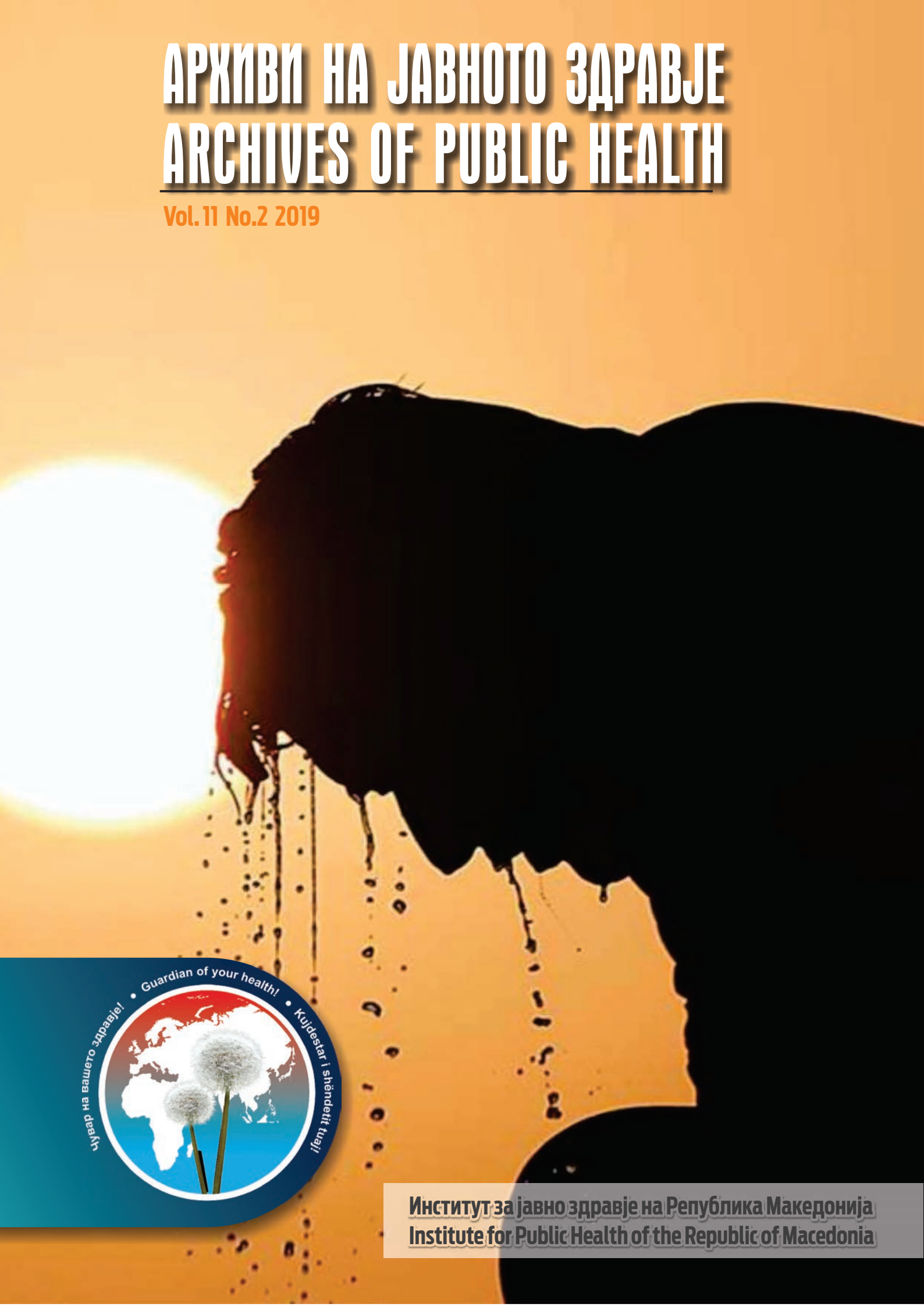
АРХИВИ НА ЈАВНОТО ЗДРАВЈЕ
ARCHIVES OF PUBLIC HEALTH

Vol. 11 No.2 2019



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

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

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

Уредник (**Editor**)
Гордана (Gordana) Гордана (Ristovska)

Заменик уредник (**Deputy editor**)
Bjoca (Vjosa) Речица (Rechica)

Уредувачки одбор (**Editorial board**)
Шабан (Shaban) Мемети (Memeti) - Македонија (Macedonia)
Тед (Ted) Тулчински (Tulchinsky) – Израел (Israel)
Михаил (Mihail) Кочубовски (Kocubovski) – Македонија (Macedonia)
Владимир (Vladimir) Кендровски (Kendrovski) – Германија (Germany)
Лили (Lili) Стојановска (Stojanovska) - Австралија (Australia)
Горан (Goran) Белојевич (Belojevic) - Србија (Serbia)
Фимка (Fimka) Тозија (Tozija) - Македонија (Macedonia)
Елисавета (Elisaveta) Стикова (Stikova)- Македонија (Macedonia)
Елена (Elena) Ќосевска (Kosevska) – Македонија (Macedonia)
Азиз (Aziz) Положани (Polozhani) - Македонија (Macedonia)
Константина (Konstandina) Кузевска Манева (Kuzevska Maneva) – Македонија (Macedonia)
Маријан (Marijan) Бошевски (Bosevski) – Македонија (Macedonia)
Љубица (Ljubica) Аргаласова (Argalášová) Соботова (Sobotová) – Словачка
Илија (Ilija) Брчевски (Brcevski) - Србија (Serbia)
Сергеј (Sergej) Прибич (Prijic) – Србија (Serbia)
Мариана (Mariana) Голумбеану (Golumbeanu) – Романија (Romania)
Каролина (Karolina) Љубомирова (Ljubomirova)– Бугарија (Bulgaria)
Насер (Naser) Рамадани (Ramadani)- Косово (Kosovo)

Лектор за македонски и англиски јазик
Ленче Даневска

Техничка подготовка
Владимир Хаџи Пулевски

СОДРЖИНА

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА - CLINICAL SCIENCE

АНАЛИЗА НА ЕТИОЛОШКИ ФАКТОРИ ЗА ПОЈАВА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛНА ХИПЕРПЛАЗИЈА ВО ПЕРИМЕНОПАУЗА

Анета Сима, Анита Арсовска, Слаѓана Симеонова-Крстевска, Ана Данева-Маркова, Драге Дабески

ANALYSIS OF ETIOLOGICAL FACTORS FOR EMERGENCE OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN PERIMENOPAUSE

Aneta Sima, Anita Arsovska, Slagjana Simeonova Krstevska, Ana Daneva Markova, Drage Dabeski 5

ПОВРЗАНОСТ НА ПОЛИМОРФИЗМИТЕ RS20325282 ВО ГЕНОТ ABCB1 И RS1695(A313G) ВО ГЕНОТ GSTP1 СО ТОКСИЧНИТЕ ЕФЕКТИ ПРИ ХЕМОТЕРАПИЈА НА КАРЦИНОМ НА ДОЈКА СО ЦИКЛОФОСФАМИД И ДОКСОРУБИЦИН

Илир Исмаили

ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS RS20325282 IN ABCB1 GENE AND RS1695 IN GSTP1 GENE WITH THE TOXIC EFFECTS DURING CHEMOTHERAPY WITH CYCLOPHOSPHAMIDE AND DOXORUBICIN IN BREAST CARCINOMA

Ilir Ismaili 11

СОЦИОДЕМОГРАФСКИ ПРОФИЛ И МУТАЦИИ ЗА ТРОМБОФИЛИЈА КАЈ ЖЕНИ СО НЕУСПЕШНА IN VITRO ФЕРТИЛИЗАЦИЈА – ПОЧЕТНИ РЕЗУЛТАТИ ОД СТУДИЈА НА СЛУЧАЈ И КОНТРОЛА

Елена Петковиќ, Анита Христова-Димчева, Рада Грубовиќ-Растворцева, Седула Усеини

SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND THROMBOPHILIC MUTATIONS IN WOMEN WITH IN VITRO FERTILIZATION FAILURE – INITIAL RESULTS FROM CASE CONTROL STUDY

Elena Petkovikj, Anita Hristova Dimceva, Rada Grubovic Rastvorceva, Sedula Useini 19

ТОЧНОСТ НА ЛЕКАРСКИТЕ ИЗВЕШТАИ ЗА ПРИЧИНА НА СМРТ ОД КАРДИОВАСКУЛАРНИ БОЛЕСТИ ВО БОЛНИЦА ОД СЕКУНДАРНА ЗДРАВСТВЕНА ЗАШТИТА

Наташа Петковиќ, Весна Велиќ Стефановска, Ирена Ефтимовска Рогач, Наташа Ефимовска Отовиќ, Ана Донева, Наташа Ставрева

ACCURACY OF DEATH CERTIFICATION FROM CARDIVASCULAR MORTALITY IN SECONDARY CARE HOSPITAL

Natasha Petkovikj, Vesna Velikj Stefanovska, Irena Eftimovska Rogach, Natasha Eftimovska Otovikj, Ana Doneva, Natasha Stavreva 26

ЈАВНО ЗДРАВЈЕ - PUBLIC HEALTH

ПРОЦЕНКА НА НУТРИТИВНИОТ СТАТУС КАЈ ДЕЦА ВО ГРАД СКОПЈЕ - КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА ЗА ПЕРИОДОТ 2010 - 2016 ГОДИНА

Марије Гетај Јаковски, Игор Спироски, Гордана Ристовска

ASSESSMENT OF NUTRITIONAL STATUS OF CHILDREN IN SKOPJE – COMPARATIVE ANALYSIS FOR THE PERIOD 2010-2016

Marije Getaj Jakovski, Igor Spiroski, Gordana Ristovska 34

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

АНАЛИЗА НА ЕТИОЛОШКИ ФАКТОРИ ЗА ПОЈАВА НА ЕНДОМЕТРИЈАЛНА ХИПЕРПЛАЗИЈА ВО ПЕРИМЕНОПАУЗА

Анета Сима[1], Анита Арсовска[2], Слаѓана Симеонова-Крстевска[1], Ана Данева-Маркова[1], Драге Дабески[1]

[1] *Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј", Скопје, Република Северна Македонија*

[2] *Универзитетска клиника за неврологија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј", Скопје, Република Северна Македонија*

Цитирање: Сима А, Арсовска А, Симеонова-Крстевска С, Данева-Маркова А, Дабески Д. Анализа на етиолошки фактори за појава на ендометријална хиперплазија во перименопауза. Арх J Здравје 2019;11(2):5-10.

Клучни зборови: ендометријална хиперплазија, ризик-фактори, перименопауза

***Кореспонденција:** Анета Сима, Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство, Медицински факултет Универзитет „Св.Кирил и Методиј" - Скопје, E-mail: aneta_sima@yahoo.com

Примено: 21-јан-2019; **Ревидирано:** 25-апр-2019; **Прифатено:** 3-мај-2019; **Објавено:** 15-јун-2019

Печатарски права:© 2019 Анета Сима. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Извадок

Целта на оваа студија беше да се евалуираат можните причини за појава на ендометријална хиперплазија во перименопауза. Материјал и методи: Беа анализирани 71 пациентка со неправилно крвавење, на возраст од 40-50 години, кај кои беше индицирана фракционирана киретажа. Зависно од хистопатолошкиот наод ги поделивме во 2 групи: група 1- со наод за ендометријална хиперплазија, група 2- атрофичен или ендометриум со дефициентни секреторни промени. Одредивме индекс на телесна маса (БМИ), обезитет дефиниран со БМИ > 30 kg/m2, измеривме крвен притисок (cut-off вредност 135/90 mmHg), обем на струк (cut-off вредност 88 см), како и податоци од анамнезата (возраст, физичка активност, тип на исхрана, пушење цигари). Сите овие податоци беа анализирани како етиолошки фактори во појавата на ендометријална хиперплазија. Резултати: Средна возраст на пациентките беше околу 47 години, а добиените резултати беа многу слични во двете испитувани групи. БМИ и обем на струк беа зголемени, хипертензија имаа повеќе од 60% од пациентките, но не беше утврдена статистичка значајност. Најголем дел беа со средно образование, а живеењето во град статистички значајно го зголемува ризикот за ендометријална хиперплазија (p< 0,05). Што се однесува до животниот стил (физичка активност, калорична исхрана, пушење), резултатите покажаа дека мал дел се активни, речиси половина од нив конзумираат калорична храна и пушат, но без статистичка сигнификантност. Заклучок: Зголемената телесна тежина и покачениот крвен притисок имаат големо влијание врз започнување и прогресија на патолошки промени на ендометриумот. Како клинички доктори секогаш треба да помислиме на хиперплазија кај обезни и пациентки со хипертензија, кои неправилно крваваат. Воедно треба и да ги едуцираме за промена на животниот стил, со цел спречување на гинеколошки и интернистички морбидитети.

CLINICAL SCIENCE

ANALYSIS OF ETIOLOGICAL FACTORS FOR EMERGENCE OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN PERIMENOPAUSE

Aneta Sima[1], Anita Arsovska[2], Slagjana Simeonova Krstevska[1], Ana Daneva Markova[1], Drage Dabeski[1]

[1] *University Clinic of Gynecology and Obstetrics, Medical Faculty, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia*

[2] *University Clinic of Neurology, Medical Faculty, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia*

Citation: Sima A, Arsovska A, Simeonova Krstevska S, Daneva Markova A, Dabeski D. Analysis of etiological factors for emergence of endometrial hyperplasia in perimenopause. Arch Pub Health 2019; 11 (2): 5-10.

Key words: endometrial hyperplasia, risk factors, perimenopause

***Correspondence:** Aneta Sima, University Clinic of Gynecology and Obstetrics, Medical Faculty, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: aneta_sima@yahoo.com

Received: 21-Jan-2019; **Revised:** 25-Apr-2019; **Accepted:** 3-may-2019; **Published:** 15-Jun-2019

Copyright:© 2019. Aneta Sima. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Abstract

The aim of this study was to evaluate the possible reasons for the emergence of endometrial hyperplasia in perimenopause. Material and methods: A total of 71 patients with irregular bleeding were analyzed, at the age of 40-50 years, who should have undergone diagnostic curettage. Depending on the histopathological findings, we divided them into 2 groups: group 1-findings for endometrial hyperplasia, group 2 - atrophic or endometrium with deficient secretory changes. Body mass index (BMI) was determined (obesity defined with BMI >30 kg/m2); we measured blood pressure (cut-off value was 135/90 mmHg), waist circumference (cut-off value was 88 cm) as well as data of anamnesis (age, physical activity, type of diet, smoking cigarettes). All these data were analyzed as etiological factors in the emergence of endometrial hyperplasia.Results: The mean age of patients was 47 years, and the results obtained were very similar in both examined groups. BMI and waist circumference were increased, more than 60% of patients had hypertension, but not all had a statistical significance. Most of them were with completed secondary education, and city living statistically significantly increases the risk of endometrial hyperplasia (p <0.05). As for the lifestyle (physical activity, caloric diet, smoking), the results have shown that a small number of patients are active, almost half of them consume caloric food and smoke, but without a statistical significance.Conclusion: Increased body weight and elevated blood pressure have a major impact on the onset and progression of pathological changes in the endometrium. As clinicians, we should always think of hyperplasia in obesity and patients with hypertension who are irregularly bleeding. At the same time, we should educate them to change the lifestyle in order to prevent gynecological and internistic morbidity.

Introduction

Endometrial hyperplasia is one of the common causes of irregular bleeding in the perimenopause period [1]. The thickening of the endometrium occurs due to excess estrogen, progesterone deficiency (anovulation), and secretory transformation of the endometrium is avoided. Cut-off value of the perimenopausal endometrium is 11 mm; higher values suggest hyperplasia[2]. Comparison of histological features is classified into 4 groups (by WHO): simplex, complex, simplex atypical and complex atypical hyperplasia[3]. This condition most commonly occurs around 50 years of age in women, but it is also possible in the reproductive period. By nature, it is benign, but a malignant transformation is possible too. In the etiology, several risk factors are mentioned: estrogen dominance, obesity, PCO syndrome, hypertension, diabetes, smoking, genetic predisposition, etc.[4] Symptoms that indicate the presence of endometrial hyperplasia are irregular menstrual bleeding, bleeding in menopause. The diagnosis is made by ultrasound examination, hysteroscopy, endometrial biopsy, curettage[5]. Regarding treatment, depending on the type of hyperplasia, it can be conservative, with hormone therapy (gestagenic, oral, intrauterine device with gestagen) in hyperplasia without atypia, surgical removal (hysterectomy) in atypical hyperplasia, and in unsuccessful treatment with gestagens[6]. Obesity as a clinical entity is defined by overweight (BMI body mass index> 30), according to the World Health Organization[7]. The mechanism is carried out in several ways: it reduces the synthesis of sex hormone binding globulin (SHBG), increased conversion of androgens to estrogen in the peripheral fat tissue, then anovulation with low progesterone synthesis, etc.[8]

Unconcentrated estrogen action is a key point in the appearance of endometrial irregularities, including endometrial hyperplasia. According to the NHANES (National Health and Nutrition Survey), the age group of 40-59 years old is classified as obese, as a percentage of 68.1% of all respondents[9]. During this period, visceral fatty tissue, which is metabolic, is most active, increases insulin resistance, the risk of inflammatory, cardiovascular diseases, diabetes. The most suitable indicator of the amount of visceral fatty tissue is the waist circumference (up to 88 cm) and also the ratio of the waist circumference and hips (> 0.85). These values, together with BMI are the tools used in the diagnosis of obesity[10,11]. The prevalence of hypertension (elevated blood pressure) in the total population is 30-33% [12]. The diagnosis is made after several consecutive measurements of blood pressure, and the median is taken for consideration. If the values are 135 mm Hg for systolic and 90 mm Hg for diastolic pressure, hypertension is diagnosed [13]. According to Women's Health Study, in over 40,000 healthy women over 45 years of age, elevated blood pressure increases cardiovascular risk, as well as the risk of type 2 diabetes[14]. The increase in systolic blood pressure is mainly due to an increase in vascular resistance in arterial vessels combined with atherosclerotic changes in their wall. Hormonal changes in menopausal transition are also significantly affected[15]. Insulin resistance adversely affects blood pressure, body weight, lipid metabolism, and the onset of metabolic syndrome[16,17].

The aim of this study was to evaluate the possible reasons for the emergence of endometrial hyperplasia in perimenopause.

Material and methods

This study included 71 patients between the age of 40 and 50 who came to the University Gynecology and Obstetrics Clinic in Skopje because of irregular uterine bleeding. Medical history was obtained from all patients (type and amount of bleeding, age, physical activity, type of diet, BMI determination, blood pressure). Then a clinical examination followed (under a speculum, an ultrasound examination performed with Voluson 730 pro machine, vaginal device) and an indication for fractional curettage was set. After proper anesthesia preparation, short-term intravenous anesthesia was

performed by the curettage (the obtained material was placed separately in two vials - cervix and cavum uteri and sent to histological analysis). The histopathologic analyses were performed at the Institute of Oncology and Radiology- Skopje. After obtaining the results, patients were divided into two groups, depending on the histological finding: group 1 - with finding for endometrial hyperplasia, group 2 - atrophic or endometrium with deficient secretory changes. Possible etiological factors in the occurrence of endometrial hyperplasia (BMI, volume of structure, hypertension, age, place of residence, physical activity, type of diet, smoking of cigarettes, estrogen levels, reproductive history) were analyzed.

Inclusion criteria - patients between the age of 40 and 50 with irregular bleeding. Exclusion criteria - patients with hematological diseases, application of hormone therapy (contraceptives, replacement therapy, Tamoxifen).

Statistical analysis- The SPSS program, version 20 was used for analysis of the results in this study. Variables were analyzed with standard deviation (SD) and percent, t-test, chi-square test. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

Table 1. Univariant analysis of variables - basic linear model

Variables	With hyperplasia (N=39)	Without hyperplasia (N=32)	Statistical significance
BMI(kg/m2)	32.0±5.2	32.7±6.6	NS
Waist circumference (cm)	88.2±9.1	90.7±12.3	NS
High blood pressure • systolic (mmHg) • diastolic(mmHg)	28 (71.8%) • 138.9±16.6 • 88.2±9.7	20 (62.5%) • 138.7±12.0 • 87.8±6.7	NS NS
Age	46.9±1.6	47.7±1.5	NS
Living in • city • village	 • 17 (44%) • 22 (56%)	 • 17 (22%) • 15 (78%)	P<0.05 P<0.05
Physically active	3 (7.7%)	3 (9.3%)	NS
Caloric diet	16 (41.0%)	15 (46.8%)	NS
Education • primary • secondary • university	 • 9 (23.1%) • 23 (58.9%) • 7 (17.9%	 • 11 (34.3%) • 17 (53.1%) • 4 (12.5%)	NS NS NS
Smokers	20 (51.2%)	15 (46.8%)	NS

Table 1 shows the analyzed variables. Body mass index (BMI) in the hyperplasia group was median 32 ± 5.2, and in the group without hyperplasia 32.7 ± 6.6. The waist circumference was 88.2 ± 9.1 and 90.7 ± 12.3 in both groups, respectively. Hypertension was found in 71.8% of women in the hyperplasia group and 62.5% of the women without hyperplasia with a mean blood pressure value of 138.9 ± 16.6 / 88.2 ± 9.7 mmHg *vs.* 138.7 ± 12.0 / 87.8 ± 6.7 mmHg, respectively.

The mean age in the examined group was 46.9 ± 1.6 years versus 47.7 ± 1.5 years in the control group. Regarding the place of residence, 44% of women with hyperplasia live in the city, and 56% in the village vs. 22% of women in the control group who are from the city, and 78% from the village. Living in a city statistically

significantly increases the risk of endometrial hyperplasia (p <0.05). Physically active were only 7.7% of women with hyperplasia, and non-significantly more than 9.3% of women without hyperplasia. Caloric diet was used by 41% of the investigated group versus 46.8% of the control group.

In terms of education, secondary educated women were dominant in both groups 58.9% vs. 53.1%, respectively. The percentage of smokers was high in both groups - 51.2% in the hyperplasia group versus 46.8% in the group of women without hyperplasia.

Table 2. Univariate analysis of hyperplasia

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Model	22,928[a]	11	2.084	8.159	.000
HTA	.049	1	.049	.192	.663
city	1.112	1	1.112	4.353	.041
activity	.000	1	.000	.000	.983
diet	.056	1	.056	.217	.643
education	.198	2	.099	.388	.680
smoking	.089	1	.089	.350	.556
BMI	.005	1	.005	.018	.894
age	.444	1	.444	1.737	.193
circumference	.006	1	.006	.023	.880
Error	15.072	59	.255		
Total	38.000	70			

Table 2 shows the univariate analysis of hyperplasia as a dependent variable.

The results have shown that all variables have an independent impact on hyperplasia, other than the place of living, i.e. living in the city.

Discussion

Irregular uterine bleeding in the period of perimenopause is the most common symptom for which patients pay visit to a gynecologist. This is due to different diseases of the reproductive system, but also other diseases (internistic). Often these are benign conditions (polyps, hyperplasia, atrophic endometrium, deficient secretory phase, etc.), but premalignant and malignant conditions (atypical hyperplasia, carcinoma) can occur [18].

Patients need complex evaluation, to diagnose the condition, but also to detect additional risk factors that could lead to endometrial pathology (anovulatory cycles, age, parity, obesity, hypertension, diabetes, metabolic syndrome, etc.). In the study of Ozdemir et al. (2014), numerous non-gynecological factors were analyzed that affected the occurrence of endometrial pathology, including the occurrence of cancers. They proved the impact of obesity, hypertension, meta-

bolic syndrome, lipid imbalance on the endometrium[5]. The focus in this study was the analysis of endometrial hyperplasia and the risk factors for its appearance. Numerous studies in the world have also proven this association (along with increased BMI, increased waist circumference, waist/ hip ratio). Hormonal imbalance in the perimenopause period is crucial in the accumulation of adipose tissue, especially in the abdomen[19]. In our study the average age of patients was 47 years. The results confirmed hypertension as a risk factor, and this is most often associated with increased BMI, increased waist circumference, physical inactivity, caloric diet, and smoking. The incidence was similar in both examined groups and was also present in several cases of endometrial cancer (along with obesity, but this pathology was not the subject of our research), without statistical significance (Table 1). Life in the urban area significantly affects the occurrence of hyperplasia of the endometrium (Table 2). But, there is evidence in the world that all these factors are the cause of endometrial malignancies[19].

Conclusion

Increased body weight and elevated blood pressure have a major impact on the onset and progression of pathological changes in the endometrium. In patients who are obese, with hypertension and irregular bleeding, we should proceed with further evaluation, searching for metabolic risk factors. Probably our area is responsible for the different phenotype of patients, as well as lifestyle and hence, we received different results in relation to similar studies conducted in America and Europe. In some future studies, the variables should be extended by analyzing additional metabolic parameters (glycemia, insulinemia, hormone and lipid status) in order to confirm the impact of impaired metabolism on reproductive organs. In order to reduce the prevalence of this pathology in perimenopause, it is necessary to educate patients to change their lifestyle, to lose weight, to increase physical activity, and to pay regular controls at gynecologist and internist offices. All these measures would help in preventing serious gynecological and cardiovascular diseases, which would result in reducing morbidity and mortality in perimenopausal patients.

References

1. Zacur HA, Giuntoli RL, Jurema M. Endometrial Hyperplasia. UpToDate Online. Retrieved 2007; 5-26.
2. Getpook C, Wattanakumtornkul S. Endometrial thickness screening in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. J Obstet Gynaecol Res 2006;32:588-592.
3. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. Geburtshilfe Frauenheilkd 2015; 75 (2):135-136.
4. Ricci E, Moroni S, Parazzini F, Surace M, Benzi G, et al. Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case-control study. Int J Gynecol Cancer 2002;12: 257-260.
5. Ozdemir S, Celik C, Gezginç K, Kireşi D, Esen H. Evaluation of endometrial thickness with transvaginal ultrasonography and histopathology in premenopausal women with abnormal vaginal bleeding. Arch Gynecol Obstet 2010; 282:395-399.
6. Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, et al. Management of endometrial precancers. Obstet Gynecol 2012; 120 (5):1160-1175.
7. World Health Organization Western Pacific Region. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Geneva: 2000.
8. Thurston RC, Sowers MR, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Lewis TT, Edmundowicz D, et al. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. Menopause 2008;15:429-434.
9. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Intern Med 1978; 89:157-161.

10. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age, 2007–2008 to 2015–2016. JAMA 2018; 319(16) : 1723–1725.

11. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for obesity in children and adolescents: Recommendation statement. Am Fam Physician 2011; 83(6):739-740.

12. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension. An age-old debate. Hypertension 2008;51:952-959

13. Gierach GL, Johnson BD, BaireyMerz CN, Kelsey SF, Bittner V, Olson MB, et al. Hypertension, menopause and coronary artery disease risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. J Am Coll Cardiol 2006;47:50S-58S.

14. Conen D, Ridker PM, Mora S, Buring JE, Glynn RJ. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: The Women's Health Study. Eur Heart J 2007;28:2937-2943.

15. Khalil RA. Sex hormones as potential modulators of vascular function in hypertension. Hypertension 2005;46:249-254.

16. Maas AHEM, Franke HR. Women's health in menopause with a focus on hypertension. Netherlands Heart Journal 2009;17(2):68-72.

17. Carr MC. The emerge of the metabolic syndrome with menopause. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2404-2411.

18. Wise, Michelle R. et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2016; 214(6): 689.e1 - 689.e17

19. Paley CA, Johnson MI. Abdominal obesity and metabolic syndrome: exercise as medicine? BMC Sports Sci Med Rehabil. 2018;10:7.

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

ПОВРЗАНОСТ НА ПОЛИМОРФИЗМИТЕ RS20325282 ВО ГЕНОТ ABCB1 И RS1695(A313G) ВО ГЕНОТ GSTP1 СО ТОКСИЧНИТЕ ЕФЕКТИ ПРИ ХЕМОТЕРАПИЈА НА КАРЦИНОМ НА ДОЈКА СО ЦИКЛОФОСФАМИД И ДОКСОРУБИЦИН

Илир Исмаили[1]

[1] *ЈЗУ Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија, Скопје, Република Северна Македонија*

Цитирање: Исмаили И. Поврзаност на полиморфизмите rs20325282 во генот ABCB1 и RS1695 (A313G) во генот GSTP1 со токсичните ефекти при хемотерапија на карцином на дојка со циклофосфамид и доксорубицин. Арх J Здравје 2019;11(2):11-18.

Клучни зборови: карцином на дојка, генски полиморфизам GSTP1, циклофосфамид, доксорубицин, токсични ефекти

***Кореспонденција:** Илир Исмаили, Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија, Скопје, E-mail: ilirarc@hotmail.com

Примено: 28-јан-2019; **Ревидирано:** 17-мај-2019; **Прифатено:** 27-мај-2019; **Објавено:** 15-јун-2019

Печатарски права:© 2019 Илир Исмаили. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Извадок

Карциномот на дојката е меѓу водечките причини за морбидитет и морталитет и е меѓу најчестите малигни неоплазми кај женскиот пол во светски рамки. Адјувантната хемотерапија со комбинација на циклофосфамид и доксорубицин често е проследена со низа токсични ефекти со различен степен на изразеност и клиничка значајност за што клучна улога имаат конститутивните полиморфизми во гените вклучени во детоксификацијата и метаболизмот на хемотерапевтиците. Основната цел на студијата беше да се определи генетската поврзаност на полиморфизмите rs20325282 во генот *ABCB1* и rs1695 во генот *GSTP1* со појавата на токсични ефекти во текот на хемотерапијата со циклофосфамид и доксорубицин кај пациентките со карцином на дојка. Материјал и методи: определувањето на двата полиморфизма се изврши врз DNA примероците изолирани од 110 случаи со карцином на дојка кои биле третирани адјувантно со циклофосфамид и доксорубицин, по претходно добиена согласност од пациентките. Статистичките анализи беа извршени споредувајќи ги клиничките податоци за токсичните ефекти со фреквенциите на генотиповите и алелите од испитуваните генски полиморфизми. Резултати: анализите покажаа дека полиморфизмите rs1695 во генот *GSTP1* и rs20325282 во генот *ABCB1* имаат предиктивна вредност во проценката на веројатноста, односно ризикот од појава на неутропенија, леукопенија и на кој било токсичен ефект, со исклучок на гадење и повраќање. Покрај тоа, полиморфизмот rs1695 во генот *GSTP1* има предиктивна вредност при идентификација на ризикот од појава на анемија. Заклучок: во иднина овие сознанија можат да се користат за прилагодување и персонализирање на хемотерапијата според индивидуалната генотипска комбинација кај секој поединечен пациент.

CLINICAL SCIENCE

ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS RS20325282 IN ABCB1 GENE AND RS1695 IN GSTP1 GENE WITH THE TOXIC EFFECTS DURING CHEMOTHERAPY WITH CYCLOPHOSPHAMIDE AND DOXORUBICIN IN BREAST CARCINOMA

Ilir Ismaili[1]

[1] *University Clinic of radiotherapy and oncology, Skopje, Republic of North Macedonia*

Citation: Ismaili I. Association of polymorphisms rs20325282 in ABCB1 gene and rs1695 in GSTP1 gene with the toxic effects during chemotherapy with cyclophosphamide and doxorubicin in breast carcinoma. Arch Pub Health 2019; 11 (2): 11-18.

Key words: breast cancer, GSTP1 gene polymorphism, cyclophosphamide, doxorubicin, toxic

***Correspondence:** Ilir Ismaili, University Clinic of radiotherapy and oncology, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: ilirarc@hotmail.com

Received: 28-Jan-2019; **Revised:** 17-May-2019; **Accepted:** 27-may-2019; **Published:** 15-Jun-2019

Copyright:© 2019. Ilir Ismaili. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Abstract

Breast cancer is a major morbidity and mortality factor and is among the most frequent female neoplasms globally. Combined cyclophosphamide and doxorubicin adjuvant chemotherapy is frequently associated with a series of toxic effects of different grades and clinical significance. Constitutive polymorphisms in the genes involved in detoxification and metabolism of chemotherapeutics play a key role in toxic effects predisposition. The main goal of this study was to determine the genetic association of polymorphisms rs20325282 in *ABCB1* gene and rs1695 (A313G) in *GSTP1* gene with occurrence of toxic effects during chemotherapy with cyclophosphamide and doxorubicin in patients with breast carcinoma. Material and methods: The polymorphisms were genotyped in DNA samples derived from 110 cases of breast cancer treated adjuvantly with cyclophosphamide and doxorubicin, after providing a signed consent from each patient. Statistical analyses were performed comparing the clinical data regarding the toxic effects and adverse reactions with the freqencies of the genotypes and alleles of both polymorphisms. Results: the analyses indicated that polymorphisms rs20325282 in *ABCB1* gene and rs1695 in *GSTP1* have a predictive value in determing the probability and/of risk of occurence of neutropenia, leukopenia and any toxic effect except nausea and vomiting. The polymorphism rs1695 in *GSTP1* has a predictive value in estimation of the risk for chemotherapy-induced anemia. Conclusions: these findings could be used prospectively for adjustment and personalisation of the chemotherapy according to the individual genotypes combination in each patient.

Вовед

Карциномот на дојката е системско хетерогено заболување кое започнува како солидна малигна неоплазма на дукталниот или лобуларниот епител на дојката. Поради високата инциденција и морталитет во развиените земји, карциномот на дојката е меѓу најдобро проучените малигни заболувања, со енормен број на досега објавени научни публикации и проекти. Сепак, клиничкиот успех на постоечките тераписки модалитети не е задоволителен, а голем број детали за етиопатогенезата и клиничкиот тек на болеста, особено за клеточните и молекуларно-генетските аспекти, се недоволно јасни или се контрадикторни.

Инциденцијата на карциномот на дојката е највисока во Северна Америка и Северна Европа, а е најниска во земјите на Азија и Африка. Во светски рамки, според GLOBOCAN, проценето е дека од карцином на дојка годишно заболуваат повеќе од 1_300_000 женски лица, а умираат околу 450_0001. Според пресметките на GLOBOCAN, годишната инциденција на карциномот на дојката во Република Македонија за 2012 година е 76,2 заболени, додека морталитетот е 25,5 починати на 100_000 жители, стандардизирани за возраста, кај женскиот пол[1].

Фактот што карциномот на дојката е околу 100 пати почест кај женските отколку кај машките лица укажува на улогата на естрогенот и прогестеронот како еден од важните инстринзични ризик-фактори[2]. Досега се утврдени голем број други ризик-фактори кои ги вклучуваат генетските фактори, како и фамилијарната и личната анамнеза за појава на карцином на дојката. Во последниве години се применува и молекуларна класификација според експресијата на селектирани гени, вклучувајќи ги и гените за ER и PR-рецепторите[3].

Според тековниот тераписки протокол кој се применува на Клиниката за радиотерапија и онкологија, прв избор за адјувантна хемотерапија кај пациентки со карцином на дојката е комбинацијата на циклофосфамид и доксорубицин (AC, од Adriamycin и Cyclophosphamide). Дозите на хемотерапевтиците се пресметуваат според телесната површина и состојбата на пациентот, но и покрај тоа, различен тип на токсични ефекти и нуспојави се јавуваат со варијабилен интензитет кај различни пациенти, а кај некои воопшто не се појавуваат. Се смета дека главна причина за таквата варијабилност се должи на присуството на конститутивни, наследени полиморфизми во гените чии продукти се вклучени во интрацелуларниот транспорт на хемотераписките агенси или во нивниот метаболизам, што резултира со промена на фармакодинамиката, фармакокинетиката и клиничките ефекти и токсичност на медикаментот[4]. Единечните нуклеотидни полиморфизми (SNP) можат да ја модифицираат биолошката активност на кодираниот протеин и со тоа да имаат големо влијание врз појавата на токсичните ефекти и нуспојави при хемотерапијата. Сериозните токсични ефекти, каква што е тешката неутропенија, а особено фебрилната неутропенија, не само што имаат негативно влијание врз квалитетот на животот на пациентката, туку предизвикуваат натамошни компликации, а ги зголемуваат и смртноста и трошоците на лекувањето[5].

Помеѓу големиот број испитувани полиморфизми во гени кои, преку своите протеински продукти, се вклучени во фармакодинамиката, фармакокинетиката и други механизми на дејството на агенсите кои се користат при адјувантната хемотерапија на карциномот на дојката, во овој труд се обработени полиморфизмите на гените *GSTP1* и ABCB1. Генот *GSTP1* (глутатион-S-трансфераза Pi-1) е лоциран на хромозомскиот локус 11q13.2, содржи 7 егзони и има должина од околу 2,8 kb. Протеинскот продукт на овој ген е ензимот *GSTP1* кој припаѓа на суперфамилијата на метаболички глутатион-S-трансферази, експримирани во сите ткива[6]. Глутатион-S-трансферазите се вклучени во детоксификацијата на повеќевидови хидрофобни и електрофилни ендогени и егзогени соеди-

нениja по пат на конјугација со редуциран глутатион. Со тие реакции, овие мултифункционални ензими учествуваат во процесите на отстранување на реактивните, штетни нуспродукти на оксидативниот стрес во клетките. Покрај тоа, глутатион-S-трансферазите имаат клучна улога во метаболизмот на ксенобиотиците, вклучувајќи ги и хемотераписките агенси. Генот GSTP1 е високо полиморфен, па различните варијантни алели кодираат изоензимски форми кои имаат разлики во однос на каталитичката активност, а со тоа и разлики во ефикасноста на метаболизмот. Во оваа студија го испитувавме полиморфизмот rs1695, означен и како rs947894 или GSTP1 A313G, односно трансверзијата A>G на нуклеотидната позиција 313, резултирајќи со несинонимната супституција Ile105Val на ниво на протеинскиот продукт[7]. Овој полиморфизам значајно корелира со терапевтскиот одговор и токсичните нуспојави, како и со исходот на болеста при третманот со циклофосфамид кај карциномот на дојката[6, 8, 9].

Генот ABCB1 (од анг.: ATP-Binding Cassette, Subfamily B, member 1), во литературата означен и како *MDR1, PGY1, CD243, ABCB20, GP170, P-GD* и *CLCS,* се наоѓа на хромозомската локација 7q21.12, содржи 28 егзони и има должина од 209,6 килобази (kb). Генот ABCB1 кодира долг трансмембрански гликопротеин кој функционира како ATP-зависен мембрански транспортер, односно како молекуларна пумпа за активен транспорт на молекулите од екстрацелуларниот во интрацелуларниот компартман, и обратно10. Резултатите од повеќе генетски асоцијативни студии и мета-анализи укажале на влијанието на полиморфизмите на генот ABCB1 врз хемотоксичноста, одговорот кон хемотерапијата и клиничкиот исход кај пациентките со карцином на дојка. Од интерес за оваа студија беше полиморфизмот rs20325282, односно трансверзијата G>T/A на нуклеотидната позиција 2677, означен и како ABCB1 G2677T/A, резултирајќи со несинонимната супституција Ala839Ser/Thr на ниво на протеинскиот продукт.

Основна цел на ова студија беше определување на влијанието на селектирани генски полиморфизми врз појавата на токсичните ефекти и нуспојави во текот и непосредно по комбинираната хемотерапија со циклофосфамид и доксорубицин кај група од 110 пациентки со карцином на дојката.

Материјал и методи

Во оваа клиничка опсервациска студија беше спроведено клиничко следење и генотипизација на полиморфизмите во гените *GSTP1* и *ABCB1*, како и евидентирање на релевантни клиничко-патолошки податоци во база на податоци од група на 110 пациентки со карцином на дојката, од почетокот на апликацијата на првата доза, па сè до истекот на три седмици по завршувањето на последната доза од третманот со комбинирана адјувантна хемотерапија со циклофосфамид и доксорубицин, согласно постоечките тераписки протоколи.

Клиничкиот дел од студијата беше извршен на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија во Скопје, додека молекуларно-генетските и статистичките анализи во Лабораторијата за молекуларна биологија на Природно-математичкиот факултет, Универзитет Свети Кирил и Методиј, Скопје.

Откако пациентките потпишаа писмена согласност за учество во студијата и откако таа беше одобрена од страна на Етичката комисија при Медицинскиот факултет, селекцијата на пациентите беше извршена според утврдени критериуми за вклучување (хистопатолошки докажан карцином на дојка кај женски пациентки кои според постоечките протоколи на Клиниката се третираат со комбинирана адјувантна хемотерапија со циклофосфамид и доксорубицин, своерачно потпишана согласност од пациентот, достапност на соодветните клинички податоци и други), како и критериуми за исклучување од студијата (клинички докажани автоимуни заболувања, хронична кортикостероидна или имуносупресивна терапија, бремени пациентки, недоволен број

клинички параметри и слично). Беа користени меѓународно верифицирани критериуми за идентификирање и за градација на леукопенијата11.

Определувањето на полиморфизмите rs20325282 во генот *ABCB1* и rs1695 и во генот *GSTP1* беше направено со молекуларни анализи. За таа цел, од примерокот 3 mL венска крв со антикоагулант (динатриумова сол на етилендиамин тетраацетат) беше изолирана геномска DNA со стандарден метод на таложење со натриум хлорид, екстракција со хлороформ и последователна преципитација со етанол.

Генотипизацијата беше извршена со амплификација во реално време (Real-Time PCR) со методот на алелна дискриминација користејќи две TaqMan флуоресцентни сонди, обележани на 5'-крајот со флуоресцентниот обележувач FAM или VIC, додека на 3'-крајот со избледувачот NFQ, кои се специфични за двете можни алели кои се разликуваат кај полиморфната нуклеотидна позиција: A, односно G12.

Статистичките анализи беа вршени споредувајќи ги предвидените независни варијабли за генските полиморфизми со клиничко-лабораториската зависна варијабла за постоењето, градусот, времетраењето, бројот на случувања и други податоци за токсичните ефекти во текот и непосредно по третманот со циклофосфамид и доксорубицин кај пациентки со карцином на дојката. Поврзаноста на клиничките и лабораториските податоци за леукопенијата кај пациентите со присуството на испитуваниот полиморфизам беше вршено со непараметарискиот Pearsonов Chi-квадрат тест, како и со тестот за ординалност Cochran–Armitage. Пресметките на интервалот на доверливост CI (confidence interval) беа вршени при 95%, односно при $p<0,05$.

Резултати

Во оваа студија беа анализирани вкупно 110 пациентки со карцином на дојката третирани адјувантно со циклофосфамид и доксорубицин. Просечната возраст на пациентките беше 54,61 ± 9,96години (опсег 33 - 76).

Генетско-статистичките пресметки беа направени со монолокусна анализа (за секој од двата полиморфизма, поединечно), како и со билокусна анализа (за комбинација на двата полиморфизма, истовремено). Во текот на овие анализи, карактеристичните комбинации на фреквенциите на генотиповите и/или алелите, од една страна, беа споредувани со појавата на токсичните ефекти и нуспојави, од друга страна. Како што е вообичаено при истражувањата каде има релативно мал број пациенти, некои од фреквенциите на генотиповите и/или алелите беа групирани според соодветниот генетски модел. Поради малиот број испитаници, групите со определен токсичен ефект не беа понатаму супстратифицирани во подгрупи според интензитетот на токсичниот ефект, туку според дихотомичниот систем: ефектот беше отсутен или присутен, независно од интензитетот. Притоа, беа анализирани: фебрилната состојба, оралниот мукозитис, анемијата, леукоцитозата, леукопенијата, неутропенијата, тромбоцитопенијата, како и постоењето на кој било од претходно наведените. Поради високата фреквенција, посебно беа анализирани гадењето и повраќањето.

Во испитуваната група на пациентки се регистрираа само фебрилна состојба, орален мукозитис, анемија, леукоцитоза, леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенија, гадење и повраќање. Кај ниту еден пациент во предвидениот евалуациски период, односно од првиот ден на започнување на хемотерапијата, па сè до 21 ден по завршувањето на последната доза, не се регистрираа други токсични ефекти: невротоксичност, кардиотоксичност, хепатотоксичност итн.

Застапеноста на токсичните ефекти и нуспојави кај пациентките со карцином на дојката во текот и непосредно по комбинираниот третман со циклофосфамид и доксорубицин е прикажана во табелата бр. 1.

Табела 1. Застапеност на токсичните ефекти и нуспојави кај пациентките со карцином на дојка во текот и непосредно по комбинираната хемотерапија

Токсичен ефект	n	%
Фебрилна состојба	6	5,45
Орален мукозитис	4	3,64
Анемија	48	43,64
Леукоцитоза	42	38,18
Леукопенија	16	14,55
Неутропенија	16	14,55
Тромбоцитопенија	7	6,36
Сите горенаведени токсични ефекти освен наузеа или повраќање	77	70,00
Гадење	106	96,36
Повраќање	68	61,82

Напомена: збирот на пациенти со определен токсичен ефект или нуспојава во табелата е поголем од вкупниот број пациентки во групата поради тоа што кај некои од нив беа регистрирани повеќе од еден тип на токсичен ефект или нуспојава истовремено.

Во табелата бр. 2 се прикажани сумарните резултати од анализите со кои се определи генетската поврзаност на двата полиморфизма со токсичните ефекти и нуспојави кај пациентките со карцином на дојка при комбинираната хемотерапија со циклофосфамид и доксорубицин.

Табела 2. Преглед на резултатите од анализите за определување на генетска поврзаност на испитуваните полиморфизми со токсичните ефекти и нуспојави

Токсичен ефект или нуспојава	Статистичка значајност на разликите во присуството на полиморфизмот		
	Полиморфизам rs1695 во генот GSTP	Полиморфизам rs20325282 во генот ABCB1	Комбинација на двата полиморфизма истовремено
	P	*P*	*p*
Фебрилна состојба	н. с.	н. с.	н. с.
Орален мукозитис	н. с.	н. с.	н. с.
Анемија	0,031	н. с.	н. с.
Леукоцитоза	н. с.	н. с.	н. с.
Леукопенија	0,002	0,003	0,048
Неутропенија	0,018	<0,0001	н. с.
Тромбоцитопенија	н. с.	н. с.	н. с.
Гадење	н. с.	н. с.	н. с.
Повраќање	н. с.	н. с.	н. с.
Кој било токсичен ефект, освен гадење и повраќање	0,040	0,006	н. с.

Кратенка: н. с. = нема статистички значајна разлика (p>0,05)

Дискусија

Во оваа студија беше направена анализа на генетската поврзаност на полиморфизмите rs1695 во генот *GSTP1* и на rs20325282 во генот *ABCB1*, поединечно, како и на нивната комбинација, со појавата на токсичните ефекти и нуспојави кај група од 110 пациентки со карцином на дојка во текот и непосредно по комбинираната адјувантна хемотерапија со циклофосфамид и доксорубицин.

Анализите покажаа дека полиморфизмите rs1695 во генот *GSTP1* и rs20325282 во генот *ABCB1* имаат предиктивна вредност во проценката на веројатноста, односно ризикот од појава на неутропенија, леукопенија и на кој било токсичен ефект, со исклучок на гадење и повраќање. Покрај тоа, полиморфизмот rs1695 во генот *GSTP1* има предиктивна вредност при идентификацијата на ризикот од појава на анемија.

Во иднина овие сознанија можат да се користат за прилагодување и персонализирање на хемотерапијата според индивидуалната генотипска комбинација кај секој поединечен пациент.

Екстензивните генетско-статистички анализи кои беа направени во нашата студија укажуваат на тоа дека пресметаните фреквенции на генотиповите и алелите на полиморфизмите rs1695 во генот *GSTP1* и rs20325282 во генот *ABCB1* не беа статистички значајно различни во однос на појавата на: фебрилна состојба, орален мукозитис, леукоцитоза, тромбоцитопенија, гадење и повраќање, при третманот со наведените хемотерапевтици. Иако кај некои од наведените токсични ефекти и нуспојави, вредностите на пресметаниот однос на шанси и на ризик покажуваа отстапувања од референтната вредност 1, натамошните анализи не покажаа постоење на статистичка сигнификантност, па беа нерелевантни за споредба. Истите токсични ефекти и нуспојави не беа поврзани ниту со билокусен ефект на полиморфизмите rs1695 во генот *GSTP1* и на rs20325282 во генот *ABCB1* истовремено.

Оттаму произлегува дека во оваа студија токсичните ефекти кај кои беше најдена генетска поврзаност со испитуваните полиморфизми rs1695 во генот *GSTP1* и rs20325282 во генот *ABCB1* се однесуваат исклучиво на хематопоетската депресија и тоа на ниво на анемија, леукопенија и неутропенија.

За илустрирање на важноста и клиничката сигнификантост од генетската поврзаност на полиморфизмот *GSTP*1 rs1695 со токсичните ефекти при третманот со циклофосфамид можат да послужат и приказите на случаи кои не се ретки во литературата. Така, Tran со сор. прикажува случај на млада пациентка (возраст 25 години) кај која ниска иницијална доза на циклофосфамид администрирана заради третман на автоимуно заболување предизвикала низа животозагрозувачки токсични ефекти13.

Zhang и сор. во својата студија ги истражувале полиморфизмите во гените *CYP3A, GSTP1* и *MDR1* и нивната поврзаност со терапевтскиот одговор и токсичните ефекти кај 120 пациентки со карцином на дојка при третман со епирубицин и циклофосфамид. Во однос на полиморфизмот *GSTP1*rs1695, авторите забележале пониска токсичност и нуспојави при постоење на дивиот хомозигот или хетерозигот. Опишаните токсични ефекти не биле статистички поврзани со возраста на пациентките, стадиумот, статусот на менопауза, како ниту со дозата на лековите14.

Слично, во истражувањето спроведено од Tulsyan со сор. биле анализирани 207 пациентки со карцином на дојка кои биле третирани со антрациклински препарати. Генотипизацијата била извршена на два гена од фамилијата на глутатион трансферази, вклучувајќи го и полиморфизмот кој беше користен и во нашата студија -*GSTP1*rs1695. Нивните анализи утврдиле статистички значајна поврзаност на варијантниот и хетерозиготниот генотип од овој полиморфизам со појавата на анемија, леукопенија и неутропенија и авторите сметаат дека ваквите фармакогенетски истражувања можат да создадат тестови за предикција на исходот и токсичноста на хемотерапијата кај па-

циентите со канцер15.

Во однос на полиморфизмот 1236C>T во генот ABCB1, постојат неколку публикации кои го поврзуваат генотипот со хемотоксичноста при комбинираната хемотерапија на карциномот на дојката. Во најмалку две студии е најдено дека варијантниот генотип на полиморфизмот *ABCB1* 1236C>T не бил поврзан со потешките градуси на токсичност индуцирана од цитостатиците (степен 3 или 4) (16 ,17). Сепак, во студијата на Chaturvedi со сор., спроведена врз 207 пациентки од Северна Индија со карцином на дојка, била најдена значајна поврзаност на полиморфизмот 1236C>T на овој ген со анемија (p=0,046)18. Во рамките на истата студија, исто така, бил евалуиран ефектот на полиморфизмите *ABCB1* 2677G>T/A и 3435C>T врз хематолошката токсичност, но не била најдена никаква сигнификантна поврзаност.

Во студијата на Ji со сор. од 2013 година, било испитувано влијанието на полиморфизмите на 2677G> T/A, 3435C> T и 1236C> T на овој ген, со хематолошката токсичност кај 153 кинески пациентки со карцином на дојка19. Според објавените резултати, во оваа студија не била идентификувана поврзаност на кој било од испитуваните три полиморфизми во генот *ABCB1* со градусите 3-4 на неутропенија. Покрај хематолошката токсичност, гастроинтестиналните нуспојави и токсичности се чести несакани ефекти кај пациентките со карцином на дојка третирани со циклофосфамид и доксорубицин.

Заклучок

Кај испитуваната група од 110 пациентки со карцином на дојка подложени на хемотерапија со циклофосфамид и доксорубицин најдена е сигнификантна поврзаност на полиморфизмите rs1695 во генот *GSTP1* и rs20325282 во генот *ABCB1* само со хематопоетската депресија, и тоа на ниво на анемија, леукопенија и неутропенија. Не е најдена генетска поврзаност на овие полиморфизми со појавата на фебрилна состојба, оорален мукозитис, леукоцитоза, тромбоцитопенија, гадење и повраќање.

Резултатите од оваа студија индицираат дека генотипизирањето на полиморфизмите rs1695 во генот *GSTP1* и rs20325282 во генот *ABCB1* можат да имаат предиктивна вредност во проценката на ризикот од појава на неутропенија, леукопенија и на кој било токсичен ефект, со исклучок на гадење и повраќање кај пациентките со карцином на дојка во текот и непосредно по комбинираната адјувантна хемотерапија со циклофосфамид и доксорубицин.

Референци

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013; 49(6):1374-403.
2. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003; 289(24):3243-53.
3. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature 2012; 490(7418):61-70.
4. Bray J, Sludden J, Griffin MJ, Cole M, Verrill M, Jamieson D, Boddy AV. Influence of pharmacogenetics on response and toxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin and cyclophosphamide. Br J Cancer 2010; 102(6):1003-9.
5. Ikeda M, Tsuji D, Yamamoto K, Kim YI, Daimon T, Iwabe Y, Hatori M, Makuta R, Hayashi H, Inoue K, Nakamichi H, Shiokawa M, Itoh K. Relationship between ABCB1 gene polymorphisms and severe neutropenia in patients with breast cancer treated with doxorubicin/cyclophosphamide chemotherapy. Drug Metab Pharmacokinet 2015; 30(2):149-53.
6. Pinto N, Ludeman SM, Dolan ME.

Drug focus: Pharmacogenetic studies related to cyclophosphamide-based therapy. Pharmacogenomics 2009; 10(12):1897-903.

7. Yao S, Sucheston LE, Zhao H, Barlow WE, Zirpoli G, Liu S, et al. Germline genetic variants in ABCB1, ABCC1 and ALDH1A1, and risk of hematological and gastrointestinal toxicities in a SWOG Phase III trial S0221 for breast cancer. Pharmacogenomics J 2014; 14(3):241-7.
8. Ge J, Tian AX, Wang QS, Kong PZ, Yu Y, Li XQ, et al. The GSTP1 105Val allele increases breast cancer risk and aggressiveness but enhances response to cyclophosphamide chemotherapy in North China. PLoS One 2013; 8(6):e67589.
9. Wang J, Wang T, Yin GY, Yang L, Wang ZG, Bu XB. Glutathione S-transferase polymorphisms influence chemotherapy response and treatment outcome in breast cancer. Genet Mol Res 2015; 14(3):11126-32.
10. Ferreira RJ, dos Santos DJ, Ferreira MJ. P-glycoprotein and membrane roles in multidrug resistance. Future Med Chem 2015; 7(7):929-46.
11. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 NCI, NIH, NIH Publication No. 09-5410, DHHS, 2010.
12. Liu J, Zhou Z, Hodgkinson CA, Yuan Q, Shen PH, Mulligan CJ, et al. Haplotype-based study of the association of alcohol-metabolizing genes with alcohol dependence in four independent populations. Alcohol Clin Exp Res. 2011;35(2):304–316.
13. Tran A, Bournerias F, Le Beller C, Mir O, Rey E, Pons G, Delahousse M, Tréluyer JM. Serious haematological toxicity of cyclophosphamide in relation to CYP2B6, GSTA1 and GSTP1 polymorphisms. Br J Clin Pharmacol 2008; 65(2):279-80.
14. Zhang BL, Sun T, Zhang BN, Zheng S, Lü N, Xu BH, Wang X, Chen GJ, Yu DK, Lin DX. Polymorphisms of GSTP1 is associated with differences of chemotherapy response and toxicity in breast cancer. Chin Med J (Engl) 2011; 124(2):199-204.
15. Tulsyan S, Chaturvedi P, Agarwal G, Lal P, Agrawal S, Mittal RD, Mittal B. Pharmacogenetic influence of GST polymorphisms on anthracycline-based chemotherapy responses and toxicity in breast cancer patients: a multi-analytical approach. Mol Diagn Ther 2013; 17(6):371-9.
16. Tsai SM, Lin CY, Wu SH, Hou LA, Ma H, Tsai LY, Hou MF. Side effects after docetaxel treatment in Taiwanese breast cancer patients with CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 gene polymorphisms. Clin Chim Acta 2009; 404(2):160-5.
17. Jamieson D, Lee J, Cresti N, Jackson R, Griffin M, Sludden J, et al. Pharmacogenetics of adjuvant breast cancer treatment with cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil. Cancer Chemother Pharmacol 2014;74(4):667–74.
18. Chaturvedi P, Tulsyan S, Agarwal G, Lal P, Agarwal S, Mittal RD, Mittal B. Influence of ABCB1 genetic variants in breast cancer treatment outcomes. Cancer Epidemiol 2013; 37(5):754-61.
19. Ji M, Tang J, Zhao J, Xu B, Qin J, Lu J. Polymorphisms in genes involved in drug detoxification and clinical outcomes of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in Chinese Han breast cancer patients. Cancer Biol Ther 2012; 13(5):264-71.

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

СОЦИОДЕМОГРАФСКИ ПРОФИЛ И МУТАЦИИ ЗА ТРОМБОФИЛИЈА КАЈ ЖЕНИ СО НЕУСПЕШНА *IN VITRO* ФЕРТИЛИЗАЦИЈА – ПОЧЕТНИ РЕЗУЛТАТИ ОД СТУДИЈА НА СЛУЧАЈ И КОНТРОЛА

Елена Петковиќ[1], Анита Христова-Димчева[1], Рада Грубовиќ-Растворцева[1], Седула Усеини[1]

[1] *Институт за трансфузиона медицина, Скопје, Република Северна Македонија*

Цитирање: Петковиќ Е, Христова-Димчева А, Грубовиќ-Растворцева Р, Усеини С. Социодемографски профил и мутации за тромбофилија кај жени со неуспешна in vitro фертилизација – почетни резултати од студија на случај и контрола. Арх Ј Здравје 2019;11(2): 19-25.

Клучни зборови: тромбофилија, фактор V Leiden, метилентетрахидрофолат редуктаза, протромбин, неуспешна ИВФ

***Кореспонденција:** Елена Петковиќ, Институт за трансфузиона медицина, Скопје, Република Северна Македонија, E-mail: elena.petkovic@yahoo.com

Примено: 18-фев-2019; **Ревидирано:** 27-апр-2019; **Прифатено:** 20-мај-2019; **Објавено:** 15-јун-2019

Печатарски права:© 2019 Елена Петковиќ. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Извадок

За неуспешната *in vitro* фертилизација (ИВФ) се заслужни повеќе фактори, меѓу кои последниве години се вбројува и наследната тромбофилија. Тромбофилија е состојба на предиспозиција за тромбоемболизам. Цел на трудот е да се евалуираат социодемографските карактеристики и да се испита застапеноста на мутациите за тромбофилија кај жените со неуспешна in vitro фертилизација. Материјал и методи: Во ретроспективно-проспективна студија на случај и контрола се евалуирани 52 жени, поделени во две групи. Во испитуваната група (ИГ) се вклучени 22 жени со најмалку три неуспешни ИВФ. Во контролната група (КГ) се вклучени 30 жени на иста возраст, што веќе родиле барем едно здраво дете, без акушерски компликации. Кај жените е испитано присуство на мутации на генот за фактор II протромбин (G20210A), фактор V Leiden (FVL) и метилентетрахидрофолатредуктаза (MTHFR C677T). Социодемографски податоци, податоци од лична, акушерска и семејна анамнеза беа прибрани со стандарден прашалник. Резултати: Застапеноста на националноста во испитуваните групи приближно одговара на националната структура во Република Македонија. И во двете групи најзастапена група е на возраст од 30 до 34 години (40% во КГ и 50% во ИГ). Според степенот на образование се регистрира хомогеност помеѓу двете групи. Во ИГ во најголем процент се регистрира MTHFR хетерозигот 63,6% vs. 56,7% во КГ, потоа FV Leiden хетерозигот со 13,6% vs. 3,3% во КГ, MTHFR хомозигот со 9,1% vs 6,7% во КГ и фактор II (G20210A) хетерозигот со 4,5% vs. 6,7 во КГ. 72,7% од жените во ИГ и 60% во КГ имаат присуство на една тромбофилна мутација, а 9,1% од жените во ИГ и 6,7% во КГ имаат присуство на две тромбофилни мутации. 18,2% од жените во ИГ и 33,3% во КГ немаат ниту една мутација. Заклучок: Социодемографскиот профил на жените со неуспешни ИВФ е жена на возраст помеѓу 30 и 34 години, со високо образование, кај која има присуство на најмалку една

CLINICAL SCIENCE

SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND THROMBOPHILIC MUTATIONS IN WOMEN WITH *IN VITRO* FERTILIZATION FAILURE – INITIAL RESULTS FROM CASE CONTROL STUDY

Elena Petkovikj[1], Anita Hristova Dimceva[1], Rada Grubovic Rastvorceva[1], Sedula Useini[1]

[1] *Institute of transfusion medicine, Skopje, Republic of North Macedonia*

Citation: Petkovikj E, Hristova Dimceva A, Grubovic Rastvorceva R, Useini S. Sociodemographic characteristics and thrombophilic mutations in women with in vitro fertilization failure – initial results from case control study. Arch Pub Health 2019; 11 (2): 19-25

Key words: thrombophilia, factor V Leiden, methylentetrahydrofolate reductase, prothrombin, IVF failure.

***Correspondence:** Elena Petkovikj, Institute of transfusion medicine Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: elena.petkovic@yahoo.com

Received: 18-Feb-2019; **Revised:** 27-Apr-2019; **Accepted:** 20-May-2019; **Published:** 15-Jun-2019

Copyright:© 2019. Elena Petkovikj. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Abstract

There are many factors for *in vitro* fertilization (IVF) failure, and hereditary thrombophilia has been mentioned as one of them in the last few years. Thrombophilia is a condition of predisposition to thromboembolism. The aim of the study was to evaluate the sociodemographic characteristics and to examine the representation of thrombophilic mutations in women with IVF failure. Material and methods: In a retrospective-prospective case-control study we evaluated 52 women, divided in two groups. Twenty-twowomen with at least three IVF failures were included in the examined group (EG). Thirty women, age matched, who gave birth to at least one healthy child without obstetric complications were included in the control group. Presence of gene mutations for factor II Prothrombin (G20210A), factor V Leiden (FVL) and methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T) was examined in both groups. Sociodemographic data, data from personal, family and obstetric anamnesis was collected with standard questionnaire. Results: Representation of nationality in both groups roughly corresponds to the national structure in Republic of Macedonia. In both groups the most prevalent age was from 30 to 34 years (40% in the CG and 50% in the EG). According to the degree of education, homogeneity between the two groups was registered. In most of the EG, MTHFR heterozygous was 63.6% vs. 56.7% in the CG, followed by the FV Leiden heterozygous with 13.6% vs. 3.3% in the CG, MTHFR homozygous with 9.1% vs. 6.7% in CG, factor II Prothrombin (G20210A) heterozygous with 4.5% vs. 6.7 in CG. 72.7% of women in the EG and 60% in the CG had one thrombophilic mutation, and 9.1% of women in EG and 6.7% in CG had two thrombophilic mutations. 18.2% of women in EG and 33.3% in CG did not have any mutations. Conclusion: The sociodemographic profile of women with IVF failure is a woman aged between 30 and 34 years with a university degree, with at least one thrombophilic mutation. Thrombophilic mutation has not been registered in only a small percentage of women with failed IVF.

Вовед

Успешната имплантација е комплексен процес кој вклучува два главни играчи: мајката како домаќин и ембрионот. И покрај трансферирањето на повеќе ембриони во поголемиот број центри за инфертилитет, само една третина од сите циклуси на in vitro фертилизација (ИВФ) достигнуваат клиничка бременост, а остатокот од нив сèуште не успеваат[1].

Проблемите кои потекнуваат од страна на домаќинот како абнормална анатомија на матката, неприемчив ендометриум и медицинска состојба на мајката (како тромбофилија и абнормален имунолошки одговор) може негативно да влијаат врз врската помеѓу ембрионот и ендометриумот која е пресудна за успешна имплантација[2,3].

Неуспешна концепција, и покрај повторен трансфер на ембриони со добар квалитет, е значаен клинички проблем во праксата на ИВФ. Дефиницијата за рекурентен тераписки неуспех варира. Многу различни клиничари го дефинирале како неуспех да се постигне бременост по 2-6 циклуси на ИВФ во кои повеќе од 10 ембриони со висок степен биле трансферирани во утерусот како повторувачки неуспешни имплантации[4]. Постои големо интересирање за потенцијалните причини за рекурентни неуспешни имплантации и стратегии со кои може да се подобри имплантацијата преку промени во клиничката и ембриолошка пракса[5].

Неодамна, наследната мутација на генот за фактор V Leiden G1691A (FVL), генот за метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR) C677T, генот за фактор II протромбин G20210A, дефицит на антитромбин III (ATIII), протеин Ц (PC) и протеин С (PS) или стекнатата тромбофилија (антифосфолипидните антитела и лупус антикоагулант) се вмешани во губење на раната бременост и неуспешна ИВФ, преку нарушување на почетниот процес на васкуларизација што се јавува при имплантација, што е неопходно за успешна бременост.

За неуспешната in vitro фертилизација (ИВФ) се заслужни повеќе фактори, меѓу кои последниве години се вбројува и наследната тромбофилија. Тромбофилија е состојба на предиспозиција за тромбоемболизам. Нема доволно податоци за асоцираноста помеѓу тромбофилијата и инфертилитетот и неуспешната ИВФ, посебно во нашата земја.

Најчести причини за наследна тромбофилија се: дефицит на природните инхибитори на коагулацијата антитромбин III (ATIII), дефицит на протеин Ц (PC), дефицит на протеин С (PS) како и генетските мутации за фактор V Leiden G1691A, фактор II протромбин G2010A и метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFRC677T).

Мутација на генот за фактор V Leiden G1691A се наследува на автосомно доминантен начин. FVL мутацијата (супституција на аденин за гванин на нуклеотидот 1691 во генот за FV што резултира со замена на аминокиселините глутамин за аргинин) е генетско нарушување што се карактеризира со слаб антикоагулантен одговор кон PCa. Активираниот PC е природен антикоагулантен протеин кој ги раскинува и инактивира Va и VIIIa, а со тоа оневозможува понатамошно создавање на тромбин. Мутацијата Leiden создава резистенција на PCa што резултира со протромботична состојба која доведува до ризик од тромбоза[6-8]. Оваа мутација е многу честа кај општата популација со преваленција 3-8%. Највисока стапка на хетерозиготност има во Европа, додека мутацијата е многу ретка кај Азијати, Африканци и домородни Австралијанци. FVL мутацијата е најчестиот генетски ризик-фактор за венски тромбоемболизам, кој се наоѓа кај 20-25% од пациентите со ВТЕ и кај 50% од пациентите со фамилијарна тромбофилија [9].

Мутацијата на генот за фактор II протромбин G2010A е поврзана со зголемен ризик за тромбоза и компликации во бременост. Преваленцијата на хетерозиготи е 2-3% кај европското население. Слично како кај хомозиготната FVL мутација, дава висок ризик за тромбоза и неповолен исход на бременост[6,8].

Мутација на генот за метилентетрахидрофолат редуктаза MTHFRC677T може да доведе до хиперхомоцистеинемија. Хомоцистеинот е резултат на метаболизмот на аминокиселината метионин

внесен со исхраната. Дефицит на витамините Б6, Б12 и фолна киселина може да резултира со покачени нивоа на хомоцистеин. Хиперхомоцистеинемијата може да биде: лесна, умерена и тешка. Тешката хиперхомоцистеинемија се јавува поради автосомно рецесивно хомозиготна дефициенција или на цистатион-бета синтетаза или на метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR). Клиничките манифестации на хиперхомоцистеинемија вклучуваат рана атеросклероза, невролошки абнормалности и рекурентен тромбоемболизам. Лесна и умерена форма се јавува поради автосомно доминантна (хетерозиготна) дефициенција на цистатион бета синтетаза или поради хомозиготност за C677T термолабилен мутант, присутен кај 11% од белата европска популација. Овие пациенти имаат ризик за атеросклероза, тромбоемболизам, фетални дефекти на невралната туба и рекурентни абортуси[7,8].

Цел на трудот е да се евалуираат социодемографските карактеристики и да се испита застапеноста на мутациите за тромбофилија кај жените со неуспешна in vitro фертилизација.

Материјал и методи

Во ретроспективно-проспективна студија на случај и контрола се евалуирани 52 жени, поделени во две групи. Во оваа студија се прикажани почетните резултати и е опфатен помал број од вкупниот очекуван број испитаници кои се регрутираат во амбулантата при Институтот за трансфузиона медицина(ИТМ)–Скопје. Беше обработен материјалот од извршените прегледи и анализи во амбулантата при ИТМ-Скопје во периодот од 2015-2017 година, добиен од пациентките со дијагнози согласно инклузионите критериуми.

Критериуми за учество во клиничкото испитување:

Инклузиони критериуми:

- Жени на возраст од 18-45 години,
- Пациентки со историја на три неуспешни циклуси на ИВФ со трансферирани најмалку три ембриони со добар квалитет.

Ексклузиони критериуми:

- Жени кои имале претходна историја на венски тромбоемболизам,
- Жени со претходно постоечки причини за секундарна тромбофилија: автоимуни заболувања (како системски лупус еритематозус, ревматоиден артритис, Хашимотов тироидитис), позитивни АФА, позитивен LA, екстремна обезност, дислипидемии, нефротски синдром,
- Жени кои ќе одбијат учество во студијата или ќе се откажат во некој момент од студијата.

Во испитуваната група (ИГ) се вклучени 22 жени со историја на најмалку три неуспешни циклуси на ИВФ, со трансферирани најмалку три ембриони со добар квалитет. Индикациите за ИВФ се: машки фактор, женски фактор и необјаснет инфертилитет.

Во контролната група (КГ) се вклучени 30 жени на иста возраст, што веќе родиле барем едно здраво дете, без акушерски компликации..

Кај жените е испитано присуство на мутации на генот за фактор II (G20210A), фактор V Leiden (FVL) и метилентетрахидрофолатредуктаза (MTHFR C677T). Социодемографски податоци, податоци од лична, акушерска и семејна анамнеза беа прибрани со стандарден прашалник. Примероците крв од вклучените жени се испитуваа во лабораторијата за молекуларна биологија при Институтот за трансфузиона медицина – Скопје, со претходно дадена информирана согласност пред земањето на крвните примероци и користење на резултатите во изработка на студијата, одобрена од Етичкиот комитет при Медицинскиот факултет- Скопје.

Молекуларна детекција на point мутации со помош на Operon кит е метод кој се користи за испитување на мутации на фактор II (G20210A), фактор V Leiden (G1691A) и метилентетрахидрофолатредуктазаMTHFR C677T. Беа потребни 2ml венска крв земена со вакумтајнер во K2EDTA.

Резултати

Застапеноста на националноста во испитуваните групи е прикажана во Табела 1 и приближно одговара на националната структура во Република Македонија.

Табела 1. Етничка припадност на испитаниците

Етничка припадност	Контролна група	Испитувана група
Македонци	20 (66,7%)	18 (81,8%)
Албанци	7 (23,3%)	3 (13,6%)
Турци	1 (3,3%)	0
Бошњаци	1 (3,3%)	1 (4,5%)
други	1 (3,3%)	0
Вкупно	**30**	**22**

И во двете групи најзастапената група е на возраст од 30 до 34 години (40% во КГ и 50% во ИГ), прикажана во Табела 2.

Табела 2. Возраст на пациентките во групите

Возраст	Контролна група	Испитувана група
18-24	2 (6,7%)	0
25-29	8 (26,7%)	2 (9,1%)
30-34	12 (40%)	11 (50%)
35-39	7 (23,3%)	5 (22,7%)
40-45	1 (3,3%)	4 (18,2%)
вкупно	**30**	**22**

Според нивото на образование се регистрира хомогеност помеѓу двете групи, 50% од жените се со високо образование во двете групи; со средно образование се 33,3% од КГ наспроти 36,4% од ИГ; со основно образование се 16,7% од КГ наспроти 13,6% од ИГ.

Табела 2. Возраст на пациентките во групите

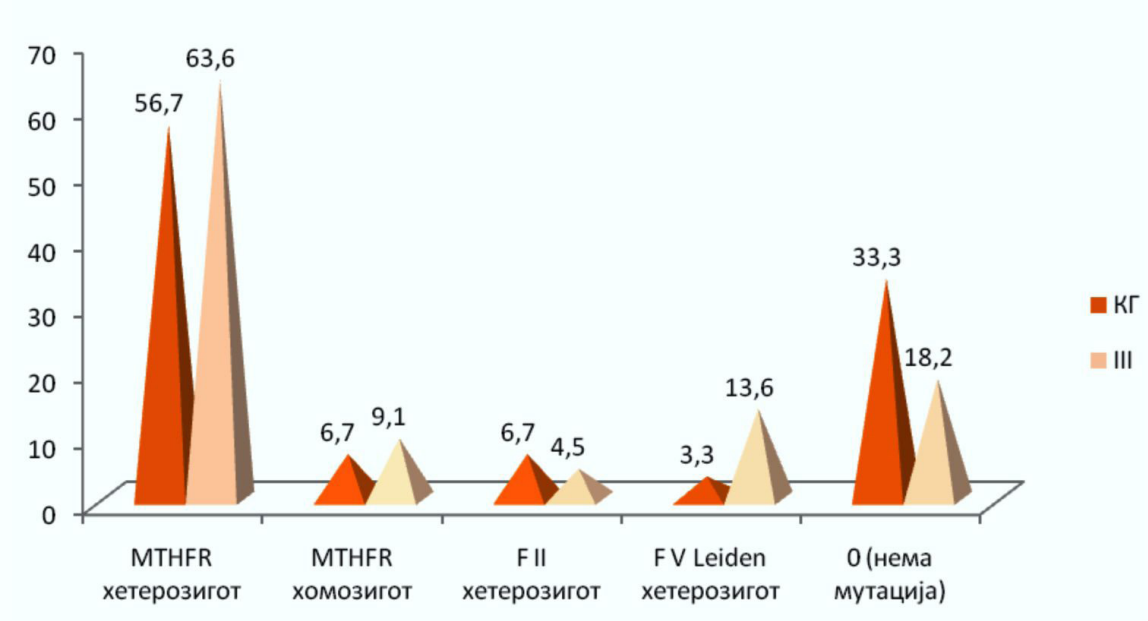
Ниво на образование	Контролна група	Испитувана група
високо	15 (50%)	11 (50%)
средно	10 (33.3%)	8 (36.4%)
основно	5 (16.7%)	3 (13.6%)
вкупно	**30**	**22**

Кај 72,7% од жените во ИГ и 60% во КГ има присуство на една тромбофилна мутација, а кај 9,1% од жените во ИГ и 6,7% во КГ има присуство на две тромбофилни мутации. 18,2% од жените во ИГ и 33,3% во КГ немаат ниту една мутација.

Табела 2. Возраст на пациентките во групите

Ниво на образование	Контролна група	Испитувана група
0 (нема мутација)	10 (33,3%)	4 (18,2%)
1 мутација	18 (60%)	16 (72,7%)
2 мутации	2 (6,7%)	2 (9,1%)
вкупно	**30**	**22**

Во ИГ во најголем процент се регистрира MTHFR хетерозигот 63,6% наспроти 56,7% во КГ, потоа FV Leiden хетерозигот со 13,6% наспроти 3,3% во КГ, MTHFR хомозигот со 9,1% наспроти 6,7% во КГ и фактор II (G20210A) хетерозигот со 4,5% наспроти 6,7 во КГ.



Графикон 1. Присуство на мутации кај испитаниците

Дискусија

Во оваа студија беше направена ана-При споредба на социодемографските податоци помеѓу двете групи во нашата студија според возраста, едукативното ниво и етничката припадност немаше голема разлика, односно двете групи беа хомогени.

Податоците од студии на контрола и случај сугерираат дека жени со неуспех во асистираната репродуктивна технологија почесто се позитивни на FV Leiden и некои подгрупи на антифосфолипидни антитела (кои не беа цел на овој труд и таквите жени беа исклучени од студијата) споредени со фертилни жени кои родиле.

Нашите резултати покажаа дека 18,2% од жените во ИГ и 33,3% во КГ немаат ниту една мутација. Во ИГ во најголем процент се регистрира MTHFR хетерозигот 63,6% vs. 56,7% во КГ, потоа FV Leiden хетерозигот со 13,6% vs. 3,3% во КГ, MTHFR хомозигот со 9,1% vs. 6,7% во КГи фактор II (G20210A) хетерозигот со 4,5% vs. 6,7 во КГ.

Во студијата на контрола и случај, Azem F и соработниците прикажуваат сигнификатно повисоки стапки на наследна тромбофилија кај рекурентни неуспешни имплантации отколку кај здрави фертилни парови[10]. Слични резултати добиле и Grandone и соработниците во својата студија на случај и контрола[11]. Нивните резултати суге-

рираат дека наследната тромбофилија може да игра улога во етиологијата на рекурентен ИВФ неуспехили фетален губиток по ИВФ. Но, тие се во конфликт со друга поголема студија на Martinelli и соработниците, која не докажала асоцијација помеѓу матерналната тромбофилија и неуспешната ИВФ[12].

Во ревијалниот труд на Di Nisio и соработниците на тема тромбофилии и исход на ИВФ биле прегледани 694 студии, од кои само 33 (6092 пациенти) биле целосно анализирани13. Во 10 студии од овој преглед бил евалуиран односот помеѓу наследната тромбофилија и асистираната репродуктивна технологија (ART). Собраните податоци за пациентите од 8 контролирани студии на случаи покажале 3 пати зголемен ризик за неуспешен ART во асоцијација со фактор V Leiden. Во 3 кохортни студии немало разлика во исходот помеѓу оние со и оние без фактор V Leiden мутацијата.

Заклучок

Социодемографскиот профил на жените со неуспешни ИВФ е жена на возраст помеѓу 30 и 34 години, со високо образование, кај која има присуство на најмалку една тромбофилна мутација, FV Leiden хетерозигот или MTHFR хомозигот. Само кај мал процент од жените со неуспешни ИВФ не е регистрирана ниту една тромбофилна мутација. Даден е само профилот бидејќи се изработени само проценти на структурата поради малиот примерок на испитаници. Потребно е регрутирање на целиот предвиден примерок за да може податоците да се обработат статистички, да се добие статистичка сигнификантност, а со тоа и ќе се добијат целосни и појасни податоци.

Референци

1. Simon A, Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. Fertil Steril 2012; 97:1039-1043.
2. Fukui A, Funamizu A, Yokota M, Yamada K, Nakamua R, Fukuhara R, et al. Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy loss, implantation failure and preeclampsia. J Reprod Immunol 2011;90:105–10.
3. Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. Hum Reprod 2006; 21:3036–43.
4. Tan BK, Vandekerckhove P, Kennedy R and Keay SD. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. BJOG 2005; 112(6):773-780.
5. Scott L. Embryological strategies for overcoming recurrent assisted reproductive technology treatment failure. Hum Fertil 2002; 5: 206-214.
6. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol 2006;132(2): 171-96.
7. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. Obstet Gynecol 2002;99(2):333-41.
8. Vucić N, Frleta M, Petrović D, Ostojić V. Thrombophilia, preeclampsia and other pregnancy complications. Acta Med Croatica 2009; 63(4):297-305.
9. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. Genetics in medicine 2011; 13: 1-16.
10. Azem F, Many A, Ben Ami I, et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. Hum Reprod 2004; 19: 368-370.
11. Grandone E, Colaizzo D, Lo Bue A, Checola MG, Cittadini E, Margaglione M. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. Fertil Steril 2001;76: 201–202.
12. Martinelli I, Taiolo E, Ragni G, et al. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and mater-

nal thrombophilia. Haematologica 2003; 88: 789–793.

13. Di Nisio M, Rutjes AWS, Ferrante N, Tiboni GM, Cucurullo F, Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. Blood 2011; 18:2670-2678.

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

ТОЧНОСТ НА ЛЕКАРСКИТЕ ИЗВЕШТАИ ЗА ПРИЧИНА НА СМРТ ОД КАРДИОВАСКУЛАРНИ БОЛЕСТИ ВО БОЛНИЦА ОД СЕКУНДАРНА ЗДРАВСТВЕНА ЗАШТИТА

Наташа Петковиќ [1], Весна Велиќ Стефановска [2], Ирена Ефтимовска Рогач [1], Наташа Ефимовска Отовиќ [1], Ана Донева [1], Наташа Ставрева [3]

[1] *Градската општа болница „8ми Септември“, Скопје, Република Северна Македонија*
[2] *Институт за епидемиологија и биостатистика со медицинска информатика, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Северна Македонија*
[3] *Универзитетски стоматолошки клинички центар „Свети Пантелејмон“, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Северна Македонија*

Цитирање: Петковиќ Н, Велиќ Стефановска В, Ефтимовска Рогач И, Ефимовска Отовиќ Н, Донева А, Ставрева Н. Точност на лекарските извештаи за причина на смрт од кардиоваскуларни болести во болница од секундарна здравствена заштита. Арх Ј Здравје 2019;11(2): **26-33**

Клучни зборови: ЛИПС, точност, кардиоваскуларен морталитет, МКБ10,

***Кореспонденција:** Наташа Петковиќ, Градската општа болница „8ми Септември“, Скопје, Република Северна Македонија, E-mail: gramatnikovska@yahoo.com

Примено: 4-мар-2019; **Ревидирано:** 17-мај-2019; **Прифатено:** 20-мај-2019; **Објавено:** 15-јун-2019

Печатарски права:© 2019 Наташа Петковиќ. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Извадок

Морталитетната статистика по причини за смрт е основен показател на здавствената состојба на населението во една земја. Нејзината валидност во целост е базирана на точноста на Лекарските извештаи за причина на смрт (ЛИПС) што претставуваат нејзин основен извор на податици. Цел на ова истражување е да се утврди точноста на лекарските извештаи со впишано КВЗ (I10 - I50) како основна причина за смрт во Градската општа болница „8ми Септември“ во Скопје. Материјал и методи: Истражувањето представува квантитативна аналитичка студија на пресек имплементирана во Градската општа болница „8ми Септември“ - Скопје во периодот од јануари 2015 до декември 2016 година. Во истражувањето беа анализирани ЛИПС-овите кои согласно МКБ10 беа со впишано КВЗ (I10 - I50) како основна причина за смрт. Опфатени беа 121 пациент на возраст од 24 до 84 години кои починале во периодот 0 - 28 дена од хоспитализацијата и тоа независно од полот и другите социо-демографски карактеристики. Анализата на точноста на ЛИПС-овите, беше направена согласно стандардизиран образец од MONICA проектот. Резултати: Просечната возраст на починатите во целиот примерок изнесуваше 72,41±9,14 [95% CI (70.71-74,11)] години. Точно пополнети ЛИПС-ови биле 67 (56,3%), неточно 22 (18,5%) и делумно точно 30 (25,2%). Нема сигнификантна асоцијација (p>0,05) меѓу полот на испитаниците и точноста на впишување на примарната причина за смрт. Утврдена е сигнификантно (p<0,05) поточно е впишана секундарна причина за смртта кај лицата од машки пол. Заклучок: Со извесна лимитација поради малиот број на случаи истражувањето укажува на неусогласеност помеѓу податоците превземени од болничката документација и причината за смрт впишана во ЛИПС-овите. Постои реална потреба да се превземат адекватни мерки за подобрување на квалитетот на ЛИПС.

CLINICAL SCIENCE

ACCURACY OF DEATH CERTIFICATION FROM CARDIVASCULAR MORTALITY IN SECONDARY CARE HOSPITAL

Natasha Petkovikj[1], Vesna Velikj Stefanovska[2], Irena Eftimovska Rogach[1], Natasha Eftimovska Otovikj[1], Ana Doneva[1], Natasha Stavreva[3]

[1] *City General Hospital "8th September", Skopje, Republic of North Macedonia*
[2] *Institute for Epidemiology and Biostatistics with Medical Informatics, Medical Faculty, University Sts Ciril and Methodius, Skopje, Republic of North Macedonia*
[3] *University Stomatology Clinic Centre "Saint Panteleimon", Skopje, Republic of North Macedonia*

Citation: Petkovikj N, Velikj Stefanovska V, Eftimovska Rogach I, Eftimovska Otovikj N, Doneva A, Stavreva N. Accuracy of death certification from cardivascular mortality in secondary care hospital. Arch Pub Health 2019; 11 (2): **26-33**

Key words: death certificates, accuracy, cardiovascular mortality, ICD10, MONICA project.

***Correspondence:** Natasha Petkovikj, City General Hospital "8th September", Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: gramatnikovska@yahoo.com

Received: 4-Mar-2019; **Revised:** 17-May-2019; **Accepted:** 20-may-2019; **Published:** 15-Jun-2019

Copyright:© 2019. Natasha Petkovikj. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Abstract

Mortality statistics for causes of death is a basic indicator of the state of health of the population in one country. Its validity is entirely based on the accuracy of Death Certificates that is primary source of data. The purpose of this research is to determine the accuracy of Death Certificates with the inscription (I10 - I50) according to the as the main cause of death in the City general hospital "8th of September" in Skopje. Material and Methods: The survey is a crossectional study implemented in the City general hospital "8th September" - Skopje in the period from January 2015 to December 2016. The study analyzed the Death Certificates that according to ICD10 were inscribed with the I10 - I50 a codes as the main cause of death. There were 121 patients aged 24 to 84 who died in the period 0-28 days of hospitalization, regardless of sex and other socio-demographic characteristics. The analysis of the accuracy of the Death Certificates was done in accordance with the standardized form of the MONICA project. Results: The average age of the deceased in the entire sample was 72.41 ± 9.14 [95% CI (70.71-74.11)] years. Fully filled Death Certificates were 67 (56.3%), incorrect 22 (18.5%) and partly accurate 30 (25.2%). There is no significant association (p> 0.05) between the sexes of the examinees and the accuracy of the inclusion of the primary cause of death. Significantly (p <0.05) more accurately inscribed secondary cause of death in males was found. Conclusion: With a certain limitation of the small number of cases, the research points to the inconsistency between the data taken from the hospital documentation and the cause of death written in the Death Certificates. There is a real need to take adequate measures to improve the quality of the Death Certificates.

Вовед

Морталитетната статистика овозможува континуиран мониторинг на здравјето на населението. Лекарските извештаи за причина на смрт (ЛИПС) се драгоцена алатка и важен извор на податоци за морталитетната статистика како на национално така и на локално ниво. Придобивките од ЛИПС-овите се бројни и вклучуваат доказ за ненасилна смрт, следење на здравјето на генералната популација, планирање на здравствената заштита на населението и одредување на приоритетите за превенција на болестите. Точноста на податоците во ЛИПС-овите е елементарна и во поставувањето на голем број клинички студии [1, 2, 3].

И покрај научно признаената важност на ЛИПС-от, потполнувањето на овој образец во практика е нецелосно и со дискутабилна точност на впишаните податоци. Најчеста причина за ова е недоволно посветено внимание, не препознавањето на важноста од навременото и точно пополнување како и недоволниот тренинг на мртвопроверителите за начинот на пополнување на овој образец. Сето ова резултира со недоволно квалитетна база на податоци за причините за смрт, и лажна претстава за здравствените проблеми на популацијата[4]. На ниво на креатори на здравствна политика, недостатокот на релевантни податоци за причините за смрт неминовно резултира со погрешни одлуки во однос на здравствените приоритети.

Почетоците на регистрацијата на причините за смрт датираат од средината на 15-тиот век во централна Италија каде медицинската едукација и социјалната администрација биле понапредати споредено со останатиот дел на Европа. Во 16-тиот век формирани се здравствени одбори во Франција, Швајцарија и Холандија, но само како времени мерки за периоди на кризи. Почнувајќи од средината на 18-тиот век, националните цивилни системи за регистрација започнуваат со континуирано следење и статистика на новородени и починати. Во 1855 Американската Медицинска асоцијација (AMA) усвојува резолуција за превземање иницијатива за отворање канцеларии за регистрирање на виталните настани[5].

Светската здравствена оганизација (СЗО) заедно со нејзини партнер организации дефинираат правила и креираат водичи за кодирање на морталитетот и морбидитетот. Класификацијата на болестите е по систем на категории каде ентитетите на заболувањата се означуваат согласно етаблирани критериуми. Целта на меѓународната калсификација на болести и поврзани здравствени проблеми (МКБ) е да овозможи систематско забележување, анализа и интерпретација на морталитетот и морбидитетот во една земја. Нејзината глобална примена овозможува, во секој момент, да биде возможна споредба на морбидитетната и морталитетната статистика помеѓу земјите и регионите.

Со МКБ дијагнозите на болестите и другите здравствени проблеми се преведуваат во алфанумерички код што овозможува нивно лесно складирање и анализа. Досега се направени 10 ревизии на МКБ, а во тек е завршувањето на единаестата ревизија. Ревизиите на МКБ ги инкорпорираат предлозите на бројни специјалисти од различни области.

Точноста на ЛИПС-овите во различни земји е различна. На глобално ниво е утврдена точност на примарната дијаноза од 57,5%, што претстваува релативно ниско ниво на точност. Согласно многу анализи, неточноста на овие податоци е честа карактеристика на земјите во развој[1,2].Ова особено се должи на дијагностичките проблеми дури и во земји во кои се изведува задоволитен број на аутопсии [4]. За жал, во Р.Македонија аутопсиите најчесто се изведуваат при сомнителна или насилна смрт. Голем проблем за спроведување на аутопсиите се ниската здравствена култура и верските убедувања. Дел од вината лежи и во системскиот недостаток на протокол за начинот на разговор со семејството и потребниот степен на упорност во убедувањето на семејствата да дадат одобрување за аутопсија. Ова е посебно важно кај недоволно јасни случаи и при ненадејна смрт. При пополнувањето на ЛИПС-от, дистинкцијата помеѓу одредувањето на примарната и секундарната

причина за смрт, како и за начинот на настапување на смртта, се главната задача на мртвопроверителот.

Иако на генерално ниво постојат големи познавања за состојбата со кардиоваскуларните заболувања - КВЗ особено акутниот миокардијален инфаркт - АМИ и цереброваскуларниот инсулт – ЦВИ, искуствата од практиката укажуваат на полемики околу точноста на податоците. Поради тоа СЗО го започнала мултинационалниот мониторинг на трендовите и детерминантите на кардиоваскуларните заболувања - МОНИКА проект (Multinational MONItoring of Trends and determinants in CArdiovacular disease - MONICA Project). Овој проект овозможил подобро разбирање на етиологијата на болеста и нејзината развојна тенденција на ниво на популација.

MONICA проектот бил имплементиран во период од десетина години и тоа од раните 80-ти до средината на 90 –тите години на минатиот век. Студијата се карактеризирала со добро опишани методи за добивање податоци со висок квалитет. Била спроведена низ различни центри во вкупно 21 земја при што биле мониторирани околу 13 милиони луѓе [1]. Анализата укажала на вкупно регистрирани 166,000 пациенти со миокардни инфарктии при што повеќе од 300 000 мажи и жени биле следени за нивниот кардиоваскуларен ризик и многу други здравствени податоци [6,7].

Цел на ова истражување е да се утврди точноста на лекарските извештаи со впишано КВЗ (I10 - I50) како основна причина за смрт во Градската Општа Болница „8ми Септември“ – Скопје во периодот 2015/16 година.

Материјал и методи

Истражувањето представува квантитативна аналитичка студија на пресек имплементирана во Градската општа болница „8ми Септември“ - Скопје во периодот од јануари 2015 до декември 2016 година. Согласно поставените инклузиони и ексклузиони критериуми беше направена селекција на Лекарските извештаи за причина на смрт – ЛИПС во кои според МКБ10, беше впишано КВЗ (I10 - I50) како основна причина за смрт. За проверка на секој од ЛИПС-овите беше анализирана соодвентната хоспитална медицинска документација. Истражувањето беше одобрено од Етичката комисија на Медицинскиот факултет при Универзитетот “Св. Кирил и Методиј“ во Скопје.

Во истражувањето беа вклучени ЛИПС-ови кои, согласно МКБ10, беа со впишано КВЗ (I10 - I50) како основна причина за смрт и тоа кај пациенти на возраст од 24 до 84 кои починале во периодот 0 - 28 дена од хоспитализацијата и тоа независно од полот и другите социо-демографски карактеристики. Од истражувањето беа исклучени ЛИПС-овите на лицата кои биле донесени починати во болница, а за кои, според МКБ10, било впишано КВЗ (I10 - I50) како основна причина за смрт. Како шифри кои не се од интерес за истражувањето беа исклучени оние кои се однесуваат на ревматски срцеви заболувања, цереброваскуларните заболувања, и периферни артеријски и венски заболувања.

Анализата на точноста на ЛИПС-овите, беше направена согласно стандардизиран образец од MONICA проектот ([5,14,15]) при што беа опфатени аспекти како: а) демографски карактеристики (серијски број, возраст, пол,); б) клинички преглед при прием (срцев застој при доаѓање во болница, ресусцитација од кардиак арест кој настанал во болница, првиот систолен притисок измерен пред започнување на медицинскиот третман, пулс итн.); в) ЕКГ промени (СТ елевација, СТ депресија, еволуција на Ку забец, ЕКГ промени во предните одводи V1-V5); г) престој во коронарна единица (престој и број на денови во коронарна единица) и д) место на настанување на смртта.

Во ЛИПС-овите беше анализирана точноста на примарната причина за смрт, на секундарната причина за смрт и на начинот на настанување на смртта. Беа користени следните дефиниции: а) примарна причина - повреда или болест која го започнува следот на настани кои доведуваат до смрт и е класифицирана по International Classification of Diseases (ICD) систем; б) секундарна причина- непосредната причина(и) за смрт која/кои се резултат на примарната причина за смрт; и в) начин на настанувањена смр-

тта - класификација на смртта базирана на типот на состојбата која ја предизвикала смртта и околностите под кои се појавила (пример: природна, хомицидна, суцидна).

Оценувањето на точноста на ЛИПС-овите беше евалуирана како: а) точна – кога причината напишана во ЛИПС соодвествува со податоците добиени од болничката историја на болеста; б) неточна - податоците од историјата укажуваат на водечка причина за смрт која не е впишана во ЛИПС туку е ставена друга дијагноза или неадекватна дијагноза; и в) дискутабилна односно делумно точна - кога кај пациентот има две или повеќе водечки дијанози кои можат сами по себе да доведат до смртен исход и не може со сигурност да биде утврдено која од нив е водечка причина за смртта.

Податоците беа обработувани во IBM SPSS Statistics 20. За анализа на атрибутивните (квалитативни) серии беше користен коефициент на односи, пропорции и стапки, а истите беа прикажани како апсолутни и релативни броеви. Квантитативните серии беа анализирани со употреба на мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални и максимални вредности), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација, стандардна грешка). Дистрибуцијата на фреквенциите на нумеричките варијабли беше утврдувана со Shapiro-Wilk W test. Сигнификантноста на разликата помеѓу две пропорции беше анализирана со Difference test. Chi square exact two tailed test и Fisher-Freeman-Halton exact test беа користени за утврдување на асоцијацијата меѓу одредени белези во групата испитаници. Кај нумеричките серии со неправилна дистрибуција на фреквенции беше користен Mann Whitney U test. За утврдување на статистичка значајност беа користени two way tests со ниво на сигнификантност од $p<0,05$.

Резултати

Во периодот од јануари 2015 до декември 2016 година, во Градската општа болница „8ми Септември“ – Скопје, биле регистрирани вкупно 121 ЛИПС на лица со впишано КВЗ (I10 - I50) како основна причина за смрт. Кај ниту еден од починатите пациенти не е направена аутопсија. Сите починати пациенти се починати од природна смрт.

Просечната возраст на починатите лица во целиот примерок изнесувала 72,41±9,14 [95% CI(70.71-74,11)] години со минимална односно максимална возраст од 40 v.s. 83 години. Од машки односно од женски пол биле консеквентно 64 (52,9%) v.s 57 (47,1%) лица со однос помеѓу половите од 1:1,12. За $p>0,05$, анализата не укажа на сигнификантна процентуална разлика во застапеноста на половите (Difference test: Difference 3,16% [95% CI (-6,71-18,06)]; Chi-square=0,811; df=1 p=0,368).

Починатите лица од машки пол биле со просечна возраст од 70,62±9,91 [95% CI(68,22-72,97)], и со минимална односно максимална возраст од 42 v.s 83 години. Кај починатите лица од женски пол просечната возраст изнесувала 74,42±7,81 [95% CI(72,16-76,23)], со минимална, односно максимална возраст од 40 v.s. 83 години. Утврдена е сигнификантна разлика помеѓу просечната возраст на двата пола во прилог на сигнификантно повисока возраст кај починатите лица од женски пол (Mann-Whitney U Test: Z=2,125; p=0,034).

Примарната причина повреда или болест која го започнува следот на настани кои доведуваат до смрт била пополнета во 119 (98,35%) ЛИПС-ови (Табела 1). Впишувањето на примарната причина било оценето како: а) точно кај 72 (60,5%); б) неточно кај 20 (16,8%), и в) дискутабилно односно делумно точна кај 13 (11%) од ЛИПС-овите. Нема сигнификантна асоцијација меѓу полот на испитаниците и точноста на впишување на примарната причина за смрт (Pearson Chi-square=3,604, df=2, p=0,165).

Секундарната причина т.е. непосредната причина(и) за смрт која/кои се резултат на примарната причина за смрт била пополнета во 98 (80,99%) ЛИПС-ови (Табела 1). Впишувањето на секундарната причина било оценето како: а) точна кај 66 (67,3%); б) неточна кај 13 (13,3%), и в) дискутабилна односно делумно точна кај 19 (19,4%) од ЛИПС-овите. Утврдена е сигнификантна асоцијација меѓу полот на испитаниците и точноста на впишување на секундарната причина за

смрт (Fisher-Freeman-Halton exact test: p=0,002) во прилог на сигнификантно поточно впишана секундарна причина за смрт кај лицата од машки пол.

Евалуацијата на вкупната точност на ЛИПС-овите базирана на точноста на впишувањето на примарната и секунрната причина за смрт укажа дека точни биле 67 (56,3%), неточни 22 (18,5%) и делумно точни 30 (25,2%). Нема сигнификантна асоцијација помеѓу полот на испитаниците и точноста на ЛИПС-оците со впишано КВЗ (I10 - I50) како основна причина за смрт (Pearson Chi-square=2,734, df=2, p=0,255).

Табела 1. Анализа на точноста на ЛИПС-овите според пол

Точност на ЛИПС	Пол		Вкупно
	мажи	жени	
ПРИМАРНА ПРИЧИНА - Pearson Chi-square=3,604, df=2, p=0,165			
Точен	41 (65,1%)	31 (54,4%)	72 (60,5%)
Неточен	12 (19,0%)	8 (14,3%)	20 (16,8%)
делумно точен	10 (15,9%)	17 (30,4%)	27 (22,7%)
СЕКУНДАРНА ПРИЧИНА - Fisher-Freeman-Halton exact test: p=0,002*			
Точен	41 (74,5%)	25 (58,1%)	66 (67,3%)
Неточен	10 (18,2%)	3 (7,0%)	13 (13,3%)
делумно точен	4 (7,3%)	15 (34,9%)	19 (19,4%)
ВКУПНА ТОЧНОСТ - Pearson Chi-square=2,734, df=2, p=0,255			
Точен	38 (60,3%)	29 (51,8%)	67 (56,3%)
Неточен	13 (20,6%)	9 (16,1%)	22 (18,5%)
делумно точен	12 (19,0%)	18 (32,1%)	30 (25,2%)

* сигнификантно за p<0,05

Дискусија

Анализата на лекарските изваштаи на причина за смрт представува едно од најстарите и најекстензивните следења на здравствената состојба на популацијата. Најчесто сите морталитетни статистики се однесуваат на непосредната причина за смрт, занемарувајќи ги предходните причини кои довеле до непосредната причина за смрт. Во оваа студија беа анализирани и примарните и секундарните дијагнози. И во двата случаи има речиси идентична точност. Забележана е сигнификантно поголема точност при пополнувањето на секундарната причина за смрт кај испитаниците од машки пол.

По однос на дискутабилните дијагнози –пронајдени се вкупно 8 починати каде причината за смрт е дискутабилна. Најчесто се работи за пациенти со хронична обструктивна белодробна болест кои развиле срцева слабост. Актуелната хоспитализација, пред се, се должи на егзацербација на ХОББ и терапијата е доминанатно насочена кон третирање на ова заболување. При пополнување на ЛИПС-от лекарите се одлучиле да ја стават срцева слабост како основна дијагноза. Исто така, како дискутабилни се ставени случаи кај кои постои изразена анемија за која нема утврдено причина (најверојатно дигестивно крварење) и е вршена супституција со крвни деривати. Акутната или акутна врз хронична бубрежна слабост можела да доведе до смртен исход сама за себе. Нотирани се и два случаи на илеус кој најверојатно довел

до смртен исход но впишана е срцева слабост како причина за смрт. Горенаведеното упатува дека кога постојат мултипли коморбидитети лекарите се одлучуваат да стават кардиоваскуларно заболување како основна причина за смрт. Ова доведува до податоци за лажно зголемен морталитет од КВЗ. Сите анализираните ЛИПС-ови не содржат ICD-10 код.

За време на формалната медицинска едукација нема фокусирана обука за пополнување на ЛИПС. Иако поголем дел од лекарите се соочуваат со задачата да пополнуваат ЛИПС, најчесто тие за првпат пополнуваат ваков образец кога ќе се соочат со починат пациент. Голем проблем представува несериозниот пристап кон пополнувањето, кое се смета за административна процедура за издавање на документ за погреб на починатиот. При тоа постои отсуство на свесност на одговорниот лекар за потребата да се навлезе подлабоко во механизмот на настанување на смртта и непосредната причина како и важноста од точноста на впишаните податоци. Согласно ова, неопходна е континуирана медицинска едукација во оваа област во форма на годишни курсеви со интерактивни работилници за пополнување на ЛИПС како би се подобрила точноста [8,9,10,11,12,13].

Некои студии сугерираат дека ваков едукационен напор може да биде успешен [14,15,16,17] особено ако инетрвенцијата е интерактивна[18]. Други студии покажуваат конфликтни резултати. И покрај итервенцијата и формалниот тренинг кај студентите во Универзитетот Лајкестер во Обединетото кралство само 55% од ЛИПС-овите го задоволуваат минимално прифатливиот стандард 19. За кардиоваскуларните болести утврдена е севкупна точност од 65%. Но кај коронарната артеријска болест точноста достигнува 74.0% 20. Користејќи ги податоците од Фрамингамската студија (Framingham Heart Study), Lloyd-Jones et al. се обиделе да ја утврдат точноста на ЛИПС-овите кај кодовите каде коронарната артеријска болест е ставена коко основна причина за смрт. Тие утврделе дека во ЛИПС-овите биле прикажани 24.3% повеќе починати од коронарна артеријска болест споредено со фактичката состојба [21]. Во друга студија било утврдно дека во ЛИПС-овит од 242 починати вкупно 51.2% биле кодирани за коронарна артеријска болест кај од кои кај 9% истражувачите не можеле да ја утврдат точната причина за смрт [2]2. Слични податоци се добиваат и во студијата за точност на кодирањето во Бахреин каде е утврдено несогласување на податоците кај 10-30% од починатите од коронарна артеријска болест [23].

Во Саудијска Арабија е утврдена неточност на впишаната причина за смрт кај 80.3% од анализираните ЛИПС-ови за вкупен моралитет. Вкупно 46,7% од грешните ЛИПС-ови биле со впишани заболувања на кардиваскуларниот систем 1.

Податоците добиени од нашата студија се слични со добиените резултати од студија спроведена во болница во Ланкастер каде била утврдена совкупна точност од 56,3%.

Дали е потребна аутопсија за да се добијат податоци со поголема точност? Неспорно е дека аутопсијата е многу значајна процедура за точно утврдување на причината за смрт [24,25,26,27]. Сепак, многубројни се студиите според кои, во најголемиот број ситуации, оптималните клинички податоци даваат добар увид во здравствената состојба на пациентот што му овозможува на обученото лице со голема веројатност за точност да го изврши шифрирањето.

Заклучок

Процесот на идентификација на непосредната причина за смрт базирано само на клинички податоци е со лимитирана точност. Сепак, независно од овој факт, морталитетната статистика за кардиоваскуларните заболувања останува основа во дизајнот на многу епидемиолошки студии и клиничките истражувања во оваа област и пошироко. Резултатите од оваа студија укажуваат дека ЛИПС-вите со впишано КВЗ (I10 - I50) како основна причина за смрт во Градската општа олница „8ми Септември“ – Скопје во голем дел не ги задоволуваат критериумите за

точност. Ова ја наметнува неопходната потреба за генерално решавање на овој проблем. Здруженијата на кардиолози треба критички да се однесуваат кон потребата за поголема точност на морталитетната статистика од оваа област.

Земјите во развој треба да го следат примерот на развиените земји во настојувањата за што е можно поголема точност на морталитетните податоците. Предлагаме дефиниран унифициран приод на докторите во пополнувањето на ЛИПС-овите; едукација во додипломската настава како и тренинг на дипломираните доктори на медицина за пополнување на ЛИПС-овите и одредување на точната причина за смрт; употреба на ICD-10 кодирањето; како и имплементирање компјутеризирано наместо мануелно пополнување на ЛИПС-овите. Останува потребата од зголемување на бројот на медицински аутопсии кај пациенти починати во болничките установи.

Референци

1. Alsaleh S, Al-Hussein M, Almajid K. S, Alsani Z. S. Assessment of the accuracy of death certification at two referral hospitals. J Fam Community Med 2008;15:43–50.
2. Sibai AN, Nuwaihid I, Beydouin M, Chaaya M. Inadequacies of Death Certification in Beirut: Who is Responsible? Bull World Health Organ 2002; 80: 555-561.
3. Swift B. and West K. Death Certification: an Audit of Practice Entering the 21st Century. J Clin Pathol 2002; 55: 275-279.
4. Moussa, M.A. et al. Reliability of Death Certificate Diagnosis. J Clin Epidemiol1990; 43 (21): 1285-1295.
5. Moriyama IM, Loy RM, Robb-Smith AHT. History of the statistical classification of diseases and causes of death. Rosenberg HM, Hoyert DL, eds. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 20118.
6. Grant, T.M., Powell, S.R. and Steinbeck, B. Preparing for ICD-10-PCS. For the Record, 2002; 14 (25):1-4.
7. U. Keil. The Worldwide WHO MONICA Project: Results and Perspectives. Gesundheitswesen. 2005; 67Suppl 1:S38-45.
8. Knight, B. Medical Aspects of Death. In: Simpson's Forensic Medicine, 11th edition. Knight B., Arnold, London; 1997.
9. National Association of Medical Examiners. Writing Cause of Death Statements – Basic Principles, Sept. 3, 2005.
10. Centers for Disease Control and Prevention's National Center for Health Statistics. Physicians' Handbook on Medical Certification of Death, 2003 revision. Hyattsville, Md: US Department of Healthand Human Services; [DHHS publication No. (PHS) 2003-1108].
11. Lakkireddy DR, Basarakodu KR, Vacek JL, et al. Improving death certificate completion: a trial of two training interventions. J Gen Intern Med 2007; 22:544-548.
12. Villar J, Pérez-Méndez L. Evaluating an educational intervention to improve the accuracy of death certification among trainees from various specialties. BMC Health Serv Res 2007;7:183.
13. Izegbu MC, Agboola AOJ, Shittu LAJ, Akiode O. Medical certification of death and indications for medico-legal autopsies: The need for inclusion in continue medical education in Nigeria. Scientific Research and Essay. 2006;1(3):061–4.
14. Pritt BS, Hardin NJ, Richmond JA, Shapiro SL. Death Certification Errors at an Academic Institution. Arch Pathol Lab Med 2005;129:1476–9.
15. Abos R, Perez G, Rovira E, Canela J, Domenech J, Bardina JR. A pilot program to improve causes of death certification in primary care of Catalonia, Spain. Gac Sanit 2006; 20(6):450–456.
16. Myers KA, Farquhar DR. Improving the accuracy of death certification. CMAJ 1998;158(10):1317-1323.

17. Degani AT, Patel RM, Smith BE, Grimsley E. The effect of student training on accuracy of completion of death certificates. Med Educ Online 2009;14:17

18. Lakkireddy DR, Basarakodu KR, Vacek JL, Kondur AK, Ramachandruni SK, Esterbrooks DJ, et al. Improving death certificate completion: a trial of two training interventions. J Gen Intern Med 2007;22(4):544–548.

19. Cirera SL, Martinez LC, Contreras GJ, Navarro SC. Learning and satisfaction in the workshops of pre- and post-graduate medicine for the improvement of the accuracy of certifications of causes of death 1992–1996. Rev Esp Salud Publica 1998; 72(3):185–195

20. Swift B, West K. Death certification: an audit of practice entering the 21st century. J Clin Pathol 2002; 55(4):275–279.

21. Jedrychowski W., Mróz E, Wiernikowski A, Flak E. Validity study on the certification and coding of underlying causes of death for the mortality statistic. PLoS One 2012; 7(2): e31427.

22. Lloyd-Jones DM, Martin DO, Larson MG, Levy D. Accuracy of death certificates for coding coronary heart disease as the cause of death. Ann Intern Med 1998;129(12):1020-1026.

23. Al-Mahrous, R. Validity of death certificates for coding coronary heart disease as the cause of death in Bahrain. East Mediterr Health J 2000; 6(4):661-669.

24. Lee PN. Comparison of autopsy, clinical and death certificate diagnosis with particular reference to lung cancer. A review of the published data. APMIS Suppl. 1994;45:1–42.

25. Pinto Carvalho FL, Cordeiro JA, Cury PM. Clinical and pathological disagreement upon the cause of death in a teaching hospital: Analysis of 100 autopsy cases in a prospective study. Pathology International 2008;58(9):568–571

26. Ermenc B. Comparison of the clinical and post mortem diagnoses of the causes of death. Forensic science international 2000;114(2):117–119.

27. Cameron HM, McGoogan E. A prospective study of 1152 hospital autopsies: I. Inaccuracies in death certification. J Pathol 1981;133(4):273–283.

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

ПРОЦЕНКА НА НУТРИТИВНИОТ СТАТУС КАЈ ДЕЦА ВО ГРАД СКОПЈЕ - КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА ЗА ПЕРИОДОТ 2010 - 2016 ГОДИНА

Марије Гетај Јаковски[1], Игор Спироски[2], Гордана Ристовска[2]

[1] *Центар за јавно здравје, Скопје, Република Северна Македонија*
[2] *Институт за јавно здравје на Република Северна Македонија, Скопје, Република Северна Македонија*

Цитирање: Гетај Јаковски М, Спироски И, Ристовска Г. Проценка на нутритивниот статус кај деца во град Скопје - компаративна анализа за периодот 2010 - 2016 година. Арх Ј Здравје 2019;11(2):34-42

Клучни зборови: деца, исхрана, зголемена телесна тежина, дебелина, јавно здравје

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

Примено: 5-јан-2019; **Ревидирано:** 23-апр-2019; **Прифатено:** 20-мај-2019; **Објавено:** 15-јун-2019

Печатарски права:© 2019 Марије Гетај Јаковски. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Извадок

Цел на трудот беше да се направи компаративна анализа на нутритивниот статус на деца на возраст од 6 до 8 години во градот Скопје во 2010 и 2016 година. Материјал и методи: За спроведување на истражувањето во 2010 и 2016 година беше развиен протокол кој беше усогласен со протоколот на COSI истражувањето. Во двата круга на собирање на податоци во 14 основните училишта на територијата на град Скопје беа одбрани деца од второ одделение. Антропометриските испитувања се вршени според стандардите на СЗО за мерење на висина и тежина. Референците за раст на училишни деца на СЗО од 2007 година беа користени за да се пресметаат z-скоровите на стандардни девијации на индексот телесна маса-за-возраст (БМИ/В), како и за интерпретација на антропометриските индикатори. Финалната обработка на податоците и проценката беше направена со примена на WHO AnthroPlus софтверот. Резултати: Вкупниот број вклучени деца во истражувањето во 2010 година беше 324, од кои 174 машки и 150 женски деца. Во истражувањето во 2016 година беа вклучени 365 деца, од кои 183 машки и 182 женски деца. Индексот БМИ/В кај децата мерени во 2010 година покажа кај 0,3% потхранетост кај сите деца. Индексот БМИ/В покажува дека речиси кај една третина од децата постои зголемена ТТ и дебелина, со тоа што во 2010 година процентот на деца со зголемена ТТ и дебелина е повисок (32,4%) во однос на 2016 година (28,8%). Исто така, поголем процент на дебели деца се измерени во 2010 година (14,5%) во споредба со 2016 година (12,6%). Околу 5% од децата се со екстремна дебелина (% > +3СД) и се евидентирани во 2010 година, додека во 2016 година таа состојба е присутна кај 4,7%. Заклучок: Кривата на дистрибуција е поместена надесно во однос на референтните вредности, односно проблемите со исхраната на децата се поместени кон ризиците од зголемена телесна тежина и дебелина. Според тоа, и јавноздравствените акции треба да бидат насочени во тој правец. Потхранетоста, било умерена или тешка, ретко се среќава и не претставува значаен јавноздравствен проблем кај децата на оваа возраст во Македонија.

CLINICAL SCIENCE

ASSESSMENT OF NUTRITIONAL STATUS OF CHILDREN IN SKOPJE – COMPARATIVE ANALYSIS FOR THE PERIOD 2010-2016

Marije Getaj Jakovski[1], Igor Spiroski[2], Gordana Ristovska[2]

[1] *Public Health Center Skopje, Republic of North Macedonia*
[2] *Institute of public health of Republic of North Macedonia, Skopje, Republic of North Macedonia*

Citation: Getaj Jakovski M, Spiroski I, Ristovska G. Assessment of nutritional status of children in Skopje – comparative analysis for the period 2010-2016. Arch Pub Health 2019; 11 (2): 34-42

Key words: children, nutrition, overweight, obesity, public health.

***Correspondence:** Igor Spiroski, Institute of public health of Republic of North Macedonia, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: i.spiroski@iph.mk

Received: 5-jan-2019; **Revised:** 23-Apr-2019; **Accepted:** 20-may-2019; **Published:** 15-Jun-2019

Copyright:© 2019. Marije Getaj Jakovski. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Abstract

The aim of the study was to make a comparative analysis of the nutritional status of children aged 6 to 8 in the city of Skopje in 2010 and 2016. Material and Methods: A protocol that was in line with the COSI survey protocol was developed for the implementation of the research in 2010 and 2016. In the two rounds of data collection, second grade children were measured in 14 primary schools on the territory of the city of Skopje. The anthropometric measurements were performed according to the WHO standards for measuring height and weight. WHO Child Growth References were used to calculate the z-scores of standard deviations of the body mass index-for-age, as well as for the interpretation of anthropometric indicators. The final data processing and assessment was made using the WHO AnthroPlus software. Results: The total number of children included in the survey in 2010 was 324, of which 174 male and 150 female. The 2016 survey included 365 children, of which 183 were male and 182 female. The BMI-for-age index in children measured in 2010 showed 0.3% malnutrition among all children. The BMI-for-age index has showen that almost one third of children are overweight or obese, whereas the percentage of overweight or obese children was higher in 2010 (32.4%) compared to 2016 (28.8%). Also, a higher prevalence of obese children was observed in 2010 (14.5%) compared to 2016 (12.6%). About 5% of children with severe obesity (> + 3SD) were observed in 2010, while in 2016 there were 4.7% severely obese children. Conclusion: The distribution curve is shifted to the right compared to the reference values, and children's nutritional problems are associated to the risks related to overweight and obesity. Accordingly, public health actions should be addressing that situation. Undernutrition, both mild or severe is not prevalent and is not considered a significant public health problem for children of this age in Macedonia.

Вовед

Исхраната на детето е темел на неговиот раст и развиток во здрав возрасен човек, па затоа треба да се води сметка за правилната исхрана на детето уште од најраната возраст. Проценката на состојбата на исхранетост вклучува: откривање, карактеризирање и квантификација на нарушувањето на нутритивниот статус, односно на потхранетоста, зголемената телесна тежина или дебелината[1].

Антропометриските мерења се едноставни, брзи и економични и треба да се вршат рутински секогаш кога состојбата на исхранетост е потенцијален клинички показател.

Антропометриските карактеристики може да покажат определени варијации и отстапувања, кои може да се проценат на индивидуално или популациско ниво, а зависат од низа егзогени и ендогени фактори[2,3].

За да може да се овозможи компарација на мерењата помеѓу популациони групи од различни географски подрачја и во различни временски периоди, се појавила потреба за општ критериум на референтна популација. Овој критериум е опишан од СЗО (Светска здравствена организација) и надополнет со вредностите на NCHS (Националниот центар за здравствена статистика) и е репрезент на здрави лица на возраст од 1–74 години од Соединетите Американски Држави[4,5], а бил основен стандард за проценка до појавата на новите стандарди и референци за раст на СЗО.

Телесните мерења може да ги идентификуваат децата со поголем или помал ризик за болест поради потхранетост или прехранетост и може да ги диференцираат хроничните од акутните форми. Потхранетост (заостанување во раст, несразмерно мала тежина во однос на висина и недоволна тежина) кај децата, како и зголемена телесна тежина и дебелина (состојби кои се карактеризираат со прекумерно таложење на масти во организмот, во поткожното масно ткиво, но и околу внатрешните органи и претставуваат ризик-фактори за ран морталитет, циркулаторни болести, некои видови малигни заболувања, дијабетес мелитус тип 2) денес се дефинирани според Стандардите и референците на СЗО за раст на децата. Научните податоци упатуваат на сè поголема преваленција на здебеленост кај децата и адолесцентите, истакнувајќи ја како јавно здравствен проблем кој треба да се следи и превентивно да се делува6,7.

Зголемената телесна тежина и дебелината кај децата и адолесцентите се сериозен јавноздравствен проблем во Европскиот регион на Светската здравствена организација (СЗО) и на тој проблем беше обрнато посебно внимание на Европската министерска конференција за справување со дебелината, која ја организираше СЗО во 2006 година4. Врз база на граничните вредности препорачани од Меѓународната работна група за дебелина (МРГД), тогаш беше проценето дека околу 20% од децата и адолесцентите во Европскиот регион на СЗО имаат зголемена телесна тежина (вклучувајќи и дебелина)[7,8].

При првичните консултации со земјите-членки во рамките на процесот кој доведе до одржување на Конференцијата во 2006 година, беше препознаена потребата за пан-европска стандардизирана иницијатива која ќе доведе до систем на следење на дебелината кај децата од Европскиот регион на СЗО, а кој ќе биде основа за креирање на политики во областа на исхраната. Процесот беше иницира со вклучување на 13 земји-членки на СЗО од Европа (Белгија, Бугарија, Ирска, Италија, Кипар, Летонија, Литванија, Малта, Норвешка, Португалија, Словенија, Чешка и Шведска) кои ја започнаа Иницијативата за следење на дебелината кај децата во Европа (ИСДД - COSI). Целта на оваа акција била да се создаде единствен систем за следење на состојбата со исхранетост кај училишната популација, којшто ќе биде споредлив меѓу државите. Училишната популација беше одбрана заради тоа што споредливи податоци за децата од 0 до 5 години во Европа сепак има, а се добиени преку демографско-здравствените истражувања или мултииндикаторските кластерски истражувања. Такви истражувања функционираат и

за адолесцентната популација[7].

Првиот круг на собирање на податоци по хармонизираната методологија на ИСДД се реализирал во учебната 2007/2008 година и во него учествувале погоре спомнатите 13 земји. Во вториот круг, кој се одвивал во текот на учебната 2009/2010 година, кон

иницијативата се приклучиле 4 нови земји: Грција, Македонија, Унгарија и Шпанија8. Оттогаш, Македонија е постојан учесник во оваа иницијатива и учествуваше и во собирањето на податоци во 2013 и во 2016 година (3. и 4. круг). Активностите поврзани со следењето на зголемената телесна тежина и дебелината кај децата во РМ се финансирани од Министерството за здравство, преку Националната годишна програма за јавно здравје, а ги извршуваат Институтот за јавно здравје на РМ и Центрите за јавно здравје во државата.

Цел на трудот беше да се направи компаративна анализа на нутритивниот статус на деца на возраст од 6 до 8 години во градот Скопје во 2010 и 2016 година.

Материјал и методи

За спроведување на првиот круг на истражувањето во 2010 година, од страна на Институтот за јавно здравје на РМ беше развиен протокол кој беше усогласен со протоколот на COSI истражувањето и кој го применуваа сите Центри за јавно здравје во Македонија. За вториот круг на истражувањето во 2016 година беше користена истата методологија за собирање на податоци.

Популација

Во двата круга на собирање на податоци во основните училишта на територијата на град Скопје беа одбрани деца од второ одделение од следните основни училишта:

1. ОУ „26 Јули“ – Општина Шуто Оризари (урбана средина),
2. ОУ „7 Март“ – Општина Чаир, (урбана средина),
3. ОУ „Мирче Ацев“ – Општина Ѓорче Петров, (урбана средина),
4. ОУ „Наум Наумовски Борче“ – Општина Гази Баба, (урбана средина),
5. ОУ „Панајот Гиноски“ – Општина Бутел, (урбана средина),
6. ОУ „Живко Брајковски“ – Општина Бутел, (урбана средина),
7. ОУ „Дане Крапчев“ – Општина Гази Баба, (урбана средина),
8. ОУ „Љубен Лапе“ – Општина Аеродром, (урбана средина),
9. ОУ „Владо Тасевски“ – Општина Карпош, (урбана средина),
10. ОУ „Јохан Хајнрих Песталоци“ – Општина Центар, (урбана средина),
11. ОУ „Јан Амос Коменски“ – Општина Карпош, (урбана средина),
12. ОУ „Кирил Пејчиновиќ“ – Општина Кисела Вода, (урбана средина),
13. ОУ „ Братство Единство“ – Општина Зелениково (рурална средина),
14. ОУ „Дрита-Рашче“ с. Рашче – Општина Сарај (рурална средина).

Следните податоци беа земени преку формуларот на испитувачот: датум на раѓање, пол, одделение, датум на мерење, облека која детето ја носи за време на мерењето, код на училиштето, телесна висина и телесна тежина. Формуларот за училиштето беше пополнет од страна на директорот на училиштето или од класниот раководител или наставник кој имаше доволно информации кои се бараат во формуларот (локација на училиштето, број на деца во одделението, број на измерени деца и др.).

Антропометриски мерења

Антропометриските испитувања се вршени според стандардите на СЗО за мерење на висина и тежина. Системот на континуирано земање податоци за висина и тежина кај деца во РМ е присутен подолг временски период; телесната тежина беше мерена со вага SECA 881U со точност од 0,1 kg, а висината беше мерена со висинометар SECA 217 со точност од 0,1 cm. Телесната тежина беше коригирана за тежината на облеката која ја носеа децата [9,10].

Анализата на податоците

Возраста на децата беше пресметувана со формулата: (датум на мерење - датум на раѓање)/365. Референците за раст на училишни деца на СЗО од 2007 годи-

на беа користени за да се пресметаат z-скоровите на стандардни девијации на индексот телесна маса-за-возраст (БМИ/В), како и за интерпретација на антропометриските индикатори 11,12.

- Умерена и тешка форма на неисхранетост е дефинирана како процент на деца кај кои вредноста на БМИ/В е под -2 и над -3 z-скорови, односно под -3 z-скорови соодветно.
- Зголемена телесна тежина е дефинирана како процент на деца со БМИ/В над +1 z-скор, а дебелина со над +2 z–скорови.

Според прифатената методологија и дефинициите на СЗО, проценката на преваленцијата на деца со умерено заостанување во растот ги вклучува и оние со сериозно заостанување; проценката на преваленцијата на деца со умерено помала телесна тежина за возраста ги вклучува и оние со сериозно помала тежина, а проценката на преваленцијата на умерено неисхранети деца ги вклучува и оние со тешка форма на неисхранетост[11,12]. Проценката на преваленција на деца со зголемена телесна тежина ги вклучува и оние деца кои се дебели. Финалната обработка на податоците и проценката беше направена со примена на WHO AnthroPlus софтверот[13].

Резултати

Вкупниот број вклучени деца во истражувањето во 2010 година беше 324, од кои 174 машки и 150 женски деца; 287 беа од урбана средина, а 37 деца од рурална средина.

Во истражувањето во 2016 година беа вклучени 365 деца, од кои 183 машки и 182 женски деца. 325 деца припаѓаа на урбана средина и 40 деца на рурална средина.

Индексот БМИ/В кај децата мерени во 2010 година покажа кај 0,3% потхранетост кај сите деца, со тоа што женските деца беа 0,7% тешко потхранети и 2,7% од децата на село беа тешко потхранети. Умерена потхранетост беше констатирана кај 2,7% од женските деца и кај 0,7% од децата на село. Потхранетост не беше констатирана кај машките деца. Кај урбаната популација немаше тешко потхранети деца.

Зголемена ТТ и дебелина во 2010 година беше констатирана кај 32,4% од децата, и тоа кај 40% од машките деца и 23,3% од женските деца. Кога ги анализираме според местото на живеење, тогаш 34,8% од градските деца беа со зголемена ТТ или дебелина, а кај децата од село таа беше утврдена кај 13,5%. Дебели деца во град беа 16%, додека во село 2,7%.

Табела 1. Анализа на податоците за БМИ/В за 2010 година

	% < -3SD	95% CI	% < -2SD*	95% CI	% > +1SD**	95% CI	% > +2SD***	95% CI	% > +3SD	95% CI
сите	0,3	0-1,1	1,2	0-2,6	**32,4**	27,2-37,7	14,5	10,5-18,5	5,6	2,9- 8,2
машки	0	0- 0,3	0	0- 0,3	**40,2**	32,7-47,8	19	12,9-25,1	7,5	3,3,- 11,7
женски	0,7	0- 2,3	2,7	0- 5,6	**23,3**	16,2-30,)	9,3	4,3- 14,3	3,3	0,1- 6,5
град	0	0- 0,2	0,7	0-1,8	**34,8**	29,2-40,5	16	11,6-20,4	6,3	3,3- 9,3
село	2,7	0- 9,3	5,4	0-14	**13,5**	1,1- 25,9	2,7	0- 9,3	0	0- 1,4

*% < -2SD вклучува и % < -3SD
**% > +1SD вклучува и % > +2SD
***% > +2SD вклучува и % > +3SD

Индексот БМИ/В кај децата мерени во 2016 година покажа кај 0,3% потхранетост кај сите деца, со тоа што машките деца беа 0,5% тешко потхранети и 0,3% од децата во град беа тешко потхранети. Умерена потхранетост беше констатирана кај 3,3% од машките деца и 0,6% од женските деца; кај 2,5% од децата на село и кај 1,9% од децата во град.

Зголемена ТТ и дебелина во 2016 година беше констатирана кај 28,8% од децата, и тоа кај 30% од машките деца и 27,6% од женските деца. Анализирани според местото на живеење, 30% од градските деца беа со зголемна ТТ или дебелина, а кај децата во село таа состојба беше присутна кај 17,5% од децата. Дебели деца во град беа 13%, додека во село 7%.

Табела 2. Анализа на податоците за БМИ/В за 2016 година

	% < -3SD	95% CI	% < -2SD*	95% CI	% > +1SD**	95% CI	% > +2SD***	95% CI	% > +3SD	95% CI
сите	0,3	0-0,9	1,9	0,4- 3,5	**28,8**	24,1-33,6	12,6	9,1-16,2	4,7	2,4-7
машки	0,5	0-1,9	3,3	0,4-6,1	**30,1**	23,1-37	15,8	10,3-21,4	7,7	3,5-11,8
женски	0	0-0,3	0,6	0-1,9	**27,6**	20,8-34,4	9,4	4,9-13,9	1,7	0-3,8
град	0,3	0-1,1	1,9	0,2-3,5	**30,2**	25,1-35,4	13,3	9,4- 17,1	4,9	2,4-7,5
село	0	0-1,3	2,5	0-8,6	**17,5**	4,5-30,5	7,5	0-16,9	2,5	0- 8,6

Табела 2. Споредба на индексот на БМИ/В, сите деца

	% < -3SD	95% CI	% < -2SD*	95% CI	% > +1SD**	95% CI	% > +2SD***	95% CI	% > +3SD	95% CI	**Нормално ухранети**
2010	0,3	0-1,1	1,2	0-2,6	**32,4**	27,2- 37,7	14,5	10,5-18,5	5,6	2,9-8,2	**66,4%**
2016	0,3	0- 0,9	1,9	0,4-3,5	**28,8**	24,1-33,6	12,6	9,1-16,2	4,7	2,4- 7	**69,3%**

*% < -2SD вклучува и % < -3SD
**% > +1SD вклучува и % > +2SD
***% > +2SD вклучува и % > +3SD

Споредбата покажува зголемување на умерената потхранетост кај децата од 1,2% < -2СД во 2010 година на 1,9% < -2СД во 2016 година. Значајно е тоа што не е констатирана тешка потхранетост во двата круга на истражувањето.

Индексот БМИ/В покажува дека речиси кај една третина од децата постои зголемена ТТ и дебелина, со тоа што во 2010 година процентот на деца со зголемена ТТ и дебелина е повисок (32,4%) во однос на 2016 година (28,8% > +1СД). Исто така, поголем процент на дебели деца се измерени во 2010 година (14,5% > +2СД) во споредба со 2016 година (12,6% > +2СД). Околу 5% од децата се со екстремна дебелина (% > +3СД) и се евидентирани во 2010 година, додека во 2016 година таа состојба е присутна кај 4,7%. Нормално ухранети се 66,4% од децата во 2010 година, а во 2016 година 69,3 од децата.

Дискусија

Индексот БМИ/В покажува дека речиси кај една третина од децата постои зголемена ТТ и дебелина, со тоа што во 2010 година процентот на деца со зголемена ТТ и дебелина е повисок (32,4%) во однос на 2016 година (28,8%). Исто така, поголем процент дебели деца се измерени во 2010 (14,5%) во споредба со 2016 година (12,6%). Околу 5% од децата се со екстремна дебелина (% >+3СД) и се евидентирани во 2010 година, додека во 2016 година постои намалување до 4,7%. Нормално ухранети се 66,4% од децата во 2010 година, а во 2016 година 69,3 од децата.

На национално ниво вкупно 36,1% од децата на оваа возраст имаат зголемена телесна тежина или дебелина, а дебели се 17,9% од децата. Од децата опфатени во градот Скопје во 2016 година, кај 28,8% констатирана е зголемена ТТ и дебелина, а кај 12,6% дебелина, односно понизок процент на деца со зголемена ТТ и дебелина во однос на државниот просек14.

Бидејќи во 2016 година мерењата и собирањето на другите податоци се правени согласно методологијата за учество во Иницијативата за следење на дебелината кај децата во Европа може да се направи споредба и да се процени трендот во споредба со истата популација во 2010 година, кога се мерени сличен број деца на иста возраст и во исти училишта во РМ. Споредбата на национално ниво покажува лесно зголемување на процентот на деца со зголемена телесна тежина (зголемување од 1,4%) и со дебелина (зголемување од 1,5%). Иако зголемувањето не е значајно, сепак податоците не се на линија на целите кои ги има поставено СЗО за запирање на растот на зголемена телесна тежина и дебелина.

Вредностите на индексите за зголемена ТТ и дебелина кај децата во градот Скопје и рурална средина покажуваат намалување на овие индекси за 3,6%. Овие податоци се охрабрувачки со оглед на фактот дека не само на национално ниво туку и на глобално ниво постои тендендија за зголемување на преваленцијата на зголемена ТТ и обезност кај децата.

Во компаративна студија за нутритивниот статус на деца на возраст од 6-8 години во Република Македонија (2014) авторите констатирале дека бројот на деца со зголемена телесна тежина и дебелина бил намален во 2013 во однос на 2010 година (зголемена телесна тежина: 34,8% во 2010, а 31,3% во 2013; дебелина: 16,4% во 2010, а 13,7% во 2013)15.

Резултатите од истражувањето во првиот круг на COSI, спроведено 2007-2008 во 12 европски земји кај деца на возраст од 6-9 години со цел да се утврди преваленцијата на зголемена ТТ и дебелина кај момчиња, покажало дека до 49% од момчињата и 43% од девојчињата имале прекумерна тежина и до 27% од момчињата и до 17% од девојчињата биле дебели[16] .

Резултатите од вториот круг на COSI, 2009-2010 во кој учествувале 13 земји, покажало дека преваленцијата на прекумерна тежина се движела од 18% до 57% кај момчињата и од 18% до 50% кај девојчињата, а преваленцијата на дебелина се движела од 6% до 31% кај момчињата и од 5% до 21% кај девојчињата. Двата круга на истражувањето овозможуваат да се направи споредба меѓу земјите и при тоа се утврдува присуство на градиент од север кон југ. Највисока преваленција на зголемена ТТ е утврдена во јужните европски земји во првиот круг на истражувањето[8].

Истражувањето COSI 2 покажа дека највисокото значително намалување на преваленцијата на прекумерна тежина е утврдено во земјите со повисоки апсолутни вредности на БМИ во кругот 1(Италија, Португалија и Словенија). Наспроти тоа, евидентиран е највисок значителен пораст во земјите со пониски вредности на БМИ во кругот 1 (Латвија и Норвешка)[8].

Преваленцијата на зголемена ТТ и дебелина кај машките деца во COSI 2 во Грција изнесувала 57% (со 30,5), во Италија 43,8% (со 21,9); во Шпанија 49% (со 22), во Словенија 36,8% (со 17), а во Македонија 34% (со 18). Пониска преваленција на зголемена ТТ и дебелина е евидентирана во Литванија 27% (со 11),

во Норвешка 29% (со 11,6), Унгарија 25% (со 14).

Преваленцијата на зголемена ТТ и дебелина кај женските деца во COSI 2 во Грција изнесувала 50% (со 20,8), во Италија 37,8% (со 13); во Шпанија 42% (со 14), во Словенија 33,6% (со 13), а во Македонија 27,4% (со 12). Пониска преваленција на зголемена ТТ и дебелина е евидентирана во Литванија 21% (со 5,9), во Норвешка 26% (со 6), Унгарија 28% (со 10).

Податоците покажуваат дека преваленцијата на зголемена телесна тежина и дебелина во Македонија се поблиски до оние во земјите кои географски припаѓаат или инклинираат кон Медитеранскиот регион, во споредба со земјите од Централна и Северна Европа. Медитеранскиот тип на исхрана или популарно позната како медитеранска диета е препознаена како правилен начин на исхрана, кој треба да нè заштити од ризиците за појава на кардиоваскуларни болести, но не дава задоволителен резултат кога е во прашање исхраната и нутритивниот статус кај децата [16,17].

Преваленцијата на зголемена ТТ и обезност во Македонија на национално ниво е повисока кај машките деца отколку кај женските деца во COSI 1 и COSI 2, а тоа е потврдено и во нашето истражување. Процентот на деца со зголемена телесна тежина (и дебелина) кај децата (машки/женски) во некои од земјите изнесува: 49,0/42,5 (26,6/17,3) во Италија, 40,5/35,5 (16,7/12,6) во Португалија, 34,3/29,3 (14,7/11,7) во Малта, 32,5/28 (15,6/9,8) во Словенија, 28,2/27,7 (12,6/12,0) во Бугарија, 23,0/23,1 (7,5/6,0) во Норвешка, 23,4/24,3 (9,1/8,0) во Белгија итн. Во сите земји е јасно назначен поголемиот број машки деца со зголемена телесна тежина и дебелина, во споредба со женските, каков што е случајот и во нашата студија[14].

Преваленцијата на зголемена ТТ и дебелина кај машките и кај женските деца на 9-годишна возраст е повисока од онаа кај децата на 7- и 8-годишна возраста според COSI 2 во европските земји. Тоа укажува дека децата со зголемување на возраста продложуваат да ја зголемуваат ТТ или ја одржуваат на достигнатото ниво.

Податоците од Студијата за исхрана на населението во РМ од 2015 година покажуваат дека 62,7% од мажите и 48,4% од жените на возраст над 18 години се со зголемена

телесна тежина или се дебели (просек во РМ 55,6%). Определен степен на дебелина имаат 19,6% од мажите и 17,2% од жените во државата (просек во РМ 18,4%). Ова е уште една потврда дека децата со зголемена ТТ и дебелина ќе прераснат во адолесценти со зголемена ТТ и дебелина[18].

Заклучоци

Нашата студија покажа дека физиолошки вредности на антропометриските карактеристики на нутритивниот статус има кај 66,4% од децата во 2010 година, а 69,3% од децата во 2016 година. Целокупната крива на дистрибуција е поместена надесно во однос на референтните вредности, односно проблемите со исхраната на децата се поместени кон ризиците од зголемена телесна тежина и дебелина. Според тоа, и јавноздравствените акции треба да бидат насочени во тој правец.

Потхранетоста не претставува значаен проблем кај децата на оваа возраст во Македонија. Значајно е тоа што не е констатирана тешка потхранетост во двата круга на истражувањето.

Индексот БМИ/В покажува дека речиси кај една третина од децата постои зголемена ТТ и дебелина, со тоа што во 2010 година процентот на деца со зголемена ТТ и дебелина е повисок.

Здравствените ризици кај децата на оваа возраст, најчесто поврзани со состојбата од зголемена телесна тежина и здебеленост, со назнака дека во урбаните средини децата имаат поголем ризик од децата кои живеат во руралните средини. Неопходно е спроведување на сеопфатни јавноздравствени мерки поврзани со исхраната кои ќе ја намалат достапноста на децата од оваа возраст до обезогена (богата со калории, а нутритивно сиромашна) храна. Таквите мерки може да вклучат регулаторни механизми од страна на властите за

рестрикиција на продажба на одредни видови прехранбени продукти во училиштата или во нивна непосредна близина. Тоа всушност би значело помала достапност кон енергетски богата храна, сиромашна со нутриенти, како што се безалкохолни пијалоци, енергетски пијалоци, чипсови, брза храна.

Потребна е промоција на физичката активност кај децата преку воведување на задолжителна физичка активност за време на престојот во училиште, рекреативно или активно спортување. Континуирана физичка активност и надвор од училиштето, во слободното време на децата, градење на здрав животен стил може да даде значаен придонес кон надминување на оваа состојба.

Причините за појавата на зголемена ТТ и дебелина кај децата се разновидни и многубројни и не се резултат единствено на несоодветна исхрана во детската возраст и на недоволната физичка активност и седечкиот стил на живеење, туку и на севкупните услови на живот во околината каде децата го поминуваат своето време. Денешната околина на живеење на децата, и во домашни услови и надвор од домот, е „обезогена средина“ и примарните јавноздравствени интервенции треба да бидат во насока на промена на таа состојба.

Референци

1. Ѓорѓев Д, Кендровски В, Ристовска Г, Димитровска З. Хигиена на храна и исхрана. Медицински Факултет Скопје 2008.

2. Wijnhoven TM, van Raaij JM, Sjöberg A, Eldin N, Yngve A, Kunešová M, Starc G, Rito AI, Duleva, V, Hassapidou M, Martos É, Pudule I, Petrauskiene A, Sant'Angelo VF, Hovengen R, Breda J. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: School Nutrition Environment and Body Mass Index in Primary Schools. Int J Environ Res Public Health 2014; 11: 11261-11285.

3. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320: 1240–1243.

4. World Health Organization. 6th meeting of WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) [веб страна]. 2013. Достапно на: http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/news/news/2012/11/6th-meeting-of-who-european-childhood-obesity-surveillance-initiative-cosi.

5. Wijnhoven T, Branca F. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative. Protocol, Version January 2008. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2008.

6. Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E, et al. Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. Obes Rev 2010; 11: 389–398.

7. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T, editors. The Challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2007. Достапно на: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/74746/E90711.pdf.

8. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6–9-year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009/2010. BMC Public Health 2014; 14:806

9. World Health Organization, US Centers for Disease Control and Prevention. 2006 Manual for Conducting the Global School-based Student Health Survey. Geneva: World HealthOrganization; 2006.

10. World Health Organization. STEPS Manual. World Health Organization: Geneva, 2006. Достапно на: http://www.who.int/chp/steps/manual/en/index.html.

11. Department of Health. Measuring Childhood Obesity. Guidance to Primary Care Trusts. London: Department of Health; 2006.

12. WHO Expert Committee on Physical Status. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series, No. 854. Geneva: World Health Organization, 1995. Достапно на: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_854.pdf (пристапено јули 2013).

13. Blessner M, Siyam A, Borghi E, Onyango A, de Onis M. WHO AnthroPlus for Personal Computers Manual: Software for Assessing Growth of theWorld's Children and Adolescents. Geneva: World Health Organization; 2009. Достапно на: http://www.who.int/growthref/tools/who_anthroplus_manual.pdf

14. Институт за јавно здравје на Република Македонија, Извештај за реализација на националната годишна програма за јавно здравје за 2016 година, Скопје, 2017

15. Спироски И, Ѓорѓев Д, Кочубовски М, Кендровски В, Ристовска Г, Димовска М. Компаративна студија за состојбата на исхранетост кај училишни деца во Република Македонија во периодот 2010-2013 година. Архиви на јавно здравје 2014; 6(1):5-10.

16. Wijnhoven TMA, van Raaij JMA, Spinelli A et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: weight, height and body mass index in 6–9-year-old children. Pediatr Obes 2012; 8(2): 79-97.

17. Olds T, Maher C, Zumin S, et al. Evidence that the prevalence of childhood overweight is plateauing: data from nine countries. Int J Pediatr Obes 2011; 6: 342–360.

18. Spiroski I. Nutrition and nutritional status of some population groups in the Republic of Macedonia. In: Health and health protection of the population of the Republic of Macedonia. Skopje: Institute of Public Health of the Republic of Macedonia; 2013.