



СПИСАНИЕ НА МАКЕДОНСКОТО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО

Мак. мед. преглед, 2012; 66 (2)

JOURNAL OF THE MACEDONIAN MEDICAL ASSOCIATION

Mac. Med. Review, 2012; 66 (2)

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

Levemir®. Единствениот базален инсулински аналог одобрен за употреба дури и за Вашите најмлади пациенти (2-5 години)³



-  ОПТИМАЛНА КОНТРОЛА НА НЬАС^{1,2}
-  ЕДНАШ ДНЕВНО ДОЗИРАЊЕ^{1,2}
-  40% ПОМАЛ ПОРАСТ НА ТЕЖИНАТА³
-  НИЗОК РИЗИК ОД ХИПОГЛИКЕМИИ^{4,5}
-  FlexPen® ДОВЕРБА ОД МИЛИОНИ^{6,7}

го менуваме дијабетесот

Ние во Ново Нордиск го менуваме дијабетесот. Со нашиот пристап за пронаоѓање третмани, со нашата посветеност да работиме успешно и етички и со нашата потрага по лекот. Знаеме дека ние не го лекуваме само дијабетесот, ние им помагаме на луѓето да живеат подобро. Таа мисла е зад секоја наша одлука или преземена постапка и ја поддржува нашата посветеност засекогаш да ги промениме третманот, перцепцијата и иднината на дијабетесот.

Levemir®. Очекувај повеќе & Добиј повеќе

Повеќе докажани придобивки од кој било базален инсулин^{1,7}
Започнете со Levemir®, од светскиот лидер во грижата за дијабетесот.

Скратено упатство за припишување: Пред да го припишете лекот, ве молиме прочитајте го Збирниот извештај со особините на лекот. **Фармацевтска форма:** Insulin detemir 100 U/ml, FlexPen®. Levemir® е современ инсулин (инсулински аналог) со долго дејство (до 24 часа). Современите инсулини се подобрена генерација на хуманите инсулини. **Индикации:** Третман на дијабетес мелитус за возрасни, адолесценти и деца од 2 години и повеќе. **Дозирање и начин на употреба:** Дозирањето на Levemir® е индивидуално. Levemir® може да се користи како самостоен базален инсулин или во комбинација со болус инсулин. Може исто така да се користи во комбинација со орални антидијабетици или како дополнителна терапија на третманот лираглутид. Кога Levemir® се користи во комбинација со ОАД или како дополнителна терапија на лираглутид, Levemir® треба да се администрира еднаш дневно. Кога Levemir® се користи како базален болус инсулински опсег, Levemir® треба да се администрира еднаш или два пати дневно во зависност од потребите на пациентот, по препорака на лекар. Вечерната доза може да биде дадена при вечерата или пред спиење. Levemir® се инјектира супкутано во натколеница, абдоминалниот ѕид или во делтоидната регија. **Контраиндикации:** Хипогликемија, хиперсензитивност на активната или на помошните супстанции. **Предупредувања и мерки на претпазливост:** Пациентите чија гликемиска контрола е значително подобрена може

да почувствуваат промена на нивните вообичаени предупредувачки симптоми на хипогликемија. Префлувањето на пациентот од еден на друг тип или марка инсулин треба да се изведе под строг лекарски надзор. Пациентите кои земаат Levemir® може да имаат потреба од промена на дозата од оваа употребувана со нивниот претходен инсулин. Ако е потребно приспособување, тоа може да се случи со првата доза или пак во текот на првите неколку недели или месеци. Премногу инсулин, прескокнување оброк или зголемена физичка активност може да доведат до хипогликемија. Хипогликемијата може да претставува ризик при возење или управување со машини. Несодветно дозирање или прекин на третманот, особено при дијабетес тип 1 може да доведат до хипогликемија и дијабетична кетоацидоза. Случаи на срцева слабост без пријавени кога пиоглитазон беше користен во комбинација со инсулин, особено кај пациентите со ризик фактори за развој на кардијална срцева слабост. Доколку се користи овој лек во комбинација со пиоглитазон, пациентите треба да се следат за знаци и симптоми на срцева слабост, пораст на тежината и едем. Пиоглитазонот треба да се прекине доколку се појави влошување на кардијалните симптоми. **Бременост:** Третман со Levemir® може да биде земен во предвид во тек на бременоста, но секоја потенцијална корист мора да биде одмерена наспроти ризик од несакана последица во бременоста. Генерално, се пре-

порува интензивирана гликемиска контрола и следење на бремените жени со дијабетес во текот на бременоста и при планирањето на бременоста. Потребите од инсулин обично се намалуваат во првиот триместар, а потоа се зголемуваат последователно во текот на вториот и третиот триместар. После породувањето, потребите од инсулин вообичаено се враќаат на нивото пред бременоста. **Доене:** Не е познато дали инсулин детемир се излучува во хуманото млеко или не. Нема очекувани метаболни ефекти од внесениот инсулин детемир врз доенчето/новороденчето кое се дои со оглед на тоа што инсулин детемир како пептид се разликува на аминокиселини во хуманот гастроинтестинален тракт. **Несакани дејства:** Хипогликемија, едем и рефракторни аномалии при воведување на инсулинска терапија; локални хиперсензитивни реакции (црвенило, отекнување и јадеж на местото на инјектирање) може да се појават за време на инсулинскиот третман. Овие реакции се минливи и обично исчезнуваат при континуиран третман; генерализирани хиперсензитивни реакции се ретки, но потенцијално животозагрозувачки; липодистрофија. Лекот може да се издава само со лекарски рецепт **Број и датум на решението за пуштање во промет:** 15-3624/09 од 22.10.2009. **Производител:** Novo Nordisk A/S, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark Novo Nordisk Production SAS Chartres, France

Референци
1. Blonde L *et al.* Patient directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE™ Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009; 11:623-631. 2. Hermansen K *et al.* a 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6):1269-74. 3. Levemir® EU Summary of Product Characteristics. 4. Phillis-Tsimikas A, *et al.* Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; 28(10):1569-81. 5. Rosenstock J *et al.* a randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when added to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51:408-416. 6. IMS Worldwide Data Q4 2008. 7. Reimer J *et al.* intuitiveness, instruction time, and patient acceptance of a prefilled insulin delivery device and a reusable insulin delivery device in a randomized, open-label, crossover handling study in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2008; 20(12):2252-62.



Ново Нордиск Фарма ДООЕЛ
бул. Октомвриска револуција бр.18, Скопје, Македонија
тел: +389 2 2400 202 факс: +389 2 2400 203
www.novonordisk.com; www.levemir.com



**Главен и одговорен уредник
Editor in Chief**

Гоце Спасовски

**Заменик уредници
Deputy editors**

Мирјана Кочова, Нели Башеска

Редакциски одбор/Editorial board и/and Едитори по области / Subject editors

Милена Петровска-Микробиологија, Гордана Адамова-Гинекологија, Кочо Чакаларовски-
Интерна медицина, Кирил Лозанче, Марија Ралева-Психијатрија, Ненад Јоксимовиќ-
Гастроентерохепатологија, Чедо Димитровски, Марина Давчева Чакар-Оториноларингологија,
Спасе Јовковски, Снежана Стојковска-Инфективно, Горан Кондов-Хирургија, Зоран Спировски

Интернационален 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

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, Горѓе 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

Наслов 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 / mld@unet.com.mk

Жиро сметка / Current Account
300000000211884 - Комерцијална банка Скопје

Печати: Југореклам - Скопје

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

Содржина/Contents	
I. Ревизијални трудови/ Reviews	
УЛОГАТА НА ЕХОКАРДИОГРАФИЈАТА ВО СЕЛЕКЦИЈАТА НА ПАЦИЕНТИ ЗА РЕСИНХРОНИЗАЦИСКА ТЕРАПИЈА ROLE OF ECHOCARDIOGRAPHY IN SELECTION OF PATIENTS FOR RESYNCHRONIZATION	
Елизабета Србиновска-Костовска.....	65
II. Оригинални трудови/ Original Articles	
НОВОТО ЈАВНО ЗДРАВЈЕ ВО РЕГИОНОТ НА ЈУГОИСТОЧНА ЕВРОПА И ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА THE NEW PUBLIC HEALTH IN THE SOUTH EASTERN EUROPE REGION AND IN THE REPUBLIC OF MACEDONIA	
Дончо Донев.....	71
DYNAMIC CHANGES AND CORRELATIONS OF LEPTIN LEVELS WITH ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN EARLY POSTNATAL LIFE ДИНАМИКА НА ПРОМЕНИ И КОРЕЛАЦИЈА НА НИВОАТА НА ЛЕПТИН СО АНТРОПОМЕТРИСКИТЕ ПАРАМЕТРИ ВО РАНИОТ ПОСТНАТАЛЕН ЖИВОТ Snezhana Palchevska, Marija Krstevska, Natasha Aluloska, Beti Mihajlovik-Dimovska, Natalija	
Penshovska, Besa Isljami Pocesta, Dragoslav Kocevski and Mirjana Kocova.....	82
НАЈЧЕСТИ ПРИЧИНТЕЛИ НА УРИНАРНИ ИНФЕКЦИИ ВО ДЕТСКАТА ВОЗРАСТ MOST COMMON CAUSES OF URINARY INFECTIONS IN CHILDREN	
Илија Тимовски, и Виолета Ангеловска.....	87
АСОЦИРАНОСТ НА СУПКЛИНИЧКИОТ ХИПОТИРОИДИЗАМ СО КЛИНИЧКА СИМПТОМАТОЛОГИЈА ASSOCIATION OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM WITH CLINICAL SYMPTOMATOLOGY	
Валентина Б. Велкоска-Накова, Бранка Л. Крстевска, Маријан В. Бошевски, Чедомир М. Димитровски, Гордана Д. Пемовска и Даниела С. Поп-Горчева.....	92
НАЈЧЕСТИ ВИРУСНИ ОСИПНИ ЗАБОЛУВАЊА ВО ИНФЕКТОЛОГИЈАТА-РЕТРОСПЕКТИВНА АНАЛИЗА THE MOST COMMON VIRAL EXANTHEMATIC DISEASES IN THE PATHOLOGY OF INFECTIOUS DISEASES-A RETROSPECTIVE ANALYSIS	
Силвана Мишкова и Славица Трајкова.....	98
THE EFFECT OF IMMEDIATE INTRAVESICAL MITOMYCIN C INSTILLATION AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF THE NEWLY SUPERFICIAL (TA-T1) BLADDER CANCERS ЕФЕКТОТ НА НЕПОСРЕДНО ВНЕСУВАЊЕ НА МИТОМИЦИН Ц ПО ТРАНСУРЕТРАЛНА РЕСЕКЦИЈА НА НОВ ПОВРШЕН (ТА-Т1) КАРЦИНОМ НА МОЧЕН МЕУР Skender Saidi, Vlado Georgiev, Saso Dohcev, Oliver Stankov, Sotir Stavridis, Ognen Ivanovski and Zivko Popov.....	
	103
ХИРУРШКИ ТРЕТМАН НА ОКУЛТЕН СПИНАЛЕН ДИЗРАФИЗАМ И TETHERED SPINAL CORD SURGICAL TREATMENT OF OCCULT SPINAL DISRAPHISM AND TETHERED SPINAL CORD	
Александар Чапароски и Александра Димовска-Гавриловска.....	108

II. Приказ на случаиCase reports	
GREASE GUN ПОВРЕДИ НА ШЕПАТА GREASE GUN INJURIES OF THE HAND	
Маргарита Пенева, Љиљана Дамевска, Виктор Станков и Ѓорѓе Џокиќ.....	111
АСТМА И БРЕМЕНОСТ: ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ ASTHMA AND PREGNANCY: A CASE REPORT	
Елена Јанева, Ангелко Ѓорчев, Златица Гошева, Деска Димитриевска, Марија Здравеска, Дејан Тодевски и Сузана Арбутина.....	116
NON-OCCLUSIVE MESENTERIC ISCHEMIA (NOMI) IN A 36-YEAR-OLD PATIENT, INDICATING PROCTOCOLECTOMY WITH ILEAL J POUCH ANAL ANASTOMOSIS-A CASE REPORT НЕОКЛУЗИВНА МЕЗЕНТЕРИЧНА ИСХЕМИЈА (НОМИ) КАЈ 36-ГОДИШНА ПАЦИЕНТКА, КОЈА ИНДИЦИРА ПРОКТОКОЛЕКТОМИЈА СО ИЛЕАЛЕН Ј ПАУЧ АНАЛНА АНАСТОМОЗА-ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ	
Gjorgji Jota, Zoran Karadzov, Milco Panovski, Vladimir Andreevski, Radomir Gelevski and Vladimir Joksimovic.....	123

УЛОГАТА НА ЕХОКАРДИОГРАФИЈАТА ВО СЕЛЕКЦИЈАТА НА ПАЦИЕНТИ ЗА РЕСИНХРОНИЗАЦИСКА ТЕРАПИЈА

ROLE OF ECHOCARDIOGRAPHY IN SELECTION OF PATIENTS FOR RESYNCHRONIZATION

Елизабета Србиновска-Костовска

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

Апстракт

Срцевата слабост се дефинира како абнормалности во срцевата структура и функција која води до неможност да ги задоволи ткивата со кислород. Левото вентрикуларно несакано ремоделирање кое настанува по оштетување на миокардот (миокарден инфаркт, која било причина за оштетување на миокардот, идиопатска кардиопатија) претставува хроничен прогресивен процес кој настанува повеќе години по настанувањето на оштетувањето. Несаканото ремоделирање, постепената дилатација на ЛВ, води до зголемување на волуменот кој води кон лош исход кај пациентите со срцева слабост.

Одредена терапија покажа бавна прогресија на несаканото ремоделирање, како што се бета-блокаторите и блокаторите на ренин-ангиотензин-алдостерон системот. Но, и покрај оптималната медикаментозна терапија кај пациентите со срцева слабост, многу често постои ЛВ дисинхронија, особено кај оние кои имаат продолжен QRS комплекс. Срцевата ресинхронизациска терапија, со или без кардиовертер-дефибрилатор, во неколку студии покажа реверзно ремоделирање и значајно подобрување на ЛВ волумени, редукција на ризикот за прогресија на срцевата слабост и смрт, кај пациенти со умерено изразени и изразени симптоми, со исхемична или неисхемична кардиоопатија.

Ехокардиографијата игра значајна улога во проценка на пациентите третирани со срцева ресинхронизациска терапија (СРТ). Ехокардиографијата овозможува проценка на абнормалностите на механичката активација, позната како дисинхронија, може да го одреди типот на дисинхронија, да ја подобри селекцијата на пациенти за СРТ. Ехокардиографијата и доплер-техниките иг-

раат значајна улога во селекцијата на пациенти кои ќе бидат соодветни за СРТ-терапија (т.н. "риспондери" за СРТ).

Клучни зборови: срцева слабост, несакано ремоделирање, ехокардиографија, дисинхронија, срцева ресинхронизациска терапија.

Abstract

Heart failure can be defined as an abnormality of cardiac structure or function leading to failure of the heart to deliver oxygen at a rate commensurate with the requirements of the metabolizing tissue. Left ventricular adverse remodeling after myocardial injury (myocardial infarction, left ventricular dilatation from other reason, idiopathic cardiomyopathy) has been shown to be a chronic progressive process that continues for years after the initial phase. Adverse remodeling and gradual dilatation leading to increased LV volumes are major predictors of poor outcomes among heart failure patients. Several therapies were found to slow the process of adverse LV remodeling, including beta-blockers and blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system. But, despite optimal therapy, left ventricular dyssynchrony is commonly present in heart failure patients, particularly in those with prolonged QRS complex duration. Cardiac resynchronization therapy with or without defibrillators in several study showed reversal remodeling and significant improvements in LV volumes, reduction of the risk of heart failure progression and death in mildly symptomatic and symptomatic patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy.

Echocardiography plays an important role in the care of heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy (CRT). Echocardiography can assess abnormalities of the mechanical activation, known as dyssynchrony, to determine the type of dyssynchrony, to improve patient selection for CRT. Echocardiography and Doppler imaging techniques play a significant role in selection of patients (responders) for CRT therapy.

Keywords: heart failure, adverse remodeling, echocardiography, dyssynchrony, cardiac resynchronization therapy

Вовед

Срцевата слабост претставува уште ден леден брег што го прави проблемот уште позначаен. Имено, срцевата слабост може да биде присутна без да има клинички манифестации на болеста [1]. Се смета дека асимптоматската ЛВ дисфункција (АЛВД) има иста преваленција како и манифестната срцева слабост. Таа води до значаен морбидитет и морталитет, особено ако со левата вентрикуларна дисфункција е присутна и електрична дисинхронија [2].

Секое хронично зголемување на ѕидниот стрес и секоја загуба на миокардно ткиво од која било причина иницира каскада на хемодинамски промени што го активира неврохуморалниот систем, односно го активираат системот ренин-ангиотензин-алдостерон и симпатичниот нервен систем. Активирањето на овие два системи претставуваат адаптивен механизам, но тоа доведува до несакано, патолошко ремоделирање на левата комора кое води до прогресивна дилатација и срцева слабост. Оттаму, давањето на ангиотензин рецептор-блокатори и бета-блокатори имаат повољно влијание во реверзното ремоделирање и намалувањето на морбидитет и морталитет кај пациентите со срцева слабост [3].

Левото вентрикуларно патолошко, несакано ремоделирање на левата комора по миокардна загуба е хроничен прогресивен процес кој продолжува и по многу години од почетокот на настанот. Тоа доведува до дилатација на ЛВ, и е лош прогностички знак особено ако се јави дисинхронија во функцијата пред сè на ЛВ. Кај пациентите со срцева слабост често е присутна левата вентрикуларна дисинхронија, особено кај оние кај кои постои проширен QRS-комплекс. Електричната дисинхронија води до механичка дисинхронија која го редуцира ејекциониот волумен на ЛВ бидејќи нема синхроно празнење на ЛВ, а крвта заостанува во ЛВ заради различно активирањето на сегменти на ЛВ во текот на систолната. Кај пациентите каде што е регистрирана ЛВ дисинхронија има поголема можност за редуција на ЛВ функција, влошување на состојбата на пациентите со срцева слабост и лоша прогноза [3,4].

Развојот на функционална митрална регургитација, која исто така е поврзана со дисинхронијата на левата комора и се карактеризира со латерално поместување на папиларните мускули, пред сè на постериорниот, а со тоа и на митрал-

ната валвула, е лош прогностички знак кај пациентите со срцева слабост [5,6].

Во услови на оптимална медикаментозна терапија, срцевата ресинхронизациска терапија (СРТ), сама или во комбинација со дефибрилатор, се покажа клинички ефективна кај пациентите со NYHA функционална класа III и IV, ЛВ дисфункција и продолжено траење на QRS-комплексот. Повеќе рандомизирани клинички студии (MADIT-CRT, PROSPECT) на пациенти со срцева слабост третирани со ресинхронизација покажаа подобрување на функционалната класа, подобрување на капацитетот на напор, квалитетот на живот, редуција на хоспиталното лекување и продолжено преживување. Информациите од мултицентричната меѓународна душло-слепа клиничка студија REVERT, се однесуваат на клиничката ефикасност на СРТ-терапијата кај асимптоматски и пациенти со лесна срцева слабост (NYHA I/II). Во оваа студија се покажа дека СРТ-терапијата може да превенира прогресија на срцевата слабост преку реверзно левовентрикуларно ремоделирање [7-11].

СРТ е индикација кај сите пациенти со проширен QRS-комплекс повеќе од 120 мсек и NYHA функционална класа III/IV, морфологија на блок на лева гранка и $E\Phi < 35\%$ и како индикација со кардиовертер-дефибрилатор (ИСД) или без него во класа I, ниво на доказ A. Доколку се работи за функционална класа II, тогаш QRS-комплексот треба да е >130 мсек, а $E\Phi < 30\%$, класа I, ниво на доказ A [1].

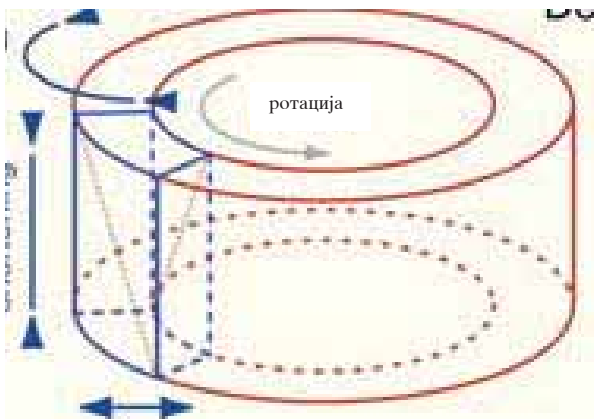
Меѓутоа, и покрај тоа што рандомизираните клинички студии покажале значаен успех во преживувањето и подобрувањето на квалитетот на живот, сепак кај 25-30% пациенти нема одговор на терапијата и тие се сметаат за несоодветни пациенти за СРТ (т.н. "нонреспондери" на СРТ). Ехокардиографијата и доплерските техники играат значајна улога во откривањето на дисинхронијата и селекцијата на пациенти кај кои има одговор на СРТ-терапијата ("респондери" на СРТ). Електрокардиограмот претставува субоптимален параметар за дисинхронија [7].

Ресинхронизациската терапија е поврзана и со редуција на функционалната митрална регургитација и подобрување на ЛВ функција [12].

Дисинхронија на левата комора

Движењето на ЛВ, заради градбата, претставува сложено движење кое прави лонгитудинално истегнување (апекс/база), циркумференцијално (кружно) и радијално (промена на дебелина на миокард). Електричната активност на нормалното срце настанува брзо, во 40 милисекунди со спроведување низ пуркиниевите влакна и е повр-

зано со синхроната регионална механичка контракција. Поради одредени нарушувања во ЛВ може да се јават регионални порани или подоцнежни контракции познати како дисинхронија. Во левата комора можат да се случат неколку типа на дисинхронија кои можат да се разграничат со ехокардиографските модалитети: интервентрикуларна дисинхронија (помеѓу левата и десната комора), интравентрикуларна дисинхронија (помеѓу сидовите на левата комора, интервентрикуларниот септум и задниот сид) и атриовентрикуларна дисинхронија (помеѓу преткоморите и коморите) [13-15].



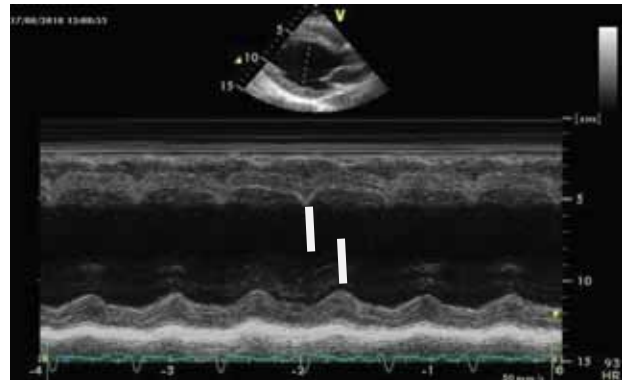
Сл. 1. Шематски попречен пресек на левата комора каде се дадени трите движења (радијално, лонгитудинално и циркумференцијално).

Ехокардиографски параметри во разграничување на дисинхронијата и селекција на пациентите за СРТ

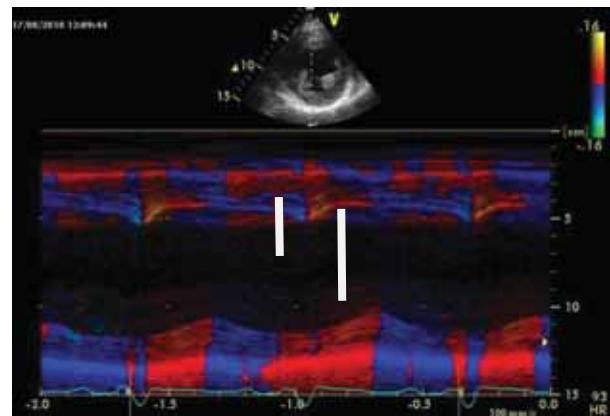
Септален флеш (блесок) регистриран на M-mode или колор-кодирани M-mode, се јавува како дисинхронија поврзана со блок на левата гранка. Овие пациенти се реферирани како соодветни за СРТ (т.н. "респондери") (Слика 2 и 3). На сликата 2 е прикажан еднодимензионален пресек на левата комора со интравентрикуларна дисинхронија, каде се гледа доцнење на систолната контракција на долнозадниот сид на ЛВ (3S) во однос на септумот (ИВС), како и систолен флеш. Доколку доцнењето ИВС/3S е поголемо од 130 милисекунди, се работи за интравентрикуларна дисинхронија. На сликата 3. е преставена колор-кодирани еднодимензионална ехокардиографија каде појасно се следи крајната систола на ИВС и 3S, има поголема точност на доцнењето, како и движењето на ИВС (flesh) [7,16,17].

Поставувањето на примерочниот волумен на пулсен доплер-апарат во левиот истечен тракт и мерење на преејекциониот период кој се одредува како време од почетокот на QRS-комплексот на ЕКГ-то до времето на отворање на митралната валвула. Доколку ова време е подолго

од 140 мсек оди во прилог на интравентрикуларна дисинхронија [16,18].



Сл. 2. Еднодимензионална ехокардиографија на интравентрикуларна дисинхронија, односно прерана систолна контракција. На интератријалниот септум е присутно нагло систолно движење познато како систолен флеш.



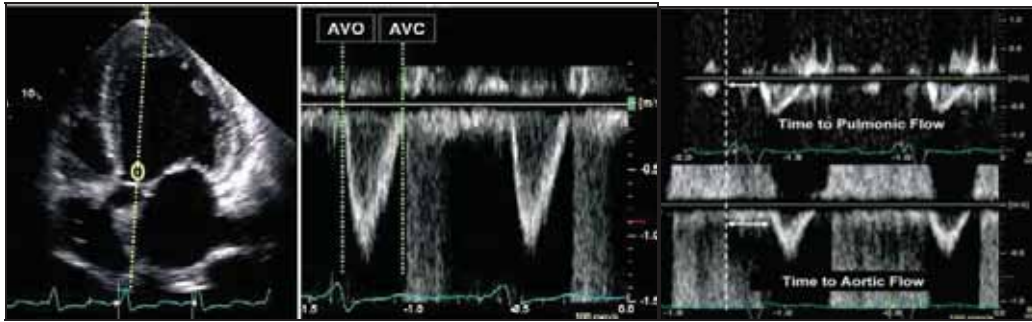
Сл. 3. Колор-кодирани (ткивна) еднодимензионална ехокардиографија со интравентрикуларна дисинхронија (ИВС/3S доцнење (delay) >130 мсек).

Од друга страна, траењето на трансмитралниот проток во однос на целата систола и дијастола на срцевиот циклус повеќе од 40 мсек, оди во прилог на атриовентрикуларна дисинхронија.

Разликата во преејекциониот период одреден на пулсен доплер во левиот истечен тракт и преејекциониот период на артерија пулмоналис одреден во десниот вентрикуларен истечен тракт, поголема од 40 мсек оди во прилог на интервентрикуларна дисинхронија [19,20].

Одредувањето на изоволуметриското контракциско време (ИВКВ), изоволуметриското релаксациско време (ИВРВ), во однос на ејекциското време (ЕВ), односно одредувањето на вентрикуларниот перформанс индекс (ВПИ=ИВКВ+ИВРВ/ЕВ) оди во прилог на дисинхронија ако е $0,4 < \text{ВПИ} < 1$, а ако е >1 е во прилог на изразена дисинхронија.

Одредувањето на dp/dt , односно промена на притисок во одредно време, одредено на континуиран доплер на митралната валвула има прогностичко значење за состојбата на ЛВ.



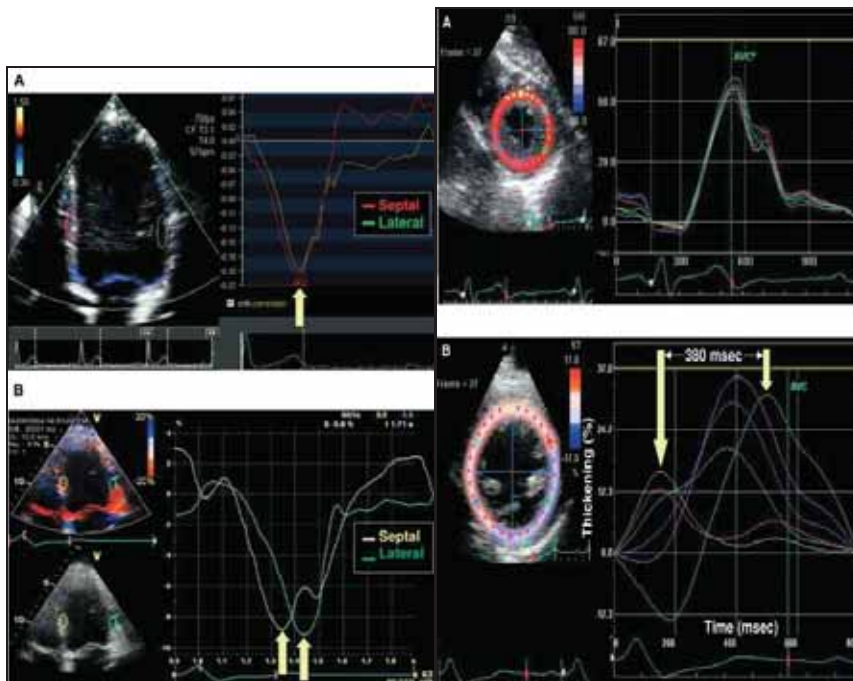
Сл. 4. Одредување на параметри од пулсен доплер.



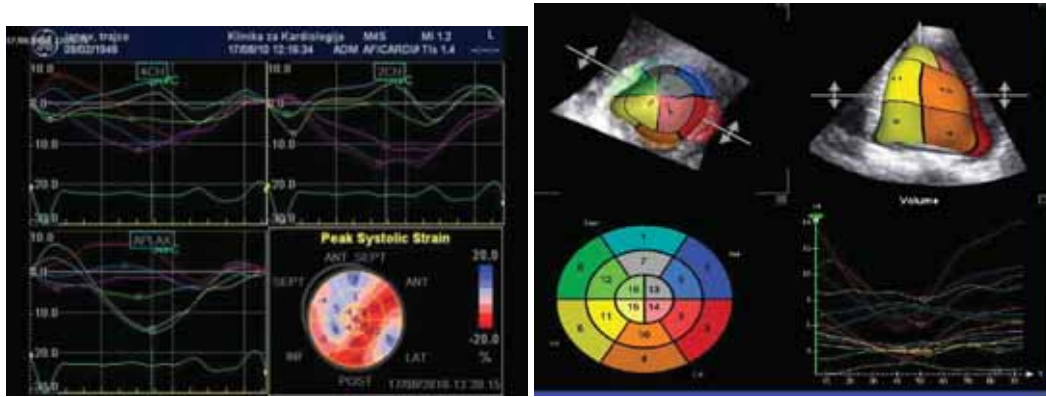
Сл. 5. Дводимензионална слика на глобално редуцирана кинетика, ремоделирана лева комора, сферично променета, со ремоделирана, латерално поместена митрална валвула, со функционална митрана регургитација во прилог на дисинхронија на ЛВ (средната слика).

Поновите ехокардиографски модалитети како ткивен доплер, strain, strain rate, тридимензионална ехокардиографија имаат значајна улога во откривањето на регионалната дисинхронија

на ЛВ. Во наредните слики (Слика бр. 6 и 7) се прикажани ехокардиографски параметри од поновите (Advance) ехокардиографски техники [21-24].



Сл. 6. Strain-техника со која е направена споредба на спротивни регионални сегменти. На левата слика е направена оценка на два соседни сегменти каде се следи систолна во различни временски периоди, во прилог на интравентрикуларна дисинхронија. На десната слика направена е анализа на повеќе сегменти на кратка оска, каде се гледа комплетна дисинхронија.



Сл. 7. На левата половина од сликата е направена анализа на сите сегменти (регионална оценка) со strain, каде се гледа дисхронича во сите срцеви сегменти со глобално нарушена лонгитудинална ЛВ-функција. На десната половина, исто така е направена регионална анализа со тродимензионална ехокардиографија.

Ехокардиографијата се користи и во оптимизирањето на СРТ-терапијата. Менувањето на повеќе параметри преку програматорот на пејсмејкерот и следењето како тие промени влијаат на синхроната работа на ЛВ ехокардиографски, уште еднаш укажува на важноста на методата во периодот по поставување на СРТ-уредот [25-27].

Заклучок

Срцевата ресинхронизациска терапија го смени текот на природната историја на многу пациенти со срцева слабост, подобрувајќи го ЛВ ремоделирање кое води до клиничко подобрување. Ехокардиографијата е моќна неинвазивна метода, повторлива, со која се откриваат различните форми на дисинхронича на левата комора. Со неа може да се направи проценка и селекција на пациенти за ресинхронизациска терапија, а исто така е важна во оптимизирањето на СРТ-уредот и рано по неговото поставување и во периодот на следење.

Конфликт на интереси. Не е деклариран.

Литература

- Mc Murray JV, Adamopoulos S, *et al.* ESC Guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 3-61.
- Wang TJ, *et al.* The epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening. *Ann Intern Med* 2003; 138: 907-16.
- Fonesca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006; 11: 95-107.
- Barchshet A, Moss AJ, Eldar M, *et al.* Time-dependence benefit of preventive cardiac resynchronization therapy after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011; 32: 1614-21.
- Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation* 2003; 108: 2596-603.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, *et al.* Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346(24):1845-53.
- Corcosac J, Abraham WT, Agler DA, *et al.* Echocardiography for cardiac Resynchronization Therapy: Recommendations for Performance and Reporting-A report from ASE Dyssynchrony Writing Group. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(3):191-213.
- Bradley DJ, Bradley EA, *et al.* Cardiac Resynchronization and Death from Progressive Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2003; 289: 730-40.
- Barsheshet A, Goldenberg I, *et al.* Response to preventive cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy in MADIT-CRT. *Eur Heart J* 2011; 32(13): 1622-30.
- Linde C, Mealing S, *et al.* Cost Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy in patients with asymptomatic to mild heart failure: REVERSE Study. *Eur Heart J* 2011; 32: 1631-9.
- Leclercq C. Cardiac Resynchronization Therapy-from treatment to prevention. *Eur Heart J* 2011; 32: 1580-2.
- Lancellotti P, Melon P, Sakalihan N, *et al.* Effects of cardiac resynchronization Therapy on functional mitral regurgitation in heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1462-5.
- Dickstein K, Vardas P, Auricchio A, *et al.* Focused Update of ESC Guideline on device therapy in heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31: 2677-87.
- Ciampi Q, *et al.* Effects of intraventricular Dyssynchrony on diastolic function and exercise tolerance in patients with heart failure. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 907-13.
- Cleland JG, Daubert JC. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
- Porcaini MC, Dondina C, *et al.* Echocardiographic examination of intraventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1108-10.
- Bax JJ, Abraham T, *et al.* Left ventricular dyssynchrony predict response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1834-40.
- Bax JJ, Abraham T, Berlong SS, *et al.* Cardiac resynchronization therapy: Part I-issue before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2153-67.
- Ghio S, Chung E, Leon A, *et al.* Predictors of Response to Resynchronization Therapy. Presented at the ESC Meeting, Vienna, Austria. September 4, 2007 (A)
- Bax JJ, Manwick TH, *et al.* Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure and cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1238-40.

21. Corscan J, Kanzaki H, *et al.* Usefulness of echocardiography tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am. J Cardiol* 2004; 93: 1178-81.
22. Yu CM, *et al.* Tissue Doppler echocardiography evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Heart* 2002; 105: 436-45.
23. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY. Tissue Doppler imaging as guide to cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 447-51.
24. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, *et al.* Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and non-ischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circul* 2004; 110: 66-73.
25. Cannesson M, Tanabe M, *et al.* Velocity vector imaging to quantify ventricular dyssynchrony and predict response of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 949-53.
26. Pednicka M, Bartunek J, *et al.* Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circul* 2004; 109: 978-83.
27. Sutton MS, Keane MG. Reverse remodeling in heart failure with cardiac resynchronization therapy; *Heart* 2007; 93: 167-71.

Оригинален труд

НОВОТО ЈАВНО ЗДРАВЈЕ ВО РЕГИОНОТ НА ЈУГОИСТОЧНА ЕВРОПА И ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА

THE NEW PUBLIC HEALTH IN THE SOUTH EASTERN EUROPE REGION AND IN THE REPUBLIC OF MACEDONIA

Дончо Донев

Институт за социјална медицина, Медицински факултет, Универзитет "Св. Кирил и Методиј", Скопје, Република Македонија

Апстракт

Вовед. Јавното здравје (ЈЗ) во земјите на Југоисточна Европа (ЈИЕ) и во Р. Македонија бележи интензивен развој и подем во последните 10 и повеќе години. Цел на трудот е да се прикажат главните активности, во рамките на Пактот за стабилност, за соработка на земјите од ЈИЕ во областа на ЈЗ (ЈЗ-ЈИЕ) и други проекти, финансирани од DAAD и други спонзори, и придонесот на истите во развојот на новото јавно здравје во регионот на ЈИЕ и во Р. Македонија во периодот 2000-2011 г.

Методи. Критичка анализа на проектните активности и остварените постигнувања врз основа на релевантни документи, извори од интернет и објавена литература, како и лично искуство и согледувања на авторот како учесник во активностите на мрежата ЈЗ-ЈИЕ.

Резултати. Во последните 10-тина години земјите во регионот на ЈИЕ и Р. Македонија, доживуваат еден вид ренесанса или револуција во развојот на ЈЗ. Подигањето на свесноста за важноста и потребата од градење капацитети во ЈЗ беше следено со воспоставување наставни програми за магистри по ЈЗ и основање центри/школи за ЈЗ во речиси сите земји во регионот на ЈИЕ. Основана е силна мрежа за долгорочна соработка меѓу јавноздравствените установи и професионалци во регионот на ЈИЕ. Изготвени се шест книги/прирачници за наставниците и професионалците од областа на јавното здравје, со обем од над 4000 страни.

Заклучок. Проектите за соработка во областа на ЈЗ на земјите во ЈИЕ се вистински успех, како во поглед на постигнување на стручните цели за раз-

цитетите за едукација и за истражување, така и во однос на меѓудржавната соработка во рамките на Пактот за стабилност во ЈИЕ со главна цел јакнење на мирот, демократијата, почитувањето на човековите права и економскиот просперитет.

Клучни зборови: јавно здравје, едукација, магистри по јавно здравје, јавно здравје, истражување, градење на јавно-здравствени капацитети, Форум за соработка во јавното здравје во Југоисточна Европа, вмрежување

Abstract

Introduction. Public Health (PH) in the countries of South Eastern Europe (SEE) and in R. Macedonia has had an intensive development and prosperity in the last than ten-plus years. The aim of the paper is to present the main activities of the Stability Pact Project for PH Cooperation in SEE (PH-SEE) and other projects, funded by DAAD and other sponsors, and their contribution to the development of the "New Public Health" in SEE and in R. Macedonia during the period of 2000-2011.

Methods. Critical analysis of the project activities and outcomes based on the relevant documents, Internet sources and published literature, as well as personal experience and observations of the author being active contributor to the PH-SEE Network activities.

Results. Within the last ten-plus years SEE countries and R. Macedonia have been experiencing a kind of renaissance or revolution of the PH. Raising of awareness about the importance and need for capacity building in PH was followed by creating MPH curricula and programs and establishing centres/schools of PH in almost all countries in the SEE Region. A strong network for long-term cooperation was established among PH institutions and professionals in the SEE region. Six volumes of handbooks for teachers and PH professionals were published so far, with total of over 4000 pages.

Conclusions. The PH-SEE projects for cooperation in the field of PH in SEE countries have been a real success, not only in terms of achieving its professional goals related to PH development in the region by raising

Кореспонденција и рејрини до: Дончо Донев, Институт за социјална медицина, УКИМ-Медицински факултет, "50-та Дивизија" 6, 1000 Скопје, Р. Македонија; Тел.: 02 3298-580; Моб.: 070 244-760; Факс: 02 3298-582; E-mail: dmdonev@gmail.com

training and research capacities, but also in terms of inter-country cooperation, getting in line with the Stability Pact for SEE main goal of strengthening the peace, democracy, respect for human rights and economic prosperity.

Keywords: public health, education, Master in public health, public health, research, public health capacity building, Forum for Public Health Cooperation in South Eastern Europe, networking

Вовед

Превентивната медицина и јавното здравје (ЈЗ) во светот имале постојана еволуција и напредок, особено во изминатите сто и повеќе години следејќи го фундаменталното зголемување на знаењата во сите области на науката и животот и нивната примена за унапредување на здравствената состојба на населението, продолжување на просечниот животен век и подобрување на квалитетот на живеењето, воопшто.

Современиот концепт и филозофија на ЈЗ, промовирани во последните неколку децении како "Ново јавно здравје" (НЈЗ), ги опфаќа не само класичната хигиена и епидемиологија на заразните болести, туку и стратегиите на индивидуално, групно и популациско ниво за превенција и контрола на факторите на ризик за појава на незаразните болести и социо-економските детерминанти на здравјето.

Додека "старото јавно здравје" беше главно насочено кон санитација на животната средина, безбедност на храната, воздухот и водата, спречување и контрола на заразните болести, токсичните и трауматски причини за смрт, "новото јавно здравје" е синтеза на класичното ЈЗ и биомедицинскиот концепт на здравјето и болестите во интеракција со клиничките, природните и општествените науки, економијата, проценка на технологиите и искуствата во организацијата и менаџментот на здравствените системи. Тоа води кон обезбедување универзална здравствена заштита и еднаков пристап до здравствените служби, пружање на превентивни и јавноздравствени услуги и активности за промоција/унапредување на здравјето, мобилизација на заедницата на сите нивоа за сеопфатен пристап кон здравјето и болеста и факторите на ризик за појава на болести, како и политичка поддршка и дејствување, забрзан социјален и економски развој и примена и на други мерки за подобрување на здрав-

јето на поединците, семејствата, локалните заедници и населението во целина [1-5].

Современиот концепт и основните содржини на НЈЗ денес се многу комплексни и создаваат потреба и можности за нови партнерства и севкупно социјално движење кон унапредување на здравјето, подобрување на условите и квалитетот на животот. НЈЗ е филозофија, концептуален пристап и уметност на можното, поле на знаење и пракса, истражување и акција ориентирана кон примена и пренасочување на јавноздравствените размислувања, иницијативи и активности кон примарната превенција и унапредување на здравјето, промени во управувањето на здравствените системи и другите ресурси на општеството, како и обука на јавно-здравствените професионалци, студентите по биомедицински науки и населението во смисла на тоа дека ЈЗ е од суштинско значење за граѓанските општества и социјално-економскиот развој, како на локално така и на глобално ниво. НЈЗ определува изводливи стратегии со цел да се справи со предизвиците на 21-иот век, како што се спасувањето животи, подобрување на преживувањето и продолжување на животниот век, зголемување на бројот на години на "здрав живот" и квалитетот на животот воопшто, како и намалување на нееднаквостите во здравјето [4-6].

Иницијативи за соработка во областа на јавното здравје во Југоисточна Европа

Неколку иницијативи, активности и документи на европско и меѓународно ниво придонесоа да се создаде позитивна атмосфера за ново меѓународно јавно-здравствено движење и промоција на НЈЗ во Европа, посебно во Југоисточна Европа и во Р. Македонија (Преградок 1).

Социјални и политички услови за развој на јавното здравје во земјите од ЈИЕ

Јавниот здравствен сектор во земјите од ЈИЕ и во Р. Македонија беше изложен на овие нови идеи и концепти за време на транзицискиот пост-социјалистички/пост-комунистички период, кој започна во доцните 1980-ти и раните 1990-ти години. Социјалните и политичките специфичности на земјите од ЈИЕ кои ја нагласија потребата за промоција и развој на едукацијата и праксата во областа на ЈЗ се прикажани во преградок 2.

Преградок 1. Меѓународни активности и документи за промоција на новото јавно здравје во светот, Европа и Југоисточна Европа [7-16]

- Глобалната стратегија на Светската здравствена организација (СЗО) "Здравје за сите до 2000 година" [7] и "Здравје за сите во 21 век" [8], кои ја нагласуваат важноста на ЈЗ во националните здравствени системи и за подобрување на здравјето на населението;
- Декларацијата од Првата меѓународна конференција за примарна здравствена заштита (ПЗЗ), што се одржа во Алма Ата, Казахстан, во 1978 г., која ја промовира заедничката одговорност за здравјето на населението на целото општество со сите сектори поврзани со здравјето, покрај здравствениот сектор, како и активно учество на секој поединец и на населението како целина во унапредување на здравјето и прифаќање на здрави стилови на живот [9];
- Повелбата за промоција/унапредување на здравјето од Првата меѓународна конференција за унапредување на здравјето [10], што се одржа во Отава во 1986 г., како и усвоените декларации на следните пет меѓународни конференции за промоција на здравјето, организирани од страна на СЗО;
- Иницијативата и стратешкиот пристап на Европската унија преку Пактот за стабилност на ЈИЕ [11] за спречување на конфликти во меѓународната заедница, донесена во Келн на 10.06.1999 г., како определба на повеќе од 40 земји-партнери и организации за поддршка на земјите од ЈИЕ „во нивните напори да се поттикне мирот, демократијата, почитувањето на човековите права и економскиот просперитет со цел да се постигне стабилност во целиот регион“, а потоа беа потпишани и посебни договори со одделни земји со Европската унија за стабилизација и асоцијација на земјите од ЈИЕ;
- СЗО стратегијата на "Новото јавно здравје" како инструмент за промоција/унапредување на здравјето и стимулирање на економскиот просперитет (Комисија за макроекономија и здравје, основана во јануари 2000 година), [12];
- Заедничката OSI-ASPHER програма 2000-2005, со наслов "Квалитетен развој на наставните програми за јавно здравје во Централна и Источна Европа" [13];
- Растечкото влијание на повеќе професионални и невладини организации ориентирани кон здравјето на меѓународно и национално ниво, како што се Светската федерација на здруженијата за ЈЗ (WFPНА), Европската федерација на здруженијата за ЈЗ (EUPНА), регионалните и националните здруженија за социјална медицина и ЈЗ, и други [14,15];
- Милениумските развојни цели кои беа усвоени од страна на светските лидери во 2000 година и беше поставена цел да се постигнат до 2015 година [16].

Преградок 2. Социјални и политички специфичности за развој на јавното здравје во земјите од ЈИЕ [17,18]

- Долгата историја на политичка нестабилност со конфликти и војни, проблеми во врска со мулти-етничката структура на населението и значајни социо-економски и политички промени и определби во земјите од ЈИЕ;
- Економската криза/рецесија/депресија во 1990-тите и почетокот на 21-иот век;
- Борбата со остатоките од долготрајните социјалистички неправилности;
- Декадата на граѓански војни и принудни преселби, во 1990-тите, и во 2001 г. во Р. Македонија;
- Раскинатите професионални врски и соработка во областа на медицината и ЈЗ меѓу земјите на ЈИЕ;
- Високиот степен на образование на здравствените работници, маргинализираниот статус, и недоволните и слаби активности во областа на ЈЗ;
- Акумулираните јавно-здравствени проблеми и недостигот на сеопфатна постдипломска едукација од областа на ЈЗ;
- Значително потценување на важноста на инвестирањето во здравството и ЈЗ во земјите од ЈИЕ од страна на аналитичарите и донесувачите на одлуки, владите и меѓународната донаторска заедница;
- Потребата на здравствениот сектор за обука на нова генерација на јавно-здравствени професионалци со пошироки знаења, вештини и компетенции од областа на ЈЗ, здравствен менаџмент и стратешко планирање, како и доедукација на раководните кадри во регионот на ЈИЕ и во Р. Македонија.

Очигледна беше потребата од реформи во здравствениот сектор, како и за развој на НЈЗ во земјите од ЈИЕ и во Р. Македонија. Една од основните функции на НЈЗ е да обезбеди соодветно едуциран, организиран и поддржуван мултидисциплинарен кадар за задоволување потребите на јавноздравствената заедница која се соочува со рапидно зголемена одговорност и предизвици поврзани со стареење на населението, растечки товар на хроничните незаразни болести, расчекор меѓу потребите за здравствена заштита и можностите за нивно задоволување, како и за постигнување на "Милениумските развојни цели" на ООН, што бара висок професионализам на кадарот во ЈЗ и во разни други професии здружени во напорите за унапредување на индивидуалното и популациското здравје [15,16].

Цел

Да се документираат главните активности за јавноздравствена соработка во областа на постдипломската едукација и истражувања во рамките на Пактот за стабилност на земјите во Југоисточна Европа (ЈЗ-ЈИЕ) и други проекти, финансирани од DAAD и други спонзори како и придонесот на тие проекти во градењето капацитети за развојот на "Новото јавно здравје" во регионот на ЈИЕ и во Р. Македонија во периодот од 2000-2011 г.

Методи

Критичка анализа на проектните активности и остварените резултати во регионот на ЈИЕ и во

Р. Македонија врз основа на релевантни документи, извори на интернет и објавена литература, како и личното искуство и согледувања на авторот како активен учесник во повеќе проекти и во најголем дел од активностите на ЈЗ-ЈИЕ во мрежата за развој на постдипломската едукација и истражувања во областа на ЈЗ во регионот на ЈИЕ и во Р. Македонија.

Резултати

Во периодот од 2000-2011 г. неколку проекти имаа суштинска улога и придонес за развој на постдипломската едукација, истражувања и пракса во областа на ЈЗ во ЈИЕ и во Р. Македонија.

Проектот за академска соработка во развојот на постдипломската едукација и истражувања во областа на ЈЗ во рамките на активностите на Пактот за стабилност во ЈИЕ, широко познат како "Јавно-здравствена соработка во Југоисточна Европа" (ЈЗ-ЈИЕ), започна во јуни 2000 година, а беше координиран од страна на Универзитетот во Билефелд, Германија и Школата за народно здравје "Андрија Штампар" во Загреб, Хрватска, и финансиран преку Германската агенција за академска размена (DAAD) [19]. Целите, специфичните активности и постигнатите резултати на овој најважен и најдолготраен проект за развојот на ЈЗ во ЈИЕ и во Р. Македонија ќе бидат попрегледно прикажани во овој труд.

Во рамките на Пактот за стабилност во ЈИЕ - Иницијатива за социјална кохезија, во 2001 г. беше додадена компонента-здравје, чија цел беше да се поврзат земјите од ЈИЕ за да се зајакне мирот и соработка и заеднички да се решаваат приоритетните здравствени проблеми. На состанок на министрите за здравство, во Дубровник, 16-18.02.2001 г., беше усвоена повелба и беше формиран институционален форум "Здравствена мрежа на ЈИЕ", со поврзување на министерствата за здравје и институтите за ЈЗ на Албанија, БиХ, Бугарија, Црна Гора, Хрватска, Македонија, Молдова, Романија и Србија. Регионалното биро за Европа на СЗО ја пружаше главната стручна и техничка поддршка на Мрежата за евалуација на јавно-здравствените служби и реализација на проектни активности на СЗО и на Советот на Европа до 2009 г., кога е потпишана и Спогодбата за разбирање и трансформирање на здравствената мрежа на ЈИЕ во рамките на Регионалниот процес за соработка во ЈИЕ [20,21].

Многу значајна беше и улогата на Асоцијацијата на школите за ЈЗ во Европскиот регион (ASPHER) и Braun School of Public Health, Jerusalem, Israel, со финансиска поддршка од Фондацијата "Сорос", во стимулирањето на реформите на постдипломската едукација во областа на

ЈЗ и поддршка на развојот на школи за ЈЗ во поранешните социјалистички земји на Централна и Источна Европа, вклучувајќи ја и Р. Македонија. Фондацијата "Сорос", покрај доделување стипендии за постдипломски студии по ЈЗ во Израел, пружаше финансиска поддршка за одржување на повеќе специјални конференции и работилници за наставници од областа на превентивна медицина и ЈЗ, како и имплементација на серија програми (Visiting Faculty Programs) со повеќенеделни престој на наставен кадар од земјите на Централна и Источна Европа во Ерусалим, Израел, заради размена на искуства за развој на школи за јавно здравје [14,15]. Ваквата Програма за Р. Македонија започна во октомври 2003 г. кога првата група од 5 наставници оствари 4-неделен престој во Ерусалим, Израел (Braun School of Public Health), а продолжи во следните две години за речиси сиот наставен кадар од катедрите од областа на превентивната медицина и ЈЗ при Медицинскиот факултет-Скопје.

1. Иницирање и почетоок на соработката во јавното здравје во рамките на Проектот ЈЗ-ЈИЕ на Пактот за стабилност во Југоисточна Европа

Проектот за соработка во областа на ЈЗ во рамките на Пактот за стабилност во ЈИЕ (ЈЗ-ЈИЕ) имаше цел да го реконструира и повторно да го изгради ЈЗ во регионот на ЈИЕ со унапредување на постдипломската едукација, истражувањата и праксата во областа на ЈЗ врз основа на регионалните специфики и меѓународните стандарди на јавноздравственото образование. Оваа цел требаше да се постигне преку градење капацитети и создавање основен концепт и содржина на програмите за постдипломска едукација за магистри по јавно здравје, подготовка на наставни материјали и прирачници, како и основање нови центри/школи за ЈЗ во земјите во регионот на ЈИЕ. Со цел да се исполни оваа мисија беа поставени следните специфични цели [17,18]:

- да се подигне капацитетот на сегашните и идните јавно-здравствени професионалци со цел да се достигне високо ниво на компетентност за конструктивен пристап кон јавно-здравствените проблеми;

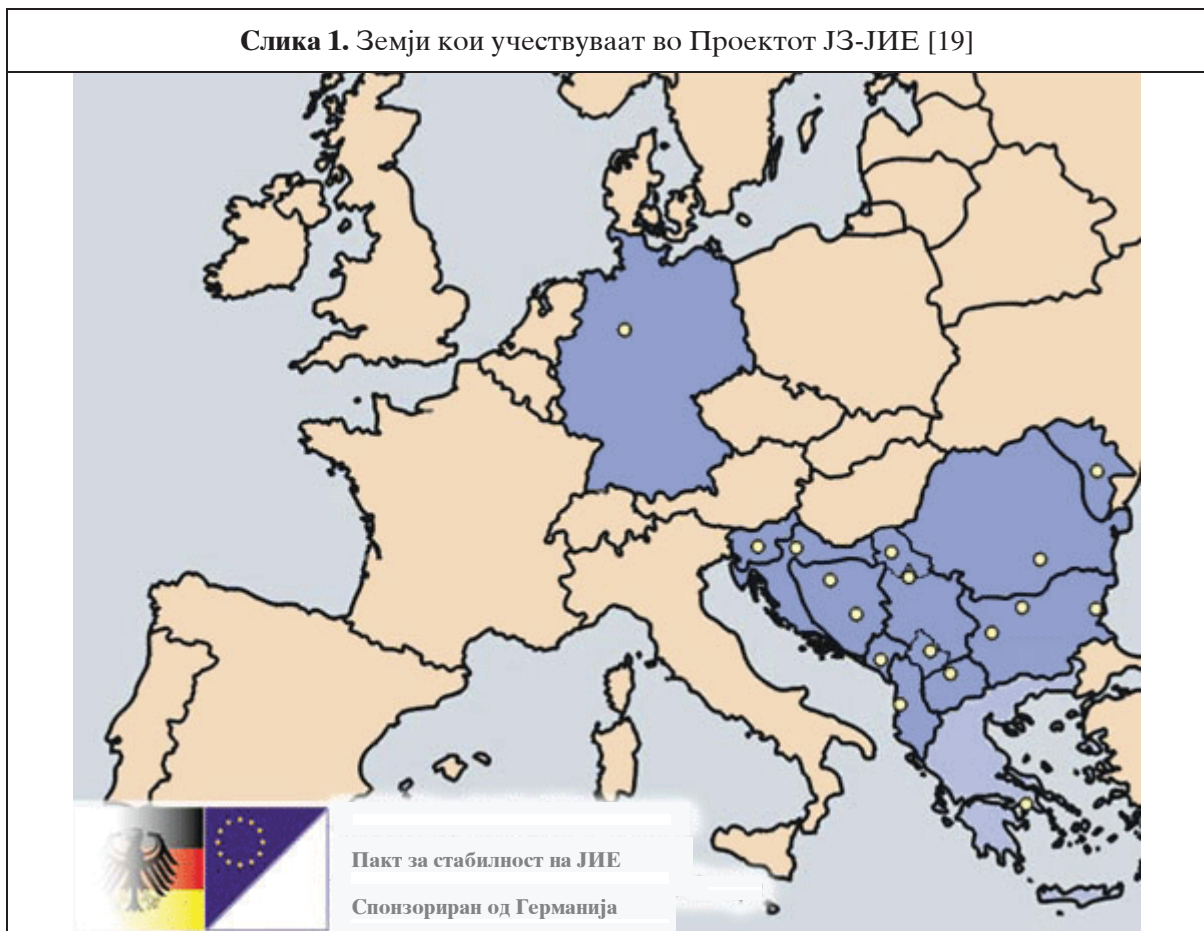
- универзитетите да обезбедат услови и развој на инфраструктура за основање школи за ЈЗ и други институции за постдипломска едукација по ЈЗ;

- да се обезбеди компетентна консултација на владите и министерствата за здравство во ЈИЕ за поефикасно обезбедување на здравствени услуги, анализи/формулирање на национална здравствена политика, стратегии и програми како важен дел на јавно-здравствените реформи;

- да се едуцираат целно ориентирани јавно-здравствени работници, истражувачи, политички аналитичари, менаџери и носители на одлуки и за сите нив да се обезбеди континуирана едукација. Создавањето на мрежата ЈЗ-ЈИЕ беше иницирано во 2000 г. во рамките на проектните активности на Пактот за стабилност на земјите во ЈИЕ за соработка во областа на ЈЗ, финансиран од Германската агенција за академска размена (DAAD). Иницијатори за создавање на мрежата и координатори на ЈЗ-ЈИЕ проектот во периодот 2000-2007 г. беа проф. д-р Улрих Ласер (Ulrich Laaser) од Факултетот за здравствени науки при Универзитетот во Билефелд, Германија, и проф. д-р Лука Ковачиќ, директор на Школата за народно здравје "Андрија Штампар" од Медицинскиот факултет при Универзитетот во Загреб, Хрватска. Република Македонија се вклучи

во проектот и мрежата ЈЗ-ЈИЕ од самиот почеток, заедно со Хрватска, Словенија и Албанија, со прифаќање на иницијативата од страна на Министерството за здравство на Р. Македонија и Медицинскиот факултет во Скопје, на заедничкиот состанок на проф. Ласер со префекторот за наука (проф. д-р Зоран Гучев) и претставници од сите катедри и институции од областа на превентивната медицина/јавно здравје во Р. Македонија, одржан во Републичкиот завод за здравствена заштита-Скопје на 29.10.2000 г. Во текот на 2001 г. иницијативата беше прифатена од повеќе други земји во регионот на ЈИЕ, и тоа: Бугарија, БиХ, Србија (Косово и Војводина), Црна Гора, Романија и Молдавија, а Грција се вклучи во ЈЗ-ЈИЕ мрежата како земјо-партнер и консултант (Слика 1).

Слика 1. Земји кои учествуваат во Проектот ЈЗ-ЈИЕ [19]



Проектот постигна да се воспостави постојана регионална соработка во областа на ЈЗ преку создавање силна мрежа на јавно-здравствени установи и професионалци во ЈИЕ и организирање на редовни стручни состаноци, семинари, зимски и летни школи, меѓународни тематски и студентски конференции за развој на образованието и истражувачките активности повеќе пати го-

дишно. Исто така, се овозможи и размена на искуствата за создавање платформа/курукулум со наставни модули за постдипломски магистерски студии по ЈЗ, со отворен интернет-пристап [19]. Со цел да се одржи и да се продолжи соработката во областа на ЈЗ во ЈИЕ и по завршувањето на проектот на Пактот за стабилност на ЈИЕ, на 29.09.2002 г. беше потпишана Спогодба за со-

работка на јавноздравствен конзорциум на земјите во ЈИЕ, во Загреб за време на 24-тата годишна конференција на ASPHER и прославата на 75-години од основањето на Школата за народно здравје "Андрија Штампар", 28.09. - 1.10.2002 г. Договорот беше потпишан во име на првите

12 институции учеснички, од директори или претставници на универзитети и медицински факултети, школи и институции-учесници, со цел да се задржи континуитетот на соработка и помагање во иднина (Преградок 3).

Преградок 3. Потписници на договорот за соработка и подрачја и услови за соработката во рамките на ЈЗ-ЈИЕ проектот [19]	
Званични претставници како потписници од следните институции:	
<p>1. Medical School, University of Belgrade, Serbia Signed by: <i>Prof. Snežana Simić, MD, PhD</i></p> <p>2. Faculty of Public Health, Medical University of Varna, Bulgaria Signed by: <i>Prof. Stoyanka Popova, MD, PhD</i></p> <p>3. Medical School, University of Ljubljana, Slovenia Signed by: <i>Prof. Marjan Premik, MD, PhD</i></p> <p>4. Faculty of Medicine, University of Tirana, Albania Signed by: <i>Prof. Ylli Sarolli, MD, PhD</i></p> <p>5. Federal Institute of Public Health, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina; Signed by: <i>Prim.dr. Zlatko Vučina, MD</i></p> <p>6. Institute of Health, Podgorica, Monte Negro Signed by: <i>Prof. Marina Bujko, MD, PhD</i></p> <p>7. State Medical and Pharmacy University, School of Public Health Development Project, Chisinau, Moldova Signed by: <i>Asst. Prof. Valeriu Sava, MD, PhD</i></p> <p>8. National School of Public Health, Athens, Greece Signed by: <i>Prof. Jeffrey Levett, PhD</i></p>	<p>9. Andrija Stampar School of Public Health, Medical School, University of Zagreb, Croatia Signed by: <i>Prof. Luka Kovačić, MD, PhD</i></p> <p>10. Section of International Public Health, Faculty of Health Sciences, University of Bielefeld, Germany Signed by: <i>Prof. Ulrich Laaser, MD, DTM&H, MPH</i></p> <p>11. Faculty of Medicine, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Macedonia; Signed by: <i>Prof. Doncho Donev, MD, PhD</i></p> <p>12. Faculty of Public Health, Medical University of Sofia, Bulgaria Signed by: <i>Asst. Prof. Lidia Mladenova Georgieva, MPill, PhD</i></p> <p>13. Institute for Health Services and Management, Bucharest, Romania; Signed by: <i>Dr. Dana Farcasanu, MD, MSc</i></p> <p>14. Department of Public Health and Management, University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila" and Institute of Public Health, Bucharest, Romania Signed by: <i>Dr. Silvia Gabriela Scintee MD, MSc</i></p> <p>15. Medical School, University of Novi Sad, Vojvodina, Serbia and Montenegro Signed by: <i>Prof. Miroslava Kristoforovic-Ilic, MD, PhD</i></p>
Подрачја и услови за соработка меѓу членовите на мрежата во рамките на ЈЗ-ЈИЕ проектот:	
<p>1) да поттикне соработка и размена на искуства за постдипломска и континуирана едукација и истражување во областа на ЈЗ;</p> <p>2) да советува, консултира и поддржува која било друга институција на барање за тоа како да се развие и подобри ЈЗ едукација за пракса и истражување, особено во поглед на градење капацитети на институционализирани школи за ЈЗ;</p> <p>3) да придонесе во развојот, имплементацијата и евалуацијата на материјали за обука на заедничка интернет-платформа со заштитени права (Курикулум за ЈЗ- модули за обука);</p> <p>4) да стимулира, со професионален и финансиски напор, размена на предавачи и истражувачи, и поддршка на мобилноста на постдипломски студенти за научна работа и/или работа на терен;</p> <p>5) секој член ќе помогне на предавачи и студенти кои учествуваат во оваа регионална програма за размена да се најде сместување. Секоја институција ќе им понуди библиотека, истражувачки и други средства и услови;</p> <p>6) школарината за странски студенти, во рамките на регионалната програма за размена, не смее да ја надмине висината за домашните студенти;</p> <p>7) учесниците во регионалната програма за размена треба да ги почитуваат правилата, прописите и дисциплината на институцијата-домаќин. Изборот на студентите да биде врз основа на академскиот квалитет;</p> <p>8) доделување на кредит за некој курс, студија или диплома на странски универзитет ќе биде во дискреција на домашната институција. Секој член на мрежата ЈЗ-ЈИЕ ќе направи напори да им обезбеди сертификација на студентите кои успешно ги положиле модулите за обука подготвени, понудени и организирани од други институции членки на ЈЗ-ЈИЕ мрежата;</p> <p>9) да поддржи развој на заеднички јавноздравствени истражувања и идентификација на заедничките приоритети врз основа на билатерална и мултилатерална соработка;</p> <p>10) секоја земја, член на ЈЗ-ЈИЕ мрежата, ќе има претставник или претставници, кои ќе бидат лица за контакт и одговорни за развој на меѓусебната соработка. Тие ќе вложат максимални напори да се промовира и да се рекламира програмата.</p>	

Според различните видови воспоставени контакти за соработка и активности, и главните резултати од најдолготрајниот и најекстензивниот со разни активности, проект на Пактот за стабилност ЈЗ-ЈИЕ, како и од придонесот на други релевантни проекти и активности, може да се заклучи дека земјите во регионот на ЈИЕ и Репуб-

лика Македонија доживуваат еден вид ренесанса или револуција во јавното здравје во последните 10-тина години [17].

Се случил длабоки промени, на пр. во подигање на свесноста за важноста и потребата за градење капацитети во областа на ЈЗ и здравствениот менаџмент, подготвување на целно-ориентирани јав-

ноздравствени професионалци, истражувачи, политички аналитичари и менаџери на здравствени институции. Беше основана силна мрежа за долгорочна соработка помеѓу јавноздравствените установи и професионалци, главно во академската заедница, во регионот на ЈИЕ. Исто така, постоеше и динамичен процес на создавање национални здруженија за ЈЗ, со цел да се приклучат во Регионалната јавноздравствена асоцијација на ЈИЕ.

Во 2007 година Проектот ЈЗ-ЈИЕ беше трансформиран во Форум за ЈЗ во ЈИЕ регионот кој вклучуваше две главни програми: а) Проект за еду-

кација од областа на јавно здравје-MetaNET 2008-2010, финансиран од DAAD и координиран од страна на проф. д-р Дорис Барделе (Doris Bardehle) од Универзитетот во Билефелд, Германија [22], и б) RNET-проект за истражување од областа на ЈЗ 2008-2012, координиран од проф. д-р Хелмут Бранд (Helmut Brand) од Универзитетот во Мастрихт, Оддел за меѓународно здравје, Холандија [23], од каде се финансираат активностите на проектот. Во континуитет на проектот MetaNET, DAAD во 2011 г., продолжи да го финансира проектот "Visibility of Public Health Teaching and Research in SEE", координиран од проф.

Преградок 4. Важни настани и пресвртници за развојот на соработката во областа на јавното здравје во регионот на ЈИЕ во рамките на проектот ЈЗ-ЈИЕ [19]

2000, Nov 3-4, 2000 in Zagreb, Croatia: 1st PH-SEE Coordination meeting;
 2001, Feb 16-18, Dubrovnik, Croatia: 1st Conference on PH Training and Research Collaboration in the SEE;
 2001, July 22-27, Zagreb, Croatia : 1st Summer School for PH Professionals on the Internet in Health Sciences;
 2001, Sep 14-16, Ohrid, R. Macedonia: 2nd Conference on PH Training and Research Collaboration in SEE;
 2001, Dec 6-8, Skopje, R. Macedonia: SEE Conference on PH and Peace (Skopje Declaration on Public Health, Peace and Human Rights 2001, adopted);
 2002, Feb 3-22, Zagreb, Croatia: 1st Winter School for Public Health Professionals: Training of Teachers in Planning and Management of Public Health;
 2002, May 9-11, Tirana, Albania: 3rd Conference on PH- SEE and 3rd Coordination Meeting of PH-SEE;
 2002, July 21-27, Ljubljana, Slovenia: 2nd Summer School for PH Professionals: Minimum Indicator Set for SEE countries;
 2002, Sept 28 - Oct 1, Zagreb: XXIV ASPHER Annual Conference and 75th Anniversary of Andrija Stampar School of Public Health (Agreement on Collaboration of the PH-SEE Consortium was signed);
 2003, April 12-15, Sinaia, Romania: , 4th PH PH-SEE Coordination Meeting;
 2003, June 5-8, Sofia, Bulgaria: 4th Conference on PH-SEE;
 2003, Sep 14-21, Budva, Serbia and Montenegro: 3rd Summer School for Public Health Professionals: Strategies for Public Health Policy in the SEE Transition Countries;
 2004, Aug 23-28 , Belgrade, Serbia: Expert Summer Retreat: National PH Strategies in SEE and the EU Health Policy;
 2005, Feb 7-9, Belgrade: Health Insurance - Determining the Framework;
 2005, Feb 13-19, Belgrade, Serbia: Winter School: Evidence Based Public Health;
 2005, July -Sep, Belgrade, Serbia: Summer Campus: School of Public Health;
 2005, Oct, Belgrade, Serbia: Winter Campus: School of Public Health;
 2005, Dec 9-11, Podgorica, Serbia and Montenegro: Regional Meeting of Representatives of National Public Health Associations and Schools of Public Health in South Eastern Europe;
 2005, Dec 15-17, Skopje, R. Macedonia: 1st MPH Students Conference in SEE: Public Health-The New Perspective: Expectations and experiences in Studying Public Health in SEE;
 2006, Apr 8-10, Zagreb, Croatia: 1st Meeting of the Forum for Public Health in South Eastern Europe;
 2006, Apr 27-May 2, Saranda, Albania: The PH-SEE Spring Programme: The Scientific Basis of Public Health;
 2006, Nov 30 - Dec 2, Dresden, Germany: 1st Conference of the Deans of SPH & Directors of PH Institutes and PH associations in SEE;
 2007, Jan 30-31, Belgrade, Serbia: Final Conference - PH Management Development in South Eastern Europe;
 2007, Jun 25-29, Belgrade, Serbia: Good Governance, Competencies and Ethics in Public Health;
 2007, Oct 18-20, Bucharest, Romania: 2nd Conference of MPH Students in SEE;
 2008, Feb 20-21, Luxemburg: Conference on professionalization and capacity building in public health in south-eastern and eastern Europe: the legal and educational framework;
 2008, July 3-5, Zagreb, Croatia: MetaNET Workshop on Communicable Diseases in SEE Region;
 2008, Sep 28-Oct 2, Durres, Albania: MetaNET Summer School 2008: Infectious Disease Epidemiology and Information Systems in South-East Europe;
 2009, Apr 16-17, Maastricht, the Netherlands: First meeting of the Public Health Research Network;
 2009, Sep 6-10, Zagreb, Croatia: Summer School "Methods and Tools in Public Health"
 2009, Sep 10-12, Zagreb, Croatia: 3rd Students Conference "Level of Public Health Teaching in SEE Countries";
 2009, Nov 12-14, Struga, R. Macedonia: MetaNET Project Thematic International Scientific Conference on "Brucellosis in South Eastern Europe and Mediterranean Region" (Declaration for cooperation adopted);
 2010, March 25-28, Lukovit, Bulgaria: Follow-up Conference of MetaNET for SEE-Countries;
 2010, Apr 14, Maastricht, the Netherlands: 2nd meeting of the PH Research Network: Establishment of PhD-SEE Network;
 2011, Sept 4-10, Berlin, Germany: Summer School "Publishing in Public Health";
 2011, Dec 2-4, Tirana, Albania: Workshop on Harmonization of PH Training in Research and Methodology in Public Health.

Забелешка: Записници и извештаи, презентации, усвоени документи на состаноци и конференции и линкови кон други извори на информации се достапни на: <http://www.snz.unizg.hr/ph-see/index.htm>

д-р Биргит Бабиќ (Birgit Babitsch) од Универзитетот Чарите (Charite) во Берлин, Школа за ЈЗ [24].

2. Вмрежување, координативни состаноци, шемајски школи и конференции

Најважните настани и пресвртници за развојот на соработката во јавното здравје во регионот на ЈИЕ во рамките на проектот ЈЗ-ЈИЕ се претставени во преградок 4.

3. Градење капацитетите и воспоставување постдипломски програми од областа на јавно здравје / центри / школи за јавно здравје

Достигнувањата во наставата и истражувањата во ЈЗ и анализата/ формулирањето на националната здравствена политика беше проследено со креирање и развој на наставни програми за магистри по ЈЗ и воспоставување на центри/школи за ЈЗ во повеќето од земјите од ЈИЕ.

Овој процес започна на Првиот координативен состанок на проектот ЈЗ-ЈИЕ во Загреб, 3-4.11. 2000 г. Активностите продолжија на Првата конференција за ЈЗ-ЈИЕ во Дубровник, 16-18.02. 2001 г., и за време на Првата летна школа за интернет во областа на здравствени науки за јавно-здравствени професионалци, одржана во Загреб, 22-27.07.2001 г. Иницијативата и тековниот процес

за формирање нови школи за ЈЗ беа силно поддржани од ЈИЕ Конференцијата за ЈЗ и мир во Скопје, 06-08.12.2001 г. [19]. Две години подоцна, на 5.12.2003 г., во првиот новоформиран Центар за ЈЗ во рамките на МФ-Скопје, почна да се имплементира постдипломската програма за магистри по ЈЗ за првата група од 36 студенти. Една година подоцна, во есента 2004 година, во Белград е основан Центар (школа) за ЈЗ при МФ во Белград. Процесот продолжи со воспоставување програми за едукација, центри/школи за ЈЗ во многу други земји и градови: Софија, Тирана, Љубљана, Приштина, Кишињев, итн.

4. Подготвока и објавување на наставни материјали

Програмата/курикулумот за постдипломски студии по ЈЗ, базирана на интернет, беше почетна платформа за натамошен развој на одделни поглавја и специфични теми од областа на ЈЗ, изготвување и печатење наставни материјали-прирачници за наставници, истражувачи и јавноздравствени професионалци. Досега се објавени шест книги со наставен материјал, чиј вкупен број на страници изнесува повеќе од 4.000. Седмата книга за „Меѓународното јавно здравје“ се планира да се објави во следната, 2013 г., доколку бидат обезбедени неопходни средства за печатење (Преградок 5).

Преградок 5. Печатени книги/прирачници за наставници, истражувачи и јавно-здравствени професионалци [19]

- Health Systems and Their Evidence Based Development. Bjegovic V, Donev D, Eds. (Belgrade, 2004);
- Public Health Strategies in SEE Region. Scintee SG, Galan A, Eds. (Bucharest, 2005);
- Determinants of Health in the Scope of New Public Health. Georgieva L, Burazeri G, Eds. (Sofia, 2005);
- Health Promotion and Disease Prevention. Donev D, Pavlekov G, Zaletel Kragelj L, Eds. (Skopje, 2007);
- Management in Public Health Practice. Kovacic L, Zaletel Kragelj L, Eds. (Zagreb, 2008);
- Methods and Tools in Public Health. Bozиков J, Zaletel Kragelj L, Eds. (Zagreb, 2010);
- International Public Health (to be published in 2013 if funds would be provided).

Други публикации:

- Research Methods in Public Health. Burazeri G, Roshi E, Tavani N, Eds. [In Albanian]. International Public Health Series, edited by Laaser U, Wojtczak A. (Lage, Germany, 2002)
- Emerging Infections and the Level of Preparedness in the European Region. Khan I, Chotani R, Laaser U. (Lage, Germany, 2004);
- Financing Health Care: A Dialogue between South Eastern Europe and Germany. Laaser U, Radermacher R, Eds. (Lage, Germany, 2006).

Сите книги се достапни на Интернет, со целосен текст и без наплаќање, на веб-страницата на проектот (<http://www.snz.unizg.hr/phsee/publications.htm>), а повеќе печатени примероци од книгите се достапни во библиотеките при медицинските факултети и универзитетите во земјите на ЈИЕ. Во книгите се опфатени и разработени различни аспекти на ЈЗ, организацијата, функциите и управувањето со здравствените системи, финансирањето на здравствената заштита, стратешкото планирање, детерминантите на здравјето, како

и разни методи и средства на ЈЗ. Се очекува книгите да придонесат за унапредување на постдипломската едукација и истражување во ЈЗ, како и за развојот на популациски заснованата јавноздравствена политика и стратегија, првенствено во земјите од ЈИЕ [19,25].

Треба да се истакне огромниот напор и соработка на сите стручњаци вклучени во овие проекти, со оглед на политичката и историската заднина во регионот на ЈИЕ. Посебно треба да се нагласи дека уредниците и авторите од земјите

на ЈИЕ, како и авторите од други земји во Европа и светот, придонесоа со огромна доброволна работа за подготовка и објавување на наведените наставни материјали, за реализација на сите други активности на проектот со цел за подобрување на квалитетот на постдипломската едукација и пракса во областа на ЈЗ во ЈИЕ. Се чини дека не постои друг подвиг со толкава големина, како и воспоставување и брзо ревоспоставување на тесна соработка меѓу земјите, од кои некои биле во меѓусебни војни само пред една деценија [18].

5. Воспоставување и развој на Центар (школа) за јавно здравје при Медицинскиот факултет во Скопје

Во првите години од 21-иот век, основањето Центар (школа) за ЈЗ во Р. Македонија беше препознаено како витална потреба, од страна на МФ при Универзитетот "Св. Кирил и Методиј" во Скопје, Министерството за здравство и Министерството за образование и наука при Владата на Р. Македонија, за создавање професионални ЈЗ капацитети и за зголемување на компетенциите на стручни кадри од областа на ЈЗ, во ерата на транзиција и реформи на здравствениот систем и високи стапки на превентивни болести и состојби во Р. Македонија.

ЦЈЗ во состав на МФ-Скопје е формиран во мај 2003 г., со усвојување на измените во Статутот на МФ, а имплементацијата на постдипломската настава започна на 5.12.2003 г. за првата мултидисциплинарна група од 36 студенти. Во академската 2011/2012 година се реализираше настава за 8-мата генерација од 25 студенти, а вкупниот број досега запишани студенти на постдипломски студии по ЈЗ изнесува околу 240, од кои над 50 веќе стекнале звање магистер по ЈЗ до јуни 2012.

ЦЈЗ е формиран со функционално поврзување на постојните катедри и наставен кадар од областа на превентивната медицина при МФ (социјална медицина, епидемиологија, хигиена, медицина на трудот и микробиологија) како прва фаза кон формирање на вистинска школа за ЈЗ [26, 27]. Курикулумот е дизајниран да ги покрие сите основи на јавноздравствените науки и пракса, вклучувајќи модуларен тип на обврзни и изборни курсеви. Наставата е организирана во т.н. викенд-блокови, во тек на 4 семестри во период од 2 години, а вклучува и работилници, истражувачки форум и подготовка на магистерски труд согласно со ЕКТС во ЈЗ едукација (вкупно 120 ЕКТС).

Во подготвителната фаза и почетниот процес, од ноември 2000 до декември 2003 г., покрај идео-

лошката и експертска поддршка на проектот ЈЗ-ЈИЕ на Пактот за стабилност, силна поддршка беше обезбедена преку ASPHER, со интензивна техничка и менторска помош од наставници од две школи за ЈЗ, и тоа: Школата Браун за ЈЗ од Ерусалим, Израел, на чело со проф. Теодор Тулчински (Theodore Tulchinsky), и Школата за ЈЗ во Каунас, Литванија, на чело со проф. Рамуне Каледиене (Ramune Kalediene). Техничката менторска помош вклучуваше креирање на наставната програма (курикулумот), подготовка на наставни материјали и организирање на истражувачки форум за студентите и помошниот наставен кадар. Финансиската поддршка од Фондацијата "Сорос"-Институт отворено општество Македонија-Скопје, беше од суштинско значење за изработка на курикулумот, опремувањето на ЦЈЗ (предавална, компјутерска лабораторија, библиотека), едукацијата на наставниот кадар со посети и престои во афирмирани ШЈЗ и вклучување на гости-експерти и поканети предавачи од Израел, САД, Литванија, Хрватска и др. земји, како и од СЗО, за реализација на постдипломската настава за првите три генерации студенти [28]. Исто така, беше обезбеден превод на македонски јазик и печатење на учебникот "Новото јавно здравје" (Тулчински Т, Варавикова Е.), како и подготовка и печатење на толковник со термини од областа на ЈЗ.

Во 2005 г. беше направена претходна надворешна евалуација на македонскиот проект за формирање ШЈЗ, од страна на двајца авторизирани експерти од ASPHER, со заклучок дека остварениот развој е успешен модел за перспективно формирање ШЈЗ и нејзина меѓународна акредитација. Во истата година ЦЈЗ при МФ-Скопје беше прифатен како полноправен член на ASPHER [26]. Во дополнително на реализацијата на програмата за постдипломска настава по ЈЗ, ЦЈЗ со својот наставен кадар учествуваше, во најголем дел, во реализација на програма за интензивна 6-неделна едукација, со вкупно 10 модули, по здравствен менаџмент и лидерство за актуелни и потенцијални директори на јавни здравствени установи (ЈЗУ) во Р. Македонија, а врз основа на Спогодбата за соработка меѓу Министерството за здравство и МФ-Скопје, склучена во јуни 2006 г. Од септември 2006 до јуни 2010 година, седум групи од по околу 100 учесници беа вклучени во оваа едукација, а вкупниот број на учесници (лекари и економисти) со остварена едукација пред да стекнат право да пристапат за полагање на испит за директори на ЈЗУ изнесува околу 750 [29].

Во февруари 2011 г., Националниот совет за акредитација при Министерството за образование и наука на Р. Македонија акредитираше ревиди-

рана програма за постдипломски студии по ЈЗ и нова програма за докторски студии по ЈЗ при МФ-Скопје, хармонизирана со принципите на Болоњската декларација и новиот Закон за високото образование во Р. Македонија (три години, 180 ЕКТС). Програмата за докторски студии по ЈЗ започна со реализација во академската 2011/2012 г., за првата генерација од 19 студенти. Следната стратешка цел, по 10-годишниот континуиран успешен развој на ЦЈЗ при МФ-Скопје, е формирање на вистинска школа за ЈЗ, во рамките на МФ или на УКИМ-Скопје. Според меѓународно прифатените критериуми на ASPHER идната ШЈЗ треба да има соодветна инфраструктура (простор, опрема, вработен кадар) и академска и финансиска автономија како неопходни предуслови кои треба да бидат исполнети за да може да се направи формална ASPHER PEER (PH Education European Review) евалуација и акредитација.

Заклучок

Проектот ЈЗ-ЈИЕ, во рамките на Пактот за стабилност на ЈИЕ, како доминантен и најважен проект според широкиот спектар на активности и постигнати резултати во периодот од 2000-2011 г., претставува вистински успех, не само во поглед на постигнување на своите цели поврзани со развојот на ЈЗ во регионот и зголемување на капацитетите за едукација и за истражување, туку исто така и во однос на меѓудржавната соработка, во согласност со главната цел на Пактот за стабилност за ЈИЕ, за зајакнување на напорите на земјите во регионот за зацврстување на мирот, демократијата, почитувањето на човековите права и економскиот просперитет. Перспективите во развојот на ЈЗ и на јавноздравствената соработка во ЈИЕ се насочени кон јасна стратешка рамка за натамошно вмрежување, партнерство и лидерство и градење капацитети за унапредување на образовните и истражувачките активности и пракса на национално и регионално ниво во ЈИЕ, на европско и глобално ниво. Ова е неопходно за соочување со новите предизвици на 21. век, кои бараат интердисциплинарен, мултипрофесионален пристап со активно учество, за решавање на повеќе проблеми на социо-економско, еколошко, популациско и индивидуално ниво. За да продолжат позитивните трендови и за да се постигнат овие цели поефикасно, потребна е континуирана политичка, стручно-техничка и финансиска поддршка од владите на земјите во ЈИЕ, ASPHER, НВО и други агенции и фондации и, секако, од медицинските факултети и универзитетите во ЈИЕ. Неопходна е натамошна промоција на важнос-

та на едукацијата по ЈЗ, со јасно препознавање и вградување на стручњациите по ЈЗ и нивните компетенции во систематизациите на работни места во здравствените и во други установи.
Конфликт на интереси. Не е декларираан.

Литература

1. Laaser U, Donev D, Bjegovic V, Sarolli Y. Public Health and Peace. *Croat Med J* 2002; 43(2):107-13.
2. Tulchinsky TH, Varavikova EA. Introduction. In: Tulchinsky TH, Varavikova EA. *The New Public Health: An Introduction for the 21st Century*. San Diego: *Academic Press* 2000: 1-4.
3. Ncayiyana D, Goldstein G, Goon E, Yach D. In: WHO. *New Public Health and the WHO's Ninth General Program of Work: A Discussion Paper*. Geneva, WHO, 1995.
4. Tulchinsky TH, Varavikova EA. *The new public health: second edition*. San Diego: *Academic Press*; 2009.
5. Tulchinsky TH, Varavikova EA. What is the "New Public Health"? *Public Health Reviews* 2010; 32:25-53.
6. Laaser U. Forum for Public Health in South Eastern Europe: Collegiality, Professionalism, Amity-On My Own. *NewsMail* 04 November, 2008.
7. WHO. *Global Strategy for Health for All by the Year 2000*. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241800038.pdf> Accessed: Dec. 14, 2011.
8. WHO. *Health 21-Health for All in the 21st Century*. Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/109759/EHFA5-E.pdf Accessed: Dec 14, 2011.
9. WHO. *Declaration of Alma-Ata International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR, 6-12 September 1978*. Available from: http://www.who.int/hpr/NPH/docs/declaration_almaata.pdf Accessed: Dec 15, 2011.
10. WHO. *Ottawa Charter for Health Promotion. First International Conference on Health Promotion, Ottawa, 21 November 1986 - WHO/HPR/HEP/95.1*. Available from: http://www.who.int/hpr/NPH/docs/ottawa_charter_hp.pdf Accessed: Dec 15, 2011.
11. *Stability Pact for South Eastern Europe. About the Stability Pact*. Available from: <http://www.stabilitypact.org/about/default.asp> Accessed: Aug 14, 2011.
12. WHO. *Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health*. World Health Organization, December 20, 2001. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/924154550x.pdf> Accessed: Dec 14, 2011.
13. Goodman J, Overall J, Tulchinsky T. *Public Health Workforce Capacity Building Lessons Learned from "Quality Development of Public Health Teaching Programmes in Central and Eastern Europe"*. A Joint ASPHER OSI Program 2000-2005. Available from: <http://www.aspher.org/index.php?site=books> Accessed: Aug 10, 2011.
14. Overall JW, Goodman J. The role of non-governmental organizations in development of schools of public health: an example from Eastern Europe and Central Asia. *Public Health Reviews* 2011; 33:168-89.
15. Tulchinsky TH, McKee M. Editorial: Education for a Public Health Workforce in Europe and Globally. *Public Health Reviews*, Vol. 33, No 1, 7-15.
16. United Nations Development Programme. *Millennium Development Goals*. Available from: <http://www.undp.org/mdg/basics.shtml> Accessed: Dec 14, 2011.
17. Donev D, Galan A, Scintee SG. Contribution to the New Public Health development in the South Eastern Europe, 2000-2010. *Management in Health* 2010; 14(3): 26-31. Availab-

- le from: <http://journal.managementinhealth.com/index.php/rms/article/viewFile/146/368> Accessed: Dec 14, 2011.
19. Kovacic L, Laaser U. Ten years of Public Health Training and Research Collaboration in South Eastern Europe (PH-SEE). *Journal snz hr* 2010; 1(1): 53-54.
 20. FPH-SEE. Forum for Public Health Cooperation in South Eastern Europe - Programmes for Training and Research in Public Health. Available from: <http://www.snz.hr/ph-see/index.htm> Accessed: Dec 16, 2011.
 21. Hrabak-Žerjavic V, Kuzman M. Desetljeće Zdravstvene mreže jugoistočne Europe (South-east Health Network - SEEHN). *Croat J PH*, 2012; 8(30):121-123.
 22. Gjorgev D, Sedgley M. The evaluation of public health in SEE: from transition to progress. *Ital J PH* 2009; 6(1): 73-80.
 23. MetaNet SEE Project "Network of Academic Networks". Available from: <http://www.snz.hr/metanet-see> Accessed: Dec 16, 2011.
 24. PHR-NET. Public Health Research Network. Available from: <http://www.snz.hr/ph-see/PHR-Net.htm>; <http://inthealth.eu/research/phr-net-public-health-research-network/> Accessed: Aug 14, 2010.
 25. The Berlin School of Public Health. Visibility of Public Health Teaching and Research in South Eastern Europe. Available from: <http://bsph.charite.de/en/> Accessed: Dec 14, 2011.
 26. Zaletel-Kragelj L, Kovacic L, Bjegovic V, et al. Utilization of teaching modules publishes in a series of handbooks for teachers, researchers and health professionals in the frame of the "Forum for public health in South Eastern Europe-Programmes for training and research in Public Health" Network. *Slovenian Journal of Public Health* 2012; 51(4): *In press*.
 27. Karadzinska-Bislimovska J, Tozija F. New public health education in the Republic of Macedonia: expectations, experiences and perspectives. *J Pub Health* 2006; 14: 217-23.
 28. Karadzinska-Bislimovska J, Gjorgev D, Spasovski M, Tashanova B, Tozija F, Popovska K, Kendrovski V. Macedonia: Unifying the Different Departments, Organization of the Center of Public Health (CPH), Medical Faculty of the Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Macedonia (p. 51-3). In: Goodman J, Overall J, Tulchinsky T. Public Health Workforce Capacity Building: Lessons Learned from "Quality Development of Public Health Teaching Programs in Central and Eastern Europe". Brussels: ASPHER Publication No.3; 2008. Available from URL: http://www.aspher.org/pliki/pdf/ASPHER_BOOK_FINAL_04.04.08.pdf Accessed 30 Jun, 2012.
 29. Donev D. Revitalization of Academic Medicine in Macedonia-An Urgent Need. *Croat Med J* 2004;45(6):667-83 PMID: 15578799 Available from: <http://www.cmj.hr/2004/45/6/15578799.htm>
 30. Donev D, Lazarevik V, Jovanovska N. Introducing mandatory health management education and training for managers in the Republic of Macedonia. *Medical Meridians – Journal of Strategic Healthcare Management* 2010; 1(2): 43-8.

DYNAMIC CHANGES AND CORRELATIONS OF LEPTIN LEVELS WITH ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN EARLY POSTNATAL LIFE

ДИНАМИКА НА ПРОМЕНИ И КОРЕЛАЦИЈА НА НИВОАТА НА ЛЕПТИН СО АНТРОПОМЕТРИСКИТЕ ПАРАМЕТРИ ВО РАНИОТ ПОСТНАТАЛЕН ЖИВОТ

Snezhana Palchevska¹, Marija Krstevska², Natasha Aluloska¹, Beti Mihajlovik-Dimovska³, Natalija Peshovska³, Besa Isljami Pocesta³, Dragoslav Kocevski⁴ and Mirjana Kocova¹

¹Department of Neonatology, Department of Endocrinology and Genetics, Pediatric Clinic, Skopje,

²Department of Medical and Experimental Biochemistry, University "Ss Cyril and Methodius", Medical Faculty, Skopje, ³Special hospital for gynecology and obstetrics - Chair, Skopje, ⁴Faculty for Agricultural Science and Food, University "Ss Cyril and Methodius", Skopje, Republic of Macedonia

Abstract

Introduction. Adipocytokines concentration, their mutual relationship, correlations with anthropometric parameters and dynamic patterns in early neonatal period could be indicators of fetal and neonatal growth maturity level. The aim of the study was to investigate dynamic changes of leptin levels in healthy neonates during early neonatal life, and their association with anthropometric parameters.

Methods. A group of 39 neonates of both sexes, born at term (AT), classified as AGA (n=26), SGA (n=7), LGA (n=6), were included in the study. Leptin levels were determined in cord blood at delivery and in infants' serum on the 3rd day after delivery. Birth Weight-BW, Birth Length-BL, Body Weight/Body Length ratio-BW/BL, Body Mass Index-BMI, Ponderal Index-PI, were recorded after birth.

Results. Mean serum leptin levels of different groups at delivery and on the 3rd day after delivery were not influenced by the gender of the newborns. Performing LSD test, a significant difference was found in leptin levels at delivery (7.31 ± 8.18 ; vs 22.07 ± 20.98 ng/mL) in SGA compared to LGA newborns.

Significant decline in leptin levels at delivery from 13.40 ± 13.27 ng/mL to 2.12 ± 0.76 ng/mL on the 3rd day after delivery was observed.

Leptin levels at delivery were positively correlated with BW ($r=0.411$), BW/BL ($r=0.449$), BMI ($r=0.454$), and PI ($r=0.487$), ($p<0.01$). Small, negative and non-significant correlation between leptin levels at delivery and on the 3rd day after delivery was found ($r=-0.058$).

Conclusions. These results indicate that the stage of body growth maturity is positively correlated or interre-

lated to leptin levels indicating that leptin is involved in regulating fetal growth.

Keywords: leptin, term newborn, anthropometric parameters

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

Апстракт

Вовед. Концентрацијата на адипокини и нивната меѓусебна корелација со антропометриските параметри и динамика во раниот неонатален период претставува индикатор за растот и матурететот на фетусот и новороденото. Целта на оваа студија е да се испита динамиката на промените на нивоата на лептин кај здравите новородени во раниот неонатален период и нивната поврзаност со антропометриските параметри.

Методи. Во студијата се вклучени 39 термински новородени од двата пола, класифицирани како AGA (26 новородени), SGA (7 новородени), LGA (6 новородени). Нивото на лептин беше одредувано во крвта од папочната врвца на раѓање и во серумот на новородените третиот ден постнатално. При раѓање беа бележени вредностите за телесна тежина-ТТ, телесна должина-ТД, однос телесна тежина/телесна должина-ТТ/ТД, Body Mass Index-BMI, и пондерален индекс-PI.

Резултати. Полот на испитаниците немаше влијание врз средните вредности на лептин во сите групи испитаници на раѓање и третиот ден по раѓањето. Со употреба на LSD тестот беше најде-

Correspondence to: Snezhana Palchevska, Department of Neonatology, Department of Endocrinology and Genetics, Pediatric Clinic, "Vodnjanska" 17, 1000 Skopje, R. Macedonia; E-mail: zanpal@hotmail.com

на сигнификантна разлика во нивото на лептин на раѓање ($7,31 \pm 8,18$; наспроти $22,07 \pm 20,98 \text{ ng/mL}$) во групата на SGA новородени споредени со групата на LGA повородени. Беше утврдено сигнификантно намалување на нивоата на лептин од $13,40 \pm 13,27 \text{ ng/mL}$ на раѓање до $2,12 \pm 0,76 \text{ ng/mL}$ третиот ден постнатално. Нивоата на лептин на раѓање позитивно корелираа со ТТ ($r=0,411$), ТТ/ГД ($r=0,449$), ВМИ ($r=0,454$), и ПИ ($r=0,487$), ($p < 0,01$). Беше најдена мала, негативна и несигнификантна корелација помеѓу нивоата на лептин на раѓање и третиот ден по раѓањето ($0,058$).

Заклучок. Овие резултати сугерираат дека телесниот раст и матуритетот се во позитивна корелација со нивоата на лептин, што укажува на улогата на лептинот во регулација на феталниот раст.

Клучни зборови: лептин, терминско новородено, антропометриски параметри

Introduction

Adipokines is a group of various bioactive peptides that are secreted by adipose tissue [1].

They represent important signals that act locally and on distance using autocrine, paracrine and endocrine mechanisms. Most of them are responsible for energy homeostasis in men, including food intake and energy expenditure. Data show that leptin and adiponectin interact with other hormonal homeostasis expressing their effect on body mass and satiety, such as suppressing insulin secretion [2], modifying insulin uptake in hepatocytes [3], inhibiting cortisol levels [4], influencing circadian rhythm by regulating TSH secretion [5], etc.

Although the mechanisms of adipokine secretion are not fully understood yet, it is known that their concentrations are in correlation with adipose fat mass in newborns [6]. Leptin has been documented in cord blood in the 18th week of gestation, indicating that ob gene is active before birth and that it raises leptin concentration during gestation. Not only white adipose tissue is responsible for producing leptin levels, but also placenta in fetuses and mammary gland in neonates contribute to the leptin level [7].

Adipokines' fetal maturation takes place predominantly in the second trimester of pregnancy, and it plays a role in lipid and glucose metabolism. Since leptin is secreted by adipocytes in late stages of differentiation, it can be used as a marker for adipose tissue development. Leptin is an adipostatic hormone with an important role in feeding behavior, appetite, thermoregulation, body lipid metabolism regulation and energy balance carried out through multiple hypothalamic pathways [8,9].

Leptin increases during pregnancy and returns to normal after delivery. Leptin levels in umbilical cord blood correlate with newborn's birth weight. High levels of both leptin and leptin receptors in the placenta and fetus suggest that leptin plays a key role in fetal development [2,4]. Macrosomic babies have shown to have higher leptin concentrations [3]. Full-term babies have a significant association of leptin and insulin, indicating that adipoinular pathway is active in neonates [10,11]. Studies have shown a positive correlation between cord blood leptin levels and birth weight [12-14].

Neonates born appropriate or large for gestational age (AGA and LGA) have higher levels of leptin than newborns with small birth weight and less adipose tissue. Leptin levels have been shown to decrease during the first few days after birth, faster in AGA and LGA neonates [15]. More studies need to be done to explain the hormonal changes regarding leptin levels in preterm babies and early postnatal life [16-18].

The study was designed to evaluate leptin levels in term delivered neonatal population at delivery and on the 3rd day after delivery, and to determine their association with anthropometric parameters of newborns.

Material and methods

A cohort of 39 (22 female and 17 male) neonates, born from uncomplicated pregnancies at term between 37 and 42 gestational weeks has been evaluated in the study. Neonates with risk factors (maternal diabetes, stressful delivery, infection, etc.) were excluded.

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

Neonates were divided in three groups according the Lubchenco's curves: appropriate for gestational age (AGA-birth weight between the 10th and 90th percentiles), large for gestational age (LGA-birth weight greater than the 90th percentile) and small for gestational age (SGA-birth weight lower than the 10th percentile) defining AGA, LGA, and SGA groups (Table 1). Gestational age at birth was calculated from the last menstrual period, supported by ultrasound measurements and confirmed by Dubowitz scoring.

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

Table 1. Group distribution of the studied population

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

Serum leptin levels were measured by the ELISA method (Human DRG Instruments GmbH, Germany). The sensitivity of the DRG Leptin ELISA was 1.0 ng/mL, and the intra- and inter assay CV% ranged from 5.9-6.91 and 8.66-11.55, respectively. Between group com-

parison and correlation of the anthropometric parameters with leptin were statistically analyzed using STATISTICA program, one-way ANOVA, LSD test, Kruskal-Wallis ANOVA median test and Spearman's rank order correlations.

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

Results

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

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

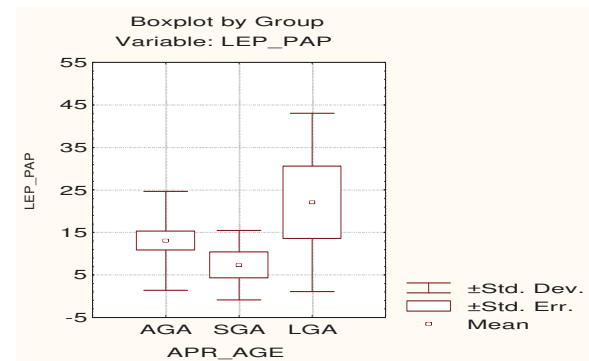
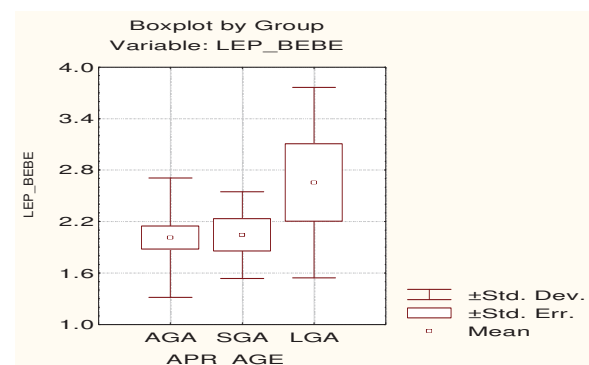
	AGA	LGA	SGA	Total
Birth Weight (g)	3492.31±266	4680.00±705	2658.57±176	3525.38±683
Birth Length (cm)	50.92±1.29	53.00±1.10	48.71±1.11	50.85±1.74
Birth Weight/Birth Length ratio (gr/cm)	68.55±4.49	88.36±13.79	54.57±3.39	69.09±11.74
Ponderal (Rohrer) Index	2.65±0.19	3.15±0.55	2.30±0.17	2.66±0.36
Body Mass Index	13.46±0.86	16.69±2.74	11.21±0.73	13.55±2.03
Leptin concentration at delivery (ng/ml)	13.03±11.62	22.07±20.98 ^a	7.31±8.18 ^a	13.40±13.27
Leptin concentration 3 rd day after delivery (ng/ml)	2.01±0.70	2.65±1.11	2.04±0.51	2.12±0.76

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

Mean birth weight of the newborns classified as AGA was 3492.31±266g. Birth weight of LGA group was 4680.00±705g and it was significantly higher than the birth weight of SGA group (2658.57±176g). Mean birth length and birth weight/birth length ratio were 50.92±1.29 cm, (68.55±4.49g/cm) for AGA, 53.00±1.10cm (88.36±13.79g/cm) for LGA and 48.71±1.11cm (54.57±3.39g/cm) for SGA group, respectively. No significant differences were observed in anthropometric data and mean serum leptin levels between sexes. There was a significant difference between leptin levels at delivery (7.31±8.18; vs 22.07±20.98ng/mL) in SGA compared to LGA newborns, respectively (p<0.05; p<0.05). No significant differences were observed between groups in leptin levels at delivery and on the 3rd day after delivery when non-parametric Kruskal-Wallis test was performed (Figure 1a, 1b, 1c).

No additional gender adjustment was needed during the analysis since no significant differences were observed in leptin levels between male and female newborns. This indicates that most probably other factors influence leptin serum concentration in this starting growth period of the newborn.

The levels of leptin at delivery (cord blood) and on the 3rd day after delivery presented in Table 3, were strongly correlated with all anthropometric variables (p<0.001), except for Birth Length (BL).

**Fig. 1a.****Fig. 1b.**

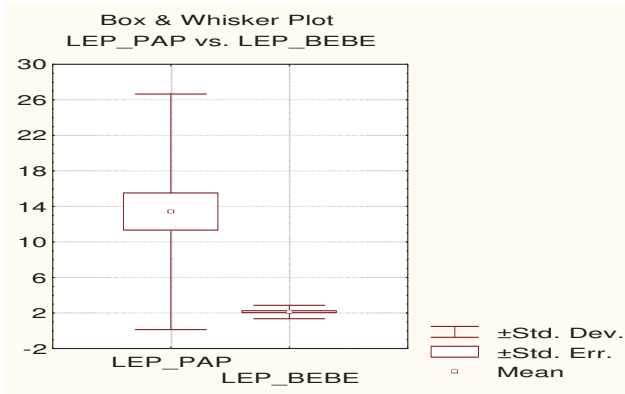


Fig. 1c.

Fig. 1a, 1b, 1c. Whisker Plots for leptin concentrations in different groups at delivery and 3rd day after delivery

Leptin levels at delivery were positively correlated with BW ($r=0.411$), BW/BL ($r=0.449$), BMI ($r=0.454$), and PI ($r=0.487$), ($p<0.01$).

On the contrary, leptin levels on the 3rd day after delivery expressed no significant correlations with any of the anthropometric data.

MBMI was positively but not significantly correlated with leptin level at delivery ($r=0.191$).

Small, negative and non-significant correlations were found between Body Mass Index of the mother (MBMI) and leptin levels on the 3rd day after delivery ($r=-0.099$).

Also, small, negative and non-significant correlation between leptin levels at delivery and on the 3rd day after delivery was observed ($r=-0.058$).

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

	BMI	PI	BW	BW/BL	BL
Leptin at delivery	$r=0.454^*$	$r=0.487^*$	$r=0.411^*$	$r=0.449^*$	$r=0.183$
Leptin 3 rd day	$r=0.239$	$r=0.195$	$r=0.330$	$r=0.299$	$r=0.292$

All correlation coefficients with *superscript were highly significant

Gestational age expressed as co-variable showed a significant correlation with leptin levels on the 3rd day after delivery ($r=0.447$), but not with leptin levels at delivery ($r=0.053$) (data not shown).

Discussion

Adipose tissue development in fetal life depends on genetic factors and fetal nutrition, highly depending on gestational age since adipocytes develop (in number and volume) mainly in the last trimester of pregnancy. Adipose tissue peptides play an important role in weight and metabolic control afterwards in life. This is a process termed "programming", first described by Lucas. Several studies pointed out that nutritional status in fetuses and newborns, as well as diet regimen in the first months have a great impact on metabolic status in the entire life of an individual [19,20].

Our study confirms the presence and the changes in the interrelation of adipokines in the early postnatal life. Our results indicate that the cord blood leptin levels were significantly higher than serum leptin levels on the third day of life, unlike adiponectin level that remains the same. There was a positive correlation between birth weight, BMI and PI and leptin concentration. This occurs as a result of exponential elevation of leptin production from the growing adipose tissue during the last trimester of pregnancy [6,14].

Studies have published declining in leptin values within the first days after birth, probably due to reduction of the amount of adipose tissue and difference in nutritional pattern (placental-oral) during this period [15, 21]. Other body parameters, such as head and chest circumference do not show correlation with adipokine levels, unlike

the study of Lakho, where positive correlation between head circumference and leptin levels were found [23,26]. Similarly to studies previously reported, our findings indicate that although leptin levels decrease postnatally they are still higher than those found in adolescents and adults [24,25]. Comparing leptin levels in boys and girls at birth and after birth, we found no gender dependent correlation. Our results obtained in fetal circulation showed a positive correlation with anthropometric measures, which was consistent with the results of some studies [22,26-28], and opposite with others [29-31].

Adipokines' blood levels change after birth. Unlike adipokines' level in adults, during fetal life a positive correlation between leptin and adiponectin has been reported [32]. In the first few days after birth, when leptin levels decrease, the positive correlation between leptin and adiponectin is lost. This data suggest that different mechanisms are incorporated in production or regulation of adipokines in fetal and adult life.

In conclusion, we report leptin levels to have positive correlation with anthropometric parameters either at birth or on the 3rd day after delivery, which is in agreement with literature data. This confirms that leptin is involved in body weight regulation and body fat quantity.

Additional studies are necessary to fully understand the interactions and mechanisms of adipokines action and their role in growth regulation and development during fetal and early postnatal life.

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004; 30(1): 13-9.

2. Kieffer TJ, Heller RS, Habener JF. Leptin receptors expressed on pancreatic α cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 224: 522-7.
3. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185-8.
4. Gaillard RC, Spinedi E, Chautard T, Pralong FP. Cytokines, leptin, and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Ann NY Acad Sci* 2000; 917: 647-57.
5. Mantzoros CS, Ozata M, Negrao AB, *et al.* Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7): 3284-91.
6. Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, *et al.* Ontogeny of leptin in human fetuses and newborn: Impact of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1243-6.
7. Djiane J, Attig L. Role of leptin during perinatal metabolic programming and obesity. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 (Suppl 1): 55-63.
8. Campfield LA, Smith FJ, Campfield LA, *et al.* Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural network. *Science* 1995; 269: 546-9.
9. Salbe AD, Nicolson M, Ravussin E. Total energy expenditure and the level of physical activity correlate with plasma leptin concentrations in five-year-old children. *J Clin Invest* 1997; 99: 592-5.
10. Glasow A, Haidan U, Hilbers M, *et al.* Expression of ob receptor in normal human adrenals: differential regulation of adrenocortical and adrenomedullary function by leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4459-66.
11. Marchini G, Fried G, Ostlund E, Hagenas L. Plasma leptin in infants: relations to birth weight and weight loss. *Pediatrics* 1998; 101: 429-32.
12. Sivan E, Lin WM, Homko CJ, *et al.* Leptin is present in human cord blood. *Diabetes* 1997; 46(5): 917-9.
13. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, *et al.* Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61(1): 88-93.
14. Schubring C, Siebler T, Kratzsch J, *et al.* Leptin serum concentrations in healthy neonates within the first week of life: relation to insulin and growth hormone levels, skinfold thickness, body mass index and weight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51(2): 199-204.
15. Harigaya A, Nagashima K, Nako Y, Morikawa A. Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(10): 3281-4.
16. Alves S E, Akbari HM, *et al.* Neonatal ACTH administration elicits long term changes in forebrain monoamine innervations. *Ann NY Acad Sci* 1997; 814: 226-51.
17. Hales CN, Barker DJP, *et al.* Fetal growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br Med J* 1991; 303: 1019-22.
18. Smyth JW, McCormick, *et al.* Median eminence corticotrophin-releasing hormone content following prenatal stress and neonatal handling. *Brain Res Bull* 1996; 40: 195-9.
19. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp* 1991; 156: 38-55.
20. Morley R, Lucas A. Randomized diet in the neonatal period and growth performance until 7.5-8 y of age in preterm children. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(3): 822-8.
21. Matsuda J, Yokota I, Iida M, *et al.* Dynamic changes in serum leptin concentrations during the fetal and neonatal periods. *Pediatr Res* 1999; 45(1): 71-5.
22. Trifiro G, Bevilacqua M, Vago T, *et al.* No gender effect of leptin levels in newborn but significant relationship between leptin and body mass index. *Horm Res* 1997; 48 (Suppl 2): 32.
23. Lakho GR, Haq Z, Chundrigar T, *et al.* Cord blood leptin levels in Pakistani newborns: relationship with birth weight, length and occipitofrontal circumference. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16(6): 393-5.
24. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bliher S, *et al.* Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1730-6.
25. Yura S, Sagawa N, Itoh H, *et al.* Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1394-7.
26. Pardo IMCG, Geloneze B, Tambascia MA, *et al.* Hyperadiponectinemia in newborns: Relationship with leptin levels and birth weight. *Obes Res* 2004; 12: 521-4.
27. Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C, *et al.* Adiponectin in human cord blood: Relation to fetal birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5656-60.
28. Kajantie E, Hytinen T, Hovi P, *et al.* Cord plasma adiponectin: A 20-fold rise between 24 weeks gestation and term. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4031-6.
29. Lindsay RS, Walker J, Havel P, *et al.* Adiponectin is present in cord blood but is unrelated to birth weight. *Diabetes Care* 2003; 26: 2244-9.
30. Scott N, Freeman D, Sattar N, *et al.* Role of adiponectin in matching of fetal and placental weight in mothers with type 1 diabetes. *Diab Care* 2008; 31: 123-5.
31. Cortazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, *et al.* Maternal and fetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 447-53.
32. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ, *et al.* Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int J Exp Diabetes Res* 2000; 1(2): 81-8.

Оригинален труд

НАЈЧЕСТИ ПРИЧИНИТЕЛИ НА УРИНАРНИ ИНФЕКЦИИ ВО ДЕТСКАТА ВОЗРАСТ MOST COMMON CAUSES OF URINARY INFECTIONS IN CHILDREN

Илија Тимовски, и Виолета Ангеловска

ПЗУ Д-р Ангеловска и Д-р Тимовски, Скопје, Република Македонија

Апстракт

Вовед. Уринарните инфекции се чест проблем во педијатриската пракса. Почести се кај женски деца, освен кај млади доенчиња каде доминира машкиот пол. Причини за чести уринарни инфекции се: вродени аномалии на уринарните патишта, ВУР (везико уретрален рефлукс) и конкременти. Над 90 % од инфекциите се предизвикани од грам негативни бактерии. Уринарните инфекции се поврзани со неспецифични симптоми: покачена температура, повраќање, пролив и вознемиреност. По третата година од животот почести се пречки во мокрењето, честа болна микција и стомачна болка. Поради неспецифичноста на симптомите, при секоја нејасна фебрилна состојба треба да се помисли и на уринарна инфекција. Цел е да се анализираат уринарните инфекции според клиничката слика, причинителот и исходот од терапијата во една здравствена единица.

Методи. Обработени се податоци од здравствените картони на 1450 деца на возраст од 0 до 18 со фебрилност или сомнение за уринарна инфекција. За обработка е користен аналитички и дескриптивен метод.

Резултати. Од 780 деца кај кои е изработена уринокултура, кај 254 деца е добиен позитивен наод (32,56%). Од нив 172(67,7%) се женски, а 82 (32,3%) се машки деца. *Escherichia coli* е најдена кај 207 деца (81,5%), *Proteus sp.* кај 19(7,48%), *Pseudomonas aeruginosa* кај 15 (5,91%), *Klebsiella* е изолирана кај 6 деца (2,36%) и други причинители кај 7 деца (2,75%). Од лабораториски наоди најчест наод беше леукоцитоза. Кај 5 деца е дијагностициран VUR, кај 1 дете ектопичен бубрег, а кај едно дете агенезија на десен бубрег. Во терапијата се користени: Amoxicillin+clavulonic acid, Trimetoprim+sulfonamide, Nitrofurantoin, Cefuroxim или Cefixime во зависност од антибиограмот. Дистрибуцијата на причинителите на уринарните инфекции не се разликуваат од слични студии во други земји. Постигнато е негативизирање на уринокултурите кај

95% од децата, а децата со вродени малформации се под редовна контрола од страна на педијатриски нефролог.

Заклучок. Потребно е рутинско иследување на урината при секоја нејасна фебрилна состојба. Уринокултурата е неопходен метод за одредување на специфична терапија. Раното лекување води кон негативизирање на наодот и добра прогноза.

Клучни зборови: уринарни инфекции, уринокултура, причинители, деца

Abstract

Introduction. Urinary infections are a common problem in pediatric practice. They are more frequent in female children, except for young infants, where male sex is prevailing. Contributing factors for frequent urinary infections are: congenital anomalies of the urinary tract, VUR, and kidney calculi. More than 90% of the infections are caused by Gram-negative bacteria. Urinary infections present with nonspecific symptoms: high temperature, vomiting, diarrhea and agitation. After the third year of life symptoms become more specific: urinating disorders, frequent urine elimination, painful urinating and abdominal pain. Because of nonspecific symptoms in every unclear case with high temperature urinary infection should be considered. The aim of the study is to analysis of the clinical presentation, etiology and therapeutic outcome in children with urinary infections in one single center.

Methods. Data obtained for 1450 children at the age of 0-18 years presenting with fever or symptoms suggesting urinary infection during a period of 5 years (2006-2010) were analyzed. Data were analyzed with analytic and descriptive methods.

Results. Out of 780 children with performed urine culture 254 children had a positive finding (32.56%); 172 (67.7%) were female, and 82 (32.3%) were male. *Escherichia coli* was found in 207 children (81.5%), *Proteus sp.* in 19 children (7.48%). *Pseudomonas aeruginosa* in 15 children (5.91%), *Klebsiella* in 6 (2.36%) and other bacteria in 7 children (2.75%). The most frequent laboratory finding was leucocytosis. In 5 children VUR was diagnosed, in one child ectopic kidney was confirmed, and right kidney agenesis in one child. Depending on the

antibiogram the following therapy was applied: Amoxicillin plus clavulanic acid, Trimetoprim plus sulfonamide, Nitrofurantoin, Cefuroxim and Cefixime. Control urine cultures were normal in 95% of children, and the children with congenital malformations are examined and monitored regularly by pediatric nephrologists. Findings were similar to other reports in the literature.

Conclusions. Examination of the urine in febrile children with no obvious reason should be a routine. Urinary culture is necessary for diagnosis and specific treatment. Early diagnosis and therapy leads to healing and favourable prognosis.

Key words: urinary infections, causes, children

Вовед

Уринарните инфекции се дефинирани како присуство на бактерии во урината проследени со симптоми на инфекција. Поретко можат да бидат предизвикани и од други микроорганизми како што се габички и вируси. Уринарните инфекции во детска возраст според честотата се на второ место, веднаш по респираторните инфекции [1,2]. Инфекциите на уринарниот тракт во првата година од животот се појавуваат со поголема фреквенција кај машките отколку кај женските деца, а по првата година почести се кај женските [1-3]. Уринарните инфекции засегаат приближно 0,1 до 1,0% од сите новородени и 10 % од новородените со мала породилна тежина и предвремено родените. По првата година од животот се јавуваат кај 5% од девојчињата и 1-2 % од момчињата. Нормално, уринарниот тракт не содржи бактерии. Постојат три патишта преку кои бактериите можат да продрат во уринарниот систем и да предизвикаат воспаление. 1) Најчест пат на ширење на инфекцијата е ретроградно во 90% од случаите преку навлегување на бактерии од кожата околу ректумот и гениталиите преку уретерот кон мочниот меур. 2) Бактерии во уринарниот тракт можат да стигнат и преку крвта од друго жариште (хематогена дисеминација на бактериите). Ваков вид инфекција е почест во првите месеци од животот. 3) Можат да се пренесат по лимфоген пат [1]. Инфекциите на уринарниот тракт можат да бидат акутни и хронични. Во новороденечкиот период симптомите се неспецифични: новороденото е нерасположено, одбива храна, не напредува, има потешкотии во хранењето, слабо спие, има метеоризам и сиво-жолтеникава боја на кожата. Меѓу симптомите се и повраќање, пролив, ретко проследени со покачена температура и конвулзии. Оваа инфекција е генерализирана за возрастниот период од 1 месец до 2-3 години. Уринарните инфекции се карак-

теризираат со значително покачување на температурата, повраќање, пролив, немир, жед, плачливост, а може да има присуство на менингизам и конвулзии. По втора-трета година уринарната инфекција не се карактеризира само со општи симптоми на инфекција туку и со симптоми и од уринарниот тракт: пречки при мокрење, често болно мокрење на мало количество урина, печење, страв од мокрење, инконтиненција на урината, болки во стомакот и слабините, покачена температура, губење на апетитот и болен изглед. Многу микроорганизми можат да предизвикаат уринарни инфекции, но најчесто инфекциите се предизвикани од Грам негативните бактерии (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*) [2,4]. Во овој труд опфитивме поголема група деца со нејасна фебрилност, често и болно мокрење, стомачна болка, раздрозливост, ненапредување и останати симптоми кај кои преку уринокултура докажавме постоење на уринарна инфекција.

Цел

Да ги анализираме резултатите од нашите испитувања кај пациенти со сомнение за уринарна инфекција и да оцениме каков е ефектот од лекувањето според антибиограмот.

Материјал и методи

Обработени се податоци од 1450 деца од 0 до 18 години за период од 5 години (2006-2010 год.) лекувани во ПЗУ Д-р Ангеловска и Д-р Тимовски Скопје (поранешен Детски диспансер-Воена болница Скопје). Кај 254 деца (172 женски и 82 машки) со нејасна фебрилност и/или сомнение за уринарна инфекција е добиена позитивна уринокултура. Користени се податоци од здравствените картони на лекуваните деца и резултатите од направените лабораториски иследувања и уринокултури. Анализирана е крвната слика во однос на присутната леукоцитоза и диференцијален наод, како и наодот од обичен преглед на урината. Родителите беа обучувани за правилно земање на урина за уринокултура кај децата за да не дојде до надворешно контаминирање на истата. За уринокултура урината се земаше во стерилен сад, по направена локална тоалета на надворешните делови од гениталниот тракт, а кај поголемите деца се земаше средниот уринарен млаз. Користени се и извештаите за направени ултразвучни прегледи на уринарниот тракт од нефролошкото одделение на Клиниката за детски болести Скопје. За обработка е користен аналитички и дескриптивен метод.

Резултати

Табела 1. Клинички симптоми

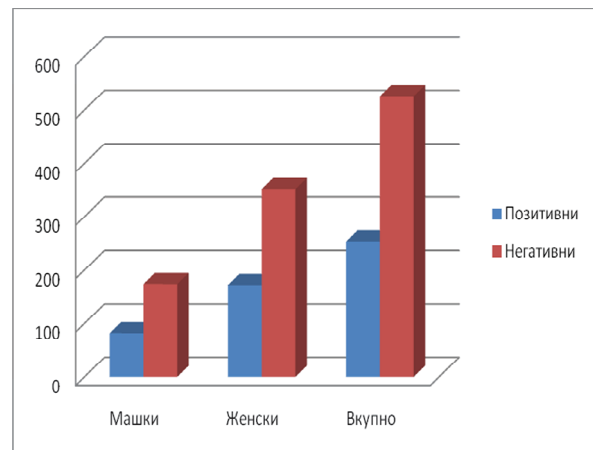
Најчести клинички симптоми	деца	%
Често и болно мокрење	354	45,3%
Стомачна болка	310	39,7%
Покачена температура	260	33,3%
Намален апетит	226	28,9%
Раздразливост	132	16,9%
Миризлива урина	124	15,9%
Ненапредување	117	15,0%
Гадење/повраќање	81	10,3%

Горенаведените симптоми беа поретко поединечни, а почесто беа присутни по неколку кај исто дете.

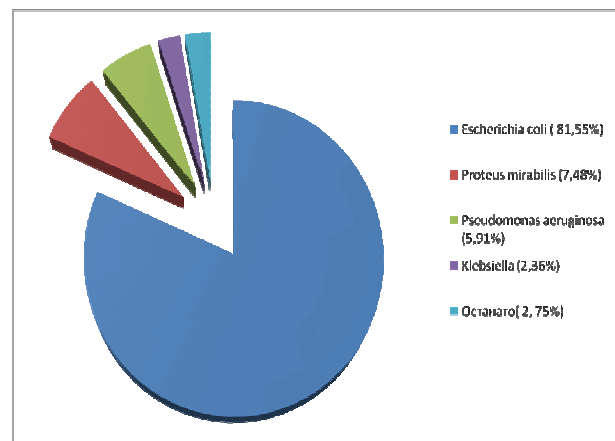
Во табела 1 се претставени најчестите клинички симптоми кај децата кои биле со нејасна фебрилност и/или сомнение за уринарна инфекција, а кај кои е добиена позитивна уринокултура.

Од 780 деца кај кои е изработена уринокултура, кај 254 деца е добиен позитивен наод (32,56%). Од нив 172 (67,75) се женски, а 82 (32,3%) се машки деца (Графикон 1). *Escherichia coli* е најдена кај 207 деца (81,55%), *Proteus sp.* кај 19 (7,48%), *Pseudomonas aeruginosa* кај 15 (5,91%) *Klebsiella* е изолирана кај 6 деца (2,36%) и останато кај 7 деца (2,75%) (Графикон 2). Ултрасонографски преглед на бубрезите и уринарниот тракт беше направен кај 52 деца. Беше нормален кај 45 деца. Ултразвучниот преглед покажа ектопичен бубрег кај едно дете, а кај едно дете агенезија на десен бубрег. Кај 5 деца со користење на ДМС и ретроградна УЦГ е дијагностициран VUR. Во терапијата беа користени: Amoxicillin+clavulonic acid, Trimetoprim+sulfonamide, Nitrofurantoin, Cefuroxim или Cefixime во зависност од антибиограмот (Табела 2). Постигнато беше негативизирање на уринокултурите кај 95%,

од децата, а децата со вродени малформации се под редовна контрола од детски нефролог.



Граф. 1. Приказ на изработени уринокултури и позитивен наод по пол



Граф. 2. Приказ на изолирани причинители на уринарни инфекции кај испитаните деца

Табела 2. Осетливост на изолираните причинители изразена во % према антибиограм

Антимикробно средство	<i>E. Coli</i>	<i>Proteus sp.</i>
CEFIXIME	75 %	94 %
CEFTRIAZONE	78 %	98 %
CEFUROKSIME	65 %	92 %
AMOXICILLIN+ CLAVULAN. ACID.	74 %	98 %
GENTAMCIN	85 %	95 %
SULFONAMID TRIMETOPRIM	68 %	88 %
CIPROFLOXACIN	75 %	85 %
NITROFURANTOIN	94 %	25 %
AMIKACIN	100 %	100 %
IMIPENEM	100 %	100 %

Дискусија

Уринарните инфекции се сериозен здравствен проблем. По зачестеност претставуваат втора по ред инфекција која се јавува кај децата (по респираторните инфекции) [1-2]. Клиничката слика е нетипична и заради тоа многу е важно да се помисли на нив, посебно кај деца со температу-

ри над 39 степени кои траат повеќе од 3 дена и се од необјаснети причини. Треба веднаш да се направат основни лабораториски иследувања и лекувањето треба да почне итно бидејќи нелекувани можат да доведат до значајно бубрежно оштетување. Инфекциите на бубрезите и уринарните патишта се поделени во две анатомски категории: 1. Дистални уринарни инфекции (инфек-

ции на уретрата и/или мочниот меур) и 2. Проксимални уринарни инфекции (инфекции на бубрегот) [6-7]. Во нашата серија се опфатени деца со дистални уринарни инфекции. Според времетраењето на инфекциите на бубрезите и уринарните патишта, тие се делат на: акутна, субакутна и хронична инфекција. Во нашата серија уринарните инфекции беа почести кај женските деца. Односот машки/женски беше 1:1.9. Во други студии исто така доминираат женските деца во сооднос 1:1.8 и 1:1.9 [2-3]. Оваа поголема застапе-

ност на женскиот пол се должи на кусата уретра која овозможува полесна инфекција. Повеќе различни микроорганизми можат да предизвикаат инфекции на бубрезите и уринарните патишта, но најчесто инфекциите се предизвикани од грам-негативните бактерии (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*). Бактеријата *Escherichia coli* се детектира кај 70 до 90% од болните со акутна инфекција на уринарните патишта и е стекната од околината [2,4,8,9].

Табела 3. Споредба на изолирани причинители со останати светски автори

	E.Coli	Klebsiella	Proteus	Pseudomonas	
Sharma	67,5%	20%	10%	2,5%	[2]
Ipek	81,7%	4,0%	7,1%	1,6%	[3]
Correia	68%,	7,9%	5,2%	6,1%	[5]
Тимовски	81,55%	2,36%	7,48%	5,91%	

Во нашите резултати најголема застапеност имаше *Escherichia coli* со 81,55 %, а по неа следуваа *Proteus sp.* со 7,48%, *Pseudomonas aeruginosa* со 5,91% и *Klebsiella* со 2,36% што корелира со останатите светски резултати (Табела 3). И други автори соопштуваат слична застапеност. Така на пример во студијата на Ipek и *cor.* 2011 *Escherichia coli* е изолирана кај 81,7% а потоа следуваа *Proteus sp.* кај 7,1%, *Klebsiella* кај 4,0%, *Pseudomonas aeruginosa* кај 1,6% од испитаните деца. Во студијата на Correia и *cor.* 2007 се добиени следните резултати: *Escherichia coli* е изолирана кај 68%, *Klebsiella* кај 7,9%, *Pseudomonas aeruginosa* кај 6,1% и *Proteus sp.* кај 5,2%.) Останатите грам-негативни бактерии предизвикуваат акутни инфекции на уринарните патишта кај болните кои имаат поставено уринарен катетер, по уролошки интервенции, при присуство на калкули во бубрезите и при опструкција на истекувањето на урината низ уринарните патишта. Грам позитивните бактерии *Enterococci* и *Staphylococcus aureus* предизвикуваат инфекции кај болните со бубрежна калкулоза или по уролошки интервенции. Аденовирусите често предизвикуваат инфекција на бешиката кај деца и тинејдери. *Candida* најчесто предизвикува инфекција на уринарните патишта кај болните со шеќерна болест или по апликација на уринарен катетер. Но, овие микроорганизми се потешки за докажување во рутинската пракса. Инфекцијата на бубрегот и уринарните патишта често се јавува кај болните со опструкција во истекувањето на урината како што е случај кај VUR [10]. При опструкција на ниво на уринарните патишта, урината се собира проксимално од пречката и предизвикува исполнување на едниот или двата бубрези со урина (хидронефроза). Инфекцијата при ваква состојба може да предизвика уништување на бубрежниот парен-

хим и функција. Кај 5 од нашите пациенти беше најдена ваква состојба. Дисталната уринарна инфекција клинички се манифестира со појава на често мокрење, печење при мокрењето, мокрење на само неколку капки на урина и болка во долниот дел од стомакот. Урината може да биде заматена и/или крвава.

Дијагнозата на уринарните инфекции се поставува со: лабораториска анализа на крв и урина, уринокултура, ехо на уринарниот тракт. Сите овие анализи беа извршени кај нашите пациенти. Кај дисталната уринарна инфекција, лабораториската анализа на крвта не покажува никакви отстапувања, но во урината се детектира присуство на бактерии и леукоцити. Ако во урината се присутни леукоцити без бактерии треба да се помисли на инфекција со *Chlamydia trachomatis* или *Ureaplasma urealyticum*. Со уринокултурата точно се одредува која бактерија ја предизвикала дисталната уринарна инфекција. Ехо на уринарниот тракт не е потребно за дијагностицирање на дисталната уринарна инфекција, доволна е клиничката симптоматологија, наодот во урина и уринокултурата. Во урината се детектира присуство на бактерии и леукоцити. Уринокултурата служи за детекција на бактеријата предизвикувач на инфекцијата, а со ехото на уринарниот тракт се одредува морфологијата на бубрезите и уринарните патишта и се потврдува воспалението на бубрегот. Лекувањето на дисталните уринарни инфекции е краткотрајно, а проксималните инфекции се лекуваат подолго време. Ако постојат предиспонирачки фактори за развој на инфекции како бубрежна калкулоза или опструкција на ниво на уринарните патишта треба да се дијагностицираат и третираат. Акутната дистална инфекција се лекува во домашни услови со перорална антибиотска терапија (5 до 7 дена) и со обилан внес на течности (1,5 до 2 литра на ден).

Акутната проксимална инфекција или инфекцијата на бубрегот се лекува во болница со антибиотска терапија која се администрира интравенски во времетраење од 5 до 7 дена, а последователно се продолжува со перорална терапија до 14-иот ден. [11,12] Кај нашите пациенти во 97% имавме дистални уринарни инфекции и нивното лекување беше во амбулантни услови, а кај 3% од децата имавме проксимални уринарни инфекции и истите беа болнички лекувани на Детска клиника.

По завршувањето на препишаната терапија треба да се направи контролна уринокултура. Ако истата не е стерилна треба да се продолжи со антибиотска терапија, а ако е стерилна лекувањето завршува. Кај сите наши пациенти спроведената антибиотска терапија резултираше со негативизирање на уринокултурата во 95% од случаевите. Во светски серии негативизирање на уринокултурата се добива во 90% со можност за рецидивирање кај 30-40% од децата во првите шест месеци од првата уринарна инфекција [1-2]. Големата присутност на уринарните инфекции во морбидитетот на предучилишните и училишните деца не обврзува навремено да ги дијагностицираме, соодветно да ги лекуваме и преку едукација на родителите и децата да помогнеме во нивно превенирање. Посебно внимание се обрнува на доенечкиот период каде што необјаснети фебрилни состојби, раздразливост на детето, одбивање на храна и ненапредување треба да не упатат и на преглед на урината. Кај децата уринарните инфекции можат да започнат со неспецифични симптоми и при секое сомневање за истата треба да се направи уринокултура со антибиограм. Бидејќи во најголем број од изолатите доминира *E. Coli* 81,55% доколку е потребно може да се започне со антибиотска терапија со nitrofurantoin, amoxicillin+calavulanic acid или cefixime до добивање на резултатите од антибиограмот. За превенирање на уринарните инфекции посебно внимание треба да се обарне на хигиената на надворешните гениталии, да не биде оставано доенчето мокро, да има доволен внес на течности,

да не се одложува уринирањето, да се носи квалитетна и чиста памучна долна облека.

Заклучок

Потребно е рутинско иследување на урината при секоја нејасна фебрилна состојба, неодредена стомачна болка, раздразливост кај детето, печење при мокрење, повраќање како и други неспецифични симптоми. Навремено дијагностицирање и наремено започнување на соодветна терапија по антибиограм води до успешно превенирање на бубрежните оштетувања.

Конфликт на интереси. Не е деклариран.

Литература

1. Mardesic D, *i sur.* Pedijatrija, V izdanje, Zagreb: Skolska knjiga, 1991.
2. Sharma A, Shrestha S, Upadhyay S, and Rijal P. Clinical and Bacteriological profile of urinary tract infection in children at Nepal Medical College Teaching Hospital. *Nepal Med Coll J* 2011; 13(1): 24-6.
3. Ilke Ipek O, Bozaykut A, Arman DC, Sezer G. Antimicrobial resistance patterns of uropathogens among children in Istanbul, Turkey. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2011; 42(2): 355-62.
4. Spahiu L, Hasbahta V. Most frequent causes of urinary tract infections in children. *Med Arh* 2010; 64: 88-90.
5. Correia C, Costa E, Peres A, *et al.* Etiologia das infeccoes do tracto urinario e sua susceptibilidade aos antimicrobianos. *Acta Med Port* 2007; 20: 543-9.
6. Popovic-Rolovic, M. *Glomerulonefritis*, Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1984.
7. Vlatkovic G. *Pedijatriska nefrologija*, II izdanje, Zagreb, Skolska knjiga, 1984.
8. Tesovic G, Batinic D. *Medicus*, Vol.15 No.2_UG infekcije December 2006.
9. Karki A, Tiwari BR, Pradhan SB. Study of bacteria isolated from UTI and their susceptibility pattern. *J Nepal Med Assoc* 2004; 43: 200-3.
10. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile Urinary Tract Infections in Children. *N Engl J Med* 2011; 365: 239-50.
11. Williams GJ, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD001534.
12. Stansfeld JM. Duration of treatment for urinary tract infections in children. *Br Med J* 1975; 3: 65-6.

Оригинален труд

АСОЦИРАНОСТ НА СУПКЛИНИЧКИОТ ХИПОТИРОИДИЗАМ СО КЛИНИЧКА СИМПТОМАТОЛОГИЈА

ASSOCIATION OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM WITH CLINICAL SYMPTOMATOLOGY

Валентина Б. Велкоска-Накова¹, Бранка Л. Крстевска², Маријан В. Бошевски³, Чедомир М. Димитровски², Гордана Д. Пемовска² и Даниела С. Поп-Ѓорчева⁴

¹Факултет за медицински науки, Универзитет "Гоце Делчев", Штип, ²ЈЗУ Универзитетска клиника за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања, ³ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиологија, ⁴Институт за нуклеарна медицина, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје, Република Македонија

Апстракт

Вовед. Во клиничката пракса супклиничкиот хипотироидизам (СКХ) често останува неоткриен поради отсуство на клинички симптоми или присуство на неспецифична клиничка симптоматологија. Цел на студијата е да откриеме дали СКХ е асоциран со соодветна клиничка симптоматологија.

Методи. Во студијата беа вклучени 69 последователни пациенти, кај кои за прв пат беше откриен СКХ (серумско ниво на тиростимулирачки хормон (TSH) меѓу 4,2-20 mU/l со референтни вредности на слободен тироксин (fT4) од 10,3-24,45 pmol/l) и контролна група од 30 здрави, еутироидни лица, дефинирани како лица без струма и со референтни вредности на fT4 и TSH (0,2-4,2 mU/l). Сите учесници пополнија однапред изготвен анамнестички прашалник и им се земаше крв за оцена на TSH и fT4.

Резултати. Пациентите со СКХ за разлика од контролната група, статистички значајно почесто презентираа: замор, сува кожа, несоница и менорагија (во сите случаи $p < 0,05$). Постоеше позитивна корелација помеѓу серумските концентрации на TSH и процентот на застапени симптоми на хипотироидизам ($r=0,25$, $p=0,04$). Вредноста на TSH над 7,1mU/l беше асоцирана со значително поголем број на симптоми.

Заклучок. СКХ е асоциран со присуство на замор, сува кожа, несоница и менорагија, што оправдува започнување со тироидна супституициска терапија при пониски вредности на TSH. Наместо досегашните препораки за почеток со тироидно супституициска терапија при TSH >10mU/l, границата

би требало да се помести на TSH >7,1mU/l.

Клучни зборови: супклинички хипотироидизам, тиростимулирачки хормон, симптоми на хипотироидизам

Abstract

Introduction. Subclinical hypothyroidism (SCH) often remains undetected because of the absence of clinical symptoms or unspecific symptomatology. The aim of the study was to discover whether SCH is associated with relevant clinical symptomatology.

Methods. The study included 69 consecutive patients, in whom SCH was detected for the first time (level of serum thyrotropin (TSH) between 4.2-20 mU/l with the reference values of free thyroxine (fT4) 10.3-24.45 pmol/l) and a control group of 30 healthy subjects without goiter and with reference values of fT4 and TSH (0.2-4.2 U/l). All participants completed a previously prepared anamnestic questionnaire and blood was taken for evaluation of TSH and fT4.

Results. Patients with SCH unlike the control group presented significantly more often with: fatigue, dry skin, insomnia and menorrhagia (in all cases $p < 0.05$). There was a positive correlation between serum concentrations of TSH and percentage of symptoms of hypothyroidism ($r=0.25$, $p=0.04$). Value of TSH over 7.1mU/l was associated with a significantly larger number of symptoms.

Conclusions. SCH is associated with fatigue, dry skin, insomnia and menorrhagia, that justifies initiating thyroid replacement therapy at low values of TSH. Instead of the current recommendations for beginning thyroid replacement therapy when TSH >10mU/l, the cut-off value should be moved to TSH >7,1mU/l.

Keywords: subclinical hypothyroidism, thyrotropin, symptoms of hypothyroidism

Кореспонденција и рејринг до: Валентина Велкоска Накова, Факултет за медицински науки, Универзитет "Гоце Делчев", 2000 Штип, Р. Македонија; E-mail: valentina.velkovska@ugd.edu.mk; valentina.velkovska@yahoo.com

Вовед

Супклиничкиот хипотироидизам (СКХ) се дефинира како состојба кај која е присутно благо покачување на серумската концентрација на тиро-стимулирачкиот хормон (TSH), со нормални циркулирачки вредности на тироидните хормони, слободен тироксин (fT4) и тријодтиронин (T3). Прифатена е поделбата на умерена или блага форма на СКХ ($4,2 < \text{TSH} \leq 10,0$ mU/l) и тешка форма на СКХ ($10 < \text{TSH} < 20,0$ mU/l), со нормални вредности на fT4 ($10,3-24,45$ pmol/l) [1]. Преваленцата на СКХ во светот се движи од 2-20% [2].

Прашањето дали лицата со СКХ имаат симптоми останува neodговорено. И покрај оригиналната дефиниција која се заснова на биохемиски критериуми, познато е дека некои пациенти можат да покажат симптоми и знаци на хипотироза. Повеќето пациенти кај кои со скрининг бил дијагностициран СКХ имале најмалку еден симптом на хипотироза [3]. Неколку студии сугерираат дека овие лица имаат симптоми на благо нарушување на функцијата на тироидната жлезда [4]. Zulewski *и сор.* која во својата студија ги споредувала пациентите со СКХ со еутироидни лица соодветни по возраст и пол, пронашла дека сите скали на здравствениот статус на прашалникот SF-36 (кратка форма на прашалник која содржи 36 прашања за проценка на здравствениот квалитет на живот) биле редуцирани [5]. Некои експерти докажувале дека ова не се популациски базирани студии и дека опфаќале лица со нетретирана хипотироза [6]. Една голема пресечна студија потврдува дека пациентите со СКХ покажале повеќе симптоми отколку еутироидните лица, но помалку од оние со манифестна хипотироза [7]. Други студии, пак, не се согласуваат со изнесеното [1].

Проблемите околу дијагнозата и третманот на СКХ стануваат се поактуелни заради зголемената фреквенција на тироидни тестирања и стареење на популацијата [1].

Цел

Цел на студијата е да откриеме дали СКХ е навистина супклинички или е следен со клиничка симптоматологија која би го упатила клиничарот да ја тестира тироидната функција.

Материјал и методи

Спроведовме пресечна студија во Ендокринологската амбуланта на Клиниката за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања во Скопје, во периодот од 01.09.2008 до 01.08.2010 година. Во студијата беа вклучени 69 последовател-

ни пациенти, кај кои по првпат беше откриен СКХ TSH од 4,2-20 mU/l и нормални вредности на fT4 од 10,3-24,45 pmol/l). Контролната група ја сочинуваа 30 здрави, еутироидни лица, дефинирани како лица без струма и со нормални вредности на fT4 и TSH (0,2-4,2 mU/l).

Во студијата не беа вклучени лица со претходна историја за тироидна болест или пациенти кои земале лекови кои влијаат на тироидниот метаболизам. Сите учесници се согласија за учество во студијата.

На сите учесници им се понуди однапред изготвен прашалник, со кој се информиравме за нивните главни симптоми, со посебен акцент на ендокринологските анамнестички податоци, навиките и стилот на живеење. Прашалникот содржеше листа од 14 симптоми на хипотироза. На прашањата испитаниците одговараа со *да* или *не*. TSH и fT4 се одредуваа во Ендокринологската лабораторија при Клиниката за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања во Скопје, а беше користен суперсензитивен хемилуминисцентен имуносеп (Immulite 2000, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, USA). Функционалната сензитивност за TSH изнесуваше 0,004 μ IU/ml, а за fT4, 0,3ng/dl.

Статистичка анализа

Сите податоци беа обработени со програмата SPSS 11,0 за Windows. Податоците се прикажани како просек \pm стандардна девијација и проценти. За анализа на квантитативните податоци беше користен t-тестот. За анализа на квалитативните податоци беше користен χ^2 тестот. Спирмановата ранг-корелација беше користена за испитување на корелацијата помеѓу TSH и клиничките симптоми. Вредноста на $p < 0,05$ беше земена за статистички значајна.

Резултати

Студијата ја сочинуваа вкупно 99 пациенти, од кои 69 со СКХ и контролна група од 30 здрави лица, со следната структура: возраст $42,8 \pm 15,2$ години и според пол, 10 мажи и 89 жени. Во групата пациенти со СКХ, 56 имаа тешка, а 13 умерена форма на СКХ.

Помеѓу двете групи не постоеше разлика по возраст, пол, индекс на телесна маса, менопауза и број на пушачи на цигари (Табела 1, несигнификантно (НС) во сите случаи). fT4 иако во референтни граници, беше статистички значајно понизок во групата со СКХ.

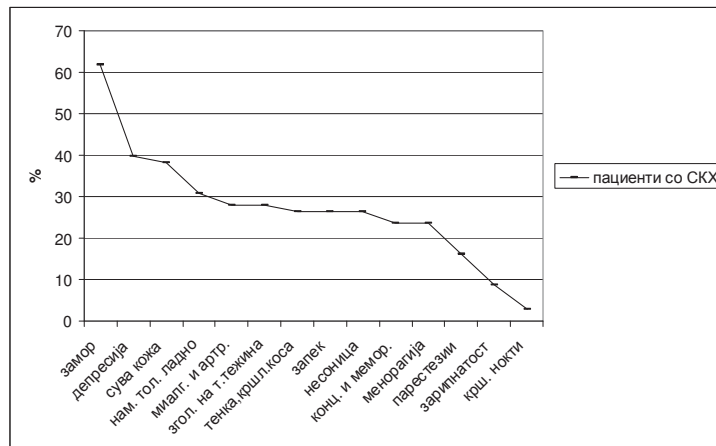
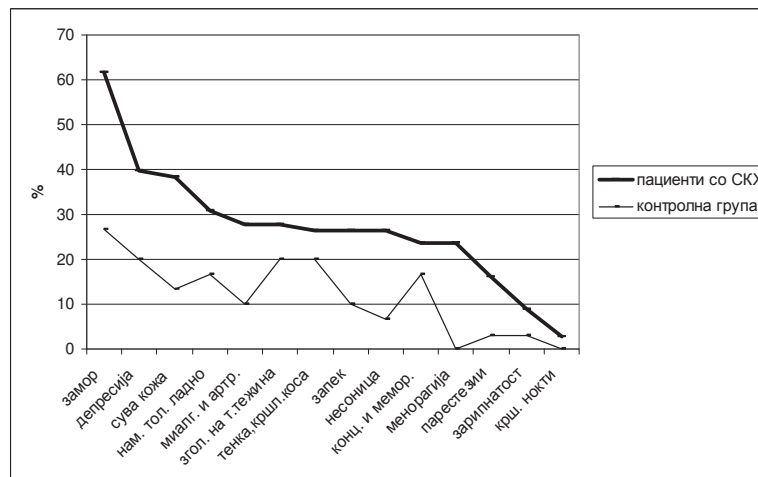
Табела 1. Лични и хормонални карактеристики на двете групи

	Група со СКХ n= 69	контролна група n= 30	статистичка сигнификантност или значајност
пол (м : ж)	7 : 62 (10,1%)	3 : 27 (10%)	НС
возраст (години)	42,4 ± 16,2	43,6 ± 12,8	НС
BMI (kg/m ²)	27,8 ± 5,6	25,4 ± 5,1	НС
менопауза	18 (29%)	8 (29,6%)	НС
бр.на пушачи	12 (17,4%)	5 (16,6%)	НС
fT4 pmol/l	14,5 ± 2,8	15,7 ± 2,5	p= 0,04
TSH mU/l	7,9 ± 3,6	1,5 ± 0,8	p <0,000001

Прикажаните резултати се просек ± стандардна девијација и проценти.
НС- нема сигнификантност

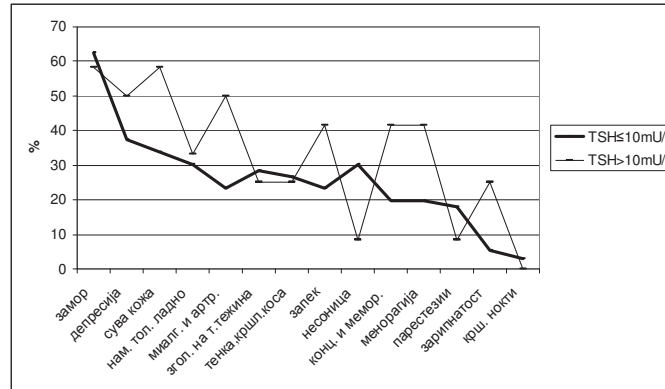
Замор, депресивно расположение и сува кожа беа најчестите симптоми на кои се пожалија пациентите со СКХ (Графикон 1). Групата со СКХ почесто презентираше симптоми на хипотироза, отколку контролната група, но само заморот, сувата кожа, несоницата и менорагија-

та статистички значајно се разликуваа (во сите случаи $p < 0,05$) (Графикон 2). И кај контролната група заморот беше најчестиот симптом, но значајно поредок во споредба со групата со СКХ (61,7% наспроти 26,7%, $p = 0,02$).

**Граф. 1.** Застапеност на клинички манифестации кај пациентите со СКХ**Граф. 2.** Клинички манифестации кај двете групи

Кај пациентите со тешка форма на СКХ најчести симптоми беа: замор, сува кожа, депресивно расположение, мијалгии и артралгии. Овие пациенти, во споредба со пациентите со блага форма на СКХ, почесто имаа симптоми на хипотироза,

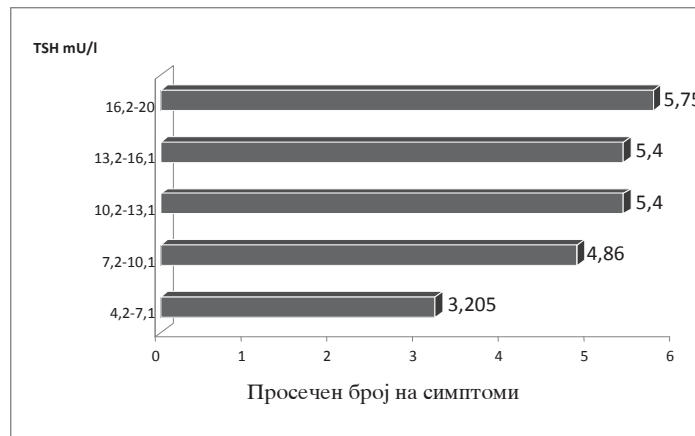
единствено поретко имаа несоница и парестезии (Графикон 3). Статистички значајно се разликуваа само во зарипнатост на гласот, која беше почеста кај пациентите со тешка форма на СКХ (25% наспроти 5,3%, $p = 0,02$).



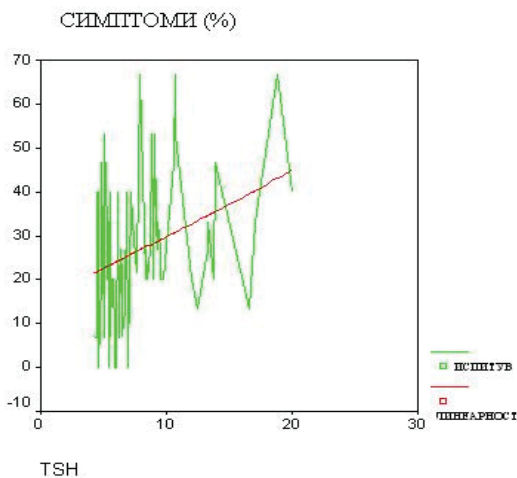
Граф. 3. Преваленца на симптоми и знаци кај пациентите со умерена и тешка форма на СКХ

Со зголемување на просечните вредности на TSH се зголемуваше и просечниот број на присутни симптоми за хипотироза во групата со СКХ (Графикон 4). Според графиконот, очигледно е дека вредност на TSH над 7,1m U/l е поврзана со значително поголем број симптоми. Клиничките симпто-

ми за хипотироза во групата со СКХ беа застапени со 27%. Постоеше позитивна корелација (Слика 1) помеѓу серумските концентрации на TSH и процентот на застапени симптоми на хипотироза ($r= 0,25, p=0,04$). Шест пациенти со СКХ не се пожалија на ниту еден симптом на хипотироза.



Граф. 4. Просечен број на застапени симптоми кај секој испитаник од СКХ групата одделно, според висината на TSH



Сл. 1. Корелација помеѓу серумските концентрации на TSH и процентуалната застапеност на позитивни симптоми на хипотироза

Дискусија

Резултатите покажуваат дека пациентите со СКХ имаат повеќе симптоми на хипотироза во однос на контролната група. Исто така и пациентите со тешка форма на СКХ имаат повеќе симптоми во споредба со пациентите со блага форма на СКХ. Во една студија се споредувани присутните симптоми и знаци кај 33 пациенти со СКХ во споредба со 20 еутироидни лица [8], а во друга [9] се споредувани присутните симптоми и знаци кај 69 жени со СКХ. И во двете студии: сувата кожа, заморот и намалената толеранција на ладно биле опишани како најчесто присутни симптоми. Во клинички засновани студии заморот бил најчестиот симптом кој го имале пациентите со СКХ и со клинички манифестен хипотироидизам [10]. Во други студии депресија [11] и слаба меморија [12]

се среќаваат како почести симптоми кај СКХ. Високо ниво на TSH било асоцирано со зголемен ризик за развој на депресија во општата популација. Затоа се предлага депресивните симптоми посебно да се разгледаат кај пациентите со тироидна дисфункција, а кај депресивните пациенти да се испита TSH [6]. Овие наоди се во согласност со резултатите од нашата студија. Замор, сува кожа, депресивно расположение и намалена толеранција на ладно се четирите најчести симптоми на кои се пожалија пациентите со СКХ. На слаба меморија се пожалија 23,5% од групата со СКХ. Заморот и сувата кожа се покажаа и како статистички значајно почести симптоми, во споредба со контролната група. Според последното, анамнестички наод на замор и сува кожа кај еден ист пациент индицира можен СКХ, односно потреба од тестирање на тироидната функција. Студија која испитувала корелација на TSH со симптоми на хипотироза, заклучила дека зарипнатиот глас статистички значајно повеќе го имаат хипотироидни пациенти во споредба со еутироидни [14]. Во нашата студија пациентите со тешка форма на СКХ имаа повеќе симптоми од пациентите со блага форма, но статистички значајно се разликуваа само по зарипнатиот глас. При тоа еднаков беше бројот на пушачи на цигари во двете испитувани групи. За останатите симптоми немаше статистичка значајност веројатно поради малиот број на пациенти со тешка форма, наспроти оние со лесна форма на СКХ. Интересен е и податокот дека несоницата и парестезиите беа почести кај пациентите со умерена форма на СКХ. Веројатно и ова се должи на малиот број на пациенти со тешка форма на СКХ. Во пресечната студија во која се испитувани пациенти од Colorado, тироидните хормони биле одредувани кај 25862 лица. Од нив 2336 имале СКХ [7]. Застапеноста на симптоми на хипотироза кај еутироидните, пациентите со СКХ и пациентите со клинички манифестна хипотироза биле 12,1 %, 13,7% и 16,6%, соодветно. Швајцарска студија пронашла 24% застапеност на симптомите на хипотироза кај пациенти со СКХ [5]. Во нашата студија добивме 27% застапеност на симптомите на хипотироза. Високиот процент во ова студија можно е да се должи на фактот што сите испитувани пациенти беа упатени и испитани во терциерна здравствена установа. Пронајдовме и позитивна корелација помеѓу серумските концентрации на TSH и застапеноста на симптомите на хипотироза. Поголемиот број на присутни симптоми укажува на повисоки вредности на TSH. Според резултатите, вредност на TSH над 7,1mU/l е асоцирана со поголем број симптоми. Пациентите со блага форма на СКХ, чии вредности на TSH беа над 7,1mU/l имаа повеќе од 3 симптоми

на хипотироза. Присуството на повеќе од 3 симптоми е доволна индикација за почеток со тироидна супституциска терапија. Ако до сега вредноста на TSH над 10,0 mU/l се сметаше за права индикација за почеток со терапија, според нашите резултати таа би требало да биде 7,1mU/l. Според *Canaris u sor.* [13] мало зголемување на бројот на вкупните симптоми укажувало на прогресивно влошување на тироидната функција. И нашите резултати говорат во прилог на истото. Пациентите со вредности на TSH меѓу 4,2-7,1 mU/l имаат просечно до 3 симптоми, додека оние со вредности на TSH меѓу 16,0-20,0 mU/l имаат во просек не повеќе од 6. Шест пациенти со СКХ не се пожалија на ниту еден симптом на хипотироза. Но нивната просечна вредност на TSH беше близу долната референтна граница, односно 5,6mU/l.

Заклучок

СКХ е асоциран со присуство на замор, сува кожа, несоница и менорагија. Големите број на симптоми кај пациентите со $7,1 < TSH < 10 \text{ mU/l}$ го оправдува започнувањето со тироидна супституциска терапија при пониски вредности на TSH. Наместо досегашните препораки за почеток со тироидна супституциска терапија при $TSH > 10 \text{ mU/l}$, границата би требало да се помести на $TSH > 7,1 \text{ mU/l}$.

Конфликт на интереси. Не е декларираан.

Литература

1. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, *et al.* Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-38.
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, *et al.* Lipid profiles and cardiovascular disease in the Wickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:495- 508.
3. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, *et al.* Assessment of a screening process to detect patients aged 60 years and over at high risk of hypothyroidism. *Br J Gen Pract* 1991; 41: 414-6.
4. Adlin V. Subclinical hypothyroidism: Deciding when to treat. *American Family Physician* 1998; 57(4): 776-80.
5. Zulewski H, Muller B, Exer P, *et al.* Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 771-6.
6. Razvi S, Weaver JU, Pearce SHS. Subclinical thyroid disorders: significance and clinical impact. *J Clin Pathol* 2010; 63: 379-86.
7. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, *et al.* The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Int Med* 2000; 160: 526-34.
8. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, *et al.* L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101: 18-24.
9. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, *et al.* Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on periph-

- ral target tissues. *Am Journal of Medicine* 1992; 92: 631-42.
10. Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, *et al.* Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease-a community-based study. *Clinical Endocrinology* 2007; 66: 548-56.
 11. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, *et al.* Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig* 1993; 71: 367-71.
 12. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, *et al.* Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21: 925-35.
 13. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med* 1997; 12: 544-50.

Оригинален труд

НАЈЧЕСТИ ВИРУСНИ ОСИПНИ ЗАБОЛУВАЊА ВО ИНФЕКТОЛОГИЈАТА - РЕТРОСПЕКТИВНА АНАЛИЗА

THE MOST COMMON VIRAL EXANTHEMATIC DISEASES IN THE PATHOLOGY OF INFECTIOUS DISEASES - A RETROSPECTIVE ANALYSIS

Силвана Мишкова и Славица Трајкова

Инфективно одделение, Општа болница-Велес, Република Македонија

Апстракт

Вовед. Вирусните осипни заболувања и денес се честа патологија во инфектологијата. Цел на трудот е да се направи ретроспективна анализа на најчестите вирусни осипни заболувања кај пациенти лекувани на Инфективното одделение во Велес во периодот од 2006-2011 година, со посебен осврт на клиничките и епидемиолошките карактеристики.

Методи. Обработени се 583 пациенти, кои исполнуваа клинички критериуми да бидат сврстани во група на најчести вирусни инфекции, анализирани по: возраст, пол, етиолошки агенс, сезонска дистрибуција, компликации и имунизација кај дел од нив. Користени се резултати од историја на болест, лабораториско-биохемиски и серолошки анализи.

Резултати. Од вкупниот број пациенти, 451 имаа полесна клиничка слика, додека 132 беа хоспитализирани поради тежината на болеста и компликации. 208 пациенти имаа варичела, 165 инфективна мононуклеоза, 161 херпес зостер, 28 егзантема субитум, 21 морбили. Возрасната група од 0-6 години е доминантна со 38,25%. Сезонската дистрибуција укажува на нивно присуство во текот на целата година. Најчести компликации беа бактериски респираторни инфекции и еден случај на варичелозен церебелит. Анализата на вакциналниот статус кај пациентите со морбили и рубеола потврди дека овие болести се регистрираат кај некомплетно имунизирани пациенти и доенчиња.

Заклучок. Вирусните осипни заболувања се сè уште присутни во секојдневната патологија. Имунизацијата за дел од нив има клучна превентивна улога. Соработката меѓу превентивната медицина и клиничките тимови резултираше со навремено дијагностицирање, третман и изолација на

пациентите, со цел да се спречи епидемиска појава.

Клучни зборови: вирусни осипи, етиологија, серолошки анализи, имунизација

Abstract

Introduction. Viral rash-causing illnesses are still common phenomena in the pathology of infectious diseases. The aim of the study was to retrospectively analyze the most frequent viral exanthematic diseases in patients who had been treated at the Department of Infectious Diseases in Veles during the period of 2006-2011, with special accent on clinical and epidemiological characteristics.

Methods. A total of 583 patients, who met the clinical criteria to be included in the group of the most common viral infections, were analyzed by: age, gender, etiological agent of the disease, seasonal distribution, complications and immunization in some of them. Results from the history of the disease, laboratory biochemical and serological investigations were used in the study.

Results. Of the total number of patients, 451 were with milder clinical symptoms, whereas the remaining 132 were hospitalized due to a severe clinical form of the disease and complications. Of the patients with viral exanthematic disease 208 were with varicella, 165 with mononucleosis infectiosa, 161 with herpes zoster, 28 exanthema subitum, and 21 with morbilli. The age group from 0-6 years was predominant (38.25%). Seasonal distribution of these diseases showed that they were present in every month of the year. The most common complications were bacterial respiratory infections and there was one case with varicella cerebellitis. Immunization analyses confirmed presence of some of these infections in the patients who were not completely immunized and in children younger than one year.

Conclusions. Viral exanthematic diseases are still present in everyday pathology. Regular immunization can play a key role. Good communication between preventive health sector and clinical doctors resulted in establishing timely diagnosis, adequate treatment and isolation of patients, in order to prevent appearance of epidemic forms.

Keywords: viral exanthematic diseases, etiology, serological investigations, immunization

Вовед

Вирусните осипни заболувања заземаат значајно место во инфектологијата. Во минатото овие болести имале големо социомедицинско значење поради тежината на клиничкиот тек и појава на компликации. Сè до воведување на редовната имунизација во Р. Македонија за дел од нив (морбили и рубеола) во 1971 година, овие болести биле неизбежни за скоро секое дете. [1]

Денес бројот на вирусните осипни заболувања е во опаѓање, се јавуваат спорадично, а повремено може да се регистрираат и во помали епидемиски размери.

Кај некои вирусни осипни болести клиничкиот тек, изгледот и дистрибуцијата на осипот се карактеристични и лесно препознатливи, додека кај дел од нив се нетипични и често предизвикуваат тешкотии во дијагностицирањето [1,2].

Вирусните осипни заболувања кои се предмет на оваа анализа имаат голем број заеднички карактеристики по кои се единствени, но и значајни диференцијално дијагностички разлики специфични за секоја од нив.

Покрај кожните ефлоресценции, како диференцијално дијагностички параметри, постојат и други специфични клинички обележја кои помагаат во дијагнозата, како што се: коплик кај морбили, ретроаурикуларна и окципитална лимфаденопатија кај рубеола, генерализирана лимфаденопатија и спленомегалија кај инфективна мононуклеоза. [2-5]

И покрај тоа што лабораториската и серолошката потврда на етиолошкиот причинител ни е неопходна во дијагностицирањето на овие вирусни осипни заболувања, сепак клиничката слика со сите свои карактеристики ни ја дава главната насока во диференцирањето на болеста кај пациентите уште во почетните стадиуми [1,6].

Материјал и методи

Изработена е ретроспективна студија на најчестите вирусни осипни заболувања, кај пациенти лекувани на Инфективното одделение при Општата болница во Велес, во периодот од 2006-2011 година. Најзастапени вирусни осипни заболувања кои се среќаваат во инфективната патологија во нашата општина и пошироко во регио-

нот, во периодот кој е предмет на оваа анализа се: морбили, рубеола, варичела, егзантема субитум, инфективна мононуклеоза и херпес зостер.

Анализирани се вкупно 583 заболени, од кои 451 (77,35%) се третирани амбулантски, а останатите 132(22,65%) се лекувани хоспитално. Пациентите беа анализирани по: пол и возраст, место на живеење, динамика на заболени по години, сезонска динамика на болестите, епидемиолошки карактеристики и поврзаност по начинот на инфекција кај одредена група на заболени, вакцинален статус и етиолошка дијагноза.

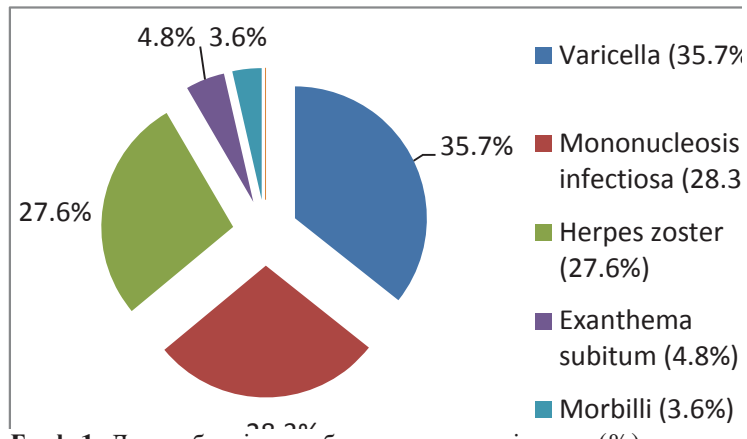
За да се добијат релевантни податоци за обработка на сите овие параметри, беа користени дневници за евиденција на амбулантски третирани пациенти, историја на болеста за болнички лекуваните пациенти, лабораториско-биохемиски анализи, како и резултати добиени од РЗЗЗ-Скопје, за серолошка потврда кај одредени вирусни осипни заболувања. Кај дел од испитаниците беа направени дополнителни иследувања, како рендгенографија на бели дробови и лумбална пункција за откривање на компликации.

Одделите за детска и школска превентива при Здравствениот дом-Велес, со уредно доставена документација за имунизација на децата, овозможува да се одреди вакциналниот статус кај пациентите. Во обработка на сите податоци се користеше аналитичкиот и дескриптивниот метод.

Резултати

Во периодот од 2006-2011 година на Инфективното одделение во Велес, бројот на заболени од вирусни осипни болести изнесуваше вкупно 583 пациенти. Од нив хоспитализирани беа 132 (22,65%) поради тежината на клиничката слика и појавата на компликации, додека останатите 451 (77,35%) беа третирани и следени амбулантски. Пациентите со варичела заземаа највисок процент од вкупниот број на регистрирани болни со вирусни осипи-208 (35,7%). Потоа следеа заболени од инфективна мононуклеоза-165(28,3%), херпес зостер-161(27,6%), егзантема субитум-28(4,8%) и морбили-21 (3,6%). Во анализираниот период немаше заболени од рубеола.

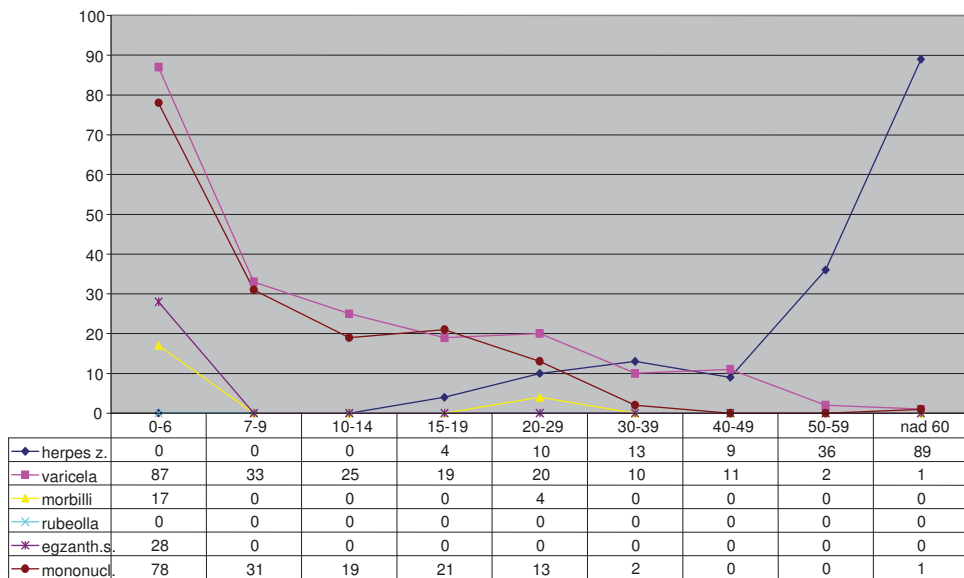
Епидемиолошка поврзаност имаше кај сите заболени од морбили. Според вакциналниот статус, од вкупно 21 заболени со морбили, 4(19%) беа возрасни со пропуштена имунизација, а 17 (81%) беа доенчиња со неотпочната вакцинација.



Граф. 1. Дистрибуција на заболени според дијагноза (%)

За сите случаи на морбили, 21(3,6%) добивме серолошка потврда (позитивен титар на IgM анти-тела) од РЗЗЗ во Скопје. Останатите вирусни осип-

ни болести беа дијагностицирани клинички и лабораториско-биохемиски.



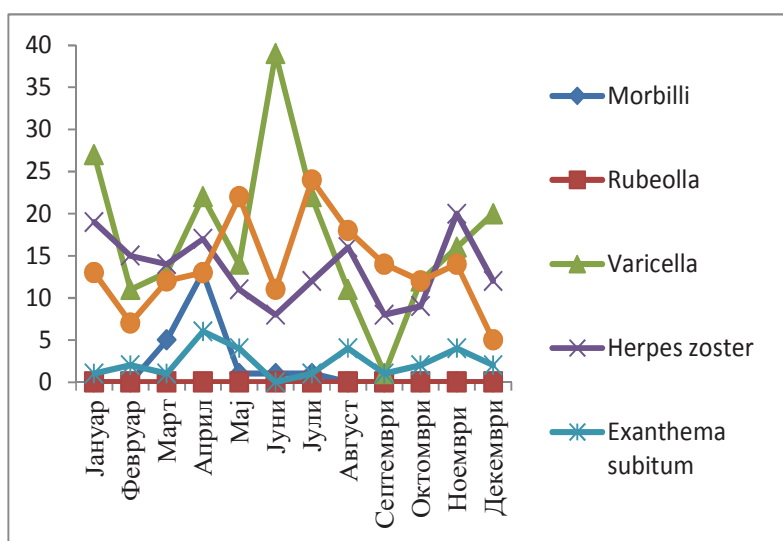
Граф. 2. Дистрибуција на заболени по возрастни групи

Дистрибуцијата на заболени по возраст, за секое осипно заболување е различна и карактеристична за секоја болест. Морбилите се најзастапени во возрастната група до 6 години-17(80,9%). Пациентите со егзантема субитум се застапени во првите две години од животот-28(100%). Варицелата доминира во возрастната група од 0-6 години-87(41,8%), потоа од 7-9 годишна возраст -33(15,9%) а инцидентно се сретнува по 50-та година. Херпес зостер доминира кај возрастната популација над 60 години-89(55,3%) а до 15-годишна возраст воопшто не се регистрира. Инфективната мононуклеоза е најзастапена до 6-годишна возраст-78 (47,3%), до 9-годишна возраст -31(18,8%), до 14 години-19(11,5%), до 29 годи-

ни-21(12,7%). Над 30-годишна возраст се регистрира само инцидентно. Како што е прикажано на табела 1 вирусните осипни болести беа застапени во сите календарски години со отстапување во бројот на заболени од 47 во 2006 година до 147 во 2010 година. Популацијата од урбана средина беше доминантна со 438(75,1%) пациенти. Немаше значајна разлика во однос на дистрибуција на заболени по пол. И покрај тоа што вирусните осипни болести важат за заболувања со сезонски карактер и одредена специфика во динамиката на сезонската застапеност, сепак последниве години се регистрира нивна појава во текот на цела година.

Табела 1. Динамика на болести по години

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
	год.	год.	год.	год.	год.	год.
Морбили	/	/	/	/	/	21
Рубеола	/	/	/	/	/	/
Варичела	11	25	70	33	57	12
Егзантема субитум	/	/	3	7	8	10
Херпес зостер	20	29	28	25	44	15
Инфективна мононуклеоза	16	28	29	25	38	29
Вкупен број	47 (8%)	82 (14.1%)	130 (22.3%)	90 (15.4%)	147 (25.3%)	87 (14.9%)



Граф. 3. Сезонска дистрибуција на заболени

Кај 132 (22,65%) пациенти поради тежината на клиничката слика и појавата на компликации, беше спроведено болничко лекување со хоспитализација од 10-14 дена. Најчесто регистрирани компликации беа бактериски горно и долно-респираторни инфекции-74 (56%) и еден случај на варичелозен церебелит.

Дискусија

Вирусните осипни заболувања се дел од инфективната патологија кои се застапени во текот на целата година и ги опфаќаат сите возрастни групи. Сепак доминантна е детската популација до 6-годишна возраст, поради податокот дека повеќето вирусни осипни болести се јавуваат во претшколската возраст. Исклучок има кај вирусната инфекција херпес зостер, која доминира кај возрастната група постара од 60 години [7,8].

Поголем број од пациентите беа со лесна клиничка слика и без појава на компликации поради што лекувањето беше спроведувано амбулантски. Во лекувањето на хоспитализираните пациенти кои манифестираа компликации, покрај орди-

нираната симптоматска терапија беше спроведено и лекување со антибиотска терапија од групата на третогенерациски цефалоспорици [1,8,9]. Анализата на болестите потврди дека во претшколската и школската возраст доминираат варичела и инфективна мононуклеоза, а кај возрастната популација доминира вирусната инфекција херпес зостер [10].

Податокот за редовна имунизација за морбили од 1971 година во Р. Македонија, кај деца на 13-месечна возраст и ревакцина кај деца на 7-годишна возраст од 1997 година, резултираше со евидентно намалување до изостанување на заболени од морбили во периодот од 2000-2010 година во Општина Велес. (Во графикон бр. 4 даден е приказ на заболени во периодот од 1961-2011 година, споредувајќи го бројот на заболени лица, пред и по воведување на имунизацијата).

Појава на морбили се евидентираше само во 2011 година, со вкупно 21 заболени, во периодот кога беше прогласена епидемија од 03.03-04.08.2011 година во регионот на Општина Велес, која беше резултат на џеб во вакцинацијата од 1993-1994 година [11,12].

Поради отсуство на статистички податоци за бројот на заболени од рубеола пред воведување на редовната имунизација од 1978 година, даден е приказ на заболени само од поствакциналниот период, во кој се гледа дека ефектот од вакцинацијата резултира со изостанување на рубеола во подните 13 години (евидентирани се само 2 инцидентни случаи).

Споредбата на заболени од рубеола и морбили од Општина Велес со оние од Општина Кавадарци, во истиот временски период од 10 години, нема епидемиолошко значење, поради малиот број на регистрирани заболени лица.

Заклучок

Вирусните осипни заболувања кои во минатото биле во голем број застапени во инфективната патологија, денес се среќаваат во значително помал број, благодарение на воведувањето редовната имунизација за дел од нив.

Останатите вирусни осипни болести за кои не постои имунизација сè уште се актуелни во секојдневната пракса со можност за нивна повремени појава и во епидемски размери.

Во периодот којшто е предмет на оваа студија, беше регистрирана епидемија на морбили од помал размер, додека другите заболувања се регистрирани спорадично и во текот на целата година. Сепак, навременото дијагностицирање, соодветното лекување и изолацијата на овие пациенти се пресудни во прекинување на ланецот на шире-

ње на инфекцијата и спречување на нивна појава во епидемиска форма.

Конфликт на интереси: Не е деклариран.

Литература

1. Ивановски ЈБ, и сор. Инфективни болести. Тримакс, Скопје, 2007.
2. Mihaljevic F, Schonwald S, et al. Specijalna klinicka infekcologija. Medicinska naklada Zagreb, 1994.
3. Sabella C. Measles: not just childhood rash. *Cleve Clin J Med* 2010; 77(3): 207-13.
4. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis* 2004; 189-Suppl. 1: S4-16.
5. Elliman D, et al. Measles, mumps and rubella: prevention. *On line version of BMJ Clinical Evidence*, 2007.
6. Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infection. *Infect Dis Clin North* 1996; 571-81.
7. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment and prevention. *New Engl J Med* 1996; 335(1): 32-42.
8. Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis* 2001; 32(10): 1481-6.
9. Hadinoto V, Shapiro M, Greenough TC, et al. On the dynamics of acute EBV infection and the pathogenesis of infectious diseases. *Blood* 2008; 111(3):1420-7.
10. Peterslund NA. Herpesvirus infection: an overview of the clinical manifestation. *Dis Suppl* 1991; 80: 15-20.
11. Meissner HC, Strebel PM, Orenstein WA. Measles vaccines and potential for worldwide eradication of measles. *Pediatrics* 2004; 114(4): 1065-9.
12. Halsey R, Neal A. The clinical significance of Measles. A Review. *The Journal of Infectious Disease* 2004; 189 (SI): S4-16.

Original article

THE EFFECT OF IMMEDIATE INTRAVESICAL MITOMYCIN C INSTILLATION AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF THE NEWLY SUPERFICIAL (TA-T1) BLADDER CANCERS

ЕФЕКТОТ НА НЕПОСРЕДНО ВНЕСУВАЊЕ НА МИТОМИЦИН Ц ПО ТРАНСУРЕТРАЛНА РЕСЕКЦИЈА НА НОВ ПОВРШЕН (ТА-Т1) КАРЦИНОМ НА МОЧЕН МЕУР

Skender Saidi, Vlado Georgiev, Saso Dohcev, Oliver Stankov, Sotir Stavridis, Ognen Ivanovski and Zivko Popov

¹University Clinic of urology, Medical Faculty, University "Ss Cyril and Methodius", Skopje, Republic of Macedonia

Abstract

Introduction. The recurrence of the disease after surgery in patients with superficial bladder cancer was found significantly decreased if treated by single dose of various chemotherapeutical agents compared to controls. There are various strategies for local instillation immediately or a couple of days after surgery. In addition, data on longer follow-up are still not available. The aim of our study was to: 1) evaluate the association of single immediate Mitomycin C intravesical instillation with the bladder tumor recurrence; and 2) present the results of the 2 years follow-up after the treatment.

Methods. In a prospective study, we analyzed records from 133 patients who underwent transurethral resection of the primary bladder tumor (TURBT) between January 2005 and December 2006. All patients were with one or multiple primary bladder tumors with sum of 3 cm or less in size. Patients with bladder tumor larger than 3cm in size, G3 tumor, and pathological findings of carcinoma in situ were excluded from the study. We also excluded patients with a significant bleeding at the end of the procedure, bladder perforation as well as with only partial resection of tumors. The cohort was randomly distributed in two groups: 1) patients treated immediately (within 6 hours) with Mitomycin C intravesically 30 mg/50 ml saline and 2) patients with performed TURBT without additional therapy.

Results. After 12-month follow-up only 2 (4.3%) patients in Mitomycin group had recurrence of the disease, while in the control group 10 (20%) cases had recurrence ($p < 0.05$). Between 12 and 24 months of follow-up we found a similar number of recurrences in both groups (8 in Mitomycin vs. 9 in the control group). There was no significant difference between 12 and 24 months' recurren-

ces in the control group, whereas it was significant in the Mitomycin C group ($p < 0.05$).

Conclusions. Immediate instillation of Mitomycin C after TURBT seems to be effective in the recurrence reduction and increase of the recurrence-free interval, at least in short term period. Moreover, cell implantation as a mechanism of an early recurrence can be controlled by a single Mitomycin C instillation. There is a trend towards long-term recurrence reduction of the disease, which should be confirmed in studies with a longer follow-up and a larger number of patients.

Key words: bladder cancer, TURBT, mitomycin C

Апстракт

Вовед. Повторувањето на болеста по операција кај пациенти со површен карцином на мочен меур било значително намалено ако пациентот бил третиран со единечна доза на разни хемотерапевтски агенси, споредено со контролна група. Постојат разни стратегии за локална инстилација, веднаш по, или неколку дена по операцијата. Во додаток, податоци од студии со подолго следење сè уште нема. Целта на нашата студија беше да се: 1) процени поврзаноста на единечната интравезикална инстилација на Митомицин Ц со повторување на карцином на мочен меур; и 2) презентирање на резултатите од двегодишно следење по третманот.

Методи. Во проспективна студија, разгледавме податоци од 133 пациенти кои биле оперирани со трансуретрална ресекција на тумор на мочен меур (ТУРТ) од јануари 2005 до декември 2006. Сите пациенти биле со еден или повеќе примарни тумори на мочниот меур со збир од 3 cm или помалку во големина. Пациенти со тумори на мочниот меур поголеми од 3 cm, G3 тумори, и сарцинома in situ беа исклучени од студијата. Исто та-

ка беа исклучени и пациенти со значително крвавење на крај на процедурата, перфорација на мочниот меур како и парцијални ресекции на туморот. Кохортата беше распределена по случаен избор во две групи: 1) пациенти третирани веднаш (во 6 часа) со Митомицин Ц интравезикално 30 мг/50 мл физ.р-р; и 2) пациенти со ТУРТ без додатна терапија.

Резултати. По 12 месеци следење само 2(4.3%) пациента од групата со Митомицин имаа повторување на болеста, додека во контролната група 10(20%) пациенти имаа повторување ($p < 0.05$). Меѓу 12 и 24 месеци следење најдовме на слични бројки на повторување кај обете групи (8 со Митомицин наспроти 9 во контролната група). Немаше значителна разлика меѓу 12 и 24 месечното повторување во контролната група, додека разликата беше значителна кај Митомицин Ц групата ($p < 0.05$).

Заклучок. Непосредната инстилација на Митомицин Ц по ТУРТ изгледа дека има ефект во намалувањето на повторување на болеста и зголемувањето на интервалот меѓу повторувања, барем за кратко време. Згора на тоа, клеточната имплантација како механизам на рано повторување може да биде контролирана од единечна инстилација на Митомицин Ц. Постои тренд кон долгорочно намалување на болеста, кој би требало да биде потврден со студии со подолго следење и поголем број пациенти.

Клучни зборови: карцином на мочен меур, ТУРТ, митомицин Ц

Introduction

Bladder cancer is the fifth most common malignancy, and second malignancy of the urinary tract in the world [1]. In the developed countries of European Union the incidence rate is 34.4, until 5 in China and the highest is found in Egypt, with 37 cases per 100,000 [2]. According to the Registry for Cancer Diseases in R. Macedonia in 2006 the incidence rate was 6.5 (9.5 in male and 3.4 in the female population) [3]. The high recurrence rates make bladder cancer probably the most prevalent malignancy and certainly the most expensive per patient treated [4]. More than 90% of bladder cancers are urothelial cell carcinoma (UCC), and on average 70% of bladder UCCs present as non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). The initial treatment of NMIBC is transurethral resection of the bladder tumor (TURBT). The recurrence after a complete resection has ranged from 41 to 44% in the low risk group with observation only, which represents an uncomfortable, economical and psychological problem for patients as well as a dilemma for urologists [5,6]. Intravesical chemotherapy has been

demonstrated to be effective in preventing recurrence in patients with superficial bladder cancer [7,8]. With regards to the development of recurrences the following mechanisms may play a role: 1) Implantation of tumor cells floating free within the bladder [9-11]; 2) Growth of tumor cells at other sites of the bladder mucosa [12]; 3) Residual tumor after incomplete TUR; and 4) Genuine new tumor.

At present, the recurrence of the disease after surgery in patients with superficial bladder cancer has been found significantly decreased if treated by single dose of various chemotherapeutic agents compared to controls [5]. However, there are various strategies for local chemotherapeutic instillation immediately or couple of days after the surgery. Data on longer follow-up are still not available.

The aim of our study was to: 1) evaluate the association of immediate Mitomycin C intravesical instillation with the bladder tumor recurrence, and 2) present the results of 2 year-follow-up after the treatment.

Material and methods

In a prospective study, we reviewed the medical records from 133 patients who underwent TURBT for bladder cancer in the period from January 2005 to the end of 2006, performed at the Department of Urology, Skopje. All patients were diagnosed with one or multiple primary bladder tumors with sum of 3cm or less in size. All patients had the upper urinary tract visualised as normal on the excretory urography, and urinoculture negative. In cases with obscure diagnosis, we performed a computed tomography with intravenous contrast, selective urine cytology from the ureters or ureterorenoscopy. Hence, 36 patients were excluded from the study: 24 with suspected or invasive tumor (19 males), 1 with a significant bleeding at the end procedure, 2 with suspected bladder perforation, 4 taken as re-TURBT, 5 without compliance for further medical control.

A total of 97 patients were included in the study with mean age of 62.9 ± 6.9 (range 42 to 77) years. The male gender was highly predominated-87 (89.7%). The patients were randomly assigned into two groups after the surgery; 47 patients in group 1 treated by immediate instillation of Mitomycin C after TURBT, and 50 patients in group 2 with TURBT as a single surgical treatment. Mitomycin C 30 mg was diluted in 50 ml saline and instilled within 6 hours after transurethral resection. The instilled solution was retained for 1 hour with catheter clamping (performed personally by the surgeon himself). Patients were evaluated with urinary cytology and cystoscopy at 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months, and then once a year in the following period.

The end-points of the study were: recurrence defined as percentage of patients with recurrence during the follow-up period; recurrence per year as a number of positive cystoscopies divided by the total years of follow-

up; development of tumors per year as a total number of tumors observed during all positive cystoscopies divided by the total years of follow-up; and recurrence-free interval as the period between initial transurethral resection and the first recurrence.

In the data-processing, we used the descriptive statistical methods, including frequency, proportion, percentage and cross tabulation. Data were expressed as mean \pm SD and range when appropriate. For null hypothesis testing we used the Chi-square and Student's t-tests. The levels of probability for null hypothesis in compatibility with the international biostatistical standards were 0.05 and 0.01. The statistical program SPSS for windows, release 10 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used.

Results

In Figure 1 and we present the distribution of patients in the respective groups according to age stratification. Both groups (47 patients in the Mitomycin C and 50 in

the control group) were comparable with regards to the clinical and pathological characteristics as shown in Table 1. A significantly lower early recurrence rate was observed in the Mitomycin C group compared to the control group (Figure 2 and Table 2). Indeed, after 12 months of follow-up only 2 (4.3%) patients in Mitomycin group had recurrence against 10 (20%) patients in the control group ($p < 0.036$). Between 12 and 24 months of follow-up the number of recurrent cases was similar in both groups (8 in Mitomycin vs. 9 in the control group). After 3 years of follow-up, there was again a slightly smaller number of recurrent cases in Mitomycin group compared to the control group [9 (19.2%) vs. 17 (34%), respectively]. While no significant difference in recurrent cases was found within the control group when 12 and 24 months results were compared, the difference was significantly increased in the Mitomycin C group ($p < 0.05$). In addition, there was no difference between the groups in term of progression of tumor grade.

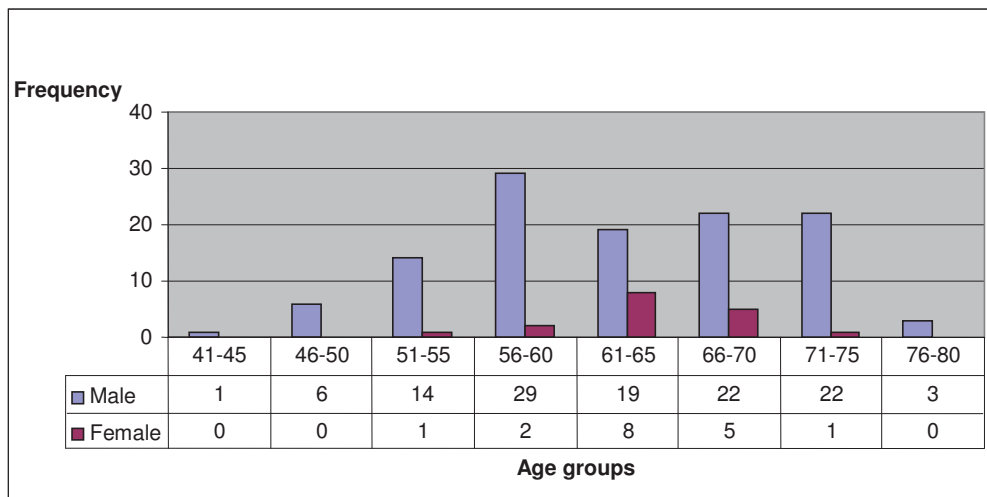


Fig. 1. Distribution of patients in groups according to age and gender

Characteristics	Group 1 Mitomycin C		Group 2 Only TURBT		Total		
	Male	Female	Male	Female			
Pathologic stage	Ta	25	3	33	1	62	97
	T1	15	4	14	2	35	
	G1	22	3	21	0	46	97
	G2	18	4	26	3	51	
No. of tumors	1	29	4	32	2	67	97
	2-4	10	3	15	1	29	
	>5	1	0	0	0	1	

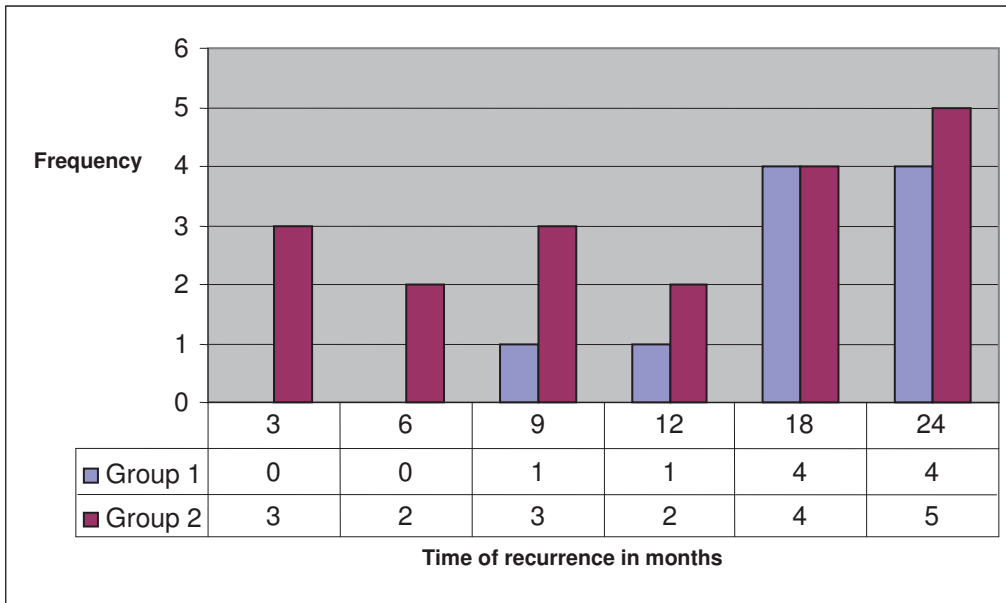


Fig. 2. Distribution of patients in both groups according to time of recurrence

Time	Number of recurrences		St. sign.
	First year	Second year	
Mitomycin C group	2	8	p<0,05
Control group	8	9	p>0,05
St. sign.	p<0,05	p>0,05	

Importantly, a significantly longer recurrence-free interval was observed in the Mitomycin C group compared to the control group at early evaluation (p<0.05). The first cases with recurrence in the control group appeared at 3 months, while in the Mitomycin C group after 9 months of follow-up.

Discussion

Although TUR could eradicate a TaT1 tumor completely, there is a high probability of tumor recurrence and eventual progression to muscle invasive bladder carcinoma in a limited number of cases. The high variability in the 3-month recurrences in our cohort indicates that TUR was incomplete or provoked recurrences in a considerable percentage of patients, in line with the previous report [13]. Several studies have demonstrated that tumor size, multifocality, morphology, disease-free interval, grade, stage and bladder carcinoma in situ are reliable prognostic factors for recurrence and progression in patients with superficial bladder cancer [14,15]. Reasonably, the aim of the immediate instillation of Mitomycin C after TURBT is to suppress the recurrence rate and progression, thus, reducing the tumor mortality.

Our study distribution of patients related to the age and gender was similar to other studies with primary bladder tumor [16]. The recurrence in the control group was observed after 3 months, while in the treatment group it occurred after 9 months. Thus, a significantly longer

recurrence-free interval was observed in the Mitomycin C group compared to the control group at early evaluation (p<0.05). Repeatedly, after 12 months of follow-up, the immediate intravesical instillation of Mitomycin C seems to reduce the recurrence rate to approximately 16% (4.3 vs. 20%) in the first year, while in the second year the recurrence rate was similar between the groups (17 and 18% in the Mitomycin vs. control group, respectively). After 24 months of follow-up, the group treated with Mitomycin C had a significantly smaller total number of patients with recurrence of the disease compared to the TURBT treated group (21 vs. 38%, p<0.05). Our results can be compared with those obtained in controlled trials of a single immediate instillation of Mitomycin C in short-term follow-up [17]. Moreover, there was also a trend of recurrence reduction after the third year of follow-up in our cohort. On the other hand, the advantageous single immediate instillations of local chemotherapeutic was shown to be comparable with the results of recurrence obtained by multiple instillations at 7-14 days after treatment and being accompanied with a higher number of local and systemic side effects of the therapy [18].

A shortcoming of our study might be the relatively low number of evaluated patients, but still, this might also be taken as an advantage of analyzing a selected geographical and genetic population. Certainly, additional follow-up studies are warranted in order to get results

on long-term follow-up concerning the immediate local chemotherapeutical treatment advantages.

Conclusion

Immediate instillation of Mitomycin C after TURBT seems to be effective in the recurrence reduction and increase of recurrence-free interval at least in a short-term period. Our study also suggests that cell implantation as a mechanism of early recurrence can be controlled with a single Mitomycin C instillation. There is a trend towards a long-term recurrence reduction of the disease, which should be confirmed in a longer follow-up studies and greater number of patients.

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. International agency for Research on Cancer, The Globocan database; 2002. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/>.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
3. Registry of cancer in R. Macedonia, Institute of public health-Skopje, 2006.
4. Avritscher EB, Cooksley CD, Grossman HB. Clinical model of lifetime cost of treating bladder cancer and associated complications. *Urology* 2006; 68: 549-53.
5. Oosterlinck W, Kurth H, Schröder F, *et al.* and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149: 749-53.
6. Kurth KH, Denis L, Ten Kate F. Prognostic factors in superficial bladder tumors. In: Soloway MS, editor. *Transitional Cell Malignancy*. Philadelphia: *J B Lippincott Co* 1992.
7. Krege S, Giani G, Meyer R, *et al.* A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1996; 156: 962-7.
8. Kurth K, Tunn U, Ay R, Schröder FH, *et al.* Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol* 1997; 158: 378-84.
9. Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation. Influence of cauterization. *Cancer* 1980; 46: 158-60.
10. Weldon T and Soloway MS. Susceptibility of urothelium to neoplastic cellular implantation. *Urology* 1975; 5: 824-7.
11. Abrams PH, Choa RG, Gaches CG, *et al.* A controlled trial of single dose intravesical adriamycin in superficial bladder tumors. *Brit J Urol* 1981; 53: 585-7.
12. Farrow CM, Utz DC, Rife CC. Morphological and clinical observation of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. *Cancer Res* 1976; 36: 2495-8.
13. Brausi M, Collette L, Kurth K, *et al.* Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage TaT1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002; 41: 523-31.
14. Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, *et al.* Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol* 1993; 150: 60-3.
15. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, *et al.* Carcinoma in situ associated with superficial bladder tumor. *Eur Urol* 1991; 19: 93-6.
16. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, *et al.* Effectiveness of a single immediate Mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: Short and long-term follow up. *J Urol* 1999; 161: 1120-3.
17. Tolley DA, Hargreave TB, Smith PH, *et al.* Effect of intravesical Mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: interim report from the Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer. *Br Med J* 1988; 29: 1759-63.
18. Kondas J, Kiss L, Hatar A, *et al.* The effect of intravesical Mitomycin C on the recurrence of superficial (Ta-T1) bladder cancer. A Hungarian multicenter study. *Int Urol Nephrol* 1999; 31: 451-6.

Оригинален труд

ХИРУРШКИ ТРЕТМАН НА ОКУЛТЕН СПИНАЛЕН ДИЗРАФИЗАМ И TETHERED SPINAL CORD

SURGICAL TREATMENT OF OCCULT SPINAL DISRAPHISM AND TETHERED SPINAL CORD

Александар Чапароски и Александра Димовска-Гавриловска

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

Апстракт

Вовед. Ненавременото хируршко лекување на вродените спинални дизрафични аномалии и tethered spinal cord, може да доведе до појава на прогресивен невролошки дефицит и иреверзибилни оштетувања на нервното ткиво.

Методи. Во студијата се анализирани резултатите од 41 пациент, со различни спинални дизрафични аномалии и tethered spinal cord, лекувани на Клиниката за неврохирургија, во периодот од 2002 до 2011 година. Периодот на следење на пациентите беше помеѓу 6 месеци и 9 години.

Резултати. Со липомиеломенингоцела беа 33 пациенти, 4 со липом на филум терминале, 2 со интрадурален липом и 2 со diastatomyelia. 24 (58,6%) пациенти беа клинички интактни предоперативно и останаа интактни и постоперативно, 17 (41,4%) пациенти беа со симптоми присутни предоперативно. Возраста на пациентите беше помеѓу 3 недели и 12 години. Постоперативно подобрување на моторната функција имаше кај 59% од пациентите, подобрување на сфинктерната функција кај 29% од пациентите. Рани постоперативни компликации се појавија кај 10% од сите пациенти.

Заклучок. Окултните спинални дизрафии асоцирани со tethered spinal cord треба да се лекуваат хируршки што поскоро со профилактичка цел, независно од возраста и невролошката состојба на пациентот.

Клучни зборови: tethered spinal cord, окултни спинални дизрафии, хируршки третман

Abstract

Introduction. Untimely surgical treatment of congenital spinal dysraphic anomalies and tethered spinal cord can lead to progressive neurologic deficit and irreversible damages to the neurological tissues.

nital spinal dysraphic anomalies and tethered spinal cord can lead to progressive neurologic deficit and irreversible damages to the neurological tissues.

Methods. In our study we analyzed the results of 41 patients, with different spinal dysraphic anomalies and tethered spinal cord. They were all treated at the Clinic for Neurosurgery in the period between 2002 and 2011. The mean follow-up period was from 6 months to 9 years.

Results. Thirty-three patients were with lypomyelomeningocelle, 4 with lypoma of philum terminale, 2 with intradural lypoma and 2 with diastatomyelia. Twenty-four (58.6%) patients were clinically intact preoperatively and stayed intact postoperatively; 17(41.4%) patients had symptoms preoperatively. Mean age of the patients was 3 weeks to 12 years. Postoperative improvement in motor function was achieved in 59% of the patients, and improvement of sphincter function in 29%. Early postoperative complications had 10% of the patients.

Conclusion. Occult spinal dysraphism and tethered spinal cord should be treated surgically as an effective prophylaxis, regardless of age and neurological condition of the patient.

Keywords: tethered spinal cord, occult spinal dysraphism, surgical treatment

Вовед

Tethered spinal cord претставува состојба во која рбетниот мозок е фиксиран во спиналниот канал, во ниска позиција (под нивото на Л1-Л2, каде нормално се наоѓа 3 месеци постнатално) од најразлични структури, како липом, вертебра или кожа, поради кои фиксираната medulla spinalis е изложена на абнормална тензија. Рано во ембриогенезата должината на medulla spinalis е иста како и должината на спиналниот канал (до петтиот кокцигеален прешлен). Со развојот на ембрионот (теорија на Varcon), medulla spinalis постепено се качува нагоре, сè до нејзината трајна позиција на ниво на Л1. Поради аномалиите кои што настануваат, таа ос-

танува фиксирана во позиција пониска од Л1, а како резултат на диспропорција помеѓу спиналниот канал и самата медула, истата е изложена на абнормална тракција. Сето ова доведува до прогресивен невролошки дефицит кој е резултат на механички, метаболички и васкуларни промени што ги трпи фиксираната *medulla spinalis*. Голем број на вродени аномалии се јавуваат како причинители на појавата на *tethered spinal cord* како што се: *lipomyelomeningocella*, *diastatomyelia*, *thick filum terminale*, *dermal sinus tract*, *split cord*-малформации, интраспинални липоми итн. Овие аномалии се резултат од нарушувањето во раната ембриогенеза, во периодот од т.н. секундарна неврулација, која се случува на 25-тиот ден од зачнувањето кога е завршено формирањето на *medulla spinalis* и затоа овие промени главно го зафаќаат *conus medullare*. Карактеристично за нив е што сите се однесуваат на лезии надвор од *medulla spinalis*, поради што сите деца во моментот на раѓање се невролошки интактни. Клиничките манифестации (моторни, сензитивни, сфинктерни, скелетни) се јавуваат подоцна со растот, заради манифестирање *tethered spinal cord*. Цел на оваа студија е рано откривање на овие аномалии, одредување на оптималното време и индикациите за хируршки третман, како и дефинирањето на сите параметри кои можат да дадат добар ефект врз конечниот биланс на лекувањето.

Материјал и методи

На Клиниката за неврохирургија во периодот од 2003 до 2011 година беше опериран 41 пациент со окултни спинални дизрафични аномалии и *tethered spinal cord*. 33 пациенти беа со *lipomyelomeningocella*, 4 со липом на *filum terminale* и 2 пациенти со интрадурален липом, 2 со *diastatomyelia*. 34 (83%) од пациентите беа женски. 24 пациенти беа асимптоматски на иницијален преглед и пред операција, останатите 17 биле со симптоматологија предоперативно, во смисла на моторни, сензитивни испади и ортопедски недостатоци. Возраста на пациентите беше помеѓу 3 недели и 12 години. Сите пациенти беа радиографски евалуирани со КТ, КТ-миелографија и МРИ. Микрохируршки пристап беше користен кај 28 пациенти, кај преостанатите 13 случаи беше користен класичниот конвенционален хируршки пристап. Главна цел на хируршкото лекување беше отстранување на дизрафичната терерогена лезија и ослободување на фиксираното нервно ткиво од тракција, односно, *untethering* на медула спиналис. Со ослободување на нервното ткиво од дизрафич-

ната лезија се спречува појавата на синдромот на *tethered spinal cord* кај асимптоматските случаи или се дава можност за постепено повлекување на невролошкиот дефицит кај симптоматските случаи. Основната цел беше превенција и протекција на нервното ткиво при отстранување на лезиите и *untethering* на медулата, дури и по радикалитетот на интервенцијата. Сите оперативни рани беа затворени со примарна сатура.

Резултати

Кај сите 24 асимптоматски пациенти, постоперативно не беше забележано влошување на состојбата. Кај останатите 17 симптоматски пациенти, влошување на невролошката функција беше забележано кај 2 пациенти, третирани конвенционално. Подобрување на моторната функција беше забележано кај 12(46%) пациенти, подобрување на сфинктерната функција само кај 5(27%) пациенти, од кои само кај 2(11%) имаше подобрување на инконтиненцијата. Повлекување на болниот синдром беше присутен кај 87% од случаите. Постоперативни компликации имаше кај 10% од сите 43 оперирани пациенти, кај 2 имаше локална инфекција на раната, кај 1 случај појава на ликворна фистула, 1 случај на менингитис и 1 случај на дехисценција на оперативната рана

Табела 1. Предоперативна симптоматологија и постоперативни резултати кај 17 симптоматски деца

Симптоми	Подобрување	Стабилни
Сколиоза	1	-
Деформитети на стопало	2	-
Слабост	12	10
Спастичност	1	1
Болка	11	5
Инконтиненција	7	3

Дискусија

Најчеста вродена аномалија која доведува до појава на *tethered spinal cord* е *lipomyelomeningocella*, за која во литературата е опишана преминација на женскиот пол во однос на машкиот [1,2,3]. Појавата на прогресивниот невролошки дефицит расте со возраста на пациентите [4,5,6]. Кожните промени кај окултните спинални дизрафии се доминантен клинички предзнак за нивно рано препознавање. Временскиот период од појавата на симптомите до хируршкиот третман е исто така од големо значење, бидејќи невролошката симптоматологија е прогресивна, а оштетувањата на медулата, кои настануваат со растот на 'рбетниот столб се

иреверзибилни. Кај поголемиот број на пациенти оперирани подоцна од појавата на симптомите, нема значајно подобрување на состојбата. Ова особено се однесува на сфинктерската функција и инконтиненцијата, каде има подобрување само од 11%. Главната дилема е околу оперирањето на асимптоматските пациенти. Резултатите од студијата како и резултатите на голем број автори укажуваат на тоа дека профилактичката хируршка интервенција има предност во лекувањето на овие аномалии [7,8,9]. Оперативната техника со примена на микроскоп е супериорна во смисла на илуминација и магнификација, а со тоа се намалува и ризикот за оштетување на нервното ткиво и се добиваат подобри можности за отстранување на лезијата и untethering на медула спиналис.

Заклучок

Навремено препознавање и дијагностицирање на окултните дизрафични аномалии, асоцирано со tethered spinal cord е од голема важност, бидејќи овие аномалии доведуваат до појава на прогресивен невролошки дефицит, кој е во пропорционална зависност од возраста на пациентите. Раниот хируршки третман на аномалиите, набрзо по појавувањето на симптомите, превенира натамошно влошување на состојбата, а може да доведе и до подобрување на состојбата. Агресивниот хируршки третман во

моментот на дијагностицирањето кај асимптоматските пациенти со окултни спинални дизрафии е метод на избор во превенција на појавата на симптоматологијата асоцирана со tethered spinal cord синдром.

Конфликт на интереси. Не е деклариран.

Литература

1. Till K. Spinal dysraphism. *J Bone Joint Surg Br* 1969; 51(3):415-22.
2. La Marca F. Spinal lymphomas in children: Outcome of 270 procedures. *Pediatric Neurosurg* 1997; 26: 8-16.
3. Ranger A, Dowden G, Ryu WH. When only partial spinal cord detethering is possible. *J Neurosurg Pediatric* 2011; 82: 222-8.
4. Klekamp J. Tethered cord syndrome in adults. *J Neurosurg Spine* 2011; 15: 258-70.
5. Metcalfe P, Gray D, Kiddoo D. Management of the urinary tract in spina bifida cases varies with lesion level and shunt presence. *J Urol* 2001; 185: 2547-51.
6. Traynelis VC. Spine shortening of tethered cord. *J Neurosurg Spine* 2011; 15: 19-20.
7. Yong RL, Habrock-Bach T, Vaughan M, Kestle JR, Syeimbok P. Symptomatic retethering of the spinal cord after section of a tight filum terminale. *Neurosurgery* 2011; 68: 1594-601.
8. Ferrari A, Ferrara C, Balugani M, Sassi S. Severe Scoliosis in neurodevelopmental disabilities: clinical signs and therapeutic proposals. *Eur J Phys Rehabil Med* 2010; 46: 563-80.
9. Ogiwara H, Lyszczyk A, Alden TD, Bowman RM, McLone DG, Tomita T. Retethering of transected fatty filum terminale. *J Neurosurg Pediatric* 2011; 7: 42-6.

Приказ на случај

GREASE GUN ПОВРЕДИ НА ШЕПАТА

GREASE GUN INJURIES OF THE HAND

Маргарита Пенева, Љиљана Дамевска, Виктор Станков* и Ѓорѓе Џокиќ

ЈЗУ Универзитетска Клиника за пластична и реконструктивна хирургија, * Студент, Медицински факултет, Универзитет "Св. Кирил и Методиј", Скопје, Република Македонија

Апстракт

Вовед. Повредите на шепа кои настануваат со вбризгување на материјал под висок притисок се ретки и присутни се во просек кај 1 од 600 трауматски повреди на шепата. Повредата навидум изгледа бенигно, но зад малата пунктиформна рана најчесто се крие иден инвалидитет на пациентот. Сериозноста на повредата најмногу зависи од видот на супстанцата која е вбризгана, потоа од количеството на вбризганата течност, но и од навремената дијагноза и третман бидејќи ризикот од ампутација се зголемува со одложувањето на третманот. Овие повреди спаѓаат во повреди кои бараат итен хируршки третман.

Приказ на случај. Следува приказ на случај на маж на 46-годишна возраст со десна доминантна шепа, повреден 1 ден пред хоспитализацијата, кога поради невнимание се повредува со пиштол за нанесување на боја. Во моментот на преглед прстот е со инсуфициентна циркулација. Во потенцирана интравенска анестезија со Tourniquet на 250 mm/Hg се направија декомпресивни инцизии и дебридман на дел од оштетеното ткиво. И покрај сиот напор, патофизиологијата на повредата и поминатото време од моментот на траумата го прават своето. По повеќенеделен третман прстот беше во состојба која изнуди негова ампутација. По направената ампутација пациентот успеа одлично да се рехабилитира и да постигне задоволителна функција на шепата.

Заклучок. Повредите на шепа кои настануваат со вбризгување на материјал под висок притисок во висок процент завршуваат со ампутација и покрај соодветен третман. Оттука се наметнува заклучокот дека можеби најважна од сè е превенцијата, а тоа значи употреба на заштитни средства и внимание при работата.

Клучни зборови: повреда, шепа, висок притисок

Abstract

Introduction. High pressure injection injuries of the hand are rare and occur in an average of 1 in 600 cases of hand trauma. Under the benign appearance of the injury at first sight, a future disability might be hidden. Morbidity is dependent mostly on the material injected, followed by the amount of the injected fluid. The timely diagnosis and treatment are equally important factors since the risk for amputation increases as time increases with treatment delay. High pressure injection injuries of the hand are considered surgical emergency.

Case report. A 46-year-old, right-hand dominant man, accidentally injured himself with a paint gun. He was admitted to the hospital more than 24 hours after the injury. At the moment of the clinical evaluation the finger was with compromised circulation. Under potentiated intravenous anesthesia with Tourniquet on 250mm/Hg decompressive incisions were performed and part of the nonviable tissue was removed. Despite all the effort the pathophysiology of the injury and the time passed between the injury and the treatment had played their roles. After few weeks of treatment the finger was in a condition in which the only solution of the problem was its amputation. After the amputation the patient managed to accomplish a very good rehabilitation of the hand. **Conclusion.** High pressure injection injuries of the hand despite all the measures taken have a high amputation rate. Thus, we can conclude that the most important issues are prevention, including protective equipment and a high level of precaution during work.

Key words: injury, hand, high pressure

Вовед

Повредите на шепа кои настануваат со вбризгување на материјал под висок притисок се ретки и присутни се во просек кај 1 од 600 трауматски повреди на шепата [1]. Во 1937 година, Реес првпат ја опишал оваа повреда и укажал на нејзината потенцијална сериозност [2]. Повредата обично

Кореспонденција и рејрини до: Маргарита Пенева; ЈЗУ Универзитетска клиника за пластична и реконструктивна хирургија; "Водњанска" 17, 1000 Скопје; Тел.: 070 255 303; E-mail: mareneva@yahoo.com

настанува кога поради невнимание, материјал кој најчесто претставува индустриско масло или боја се вбризгува под висок притисок во ткивата на шепата кои имаат мал капацитет за дистензија. Токму заради тоа што најчесто вбризганиот материјал е индустриско масло, овие повреди се познати под името "grease gun" повреди. Минималниот притисок кој е потребен да се пробие човековата кожа изнесува $7 \times 10^5 \text{ N/m}^2$ или 7 бара, иако најчесто притисокот кој во моментот на повредата постои на местото на повредата најчесто надминува 2500 бара [2].

Повредата навидум изгледа бенигно, но зад малата пунктиформна рана најчесто се крие иден инвалидитет на пациентот [3]. Најчесто место на повреда претставува показалецот на недоминантната шепа, потоа палецот, дланката и третиот прст. Повредите на шепа кои настануваат со вбризгување на материјал под висок притисок спаѓаат во повреди кои бараат итен хируршки третман. Но, и покрај агресивниот третман овие повреди завршуваат со ампутација во над 50% [1-6].

Приказ на случај

Станува збор за пациент на 46-годишна возраст со десна доминантна шепа, повреден 1 ден пред хоспитализацијата, кога поради невнимание се повредува со пиштол за нанесување боја. На тој начин метална боја за фарбање на бродови е вбризгана под притисок во проксималната фаланга на показалецот од левата шепа и преку кожната пунктиформна рана е внесена во потфасцијалниот простор и во тетивната обвивка на прстот. Во моментот на преглед се забележува пунктна рана на радијалната страна на проксималната фаланга на вториот прст, прстот е анестезиран, ладен и блед, а шепата е болна и отечена (Слика



Сл. 1. Пунктна рана на радијалната страна на проксималната фаланга на вториот прст, кој е ладен и блед

1). Циркулацијата на повредениот прст се провери со опсервација на бојата на кожата, споредба на температурата на прстот со температурата на другите прсти на истата шепа и со температурата на прстите на другата шепа, како и со проверка на капиларниот повраток на прстот. Во моментот на преглед прстот има инсуфициентна циркулација.



Сл. 2. Рентгенска визуелизација на вбризганата боја

Со изведување на пасивна екстензија на повредениот прст и пасивна екстензија во рачниот зглоб се исклучи постоење на преден компартман-синдром во пределот на подлактицата. Се направи рентгенска слика на шепата со која се исклучија дополнителни трауматски повреди или постоење на страни тела, но со оглед на тоа дека во нашиот случај се работеше за вбризгување на метална боја, се визуелизираше и дистрибуцијата на бојата (Слика 2). Оваа стандардна предоперативна постапка ни помогна и во дизајнирањето на оперативниот зафат [5].



Сл. 3. Рани кои се оставаат отворени за серија на преврски и постепени дебридмани за можно постепено отстранување на бојата

Предоперативно се направија лабораториски испитувања на крвта кои покажаа само зголемен

број на леукоцити во прилог на постојната инфламација. Пациентот имаше примено антитетична заштита. Се обезболи и се администрираше профилактичка антибиотска терапија. Постоперативно пациентот се постави на антикоагулантна терапија. Во раниот постоперативен период, тој се стави на хепаринска терапија, а подоцна истата се замени со терапија со нискомолекуларен хепарин.



Сл. 4. Рани кои се оставаат отворени за серија на преврски и постепени дебридмани за можно постепено отстранување на бојата

Ваквите повреди бараат брз и агресивен третман. Со оглед на тоа дека во нашиот случај се работеше за повреда стара повеќе од 24 часа и со евидентни знаци на васкуларна инсуфициенција на повредниот прст, хируршкиот третман беше екстремно итен.

Ткивното оштетување кое настанува по повредата претставува одлична подлога за раст на бактерии поради што треба да се отстрани. Многу често тоа не може да се направи во еден акт и потребни се секојдневни ревизии на раната и етапни дебридмани. Со виталните структури како што се крвните садови, нервите и тетивите треба да се постапува многу конзервативно сè до моментот кога ќе се јават сигурни знаци за нивна некроза. Во потенцирана интравенска анестезија со Toupinque на 250 mm/Hg се направија декомпресивни инцизии и дебридман на дел од оштетеното ткиво. Бојата беше длабоко навлезена во ткивата и нејзиното отстранување претставуваше голем проблем. Раните се оставија отворени за серијата на преврски и постепени дебридмани во следните недели (Слика 3 и 4). Во постоперативниот период се започна со рана рехабилитација на шепата [2,7]. Исто така, во неколку наврати во постоперативниот период се земаа брисеви од раната за микробиолошки преглед, но резултатите секогаш беа негативни [8]. Постоперативно, пациентот беше во добра општа состојба, освен што неколку дена по повредата се констатираше пока-

чено ниво на тромбоцити кое перзистираше до 1 месец по повредата и поради тоа пациентот се то време беше на антикоагулантна терапија. И покрај сиот напор, патофизиологијата на повредата и поминатото време од моментот на траумата го прават своето. По повеќенеделен трет-



Сл. 5. Вкочанет и атрофичен прст, со инсуфициентна циркулација, без сензибилитет и со екстериоризирани тетиви пред ампутација

ман прстот стана вкочанет, атрофичен, со инсуфициентна циркулација, без сензибилитет и со екстериоризирани тетиви-состојба која изнуди неговата ампутација (Слика 5).



Сл. 6. По ампутација на прстот, успешна рехабилитација и задоволителна функција на шепата

Ампутацијата се направи на ниво на метакарпофалангијалниот зглоб. Напоменуваме дека околу 2 месеци по ампутацијата преку фистулозен отвор во пределот на инцизијата се исцедуваше заматена, но стерилна содржина. На последната рендгенографија се гледаше и намалување на коли-

чувството на боја присутно во шепата. Многу е важно да се напомене дека пациентот успеа и одлично да се рехабилитира и да постигне задоволителна функција на шепата (Слика 6).

Дискусија

Повредите на шепа кои настануваат со вбризување на материјал под висок притисок спаѓаат во групата на повреди кои најчесто бараат итен хируршки третман. Сериозноста на повредата најмногу зависи од видот на супстанцата која е вбригувана. Патофизиологијата на повредата влучува неколку моменти: директно оштетување од ударот; исхемија поради васкуларна компресија; хемиска инфламација (акутна и хронична со формирање на гранулом од типот на страно тело), можност за секундарна инфекција.

Најголем ризик од ткивна некроза и гангрена со висока инциденца на последователна ампутиација постои по инјектирање на боја, растворувач на боја, разредувач на боја и бензин. Вбриганите супстанции на база на масло обично доведуваат до формирање на олигогрануломи, хронични фистули, атрофирање и губење на функцијата на прстот. Во ваквите случаи, дури и да преживее, прстот обично завршува како вкочанет, атрофичен прст кој повеќе му пречи на пациентот отколку што ги задоволува неговите функционални и естетски потреби [5-7]. Во таков случај ампутиацијата на прстот претставува единствено решение. Понатаму, количеството на инјектираната течност го одредува степенот на васкуларната компресија. Големи волумени на течност се поврзани со поголема васкуларна компресија. Повредите во пределот на прстите имаат поголем морбидитет отколку повредите во пределот на дланката при вбригувано еднакво количество на стран материјал, токму поради можноста полесно да се развие компартман-синдром поради тоа што имаат помал простор за дистензија. Навремената дијагноза и третман заземаат еднакво важно место во третманот на овие повреди бидејќи ризикот од ампутиација се зголемува со одложувањето на третманот [5,6,9]. Во зависност од сериозноста на компресијата, инјектирањето на вода или воздух може понекогаш да се третира конзервативно со голема претпазливост и по потреба конвертирање на третманот во хируршки [4].

Хируршкиот третман подразбира широки инцизии и контраинцизии на прстите, односно на палмарната и дорзалната страна на дланката, а доколку е потребно и инцизија на карпалниот лигамент, понатаму обилна лаважа со физиолошки раствор и дренажа. Во одредени случаи може да дојде предвид и рана ампутиација. Тенденција е да се отстрани што е можно повеќе од девита-

лизираното ткиво и присутниот стран материјал. За жал, тоа не е секогаш можно да се направи во еден оперативен зафат, заради настанувањето на секундарните некрози на ткивата, а исто така и поради фактот дека страниот материјал најчесто длабоко пенетрира во ткивата и тешко се отстранува. Сето споменато изнудува раните да се остават отворени и секојдневно да се ревидираат [5,10].

Но, и покрај агресивниот третман овие повреди во над 50% завршуваат со ампутиација.

Многу важно место во третманот на сите повреди на шепата, вклучувајќи ги и повредите на шепа кои настануваат со вбризување на материјал под висок притисок, зазема раната физикална терапија. Иммобилноста, пред сè на неповредениот дел од шепата, поради болка или страв од преживеаната повреда може да доведе до потенцирање на едемот, зголемување на болката, вкочанување на малите зглобови на шепата со последователни контрактури кои дополнително ќе го инвалидизираат пациентот. Едновремено, треба да се почне и со рано раздвижување и на повредениот дел од шепата кое може да помогне во контролата на едемот и болката, а преку одржување на дијапазонот на движења може да придонесе и за намалување на појавата на артрози и контрактури.

Заклучок

Повредите настанати со вбризување на материјал под висок притисок се ретки повреди. Исклучително важно е нивното брзо препознавање и агресивниот третман. Но сепак, и покрај сите преземени мерки, овие повреди во висок процент завршуваат со ампутиација. Оттука се наметнува заклучокот дека можеби најважна од сè е превенцијата, а тоа значи употреба на заштитни средства и внимание при работа.

Конфликт на интереси. Не е деклариран.

Литература

1. Ramotsumi M. Makhene. *Hand Injection Injuries*. (Emedicine Plastic surgery) 2010.
2. Louisville Manual for Hand surgery. Hand injection injury. <http://cmki.org/lmhs/chapters/131-injection.htm>
3. Verhoeven N, Hierner R. High pressure injection injuries of the hand: an often underestimated trauma: case report with study of the literature. *Strategies Trauma limb Reconstr* 2008; 3(1): 27-33.
4. Curka PA, Chisholm CD. High pressure water injection injuries of the hand. *Am J Emerg Med* 2008; 7: 165-7.
5. Kevin D. Plancher. Hand and Wrist surgery. *Thieme Medical Publishers* 2004; 14-9.
6. Glen Vaughn MD. High Pressure Hand injury. (Emedicine Emergency Medicine) 2011.

-
7. Christodoulou L, Melikyan E, Woodbridge S, Burke, FD. Functional outcome of high- pressure injection injuries of the hand. *J Trauma* 2001; 50: 717-20.
 8. Pinto MR, Turkula-Pinto LD. High pressure injection injuries of the hand: a review of 25 patients managed by open wound technique. *J Hand Surg Am* 1993; 18A: 125-30.
 9. Schnall SB, Mirzayan R. High pressure injection injuries of the hand. *Hand Clin* 1999; 15: 245-8.
 10. Hogan CJ, Ruland RT. High pressure injection injuries to the upper extremity: a review of the literature. *J Orthop Trauma* 2006; 20(7): 503-11.

Приказ на случај

АСТМА И БРЕМЕНОСТ: ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

ASTHMA AND PREGNANCY: A CASE REPORT

Елена Јанева, Ангелко Ѓорчев, Златица Гошева, Деска Димитриевска, Марија Здравеска, Дејан Тодевски и Сузана Арбутина

ЈЗУ Универзитетска Клиника за пулмологија и алергологија, Медицински факултет "Св. Кирил и Методиј" - Скопје, Република Македонија

Апстракт

Вовед. Основна цел во лекувањето на астмата во текот на бременоста е постигнување на оптимална контрола на болеста, која ќе овозможи спречување на компликациите кај мајката и нејзиното дете и секако раѓање на здраво новороденче.

Приказ на случај. Пациентката Б.К. има 6 годишна анамнеза за лесна перзистентна астма, која уредно е контролирана на Клиниката за пулмологија и алергологија, со редовно примање на превентивна инхалаторна терапија. На 27-годишна возраст првпат останува бремена и спротивно од препораките на пулмологот, за правилен третман и контрола на астмата, прекината е редовната превентивна пулмолошка терапија, што доведува до дестабилизирање на болеста со чести астматски напади. Поради акутна егзацербација на астмата, во 27-та гестациска недела е примена на Клиниката за пулмологија. По 14-дневен интензивен третман и стабилизирање на состојбата, пациентката е отпуштена од Клиниката. Несоодветното лекување на астмата во текот на бременоста, можеби довело до предвремено спонтано породување во 36-тата гестациска недела и раѓање на девојче со помала родилна тежина од 2360 грама.

Заклучок. Лесната перзистентна астма несоодветно третирана во текот на бременоста може да доведе до сериозни нарушувања кои можат да го загрозат животот на мајката и детето, поради што е неопходно планирање на бременоста, информирање на пулмологот, изготвување на соодветен план за третман на астмата за време на бременоста, редовни контроли кај пулмолог и гинеколог.

Клучни зборови: астма, бременост

Korespondencija i reprint do: Elena Janeva, JZU Univerzitetaska Klinika za pulmologija i alergologija, "Vodwanska" 17, 1000 Skopje, R. Makedonija; Mob.: 072 232 513; E-mail: eli.janeva@yahoo.com

Abstract

Introduction. The main purpose of the treatment in asthma during pregnancy is getting an optimal control of the disease, which will allow preventing complications in the mother and her baby, and of course the birth of a healthy newborn.

Case report. The Patient B.K. has a 6-year history of mild persistent asthma that is controlled at the Clinic of Pulmonology and Allergology, receiving regular preventive inhaled therapy. At the age of 27, she becomes pregnant for the first time and opposite of the recommendations of her pulmonologist, she discontinued regular preventive inhaled therapy, which led to destabilization of the disease with frequent asthma attacks. During her 27th week of pregnancy, she encountered asthma exacerbation and was hospitalized at the Clinic of Pulmonology. After 14 days of intensive treatment, she was stabilized and discharged from the Clinic. Inappropriate treatment of asthma, during pregnancy, might have led to spontaneous preterm delivery at the 36th week of gestation and birth of a baby girl with lower birth weight of 2360 grams.

Conclusions. Inappropriately treated mild persistent asthma during pregnancy can lead to serious disorders, which may endanger the mother's life as well as the baby's life. It is necessary to plan pregnancy, to inform the pulmonologist, to prepare an appropriate asthma pregnancy treatment plan and regular controls at the pulmonologist and the gynecologist at least once a month.

Keywords: asthma, pregnancy

Вовед

Астмата е едно од најчестите хронични заболувања во светот, од кое боледуваат повеќе од 300 милиони пациенти [1]. Бременоста е веројатно најзначајниот период од живот на секоја жена и раѓањето на здраво дете е императив. Статистиката добиена од метаанализите во светот покажува дека 1/3 од болните со астма имаат влошување во текот на бременоста, 1/3 имаат подобрување и 1/3 остануваат со исти тешкотии [1-4].

Преваленцата на астмата кај бремените жени се движи од 3.7-8.4% [5,6].

Основна цел во лекувањето на астмата во текот на бременоста е постојано набљудување (перманентен мониторинг) и оптимална контрола на болеста, која ќе овозможи спречување на компликациите кај мајката и нејзиното дете, што е предуслов за раѓање на здраво новороденче. Тоа може да се постигне со планирање на бременоста, информирање на пулмо-алергологот кој ја контролира астмата, изготвување на план за третман на астмата за време на бременоста и редовни контроли кај пулмолог и гинеколог најмалку еднаш месечно. Најважно во лекувањето на астмата во текот на бременоста е постигнување на оптимална контрола на болеста, а тоа значи нормална белодробна функција, без (или минимални) дневни симптоми, без ноќни симптоми, без (или минимална) потреба од симптоматски лекови, без лимитирање на физичката активност прилагодена на бременоста и без егзацербации на астмата [6].

Неконтролираната астма може да доведе до посланост, зголемена исцрпеност, тешки напади и загрозување на животот на мајката и нероденото дете. Компликации кои можат да се јават кај мајката поради неконтролирана астма се прееклампсија, *hiperemesis gravidarum*, вагинална хеморагија, предизвикување и комплицирање на породувањето и др. [7-12].

Компликациите кај фетусот поради хипооксигенацијата кај мајката и лошата плацентарна циркулација при лошо контролирана астма доведува до зголемен ризик од перинатален морталитет, предвремено раѓање и раѓање на дете со помала телесна тежина [7-12].

Приказ на случај

Пациентката Б.К. има 6-годишна анамнеза за лесна перзистентна астма која уредно е контролирана на Клиниката за пулмологија и алергологија во Скопје, со редовно примање на превентивна инхалаторна терапија. На 27-годишна возраст останува бремена (се работи за прва бременост) и спротивно од препораките на пулмологот е прекината редовната превентивна пулмолошка терапија поради што се јавило дестабилизирање на астмата. Честите напади биле третирани надвор од Клиниката за пулмологија и алергологија во Скопје, со инхалаторен краткоделувачки β_2 -агонист (бронходилататор). Потребата од зголемување на дозата на инхалаторниот бронходилататор особено била изразена во вториот триместар. Поради акутна егзацербација на астмата, во 27-та гестациска недела е примена на Кли-

никата за пулмологија и алергологија во Скопје за понатамошно иследување и третман.

По внимателно земената анамнеза и извршениот комплетен физикален преглед, беше утврдена диспнеа, тахикардија со срцева фреквенција 106/мин и физикален наод на бели дробови типичен за акутен напад на астма. Беа направени гасни анализи кои покажаа парцијална манифестна респираторна инсуфициенција со хипоксемија и хипосатурација ($pH=7,40$, $pCO_2=4,1kPa$, $pO_2=10.27kPa$, $SaO_2=93\%$), спирометрија со среден степен на вентилаторна инсуфициенција од комбиниран тип, со форсиран експираторен волумен во првата секунда $FEV_1=67\%$, форсиран витален капацитет $FVC=71\%$ (пациентката има личен максимум-највисока постигната вредност за FEV_1 добиена од сериската спирометрија $FEV_1=12\%$). Од направените лабораториски иследувања беше констатирана леукоцитоза од $15.9 \cdot 10^9$, останатиот наод беше во граници на референтните вредности. Пациентката беше поставена на интензивна терапија со системски кортикостероид (Prednisolone), инхалаторен кортикостероид-IKS (Spray Budesonide), инхалаторен бронходилататор (Spray Ventolin), антибиотик (Tabl. Erytromycin 10 дена, бидејќи пациентката има алергија на Penicillin) и оксигенотерапија. По 14-дневен интензивен третман и стабилизирање на состојбата, со уреден физикален наод на белите дробови, со нормална белодробна функција $FEV_1=97\%$ и со $SaO_2=98\%$, пациентката е отпуштена од Клиниката. Препорачаната терапија за дома беше: Spray Tafen novelizer (Budesonide) а'200 μ g 2x3 инхалации редовно секој ден и Spray Ventolin по потреба. Во 36-тата гестациска недела пациентката имаше спонтано предвремено породување и роди девојче со помала родилна тежина 2360 грама со Апгар-скор 8/9.

Дискусија

Бремените жени болни од астма имаат потреба од антиастматичен третман (фармаколошки и нефармаколошки) со цел да се обезбеди оптимална контрола на болеста. Со оглед на релативно високата преваленца на астмата кај бремените жени (3.7-8.4%) [5,6], особено е важно да се нагласи дека астмата треба да се третира подеднакво како и кај небремените жени. Ризиците од неконтролирана астма се многу поопасни за бремената жена и нејзиниот фетус, отколку ризиците од денес достапните лековите употребени за контрола на астмата. Студиите на Schatz M. и сор., Chambers C. и Zahumensky J. и сор. ја потврдуваат безбедноста на медикаментозниот третман кој се користи во терапијата на астмата во текот на бременоста [13-15]. Правилно контролирана бремен-

на жена со астма може да одржи нормална бременост со мал или никаков ризик за неа и нејзиниот фетус [6,13-15], а тоа се постигнува со:

1. План и програма за контрола на астмата кај бремените жени :

Едукација на пациентките (која преставува моќно средство за нивна помош, мотивирање за соработка и стекнување на доверба на пациентката во докторот за оптималната контрола на астмата) [16].

Перманентен мониторинг на астмата кај бремените жени, се состои од: **Објективни мерки за проценка и мониторирање на белодробната функција кај мајката** (форсиран експираторен волумен во првата секунда ФЕВ1-еднаш месечно, врвен експираторен проток ПЕФР-два пати дневно, гасни анализи и пулсна оксиметрија кои се прават на три месеци и при секоја акутна егзацербација на астмата) [4].

Објективни мерки за проценка и мониторирање на состојбата на фетусот (редовни ултрасонографски иследувања кај гинеколог, секојдневно следење на феталната активност од страна на мајката и мониторинг на срцевата фреквенција на фетусот-типот и фреквенцијата на контролите го одредува гинекологот) [17].

Избегнување и контрола на астматични тригери во околината ги редуира астматичните симпто-

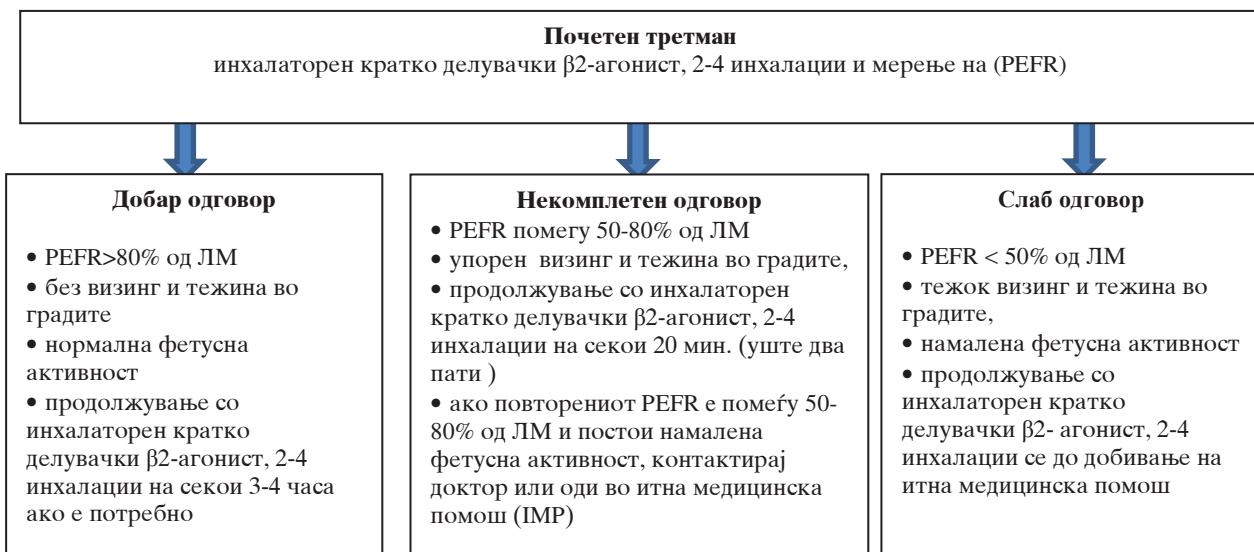
ми, бронхијалната хиперреактивност и потребата од лекови. Треба да се нагласи дека со имунотерапија не треба да се започнува во бременост, меѓутоа веќе започната имунотерапија може да се продолжи со примена на стандардната минимална (моментна) доза на одржување [18]. Вакцина против Influenza се препорачува во вториот и третиот триместар [19,20].

2. Фармаколошка терапија

Примената на фармаколошката терапија во текот на бременоста е неразделен и можеби најважен дел од вкупните мерки за контрола на астмата. Лековите кои се користат се поделени на антиинфламаторни или превентивни лекови “Controllers” кои се користат за редуирање на инфламацијата на дишните патишта и олеснувачки или симптоматски лекови “Relievers” кои се користат за купирање на нападите на астмата и акутните симптоми [1,6]. Секогаш треба да се мисли на ризикот за фетусот, затоа сите лекови кои се препорачуваат за употреба кај бремените жени болни од астма треба да бидат во согласност со најновите препораки од FDA (Food and Drug Administration of USA) за категоријата на ризик. Најчест и најсигурен инхалаторен кортикостероид кој се користи во лекување на астмата кај бремените жени е спрејот Budesonide (категорија на ризик-В), бидејќи не е флуриран [21-23].

Студијата која го користела Шведскиот медицински регистар на родени деца во период од 1995-

Протокол 1. Домашно лекување на акутните егзацербации на астмата



* Information from National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education Program. Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy: management of asthma during pregnancy

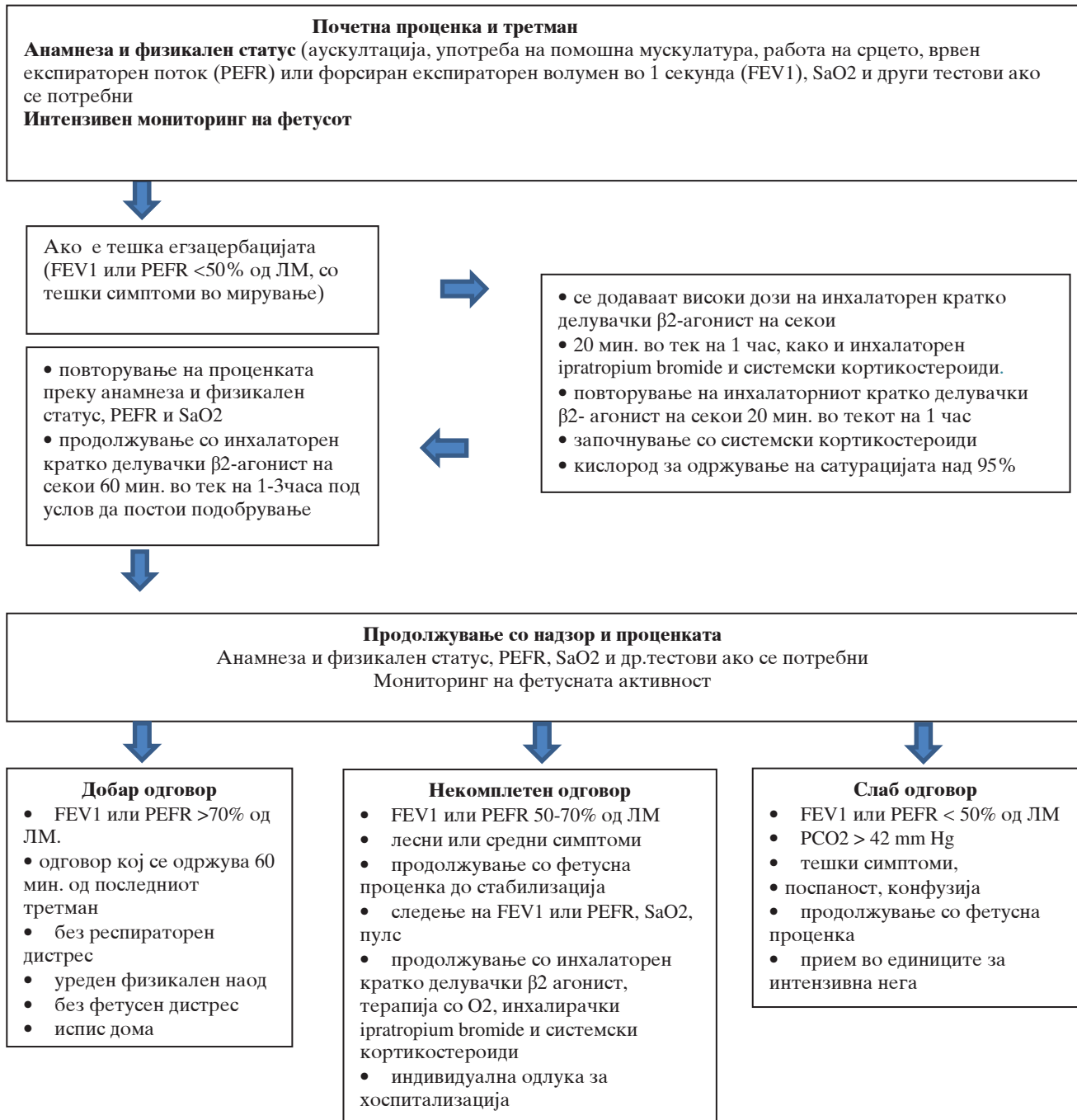
* Gjorcev A. Astma i bremenost. Makedonski nacionalen plan i programa za dijagnoza i lekuvanje na bronhijalna astma. I izdanie. Skopje, Biro M&M; 1996:303-353

2004 утврдила дека 49% од бремените жени болни од астма во текот на бременоста користеле ИКС, а од нив дури 89% користеле спреј Budesonide [24]. Мултицентралната проспективна кохортна студија на Schatz M. и сор. не потврдила сигнификантна релација меѓу ИКС кој се користел во текот на бременоста кај жени болни од астма и предвремено раѓање, мајорни малформации, како и деца

со помала родилна тежина [25]. Bakhireva LN и сор., Rahimi и сор., и Namazy и сор., во нивните студии ја потврдуваат безбедноста на ИКС во текот на бременоста [26-28].

Не се препорачува употреба на орални β -агонисти (Salbutamol) заради поизразените несакани ефекти во споредба со инхалаторните β -агонисти [29].

Протокол 2. Лекување во ИМП и болничко лекување на акутните егзацербации на астмата



*Information from National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education Program. Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy: management of asthma during pregnancy

*Gjorcev A. Astma i bremenost. Makedonski nacionalen plan i programa za dijagnoza i lekuvanje na bronhijalna astma. I izdanie. Skopje, Biro M&M 1996; 303-353.

Од инхалаторните бронходилататори, најсигурен е спрејот Salbutamol (категија на ризик-С). Mann RD ја проучувал сигурноста на Salbutamol-от кај 15,407 пациенти од Англија и утврдил дека тој е безбеден за користење [30]. Dombrowski M. *и сор.* во својата студија анализираше 2460 доенчиња, чии мајки боледувале од астма и употребувале кратко делувачки β 2-агонисти (бронходилататори) во текот на бременоста. Утврдиле дека не постои зголемен ризик од појава на конгенитални малформации кај доенчињата [31]. Tata L. *и сор.*, како и Schatz M. *и сор.*, потврдиле дека не постои сигнификатна поврзаност меѓу мајорните конгенитални малформации и несакани перинатални компликации кај бремените жени болни од астма кои биле изложени на инхалаторните кратко делувачки β 2-агонисти [32].

Посебен тераписки проблем преставуваат акутните егзацербации на астмата во текот на бременоста. Акутните егзацербации се епизоди на прогресивно влошување на диспнеата, кашлицата, чувство на тежина во градите, визинг или било каква комбинација на овие симптоми. Превенцијата и раниот третман имаат цел губење или значително намалување на симптомите, како и на можните компликации кои можат да настанат. Податоците добиени од метаанализите од 13 публикации кои опфаќаат 1 109 907 субјекти покажаа дека дете со помала родилна тежина (дефинирана како родилна тежина <2500 гр може да родат мајки кои имаат чести акутни егзацербации, односно лоша контролирана астма, споредено со здрави мајки) [33-44,48]. Во врска со ризикот од предвремено раѓање, <37 гестациска недела, како што е објавено во 18 публикации кои опфатиле 988 252 субјекта, се утврдило дека предвременото раѓање може да биде последица на чести несоодветно третирани егзацербации во текот на бременоста [12,27,31,33,34,36,37,39-49]. Постојат протоколи за лекување на астмата во текот на бременоста, како во домашни услови (Протокол 1), во единиците за итна медицинска помош, така и во болнички услови (Протокол 2) [50]. Истите се применуваат и на Клиниката за пулмологија и алергологија и се во согласност на најновите европски и светски препораки [51]. Најзначајно при егзацербациите на астмата кај бремените жени е одржување на сатурацијата со кислород SaO₂ над 95% и pO₂ во границите на нормалата (предвидени за возраста на пациентките) [6,52,53].

Заклучок

Лесната перзистентна астма несоодветно третирана во текот на бременоста може да доведе до сериозни нарушувања кои можат да го загрозат

животот на мајката и раѓањето на здраво дете. За да се избегнат акутните егзацербации кои најчесто доведуваат до компликации, неопходно е да се потенцираат неколку важни постулати во оптималниот мониторинг и третман на бремените жени болни од астма:

- планирање на бременоста;
- контрола на астмата од супспецијалист пулмо-алерголог и гинеколог;
- добро дизајниран тераписки план кој ќе даде оптимални резултати (најсоодветна доза на превентивен лек прилагоден на тежината и спецификите на секоја одделна бремена жена болна од астма);
- ригорозен мониторинг на белодробната функција;
- брзо купирање на акутните егзацербации и нормализирање на хипоксемијата и хипосатурацијата за да се избегнат компликации кај мајката и детето.

Да не забораваме дека "Секоја бремена жена има своја астма", со своја симптоматологија, индивидуален дијагностички и тераписки пристап, мониторинг, кој е ист како и кај небремените жени, но посебно внимание треба да се обрне на медикаментозниот третман, внимавајќи на најновите препораки од FDA како и категоријата на ризик.

Конфликт на интереси. Не е деклариран.

Литература

1. Global Initiative for Asthma (GINA), GINA Report 2011, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, updated Dec. 2011; <http://www.ginasthma.org>
2. Schatz M, Harden K, Forsythe A, *et al.* The course of asthma during pregnancy, postpartum and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 81: 509-17.
3. Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: a literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S330-6.
4. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005; 25: 731-50.
5. Kwon HL, Triche EW, Belanger K, Bracken MB. The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 29-62.
6. National Asthma Education and Prevention Program. Working Group Report on Managing Asthma During Pregnancy: Recommendations for Pharmacologic Treatment. NIH Publication No. 05-5236. Bethesda, MD: NHLBI; 2005.
7. Demisie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 158: 1091-5.
8. Schatz M, Dombrowski M. Outcomes of pregnancy in asthmatic women. *Immun Allergy Clin N Amer* 2000; 20: 715-21.

9. Linton A, Peterson MR. Effect of preexisting chronic disease on primary cesarean delivery rates by race for births in US military hospitals. 1999-2002. *Birth* 2004; 31: 165-75.
10. Sorensen TK, Dempsey JC, Xiao R, et al. Maternal asthma and risk of preterm delivery. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 267-72.
11. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy: a population based study. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 167-71.
12. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, et al. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 739-52.
13. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, et al. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(3): 301-6.
14. Chambers C. Safety of asthma and allergy medications in pregnancy. *Immunology & Allergy Clinics of North America* 2006; 26(1): 13-28.
15. Zahumensky J, Zmrhalova B, Sottner O, et al. Analysis of the set of pregnancy women with asthma bronchiale 2010; 75(5): 439-42.
16. Murphy VE, Gibson PG, Talbot PI, et al. Asthma self-management skills and the use of asthma education during pregnancy. *Eur Respir J* 2005; 26: 435-41.
17. Whitty JE, Dombrowski MP. Respiratory diseases in pregnancy. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, et al, eds. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2007.
18. Joint Task Force on Practice Parameters. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 127(1 Suppl): S1-55.
19. Centers for Disease Control and Prevention. "Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010." *MMWR* 2010; 59 (No. RR-8): 1-63.
20. ACOG Committee on Obstetric Practice. Influenza vaccination and treatment during pregnancy. ACOG Committee Opinion No. 305, 2004. *Obstetric Gynecology* 2004; 104 (5 Pt 1): 1125-6.
21. Norjavaara E, Gerhardsson de Verdier M. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 736-42.
22. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 392-5.
23. Silverman M, Sheffer A, Diaz PV, et al. Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology* 2005; 95(6): 566-70.
24. National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP Expert Panel report: managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 34-46.
25. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(6): 1040-5.
26. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, et al. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 503-9.
27. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review. *Hum Exp Toxicol* 2006; 25(8): 447-52.
28. Namazy J, Schatz M, Long L, et al. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 427-32.
29. Tegethoff M, Greene N, Olsen J, et al. Inhaled Glucocorticoids during Pregnancy and Offspring Pediatric Diseases: A National Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(5): 557-63.
30. Mann RD, Kubota K, Pearce G, Wilton L. Salmeterol: a study by prescription-event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(2): 247-50.
31. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, et al. Asthma during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2004; 103(1): 5-12.
32. Tata L, Lewis SA, McKeever TM, et al. Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. *Thorax* 2008; 63(11): 981-7.
33. Schatz M, Zeiger RS, Harden KM, et al. The safety of inhaled beta-agonist bronchodilators during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82(4): 686-95.
34. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1091-5.
35. Sheiner E, Mazor M, Levy A, et al. Pregnancy outcome of asthmatic patients: a population-based study. *J Matern Fetal Med* 2005; 18: 237-40.
36. Doucette JT, Bracken MB. Possible role of asthma in the risk of preterm labor and delivery. *Epidemiology* 1993; 4: 143-50.
37. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1170-4.
38. Mhrshahi S, Belousova E, Marks GB, Peat JK. Pregnancy and birth outcomes in families with asthma. *J Asthma* 2003; 40: 181-7.
39. Perlow JH, Montgomery D, Morgan MA, et al. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(4 Pt 1): 963-7.
40. Jana N, Vasishtha K, Saha SC, Khunnu B. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol* 1995; 21: 227-32.
41. Acs N, Puhó E, Banhidy F, Czeizel AE. Association between bronchial asthma in pregnancy and shorter gestational age in a populationbased study. *J Matern Fetal Med* 2005; 18: 107-12.
42. Kallen B, Otterblad Olausson P. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 2. Infant characteristics excluding congenital malformations. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 375-81.
43. Lao TT, Huengsburg M. Labour and delivery in mothers with asthma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 35: 183-90.
44. Karimi M, Davar R, Mirzaei M, Mirzaei M. Pregnancy outcomes in asthmatic women. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2008; 7: 105-6.
45. Liu S, Wen SW, Demissie K, et al. Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 90-6.
46. Stenius-Aarniala B, Riikonen S, Teramo K. Slow-release theophylline in pregnant asthmatics. *Chest* 1995; 107: 642-7.
47. Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax* 1996; 51: 411-4.
48. Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemiere C, et al. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax* 2009; 64: 101-6.
49. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, et al. Increased transient tachypnea of the newborn in infants of asthmatic mothers. *Am J Dis Child* 1991; 145: 156-8.
50. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education Program. Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy: management of asthma during pregnancy. 1993 Available

- at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/lung/asthma/astpreg.txt>. Retrieved June 28, 2006.
51. Gjorcev A. Astma i bremenost. Makedonski nacionalen plan i programa za dijagnoza i lekuvanje na bronhijalna astma. I izdanje. *Skopje, Biro M&M* 1996; 303-53.
 52. Society BT. Guideline for emergency oxygen use in adult patients. British Thoracic Society; 2008.
 53. Murphy VE, Clinton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006; 61: 169-76.

Case report

NON-OCCLUSIVE MESENTERIC ISCHEMIA (NOMI) IN A 36-YEAR-OLD PATIENT, INDICATING PROCTOCOLECTOMY WITH ILEAL J POUCH ANAL ANASTOMOSIS – A CASE REPORT

НЕОКЛУЗИВНА МЕЗЕНТЕРИЧНА ИСХЕМИЈА (НОМИ) КАЈ 36-ГОДИШНА ПАЦИЕНТКА, КОЈА ИНДИЦИРА ПРОКТОКОЛЕКТОМИЈА СО ИЛЕАЛЕН Ј ПАУЧ АНАЛНА АНАСТОМОЗА-ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Gjorgji Jota¹, Zoran Karadzov¹, Milco Panovski¹, Vladimir Andreevski², Radomir Gelevski¹ and Vladimir Joksimovic¹

¹University Clinic for Digestive Surgery, ²University Clinic for Gastroenterohepatology, Skopje, University "Ss Cyril and Methodius", Medical Faculty, Skopje, Republic of Macedonia

Abstract

Introduction. Colonic ischemia, the most prevalent gastrointestinal ischemia, first reported in 1882, can be classified into gangrenous and non-gangrenous form. The colon possesses inherent risk factors predisposing ischemia: smaller microvasculature, reliance on collateral arterial flow, higher bacterial content and increased responsiveness to angiotensin II. Inferior mesenteric artery (IMA) rarely trap emboli due to location, size and oblique take off, and is prone to chronic thrombosis. Rectal sparing is typical for colonic ischemia. Many patients do not receive accurate preoperative diagnosis and are operated on for "an acute abdomen". Mucosal layer is most susceptible to damage, because of high metabolic demands and anatomic configuration of its blood supply, but it also possesses great restorative capacity. Muscular layer damage leads to fibrosis and formation of strictures.

Case report. We report a case of a 36-year-old female patient admitted with clinical signs of acute abdomen, with abdominal pain, hypotension, nausea and vomiting. The examination demonstrated diffuse abdominal tenderness, leukocytosis and several aero-liquid levels on the plain X-ray of abdomen. After urgent midline laparotomy we encountered gangrenous and thinned wall of the entire colon to the level of lower rectum. Total proctocolectomy was performed and terminal ileostomy was created. Pathohistological analysis showed a coagulative type of necrosis invading all layers of the colon and fresh thrombemboli in the lumen of the microvasculature. Two months later ileal (J) pouch anal anastomosis I(J)PAA was created with protective loop ileostomy, occluded 2.5 months later. Six years after surgery the patient reports 1-2 bowel movements per 24 hours, negates seepage and use of pads, urgency and need for use of antidiarrheal medications.

Conclusion. Non-occlusive mesenteric ischemia-NOMI is a life-threatening condition with unknown etiology, indicating early surgery, sometimes even proctocolectomy, and its diagnosis is established pathohistologically after the surgery. Restorative proctocolectomy with IPAA is a safe procedure with low morbidity rate. Functional results are generally good and patient satisfaction is high.

Keywords: colonic ischemia, NOMI, I(J)PAA, quality of life

Апстракт

Вовед. Најпревалентната гастроинтестинална исхемија, колонијната, опишана за прв пат во 1882 година, може да се подели на гангренозен и негангренозен облик. Колонот поседува инхерентни фактори на ризик, кои ја предиспонираат исхемијата: помала микроваскулатура, зависност од колатерална циркулација, поголема концентрација на бактерии и зголемена осетливост кон ангиотензин II. Долната мезентерична артерија ретко заробува емболуси како резултат на положбата, калибарот и одделувањето од аортата под благ агол, и е подложна на хронична тромбоза. Типично за колонијната исхемија е поштеда на ректумот. Голем број пациенти се оперираат под слика на акутен абдомен поради непоставена почна предоперативна дијагноза. Слuzницата е најподложна на оштетување, што е резултат од големи метаболички потреби и анатомска конфигурација на крвоснабдувањето, но има голем капацитет за обнова. Оштетувањето на мускулниот слој води до фиброза и формирање на структури. **Приказ на случај.** Презентираме случај на 36-годишна пациентка хоспитализирана под клиничка слика на акутен абдомен, со абдоминална болка, хипотензија, гадење и повраќање. Клиничкиот

преглед покажа дифузна осетливост на абдоменот, леукоцитоза и неколку хидроаерични нивоа на нативната граfiја на абдоменот. По итна медијална лапаротомија, најдовме гангренозен колон со истечен сид до ниво на долен ректум. Беше направена тотална проктолектомија и беше креирана терминална илеостома. Патохистолошкиот преглед покажа коагулативен тип на некроза во сите слоеви на колонот и свежи тромбоемболуси во луменот на микроваскулатурата. По 2 месеци беше креирана илеална (J) пауч анална анастомоза И(Ј)ПАА со протективна Јор илеостома, која беше затворена по 2,5 месеци. Шест години по операцијата пациентката пријавува 1-2 столици за 24 часа, негира валкање на долната облека, употреба на влошки, неодложност и потреба од употреба на антидијареични лекови.

Заклучок. НОМИ претставува животозагрозувачка состојба со непозната етиологија, која индицира рана операција, дури и проктоколектомија и чија дијагноза се поставува патохистолошки по операцијата. Ресторативна проктоколектомија со ИПАА е сигурна процедура со низок морбидитет. Функционалните резултати се добри и задоволството на пациентот е високо.

Клучни зборови: колонишна исхемија, НОМИ, И(Ј)ПАА, квалитет на живот

Introduction

Colonic ischemia is the most prevalent form of gastrointestinal ischemia, accounting for 50-60% of all cases of gastrointestinal ischemia, and yet it remains largely undiagnosed [1]. Several classifications of colonic ischemia are available but the most useful is the division into gangrenous and non-gangrenous form. Colonic ischemia was first reported by Lauenstein in 1882, who presented a case of infarction of transverse colon, but this ischemia remained largely unrecognized until the 1950s [2]. The development of aortic surgery as well as high ligation of inferior mesenteric artery (IMA) in treatment of rectal and sigmoid tumors shed new light on colonic ischemia. Most of the reports focused on fulminant gangrenous form of the disease. Boley *et al.* in 1963 recognized and identified self-limiting, benign form of colonic ischemia, describing the development of submucosal hemorrhage with resultant pseudotumors or thumbprinting on barium enema examinations leading to diminution of thumbprinting and subsequent development of ulcerations and eventual healing with or without luminal narrowing [3].

The term "ischemic colitis" was introduced by Mars-ton *et al.* in 1966 [4]. Most cases of ischemic colitis represent a unique form of non-occlusive mesenteric

ischemia-NOMI [5]. The colon possesses numerous inherent risk factors that predispose it to ischemia: smaller microvasculature than the small intestine [6]; frequent reliance on collateral arterial flow; high bacterial content [7] and an increased responsiveness to angiotensin II [5].

Although occlusion of IMA can cause colonic ischemia, it occurs rarely because IMA by location, size and oblique take off from the aorta is not prone to trap emboli. Most emboli in the descending aorta that progress beyond the superior mesenteric artery (SMA) end up in the iliac system bypassing the IMA. On the other hand, IMA is particularly prone to chronic thrombosis as a result of the anatomic factors, with slow progression of the process allowing adequate collateralization from SMA.

The increased intraluminal pressure contributes to development of colonic ischemia. Rectal sparing, typical for colonic ischemia, is attributable to the alternate blood supply and collateralization of the rectal segment, and it represents a substantial piece of evidence in the discrimination of the ischemic colitis from other forms of colitis. Although rectal involvement (ischemic proctitis) does occur, it is a rare event and implies a significant internal iliac vessel disease.

A small subset of patients present with gangrenous form of colonic ischemia. These cases of segmental or even total colonic infarction constitute 12% to 29% of all patients [2,8]. Not infrequently, patients do not receive an accurate preoperative diagnosis and are rather operated on clinical diagnosis of "acute abdomen" or peritonitis with free air on radiographs [8].

It is likely that many cases of inflammatory bowel disease reported in elderly population in the past actually were persistent forms of colonic ischemia. Bernstein in 1963 coined the term "ischemic ulcerative colitis" [9]. Differentiation from true ulcerative colitis is usually not difficult on the account of rectal sparing.

Case report

A 36-year-old female patient was admitted at our Clinic with clinical signs of acute abdomen. The onset of the abdominal pain was 24 hours prior to admission with gradual deterioration of the condition, hypotension, nausea and vomiting. Upon meticulous examination, the patient negated use and abuse of medications and oral contraceptives, as well as previous history of similar incidents. Clinical examination of the abdomen demonstrated diffuse tenderness of the abdomen. The laboratory investigations showed leukocytosis ($32.8 \cdot 10^9/l$) and the plain X-ray of the abdomen revealed several aeroliquid levels and no radiological signs of perforation. Ultrasound examination of the abdomen showed distended small bowel loops, with small amount of liquid in the subhepatic and interintestinal space as well as in the cul de sac. Indication for urgent laparotomy was es-

tablished and a midline incision was performed. Upon exploration we encountered a gangrenous and thinned wall of the entire colon to the level of lower rectum including the last centimeters of the rectum. Total proctocolectomy was performed and terminal Brooke ileostomy was created. The rectal stump was closed 1-2 cm above the dentate line with a pursestring suture. The postoperative period was uneventful and the patient was discharged on the 11th postoperative day. Endoscopic evaluation of the rectal stump (1-2 cm) was performed and diffuse irregular necrosis, hematomas and edematous hyperemic mucosa were described. Pathohistological analysis of the operative material revealed neutrophilic invasion in all of the layers of the colon, coagulative type of necrosis and fresh thrombemboli in the lumen of the vascular structures. Two months later the patient was admitted and the second elective laparotomy was performed with creation of ileal J-pouch anal anastomosis I(J)PAA (ileal J pouch: hand-made of distal segment of ileum, and double stapled pouch anal anastomosis) and protective loop-ileostomy, which was occluded 2.5 months later, after pouch endoscopy had been performed (Illustration 1). In the period of 6 years after the initial operation no complications were noted and concerning the functional results and quality of life, she reported 1-2 bowel movements per 24 hours, negated seepage and use of pads, urgency and need for use of antidiarrheal medications. No limitation of sexual function was reported and quality of life was described as excellent. Maximal squeeze pressure and anal resting pressure are normal. Annual pouch endoscopies are performed and all findings are normal.

Ileal Pouch Anal Anastomosis

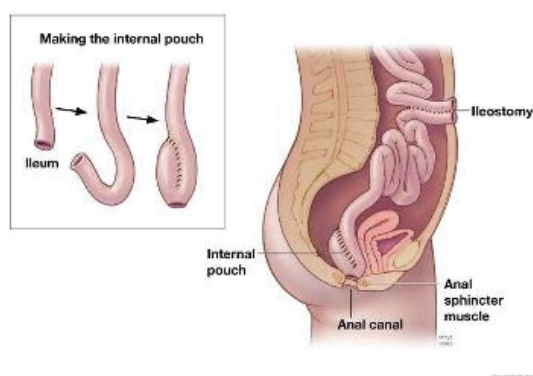


Illustration 1. Configuration of J-pouch and Loop ileostomy
Source: <http://www.colorectal-surgeon.com/ulcerative-colitis.htm>

Discussion

Although the stomach is relatively protected from ischemia, due to extensive communication and collateralization between the splenic, hepatic and left gastric artery ischemia can occur, but very rarely [10]. On the other hand, colonic ischemia, accounting for 50-60% of all ca-

ding the last centimeters of the rectum. Total proctocolectomy was performed and terminal Brooke ileostomy was created. The rectal stump was closed 1-2 cm above the dentate line with a pursestring suture. The postoperative period was uneventful and the patient was discharged on the 11th postoperative day. Endoscopic evaluation of the rectal stump (1-2 cm) was performed and diffuse irregular necrosis, hematomas and edematous hyperemic mucosa were described. Pathohistological analysis of the operative material revealed neutrophilic invasion in all of the layers of the colon, coagulative type of necrosis and fresh thrombemboli in the lumen of the vascular structures. Two months later the patient was admitted and the second elective laparotomy was performed with creation of ileal J-pouch anal anastomosis I(J)PAA (ileal J pouch: hand-made of distal segment of ileum, and double stapled pouch anal anastomosis) and protective loop-ileostomy, which was occluded 2.5 months later, after pouch endoscopy had been performed (Illustration 1). In the period of 6 years after the initial operation no complications were noted and concerning the functional results and quality of life, she reported 1-2 bowel movements per 24 hours, negated seepage and use of pads, urgency and need for use of antidiarrheal medications. No limitation of sexual function was reported and quality of life was described as excellent. Maximal squeeze pressure and anal resting pressure are normal. Annual pouch endoscopies are performed and all findings are normal.

ding the last centimeters of the rectum. Total proctocolectomy was performed and terminal Brooke ileostomy was created. The rectal stump was closed 1-2 cm above the dentate line with a pursestring suture. The postoperative period was uneventful and the patient was discharged on the 11th postoperative day. Endoscopic evaluation of the rectal stump (1-2 cm) was performed and diffuse irregular necrosis, hematomas and edematous hyperemic mucosa were described. Pathohistological analysis of the operative material revealed neutrophilic invasion in all of the layers of the colon, coagulative type of necrosis and fresh thrombemboli in the lumen of the vascular structures. Two months later the patient was admitted and the second elective laparotomy was performed with creation of ileal J-pouch anal anastomosis I(J)PAA (ileal J pouch: hand-made of distal segment of ileum, and double stapled pouch anal anastomosis) and protective loop-ileostomy, which was occluded 2.5 months later, after pouch endoscopy had been performed (Illustration 1). In the period of 6 years after the initial operation no complications were noted and concerning the functional results and quality of life, she reported 1-2 bowel movements per 24 hours, negated seepage and use of pads, urgency and need for use of antidiarrheal medications. No limitation of sexual function was reported and quality of life was described as excellent. Maximal squeeze pressure and anal resting pressure are normal. Annual pouch endoscopies are performed and all findings are normal.

ding the last centimeters of the rectum. Total proctocolectomy was performed and terminal Brooke ileostomy was created. The rectal stump was closed 1-2 cm above the dentate line with a pursestring suture. The postoperative period was uneventful and the patient was discharged on the 11th postoperative day. Endoscopic evaluation of the rectal stump (1-2 cm) was performed and diffuse irregular necrosis, hematomas and edematous hyperemic mucosa were described. Pathohistological analysis of the operative material revealed neutrophilic invasion in all of the layers of the colon, coagulative type of necrosis and fresh thrombemboli in the lumen of the vascular structures. Two months later the patient was admitted and the second elective laparotomy was performed with creation of ileal J-pouch anal anastomosis I(J)PAA (ileal J pouch: hand-made of distal segment of ileum, and double stapled pouch anal anastomosis) and protective loop-ileostomy, which was occluded 2.5 months later, after pouch endoscopy had been performed (Illustration 1). In the period of 6 years after the initial operation no complications were noted and concerning the functional results and quality of life, she reported 1-2 bowel movements per 24 hours, negated seepage and use of pads, urgency and need for use of antidiarrheal medications. No limitation of sexual function was reported and quality of life was described as excellent. Maximal squeeze pressure and anal resting pressure are normal. Annual pouch endoscopies are performed and all findings are normal.

of the rectum and we created the rectal stump 1-2 cm above the dentate line with a little hope so that restitution process will be sufficient enough to create pouch anal anastomosis in the following months. The endoscopic evaluation of the rectal stump showed that rectal mucosa had been affected, which was restored during the follow-up period.

The main issue that we had to address at this point was whether the rectal stump was restored enough to create I(J)PAA and to assess the level of fibrosis, as well as to predict the functional outcome of such operation (Illustration 2). Determination of the adequate period for restorative operation was not an easy task to perform considering the age of the patient, development of fibrosis and ischemic changes of the mucosa during the first operation. During the whole period the maximal squeeze pressure and anal resting pressure were normal. We concluded that the period of 2 months was long enough to perform restorative operation on elective basis.

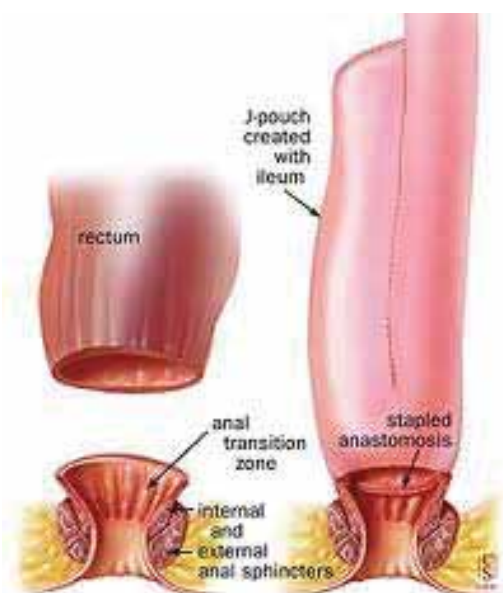


Illustration 2. Staped Ileal J-pouch anal anastomosis

Source: Sheikh S, Uno J, Matsuoka K, *et al.* Abnormal mucosal immune response to altered bacterial flora following restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis: Serologic measures, immunogenetics, and clinical correlation. *Clinical Immunology*.2008; 7(3):270-279

Determination of the adequate period for restorative operation was not an easy task to perform considering the age of the patient, development of fibrosis and ischemic changes of the mucosa during the first operation. During the whole period the maximal squeeze pressure and anal resting pressure were normal. We concluded that the period of 2 months was long enough to perform restorative operation on elective basis.

There is a strong evidence indicating that complications, in particular septic complications and pouchitis, may develop several years after the operation and that the probability of a complication occurrence increases as the follow-up time progresses [16]. According to a me-

ta-analysis of 4.183 patients conducted by Lovegrove *et al.*, anastomotic leak occurred in 6.9% and 8.8% in the hand-sewn group like our pouch, pelvic sepsis occurred in 7.2% of patients, pouch-related fistulae occurred in 4.7% of patients and 5.9% in the hand-sewn group. 16.8% of patients developed pouchitis following closure of the ileostomy, while stricture of the pouch-anal anastomosis occurred in 12.5% of stapled anastomosis like ours. Pouch failure occurred in 5.3% [17]. During the 6 years of follow-up we did not record anastomotic leak, pelvic sepsis, fistula, pouchitis, stricture or pouch failure. We were especially alert for development of stricture, but the last pouch endoscopy demonstrated absence of stricture.

Regarding the functional outcomes, the Lovegrove *et al.* meta-analysis showed incontinence to liquid stool in 29.4% of patients. Seepage during daytime was reported in 25.6% and during night in 29.4% of cases. A daytime pad usage was reported in 15.5% of patients and a night-time usage in 26.7% correlating to the higher incidence of nocturnal seepage. We report no daytime and no night-time seepage.

The initial functional results are marred by a high evacuation frequency with gross imperfection of anal continence and the overall functional results improve gradually during the first 3-6 months with further improvement over the next couple of years. The frequency decreases and stabilizes to 4-5 evacuations per day [17]. A few patients may need to evacuate during the night, others may suffer minor incontinence problems, particularly at night, and most of the patients need to use constipating drugs. In our case the patient reports that she has 1-2 bowel movements per 24 hours, negates seepage and use of pads, urgency and need for use of anti-diarrheal medications.

Conclusion

NOMI is a life-threatening condition with unknown etiology, indicating early surgery, sometimes even proctocolectomy, and whose diagnosis is established pathohistologically after the surgery. Restorative proctocolectomy with IPAA is a safe procedure with low morbidity rate. Functional results generally are good and patient satisfaction is high.

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. Brandt LJ, Boley SJ. Colonic Ischemia. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 203-29.
2. Boley SJ. Colonic ischemia-25 years after. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 931-4.
3. Boley SJ, Schwartz S, Lash J, *et al.* Reversible vascular occlusion of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 116: 53-60.
4. Marston A, Pheils MT, Thomas L, *et al.* Ischemic colitis *Gut* 1966; 7: 1-15.

5. Bailey RW, Bulkley GB, Hamilton SR, *et al.* Pathogenesis of nonocclusive ischemic colitis. *Ann Surg* 1986; 203: 590-9.
6. Spjut HJ, Margulis AR, McAlister WH. Microangiographic study of gastrointestinal lesions. *Gastrointest Lesions* 1964; 92: 1173-87.
7. Bubrick MP, Guttormson N. Ischemic colitis. *Minn Med* 1988; 71: 603-7.
8. Guttormson NL, Bubrick MP. Mortality from ischemic colitis. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 469-72.
9. Berstein WC, Berstein EF. Ischemic ulcerative colitis following inferior mesenteric artery ligation. *Dis Colon Rectum* 1963; 6: 54-61.
10. Casey KM, Quigley TM, Kozarek RA, Raket EJ. Lethal nature of ischemic gastropathy. *Am J Surg* 1993; 165: 646-9.
11. Price AB. Ischemic colitis. *Curr Top Pathol* 1990; 81: 229-46.
12. Schoetz DJ. Ischemic colitis. *Probl Gen Surg* 1992; 9: 710-15.
13. Marston A, Marcuson RW, Chapman M, *et al.* Experimental study of devascularization of colon. *Gut* 1969; 10: 121-30.
14. Brown RA, Chui CJ, Scott HJ, Gurd FN. Ultrastructural changes in canine ileal mucosal cell after mesenteric artery occlusion. *Arch Surg* 1970; 101: 290-7.
15. Brandt LJ, Boley SJ. Colonic ischemia and ischemic colitis. *Pract Gastroenterol* 1989; 13: 55-9.
16. Delaini GG, Scaglia M, Colucci G, Hulten L. The ileoanal pouch procedure in the long-term perspective: a critical review. *Tech Coloproctol* 2005; 9: 187-92.
17. Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, *et al.* A comparison of hand sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: A meta analysis of 4183 patients. *Ann Surg* 2006; 244: 18-26.

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.

Извадокот 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.

Извадокот 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.

Воведо̄т 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 доставаат 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 боењето на препаратот (ако тоа веќе не е направено во секцијата *материјал и методи*).

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

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) ситирање во ситирање (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 соp.) Neglia JP Meadows AT, Robison LL *et al.* Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med 1991; 325:1330-6.

б) заеднички автор

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

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

г) поглавје во книга или монографија

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. 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 ИИ,

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 2012 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.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Macedonian Medical Review (MMR) is a professional journal of the Macedonian Medical Association (MMA) aimed for the general practitioners, specialists in different medical disciplines and researchers in the field of basic medical and related sciences.

The journal has the following categories of manuscripts:

1. Original papers
2. Short communications on clinical and laboratory experiences
3. Case reports
4. From practice to practice
5. Educational papers/Reviews
6. Variae (Letters to the Editors, Social Chronicle, Book Reviews, Reports from congresses, symposia and other scientific gatherings, In memoriam, etc.).

Original papers have characteristics of scientific manuscripts while the remaining papers (categorized from 2 through 5) are classified as professional manuscripts.

MMR publishes papers written by the members of the MMA or members of other professional associations. All authors have to abide by the ethical principles for medical investigations and the presented attitudes derived from the analysis of the authors' results are not necessarily those of the Editorial Board of MMR.

The manuscripts are sent for peer review and both the reviewers and the Editorial Board of MMR decide on the final categorization of the manuscripts that have been accepted for publication. The Editorial Board has the right to publish the manuscripts in line with the review priority.

The Guidelines for manuscripts submitted to MMR adhere to the Vancouver style (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

1. TEXT OF THE MANUSCRIPT

MMR publishes manuscripts written in the spirit of the Macedonian standard language, with adequate Macedonian nomenclature for the medical terminology, but a manuscript written in English language can also be submitted for publication. If it is necessary to use abbreviations and acronyms, then they have to be precisely defined on its first use in the text.

All manuscripts are sent in an electronic form by e-mail to the MMA-MMR. They should be typed double-spaced, of maximum 28 lines per page, in Cyrillic font Mac C Times for the Macedonian version and in Times New Roman for the English version of the manuscript, with a font size of 12 pt. Left, top and bottom margins should be set to at least 3 cm and the right margin to 2.5 cm. Number pages should be written consecutively in the upper right-hand corner.

A cover letter by the first author should be attached to the manuscript, containing a statement that it has not been previously published or submitted/accepted for publication elsewhere (in other journals or professional publications). It should also include a final approval by each author of the submitted manuscript and disclosure of any potential conflicts of interest.

Original scientific manuscripts and communications have to be organized into sections identified with the following headings: First or Title Page, Abstract in Macedonian language with key words, Abstract in English language with key words, Introduction, Material and Methods, Results, Discussion and Conclusions, References, Supplementary Materials (Tables, Graphs and Figures) and Legends for the Supplementary Materials in one file.

Case Reports should contain: Introduction, Detailed presentation of the case, Discussion and Conclusion, References and Supplementary Material.

First or Title Page should contain: title in Macedonian and English; names and surnames of all authors; institutions to which they are affiliated (at the time the study was conducted); the names of the authors and affiliations are connected with Arabic numerals; corresponding author with all contact information (including tel. number, e-mail); category of the paper; running head (up to 65 characters with spaces); information on the contribution of each author to the manuscript (idea, design, collection of data, statistical analysis, writing of the paper).

The **Title** should concisely describe the content of the manuscript. It is recommended to avoid abbreviations in the title.

Abstract in Macedonian should not exceed 250 words and should include all important sections of the manuscript: introduction together with the aim of the manuscript, methods, results (with numerical data) and conclusions. Below the abstract, the authors should provide up to 5 key words for indexing purposes.

Abstract in English should have the identical content with that of the Abstract in Macedonian. The key words should be given according to MeSH (Medical Subject Heading) thesaurus.

The **Introduction** Section should give a concise and clear presentation of the examined problem and aims of the investigation, declaring the Ethical Committee, that is, the institution that has approved the investigation (clinical study done in line with the Declaration of Helsinki involving patients and their rights).

The **Methods** should be accurately given to allow others to replicate the study. It is particularly important to clearly state the criteria for selection of the observed cases, modifications of the already known methods, as well as identification of the used drugs by their generic name, dose and route of administration.

The **Results** Section should include detailed findings presented in a logical sequence. Conventional units of measure should conform to the International System of Units - SI; decimal places are separated with a full-stop and not with a comma. The authors should suggest the optimal place where tables and illustrations have to be inserted in the text in order to avoid unnecessary repetition of the presented data. The significance of the results should be statistically analyzed with a detailed description of the used statistical methods in the end of the Methods Section.

The **Discussion** Section should point out the implications from the results obtained in comparison with the current knowledge about the examined problem.

The *Conclusions* Section should not exceed 150 words and should present the significance of the results.

2. SUPPLEMENTARY MATERIALS

Manuscripts submitted for publication may contain supplementary information, including not more than 5 supplements (tables, figures, illustrations).

Tables are attached at the end of the main manuscript file. Each table should have a brief title and number associated with the text. Internal horizontal and vertical lines should not be used; notes in the table columns are written abbreviated or with a symbol and the explanatory matter is given in a footnote of the table as a legend.

Illustrations should be marked with Arabic numerals as black-and-white prints, and each image should be assigned a legend (description).

Microphotographs may contain special notes, such as arrows or symbols. In addition to the description of the image, enlargement and the method of staining have to be given (if it has not been done in the Section Material and Methods).

All notes in the images/pictures should be large enough to remain clearly legible when they are reduced for publication.

3. REFERENCES

Cited literature is given in the end of the manuscript after the conclusions, numbered sequentially in the order in which citations appear in the text; references are listed by Arabic numerals in square brackets with no space between them (if they are consequent, they should be connected with a hyphen, for e.g. [3-6]).

References are cited in line with the following recommendations (journal title abbreviations should be taken from the List of Journals Indexed for Medline):

- c) *Citing article in a journal* (all authors should be included if they are up to 4 or less; if there are more than 4, then only the first 3 authors are given followed by "et al". For example: Neglia JP Meadows AT, Robison LL et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med 1991; 325:1330-6).
- d) *Common author*
GIVIO (Interdisciplinary group for cancer care evaluation). Reducing diagnostic delay in breast cancer. Possible therapeutic implications. Cancer 1986; 58: 1756-61.
- e) *Without author* – anonymous. Breast screening: new evidence. (Editorial Lancet 1984; and:1217-8).
- f) *Chapter in a Book or Monograph*
Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, Ed. Pathogenic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: W B Saunders; 1974. pp. 457-72.

After the manuscripts have been accepted for publication, they are sent to the authors for final revision or additional corrections. The authors are obliged to return the corrected manuscript to the Editorial Board of the MMR within 2 days.

The address of the Editorial Board is: Dame Gruev no.3, Gradski zid blok II, 1000 Skopje, tel. ++389 02 3162 577; e-mail: MLD Unet <mld@unet.com.mk>

ЗА ОДМОР БЕЗ ПРОБЛЕМ - НЕ ОДЕТЕ БЕЗ SI NOREN



Chloropyraminum
Synopen мaст

проти v ALERGI SKI REAKCI I NA KO@A i
KASNUVAWE OD I NSEKTI .

со SMI RUVA^KO i BRZO DEJSTVO
(5-10 mi nuti po pri menata).



 **PLIVA**

Членка на групацијата Teva

Pred upotreba vni matel no da se pro-i ta upatstvoto! Za i ndi kaci i te, ri zi kot od upotreba i nesakani te dejstva, konsul ti rajte se so Va{ i ot i lekar i i f armacevt.

Имате во желудникот?



Спасува



Gastal[®]

спасител на желудникот

 **PLIVA**



Пред употреба внимателно да се прочита упатството!

ЕДНА ПОИНАКВА ФОРМА НА ОМЕГА 3



ОМЕГА 3 МАСНИ КИСЕЛИНИ
ОД КРИЛ, *EUPHAUSIA SUPERBA*

Здрав начин на регулирање на масиите во крвта



- * Помага во регулирање на нивоито на холестерол во крвта
- * Здрав стил на живот
- * Комплетен извор на есенцијални масни киселини
- * Содржи природен антиоксиданс
- * Клинички докажана ефикасност




**АЛКАЛОИД
СКОПЈЕ**
Здравјето ѝ пред сè
www.alkaloid.com.mk

БиоКрил АКТИВ