група, а не и пациенти со супкортикална деменција. Спротивно, ние најдовме дека CLODZ 1 не ја дискриминира АБ од ВаД, иако ВаД пациентите имаа полоша изведба во CLOX 2 задачата. Овој наод може да се објасни со поголема егзекутивна дисфункција на CLOX 1 и визуоконструктивното намалување во ВаД споредено со АБ, како што е опсервирано од други истражу-

вачи. Libon, *et al.* [18,19] покажуваат дека само изведбата на АБ пациентите во CLOX 1 се подобрува во врска со CLOX 2 кога се споредуваат со ВаД асоцирани со АБ. Овие автори заклучуваат дека намалената изведба на АБ пациентите во CLOX 1 може да се објасни со дефициентно семантичко знаење. Consentino, *et al.* [20] го примениле цртежот на часовник (команда и копија) на групите со АБ, ВаД и Паркинсонова деменција. Тие сметаат дека цртањето часовник по барање (команда) бара активација на невронални мрежи од висока скала, вклучувајќи семантичко знаење и егзекутивна контрола. Тие забележале дека CLOX 1 не е во состојба да ги разликува суптиповите на деменција. Овие наоди ја поддржуваат CLOX 2 како мерка на егзекутивни дефицити и ја истакнуваат високата улога на додавање на задачата копија кога се применува тестот на цртање часовник.

EXIT 25 е тест на егзекутивни функции опишан од Rozal, *et al.* [16]. Тој беше избран во нашата студија за да ги идентификува можните разлики во егзекутивното функционирање меѓу АБ и ВаД. Спротивно на нашето прво очекување, не најдовме статистички значајна разлика меѓу изведбата на двете групи, или во однос на вкупниот скор и неговите суптестови, иако тој ги диференцираше дементните пациенти од контролните. Едно можно објаснување за овој наод е дека АБ и ВаД групите беа составени исклучиво од средно дементни пациенти.

Анализата на ROC-кривата покажа дека статистичките разлики опишани погоре не беа доволни за да се постигне добра дијагностичка прецизност за дискриминацијата меѓу ВаД и АБ. Сепак, проценката на еден поголем примерок на пациенти може да резултира со една подобра разликувачка вредност на сегашниот пристап.

## Заклучок

Кратките когнитивни тестови, како оние користени во оваа студија, не ја диференцираат ВаД (особено СВаД) од АБ. Потребно е додатно невропсихолошко тестирање, заепридружено дено со невролошки испитувања и клинички информации за диференцијална дијагноза на овие две чести дементни состојби.

*Конфликт на интереси.* Не е деклариран.

## Литература

1. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, *et al.* Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002; 1:426-436.
2. Lindeboom J, Weinstein H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular

- cognitive impairment. *Eur J Pharmacol* 2004; 490: 83-86.
3. Yuspeh RL, Vanderploeg RD, Crowell TA, Mullan M. Differences in executive functioning between Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24: 745-754.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV), 4<sup>th</sup> Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
5. Mckhann G, Drachman D, Folstein M, *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health & Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
6. Cartherz-Goulart MT, Areza-Fegyveres R, Schultz RR, *et al.* Brazilian version of the Cornell depression scale in dementia. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65: 912-915.
7. Jeste DV, Finkel SI. Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias: diagnostic criteria for a distinct syndrome. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000; 8: 29-34.
8. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, *et al.* Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 771-781.
9. Abrisqueta-Gomez J, Ostrosky-Sollis F, Bertolucci PH, Bueno OF. Applicability of the abbreviated neuropsychologic battery (NEUROPSI) in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22: 72-78.
10. Hachinski VC, Lanssen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 2: 207-210.
11. Graham NL, Emery T, Hodges JR. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 61-71.
12. Crossley M, D'Arcy C, Rawson NS. Letter and category fluency in community-dwelling Canadian seniors: a comparison of normal participants to those with dementia of the Alzheimer or vascular type. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19: 52-62.
13. Jones S, Laukka EJ, Bäckman L. Differential verbal fluency deficits in the preclinical stages of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cortex* 2006; 42: 347-355.
14. Canning SJ, Leach L, Stuss D, *et al.* Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurology* 2004; 62: 556-562.
15. Nitrini R, Caramelli P, Herrera Junior E, *et al.* Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term-memory. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10: 634-638.
16. Royall DR, Mahurin RK, Gray KF. Bedside assessment of executive cognitive impairment: the Executive Interview. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1221-1226.
17. Royall DR, Cordes JA, Polk M. Clody: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 588-594.
18. Libon DJ, Bogdanoff B, Bonavita J, *et al.* Dementia associated with periventricular and deep white matter alterations: a subtype of subcortical dementia. *Arch Clin Neuropsychol* 1997; 12: 239-250.
19. Libon DJ, Swenson RA, Barnoski EJ, Sands LP. Clock drawing as an assessment tool for dementia. *Arch Clin Neuropsychol* 1993; 8: 405-415.
20. Cosentino S, Jefferson A, Chute DL, *et al.* Clock drawing errors in dementia: neuropsychological and neuroanatomical considerations. *Cogn Behav Neurol* 2004; 17: 74-84.

Приказ на случај

**ЈАТРОГЕНА КОМПЛИКАЦИЈА ОД КОЛОРЕКТАЛНА ХИРУРГИЈА: БИЛАТЕРАЛНА ЛЕЗИЈА НА УРЕТЕРИ СО КОНСЕКВЕНТНА ОПСТРУКТИВНА НЕФРОПАТИЈА**

**IATROGENIC COMPLICATION OF COLORECTAL SURGERY: BILATERAL LESION OF THE URETERS WITH CONSEQUENT OBSTRUCTIVE NEPHROPATHY**

Зорица Јакимовска<sup>1</sup>, Маја Тутуреска<sup>1</sup>, Мери Милчевска<sup>1</sup>, Сотир Ставридис<sup>2</sup>, Јелка Масин-Спасовска<sup>3</sup> и Гоце Спасовски<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Студент на Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, <sup>2</sup>ЈЗУ Универзитетска клиника за урологија, <sup>3</sup>ЈЗУ Универзитетска клиника за нефрологија, Медицински факултет, Универзитет „Св.Кирил и Методиј“, Скопје, Република Македонија

**Апстракт**

**Вовед.** При колоректалната хирургија можни се јатрогени повреди на уретерите во мал процент. Иако ретки, билатералните лезии на уретерите се препознаваат рано заради развој на клиничка слика на опструктивна нефропатија. Радиодијагностиката овозможува лоцирање на уретералните повреди, но за разрешување на дилемата, најпрецизна е интраоперативната експлорација како што е презентирано во нашиот случај.

**Приказ на случај.** Прикажан е пациент со хируршки третман поради карцином на колон. Постоперативно пациентот е ануричен, со пораст на деградациските продукти и потреба од дијализа на вториот ден од хоспитализацијата. Од направениот КТ на абдомен се гледа дека обата бубрега хидронефротично се променети. Направен е обид за поставување на J-J сонди, но неуспешно. На MRI-урографија се следат хидронефротично променетите бубрези, но со прекин во континуитетот на двата уретера. Консултирани се абдоминален хирург и уролог и направена е ревизија заради уретералната опструкција со наод за јатрогена оклузија на двата уретера и состојбата е оперативно разрешена. Во постоперативниот период пациентот е со добра диуреза и без потреба од хемодијализа.

**Заклучок.** Јатрогена лезија на уретерите по ресекција на ректум е можна последица, и се манифестира со знаци за опструктивна нефропатија во раниот постоперативен период. Рутинските дијагностички методи секогаш не овозможуваат поставување релевантна дијагноза. Оттука, хирургијата може да има двојна улога, дијагностичка и терапевска, но потребна е превенција со

предоперативно поставување на сонди во уретерите и уринарниот катетер.

**Клучни зборови:** колоректална хирургија, опструктивна нефропатија, билатерални лезии на уретери, јатрогена оклузија, експлоративна лапаротомија

**Abstract**

**Introduction.** In colorectal surgery iatrogenic ureteral injuries are possible, but in small percentage. Although rare, bilateral ureteral injuries are recognized early due to the development of clinical presentation of obstructive nephropathy. Radiodiagnostic procedures determine location of ureteral injuries but for solving the dilemma the most precise is the intraoperative exploration, which is presented in our case.

**Case report.** We present a patient who underwent surgery due to colorectal cancer. Postoperatively the patient was anuric, with increase of the degradation products and need of hemodialysis on the second day of hospitalization. The CT of abdomen showed hydronephrotically changed kidneys. An attempt to place a J-J stent was made, but it was unsuccessful. MRI urography revealed hydronephrotically changed kidneys, but with interruption in continuity of both ureters. An abdominal surgeon and a urologist were consulted and revision was made because of ureteral obstruction and an iatrogenic occlusion of both ureters. The condition was surgically resolved. In the postoperative period the patient was with normal diuresis and no need of hemodialysis.

**Conclusions.** Iatrogenic injury of the ureters after resection of the rectum is a possible consequence, which is presented with signs of obstructive nephropathy in the early postoperative period. Routine diagnostic procedures do not always help to establish a relevant diagnosis. Therefore, surgery might have a double role, both diagnostic and therapeutic, but prevention is needed by placing stents in ureters and urinary catheter in the preoperative period.

**Key words:** colorectal surgery, obstructive nephropathy, bilateral ureteral injuries, iatrogenic occlusion, explorative laparotomy

## Вовед

Јатрогената компонента е неизбежен фактор на ризик за оштетување на кој било орган при хируршки процедури изведени со тераписка цел. Повреди на уретерите може да настанат при хистеректомија, колоректална хирургија, транс-абдоминална утеропексија, абдоминална васкуларна хирургија и ендоскопски манипулации на уринарниот тракт. Колоректалната хирургија учествува во јатрогените повреди на уретерите со околу 5,7% [1]. Во над 90% од случаите зафатен е дисталниот дел на уретерот [2].

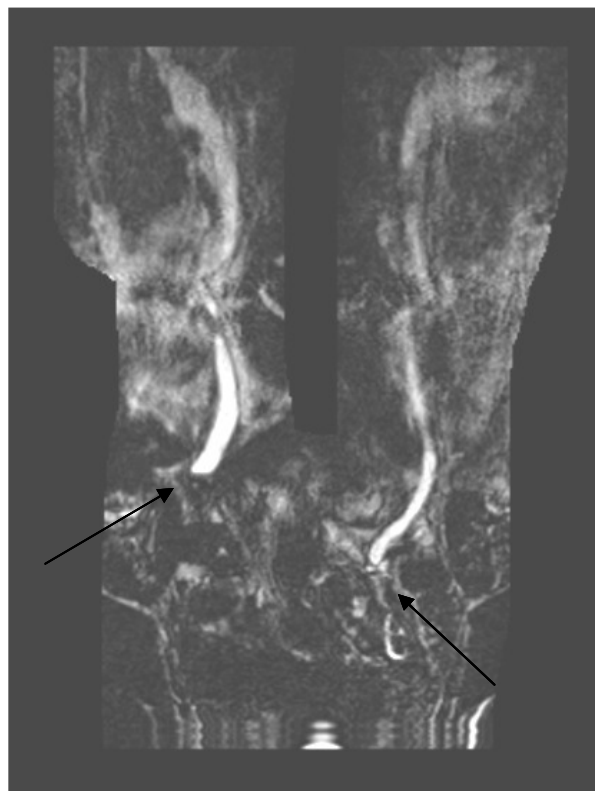
Етиологијата на опструктивната нефропатија е со широк дијапазон на диференцијални дијагнози заради што е потребна примена на повеќе современи дијагностички методи. Радиодијагностиката овозможува одредување само на локализацијата на уретералните повреди. Околу 30-45% од јатрогените уретерални повреди се дијагностицирани рано и со можност за реверзибилност на функцијата на урогениталниот систем [2].

Целта на нашиот приказ на случај е да се презентираат тешкотиите во дијагностиката и третманот на јатрогено-условената опструктивна нефропатија и можноста за комплетно заздравување со рана интервенција.

## Приказ на случај

Се работи за маж на 70 години со карцином на колон и направена предна ресекција на ректум со термино-терминална (Т-Т) анастомоза изведена со степлер No.33. Постооперативно пациентот е ануричен и со пораст на деградациските продукти (уреа 16,8 mmol/L, креатинин 364  $\mu$ mol/L), заради што е хоспитализиран на Универзитетската клиника за нефрологија во Скопје. На прием, аускултаторен наод на влажни ркалки, билатерално базално и дифузно болно осетлив абдомен со оперативна рана и дрен. Ехо на уринарен тракт со присутен едем на паренхимот, десно застој од 1 степен, а лево застој од 2-3 степен. На конзилијарен хируршки преглед констатирана е лезија на уретер со билатерална хидронефроза и индицирана е КТ (компјутерска томографија) на абдомен со наод за билатерална хидронефроза. Рендген-снимката на граден кош покажа наод за суспектна бронхопневмонија ретрокардиобазално. На четвртиот ден од приемот пациентот и натаму е ануричен со редовен

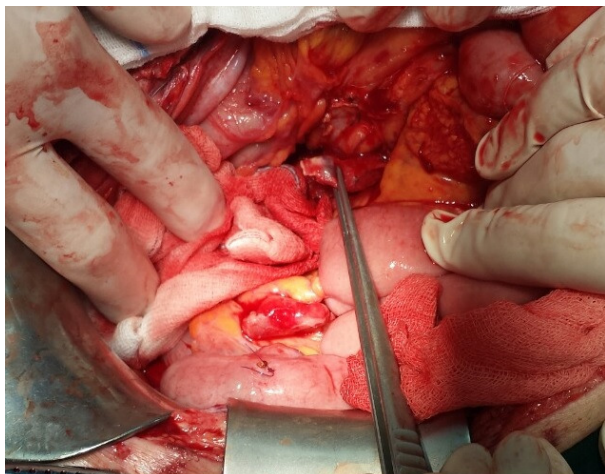
дијализен третман заради акутно бубрежно оштетување (АБО).



Сл. 1. МРИ урографија - Прекин во континуитетот на уретерите

Направен е обид за поставување на J-J сонда десно, но без успех. По направената нативна снимка на уротрактот видно е дека сондата не стои добро и таа е извадена и индицирана е нефростома. Во десниот канален систем направена е антероградна пиелографија. При вбригување на контрастот се следи негова екстравазација надвор од уретерот. По претходна индикација се прави и MRI-урографија на која се следат двата хидронефротично променети бубрега со проширување на уретерите (Слика 1). Десниот уретер на ниво на L5 нагло прекинува, а дистално не се следи, додека лево се забележува периуретерална течност како резултат на лезија во неговиот дистален дел. Биохемиската анализа на содржината од дрен покажа суспектна уринарна содржина (присуство на мали количини протеини). Контролен ехоренограм со помал едем на паренхимот и хидронефроза во повлекување. Урокултура позитивна со *Enterobacter cloacae*, третирана според антибиограм. Нефролошки дијагнози при испис се билатерална опструктивна нефропатија со акутна бубрежна инсуфициенција и лекување со хемодијализа.

Пациентот е префрлен на Клиниката за хирургија за договорена ревизија со абдоминален хи-

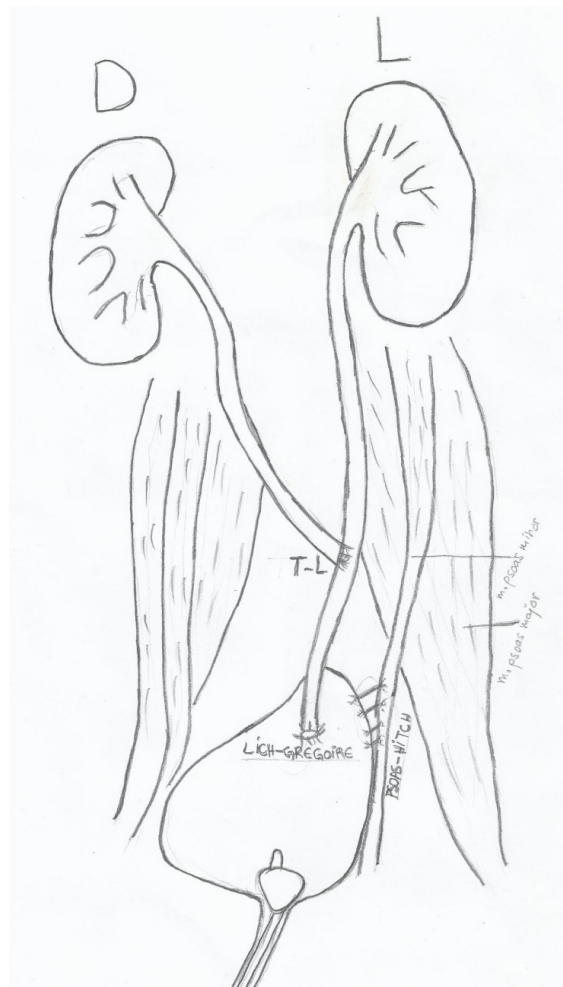


Сл. 2. Интраоперативен приказ на лезија и оклузија на десен уретер



Сл. 3. Интраоперативен наод на пресечен лев уретер

рург и уролог. Од направената експлоративна лапаротомија верификувана е јатрогена оклузија на двата уретера на ниво претходно опишано на MRI урографија (Слика 2 и 3). Состојбата е разрешена со имплантација на десниот во левиот уретер, термино-латерална анастомоза и изведување на лева уретеро-цистонеостомија според Lich-Gregoire, со претходна делиберација на мочниот меур, негово подигнување и фиксирање на левиот мал псоасен мускул (Psoas hitch) (Слика 4). Во истиот акт е изведена и ресекција на тенкото црево со T-T анастомоза и колостомата. Ваквиот начин на третман е применет заради висината на лезијата на двата уретери и голема оддалеченост од мочниот меур за директна анастомоза. Заради безбедност на двете анастомози, билатерално се поставени уретерални сонди, кои се извадени на кожа и е поставен уринарен катетер. Постоперативно пациентот е со добра диуреза, постепено заздравување и нормализирање на деградациските продукти без потреба од хемодијализа. По две недели кај пациентот се извадени уретералните сонди, а третата недела е изваден и урокатетерот. Пациентот е испишан во добра општа состојба со постигната цел за нормално уринирање.



Сл. 4. Шематски приказ на оперативната метода применета во овој случај

## Дискусија

Клучниот и решавачки момент во овој случај е интраоперативниот наод на лезија на двата уретери кои се комплетно пресечени и оклудирани како резултат на примена на апаратот Liga Sure во тек на ресекција на ректумот. Овие лезии на уретерите се јатрогени заради анатомскиот сооднос на уретерите и ректумот во оперативното поле во кое се работи. Во најголемиот број случаи јатрогената лезија на уретерите настанува во нивниот дистален дел, што не е карактеристично за нашиот случај.

Овој редок ентитет наведува на сосема поинакво размислување заради локализацијата на лезијата и начинот на нејзино настанување што предизвикува дијагностички тешкотии и проблеми во третманот. За каузално разрешување на случајот применети се повеќе современи методи на радиодијагностика, кои овозможуваат потврда за опструкцијата, но не и за причината за нејзиното настанување. Диференцијално дијагностички е размислувано за јатрогена лезија или туморска

инфилтрација која би можела да предизвика опструкција на уретерите. Во прилог на јатрогена лезија на уретерите е течењето на урина преку поставениот дренаж по обидот за сондирање. Со MRI-урографијата не е забележана особена екстравазација на контрастот токму заради лигација на уретерите. Заради неможноста за дијагностицирање на причината со сите наведени методи, направена е и експлоративна лапаротомија со која е откриена причината за опструкција и таа е решена со соодветен хируршки третман. И покрај тоа што беше неопходна употреба на современата радиодијагностика, овој случај покажува дека понекогаш примената на експлоративната хирургија во дијагностички цели не треба да се исфрли од употреба. Во исто време таа има најточна и најпрецизна дијагностичка вредност. Примената на лапароскопската хирургија во дијагностицирање и решавање на вакви компликации има несомнено значајна улога, но потребно е големо искуство и вештина од страна на хирургот. Јатрогените хируршки компликации може да се отстранат само со хирургија. Големият процент на јатрогени повреди при колоректална хирургија може да се спречи со претходно поставување на сонди во уретерите и уринарниот катетер, но можеби најважно е познавањето на анатомијата на ретроперитонеумот и анатомските соодноси на органите [3,4].

Студијата на Redan и McCarus ја потврдува можноста за превенција од јатрогени лезии со предоперативно поставување на уретерални сонди и уринарен катетер [5]. Од вкупно 151, кај 145 пациенти бил поставен уретерален катетер предоперативно и кај еден од нив за време на пред-, интра- и постоперативните процедури не била забележана уретерална лезија. Кај двајца пациенти без уретерален катетер се појавила уретерална лезија како компликација, што било разрешено со интраоперативни интервенции; кај првиот со уретеро-уретеростома, а кај вториот случај со пласирање на J-J сонда. Нашиот случај, за жал, соодветствува со оваа група испитаници. Се издвојуваат пациентите каде не е можно да се постави сонда поради постоење на нефролошка аномалија. Исто така се наведува дека не е можно да се постави сонда кај пациенти со колоректален карцином кој е претходно радиоактивно зрачен, иако во нашиов случај нема податок за претходно радиоактивно зрачење. Самата процедура на

поставување катетер и цистоскопија носи свои ризици, но сепак далеку понезначителни од катастрофалните компликации на непрепознаена уретерална лезија [3,4].

Со попрецизно работење и внимателно следење на состојбата интраоперативно, може да се намали процентот на јатрогени лезии на уретерите. Меѓутоа, фокусирањето на една хируршка гранка не е доволно. И во други хируршки гранки, освен колоректалната, постои ризик од настанување на уретерална лезија. Со соодветна превенција пациентите би биле поштедени од пролонгирано болничко лекување и би им се овозможил подобар квалитет на нивното здравје што е и главна цел на секое лекување.

## Заклучок

Секоја хируршка процедура има цел да ја унапреди и да ја подобри здравствената состојба на пациентот, но носи ризик од повреди и ненамерни оштетувања. При појава на знаци на опструктивна нефропатија треба да се помисли на јатрогена лезија на уретерите по ресекција на ректум во раниот постоперативен период. За дијагностицирање на овие лезии, рутинските дијагностички методи не овозможуваат секогаш поставување на егзактна дијагноза. Кај таквите пациенти хирургијата е незаменлива. Таа има двојна улога, дијагностичка и терапевска. Мноштво студии потврдиле дека овие повреди може да се превенираат со предоперативно поставување на сонди во уретерите и уринарниот катетер.

*Конфликт на интереси.* Не е деклариран.

## Литература

1. Santucci RA, Hunter CB, Williams H. Ureteral trauma 2012. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/440933-overview> [Accessed June 2014].
2. Urotrauma. AUA guideline 2014. Available from: <http://www.auanet.org/education/guidelines/urotrauma.cfm> [Accessed June 2014].
3. Bugeja S. Urological complications of colorectal surgery. Available from: <http://www.maltimes.com/lectures/Bugeja%20%20Urological%20Complications%20of%20Colorectal%20Surgery.pdf> [Accessed June 2014].
4. Wang XS. Measures to prevent ureteric injury in rectal cancer surgery. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2012; 15(4): 320-322.
5. Redan JA, McCarus SD. Protect the ureters. JSLs. 2009; 13(2):139-41



## УПАТСТВО ЗА ПРИЈАВА НА ТРУД ОД СОРАБОТНИЦИТЕ НА ММП

"Македонски медицински преглед" (ММП) е стручно списание на Македонското лекарско друштво, првенствено наменето на лекарите од општа практика, специјалистите од одделните медицински дисциплини и истражувачите во областа на базичните медицински и други сродни науки.

Списанието ги има следниве рубрики и категории на трудови:

1. **Изворни трудови**
2. **Соопштувања за клинички и лабораториски искуства**
3. **Прикази на случаи**
4. **Од практика за практика**
5. **Едукативни статии**
6. **Вариане** (писма од редакцијата, општествена хроника, прикази на книги, извештаи од конгреси, симпозиуми и други стручни собири, рубриката „Во сеќавање„ и др).

Изворните трудови имаат белези на научни трудови, додека трудовите категоризирани во рубриците 2-5 имаат белези на стручни трудови.

Во ММП се објавуваат трудови на членовите на МЛД или на членови на други стручни здруженија. Авторите се одговорни за почитувањето на етичките начела при медицинските истражувања, а изнесените ставови, изведени од анализата на сопствените резултати, не се нужно и ставови на Редакцијата на ММП.

Редакцијата ги испраќа ракописите на стручна рецензија; рецензентот (ите) и Редакцијата ја определуваат дефинитивната категоризација на ракописот кој е прифатен за печатење. Редакцијата го задржува правото ракописите да ги печати според рецензираниот приоритет.

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

### 1. ТЕКСТ НА РАКОПИСОТ

ММП објавува ракописи пишувани во духот на македонскиот стандарден јазик, со соодветна македонска номенклатура за одделна медицинска терминологија, но можна е и пријава на труд на англиски јазик. Доколку употребата на кратенки е неопходна, секоја кратенка прецизно се дефинира при првото појавување на текстот.

Сите ракописи се испраќаат во електронска форма на електронската адреса (е-маил) на МЛД-ММП, со двоен проред и најмногу 28 редови на страница, кириличен фонт Мас С Тајмс големина 12, а латиничен фонт Times New Roman големина 12. Лево, горе и долу треба да се остави слободна маргина од најмалку 3 см, а десно од 2,5 см.. Редниот број на страниците се пишува во десниот горен агол.

Ракописот на трудот треба да е придружен со писмо на првиот автор, со изјава дека истиот текст не е веќе објавен или поднесен/прифатен за печатење во друго списание или стручна публикација и со потврда дека ракописот е прегледан и одобрен од сите коавтори, односно со придружна декларација за евентуален конфликт на интереси со некој од авторите.

**Изворните трудови и соопштувањата** го имаат следниов формален редослед: насловна страна, извадок на македонски јазик (вовед, методи, резултати, заклучок) со клучни зборови, извадок на англиски јазик со клучни зборови, вовед, материјал и методи, резултати, дискусија и заклучоци, литература и прилози (табели, графици и слики) и легенди за прилозите во еден фајл.

**Приказите на случаи** треба да содржат вовед, детален приказ на случајот, дискусија со заклучок и литература со прилози.

**Насловната страна** треба да има: наслов на македонски и англиски, имиња и презимиња на авторите, како и институциите на кои им припаѓаат, имињата на авторите и насловот на установата се поврзуваат со арапски бројки; автор за кореспонденција со сите детали (тел. е-маил); категорија на трудот; краток

наслов (до 65 карактери заедно со празниот простор); како и информација за придонесот за трудот на секој автор (идеја, дизајн, собирање на податоци, статистичка обработка, пишување на трудот).

**Насловот** треба концизно да ја изрази содржината на трудот. Се препорачува да се избегнува употреба на кратенки во насловот.

**Извадокој на македонски јазик** треба да содржи најмногу 250 зборови и да биде структуриран со сите битни чинители изнесени во трудот: вовед со целта на трудот, методот, резултати (со нумерички податоци) и заклучоци. Заедно со извадокот, треба да се достават и до 5 клучни, индексни зборови.

**Извадокој на англиски јазик** мора да е со содржина идентична со содржината на извадокот на македонски јазик. Клучните зборови треба да се во согласност со MeSH (Medical Subject Headings) листата на Index Medicus.

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

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

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

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

**Заклучоците** треба да не бидат подолги од 150 зборови.

## 2. ПРИЛОЗИ

Како прилог-документација на трудовите предложени за печатење, може да се достават до 5 прилога (табели, фигури./слики - илустрации).

**Табелите** се доставуваат на крајот на трудот во истиот фајл. Секоја табела треба да има свој наслов и реден број кој ја поврзува со текстот. Хоризонтални и вертикални линии на табелата не се дозволени; ознаките на колоните во табелата се пишуваат скратено или со симбол, а нивното објаснување се пишува на дното на табелата, во вид на легенда.

**Илустрациите** се доставуваат со реден број како слика во црно-бела техника, а секоја слика треба да е придружена со легенда (опис).

**Микрофотографиите** може да содржат посебни ознаки во вид на стрелки или симболи. Покрај описот на сликата, мора да се наведе и зголемувањето и видот на бојењето на препаратот (ако тоа веќе не е направено во секцијата *материјал и методи*).

Сите ознаки на фотографиите мора да бидат доволно големи, за да може јасно да се распознаат и по смалувањето во печатницата, при нивното вклучување во печатената страница на списанието.

### **3. ЛИТЕРАТУРА**

Цитираната литература се пишува на крајот на трудот по заклучоците, со редни броеви според редоследот на појавувањето на цитатот на текстот на трудот ставени во средни загради и без простор меѓу нив (ако се последователни треба да се поврзани со цртичка, на пр. [3-6]).

Литературата се цитира на следниов начин (кратенките за насловите на списанијата треба да се според листата прифатени во Index Medicus):

**а) сџаиџа во сџисание** (се наведуваат сите автори, ако ги има до 4 или помалку; ако ги има повеќе од 4 се наведуваат првите 3 автори и се додава: *и соп.*) Neglia JP Meadows AT, Robison LL *et al.* Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med 1991; 325:1330-6.

**б) заеднички авџор**

GIVIO (Interdisciplinary group for cancer care evaluation). Reducing diagnostic delay in breast cancer. Possible therapeutic implications. *Cancer* 1986; 58: 1756-61.

**в) без авџор** - анонимно. Breast screening: new evidence. (*Editorial Lancet* 1984; i :1217-8).

**г) џоѓлавје во књиџа или моноѓрафиџа**

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. Vo: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, Ed. Pathogenic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia; W B Saunders, 1974: 457-72.

Првите отпечатоци на трудовите им се праќаат на авторите за корекција: авторите се должни коригираниот отпечаток да и го вратат на Редакцијата на ММП во рок од 2 дена.

**Адресата на Редакцијата**

Даме Груев бр. 3

Градски сид блок II,

1000 Скопје,

Тел.: ++ 389 02 3162 577

**Електронска адреса (Е-маил):** MLD Unet <mld@unet.com.mk>

**Известување за членовите на МЛД**

Сите што сакаат и натаму да го добиваат списанието треба да ја имаат уплатено членарината за 2014 година во висина од 600 денари и за тоа да ја информираат стручната служба на Македонско лекарско друштво, писмено или преку телефон.

Детални информации можете да добиете на телефонот на Друштвото 02 3 162 557.

**Известување за рецензентите за ММП**

Во склад со правилникот на УКИМ рецензентите што навремено и одговорно ќе ја одработат рецензијата ќе добијат 0.4 бода кои се собираат за унапредување во академските звања. Бодовите можат да се добијат и ретроградно преку побарување во МЛД – 3162 557.