

# MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 28 (3) · 2023

## Original scientific paper

- 321 OBJECTIVE METHODS FOR ASSESSMENT OF DEEP MYOMETRIAL AND CERVICAL INVASION IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER**  
Pajtim Asani<sup>1</sup>, Vesna Antovska<sup>1</sup>, Sasho Stojchevski<sup>1</sup>, Igor Aluloski<sup>1</sup>, Mile Tanturovski<sup>1</sup>
- 328 PREVALENCA E OSTEOARTRITIT TË GJENERALIZUAR NË KLINIKËN E REUMATOLOGJISË TË QENDRËS KLINIKE UNIVERSITARE TË KOSOVËS PËR VITIN 2022**  
Plarenta Shuleta, Vernesa Kryeziu, Fatlinda Berisha, Shend Kryeziu
- 333 АНАЛИЗА НА ИНТЕРИНЦИЗАЛНОТО РАСТОЈАНИЕ И СУБЈЕКТИВНО ЧУВСТВО НА БОЛКА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ТЕМПОРОМАНДИБУЛАРНО ЗАБОЛУВАЊЕ ПО ТЕРАПИЈА СО АРТРОЦЕНТЕЗА**  
Vesna Goshic Markovska
- 341 THE DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE VALUE OF NEUTROPHIL GELATINOSE LIPOCALIN (NGAL) IN THE EVALUATION OF KIDNEY PARENCHYMAL DAMAGE IN PEDIATRIC PATIENTS**  
Olivera Jordanova, Velibor Tasikj, Aspazija Sofijanova, Sonja Bojadzieva, Danilo Nonkulovski
- 346 VLERA PREDIKTIVE E EKZAMINIMIT EKOGRAFIK DHE β-HCG NË DIAGNOSTIKIMIN E MOLËS HIDATIFORME NË MISSED ABORTION.**  
Rozeta Shahinaj, Ana Dhima

## Profesional paper

- 351 URS-SM PROCEDURE USING PNEUMATIC LITHOTRIPTOR FOR THE MANAGEMENT OF URETERAL STONES-OUR EXPERIENCE**  
Xh. Çuni<sup>1,2</sup>, S. Mehmeti<sup>2</sup>, A. Nezir<sup>2</sup>, A. Ndoj<sup>2</sup>, N. L.Selmani<sup>2</sup>
- 354 PREEKLAMPSIA GJATË SHTATZËNISË: NJË STUDIM NDËR SEKSIONAL**  
Edlira Bylykbashi<sup>1</sup>, Erjona Abazaj<sup>2</sup>
- 361 HEMOPTYSIS AND PLEURAL EFFUSION AS IDENTIFIERS OF LUNG CANCER**  
R.Rexhepi<sup>1,2</sup>, S. Arifi<sup>3</sup>, S. Arifi<sup>4</sup>, M. Rexhepi<sup>5</sup>, T. Ruskovska<sup>2</sup>
- 367 SI TË INKORPOROHEN TEKNOLOGJITË INOVATIVE SHËNDËTËSORE NË SISTEMIN SHËNDËTËSOR TË REPUBLIKËS SË MAQEDONISË SË VERIUT?**  
Kadri Haxhihamza<sup>1</sup>, Katarina Stavr<sup>2</sup>, Suzana Nikolova<sup>3</sup>, Kiril Soleski<sup>4</sup>, Bekim Ismaili<sup>5</sup>
- 371 DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF COVID-19 PATIENTS FOLLOWED BY X-RAY IN THE GENERAL HOSPITAL IN KOCHANI**  
IN THE PERIOD BETWEEN 09.2020 - 09.2022  
Mogilevska-Gruevska Dragana<sup>1</sup>, Bosevska Golubinka<sup>2</sup>, Kocanski Dragan<sup>3</sup>, Postolovska Marija<sup>4</sup>
- 379 IMPAKTI I EFEKTIT TË PRASUGREL-IT KUNDREJT KLOPIDOGREL-IT NË PARAQITJEN E HEMATURISË TEK PACIENTËT MË SINDROM AKUT KORONAR**  
Abazi Nexhbedin<sup>1</sup>, Ajruli Nadir<sup>1</sup>, Abazi Teuta<sup>2</sup>, Andov Mishel<sup>3</sup>
- 383 СОСТОЈБА СО БОЛЕСТИ НА РЕСПИРАТОРЕН СИСТЕМ ВО ПОЛОШКИОТ РЕГИОН (ТЕТОВО И ГОСТИВАР) ВО ПЕРИОД ОД 2014 - 2022Г**  
Видоеска Катарина<sup>1</sup>, Исмаили Беким<sup>2</sup>, Санева Оливера<sup>3</sup>, Изаири Петрит<sup>4</sup>
- 391 ЈАВНО ЗДРАВСТВЕНИ АСПЕКТИ НА СООБРАЌАЈНИ ТРАУМИ, ВО РСМ ЗА ПЕРИОД 2011-2020 ГОДИНА**  
Јован П. Тодоровски<sup>1</sup>, Лилјана Ј. Тодоровска<sup>2</sup>

## Review

- 399 РЕКУРЕНТНАТА ДЕПРЕСИЈА ОД АГОЛ НА МАЛАДАПТИВНОТО ИНФОРМАЦИОНО ПРОЦЕСИРАЊЕ - ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА**  
Милошева, Д.<sup>1,2</sup>, Накова Велкоска, В.<sup>1,3</sup>
- 405 ЕНДОФТАЛИМИТИСИ**  
Петрушевска А<sup>1,2</sup>, Сотировски Б<sup>1</sup>, Гошевска Даштевска Е<sup>2</sup>, Цветковиќ-Сандева Ј<sup>1</sup>, Божиноски А<sup>1</sup>
- 410 ПОЗНАЧАЈНИ ИСТОРИСКИ МОМЕНТИ ВО НЕВРОНАУКАТА: РЕВИЈАЛЕН ТРУД**  
Иван Барбов<sup>1,2,3</sup>, Гоце Калцев<sup>1</sup>

## Case report

- 414 CALCITONIN NEGATIVE MEDULLARY THYROID CANCER - IMPORTANCE OF MONITORING THE PATIENTS WITH THYROID NODULES IN TIMELY DIAGNOSIS AND TREATMENT: A CASE REPORT**  
Milena Srbinska Bogatinoska<sup>1</sup>, Argjent Muca<sup>2</sup>, Gazmend Amzai<sup>3</sup>, Tatjana B.Proseva<sup>2</sup>
- 417 CASE REPORT: PATIENT WITH A RARE CASE OF PATHOGENIC VARIANT OF C.784G>, P. (ASP262TYR) IN EXON 9 OF THE STXBPI GENE WITH CLINICAL MANIFESTATION OF DEVELOPMENTAL DELAY AND EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY 4**  
Danilo Nonkulovski, Aspazija Sofijanova, Sonja Bojadzieva, Teodora Spasovska, Olivera Jordanova





## Original scientific paper

- 321** OBJECTIVE METHODS FOR ASSESSMENT OF DEEP MYOMETRIAL AND CERVICAL INVASION IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER  
Pajtim Asani<sup>1</sup>, Vesna Antovska<sup>1</sup>, Sasho Stojchevski<sup>1</sup>, Igor Aluloski<sup>1</sup>, Mile Tanturovski<sup>1</sup>
- 328** PREVALENCA E OSTEOARTRITIT TË GJENERALIZUAR NË KLINIKËN E REUMATOLOGJISË TË QENDRËS KLINIKE UNIVERSITARE TË KOSOVËS PËR VITIN 2022  
Plarenta Shuleta, Vernesa Kryeziu, Fatlinda Berisha, Shend Kryeziu
- 333** АНАЛИЗА НА ИНТЕРИНЦИЗАЛНОТО РАСТОЈАНИЕ И СУБЈЕКТИВНО ЧУВСТВО НА БОЛКА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ТЕМПОРОМАНДИБУЛАРНО ЗАБОЛУВАЊЕ ПО ТЕРАПИЈА СО АРТРОЦЕНТЕЗА  
Vesna Goshic Markovska
- 341** THE DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE VALUE OF NEUTROPHIL GELATINOSE LIPOCALIN (NGAL) IN THE EVALUATION OF KIDNEY PARENCHYMAL DAMAGE IN PEDIATRIC PATIENTS  
Olivera Jordanova, Velibor Tasikj, Aspazija Sofijanova, Sonja Bojadzieva, Danilo Nonkulovski
- 346** VLERA PREDIKTIVE E EKZAMINIMIT EKOGRAFIK DHE β-HCG NË DIAGNOSTIKIMIN E MOLËS HIDATIFORME NË MISSED ABORTION.  
Rozeta Shahinaj, Ana Dhima

## Profesional paper

- 351** URS-SM PROCEDURE USING PNEUMATIC LITHOTRIPTOR FOR THE MANAGEMENT OF URETERAL STONES-OUR EXPERIENCE  
Xh. Çuni<sup>1,2</sup>, S. Mehmeti<sup>2</sup>, A. Nezir<sup>2</sup>, A. Ndoj<sup>2</sup>, N. L.Selmani<sup>2</sup>
- 354** PREEKLAMPSIA GJATË SHTATZËNISË: NJË STUDIM NDËR SEKSIONAL  
Edlira Bylykbashi<sup>1</sup>, Erjona Abazaj<sup>2</sup>
- 361** HEMOPTYSIS AND PLEURAL EFFUSION AS IDENTIFIERS OF LUNG CANCER  
R.Rexhepi<sup>1,2</sup>, S. Arifi<sup>3</sup>, S. Arifi<sup>4</sup>, M. Rexhepi<sup>5</sup>, T. Ruskovska<sup>2</sup>
- 367** SI TË INKORPOROHEN TEKNOLOGJITË INOVATIVE SHËNDËTËSORË NË SISTEMIN SHËNDËTËSOR TË REPUBLIKËS SË MAQEDONISË SË VERIUT?  
Kadri Naxhhamza<sup>1</sup>, Katarina Stavric<sup>2</sup>, Suzana Nikolova<sup>3</sup>, Kiril Soleski<sup>4</sup>, Bekim Ismaili<sup>5</sup>
- 371** DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF COVID-19 PATIENTS FOLLOWED BY X-RAY IN THE GENERAL HOSPITAL IN KOCHANI  
IN THE PERIOD BETWEEN 09.2020 - 09.2022  
Mogilevska-Gruevska Dragana<sup>1</sup>, Bosevska Golubinka<sup>2</sup>, Kocanski Dragan<sup>3</sup>, Postolovska Marija<sup>4</sup>
- 379** IMPAKTI I EFEKTIT TË PRASUGREL-IT KUNDREJT KLOPIDOGREL-IT NË PARAQITJEN E HEMATURISË TEK PACIENTËT ME SINDROM AKUT KORONAR  
Abazi Nexhbedin<sup>1</sup>, Ajruli Nadir<sup>1</sup>, Abazi Teuta<sup>2</sup>, Andov Mishel<sup>3</sup>
- 383** СОСТОЈБА СО БОЛЕСТИ НА РЕСПИРАТОРЕН СИСТЕМ ВО ПОЛОШКИОТ РЕГИОН (ТЕТОВО И ГОСТИВАР) ВО ПЕРИОД ОД 2014 - 2022Г  
Видоеска Катарина<sup>1</sup>, Исмаили Беким<sup>2</sup>, Санева Оливера<sup>3</sup>, Изаири Петрит<sup>4</sup>
- 391** ЈАВНО ЗДРАВСТВЕНИ АСПЕКТИ НА СООБРАЌАЈНИ ТРАУМИ, ВО РСМ ЗА ПЕРИОД 2011-2020 ГОДИНА  
Јован П. Тодоровски<sup>1</sup>, Лиљана Ј. Тодоровска<sup>2</sup>

## Review

- 399** РЕКУРЕНТНАТА ДЕПРЕСИЈА ОД АГОЛ НА МАЛАДАПТИВНОТО ИНФОРМАЦИОНО ПРОЦЕСИРАЊЕ - ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА  
Милошева, Д.<sup>1,2</sup>, Накова Велкоска, В.<sup>1,3</sup>
- 405** ЕНДОФАЛМИТИСИ  
Петрушевска А<sup>1,2</sup>, Сотировски Б<sup>1</sup>, Гошевска Даштевска Е<sup>1,2</sup>, Цветковиќ-Сандева Ј<sup>1</sup>, Божиноски А<sup>1</sup>
- 410** ПОЗНАЧАЈНИ ИСТОРИСКИ МОМЕНТИ ВО НЕВРОНАУКАТА: РЕВИЈАЛЕН ТРУД  
Иван Барбов<sup>1,2,3</sup>, Гоце Калцев<sup>1</sup>

## Case report

- 414** CALCITONIN NEGATIVE MEDULLARY THYROID CANCER - IMPORTANCE OF MONITORING THE PATIENTS WITH THYROID NODULES IN TIMELY DIAGNOSIS AND TREATMENT: A CASE REPORT  
Milena Sribnoska Bogatinoska<sup>1</sup>, Argjent Muca<sup>2</sup>, Gazmend Amzai<sup>3</sup>, Tatjana B.Proseva<sup>2</sup>
- 417** CASE REPORT: PATIENT WITH A RARE CASE OF PATHOGENIC VARIANT OF C.784G>, P. (ASP262TYR) IN EXON 9 OF THE STXB1 GENE WITH CLINICAL MANIFESTATION OF DEVELOPMENTAL DELAY AND EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY 4  
Danilo Nonkulovski<sup>1</sup>, Aspazija Sofijanova, Sonja Bojadzieva, Teodora Spasovska, Olivera Jordanova

## **Betimi i Hipokratit**

*Në çastin kur po hy në radhët e anëtarëve të profesionit mjekësor premtoj solemnisht se jetën time do ta vë në shërbim të humanitetit. Ndaj mësuesve do ta ruaj mirënjohjen dhe respektin e duhur.*

*Profesionin tim do ta ushtroj me ndërgjegje e me dinjitet. Shëndeti i pacientit tim do të jetë brenga ime më e madhe. Do t'i respektoj e do t'i ruaj fshehtësitë e atij që do të më rrëfëhet. Do ta ruaj me të gjitha forcat e mia nderin e traditës fisnike të profesionit të mjekësisë.*

*Kolegët e mi do t'i konsideroj si vëllezër të mi.*

*Në ushtrimin e profesionit ndaj të sëmurit tek unë nuk do të ndikojë përkatësia e besimit, e nacionalitetit, e racës, e politikës, apo përkatësia klasore. Që nga fillimi do ta ruaj jetën e njeriut në mënyrë absolute. As në kushtet e kërcënimit nuk do të lejoj të keqpërdoren njohuritë e mia mjekësore që do të ishin në kundërshtim me ligjet e humanitetit. Këtë premtim po e jap në mënyrë solemne e të lirë, duke u mbështetur në nderin tim personal.*

## **The Oath of Hippocrates**

*Upon having conferred on me the high calling of physician and entering medical practice, I do solemnly pledge myself to consecrate my life to the service of humanity. I will give my teachers the respect and gratitude which is their due. I will practice my profession with conscience and dignity. The health of my patient will be my first consideration. I will respect the secrets which are confided in me, even after the patient has died. I will maintain by all the means in my power, the honor and the noble traditions of the medical profession.*

*My colleagues will be my brothers.*

*I will not permit considerations of religion, nationality, race, party politics or social standing to intervene between my duty and my patient. I will maintain the utmost respect for human life from its beginning even under threat and I will not use my medical knowledge contrary to the laws of humanity. I make these promises solemnly, freely and upon my honor*

Medical Journal

# MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 28 (3) · 2023

Revistë Shkencore Nderkombëtare e Shoqatës së Mjekëve Shqiptarë të Maqedonisë  
International Journal of Medical Sciences of the Association of the Albanian Doctors from Macedonia

Botues/ Publisher: **SHMSHM / AAMD**

Tel. i Kryeredaktorit / Contact: **+389 (0) 71 240 927**

Zhiro llogaria / drawing account: **200-000031528193**

Numri tatimor / tax number: **4028999123208**

Adresa e Redaksisë-Editorial Board Address: **Mehmed Pashë Deralla nr. 16, Tetovë**  
e-mail: **shmshm@live.com**

## Kryeredaktori

Prof. Dr. Nevzat Elezi

## Editor-in-Chief

Nevzat Elezi, MD, PhD

## Redaktorët

Prof. Dr. Omer Xhemaili, Zurich, Zvicër  
Prof. Dr. Florin Ramadani, Wels, Austri  
Prof. Dr. Atilla Rexhepi, Tetovë, Maqedoni  
Prof. Dr. Lul Raka, Prishtinë, Kosovë  
Doc. Dr. Rexhep Selmani, Shkup, Maqedoni

## Editors

Omer Dzemaili, MD, PhD, Zurich, Switzerland  
Florin Ramadani, MD, PhD, Wels, Austria  
Atilla Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia  
Lul Raka, MD, PhD, Prishtina, Kosova  
Rexhep Selmani, MD, PhD, Skopje, Macedonia

## Këshilli Redaktues

Prof. Dr. Rifat Latifi, Arizona, SHBA  
Prof. Dr. Alex Leventa, Jerusalem, Izrael  
Prof. Dr. Sedat Üstündağ, Edirne, Turqi  
Prof. asoc. dr. Avdyl Krasniqi, Prishtinë, Kosovë  
Prof. dr. sci. Kirk Milhoan, Texas, SHBA  
Dr. sci. Minir Hasani, Gjermani  
Prof. dr. sci. Alfred Priftanji, Tiranë, Shqipëri  
Prof. dr. sci. Naser Ramadani, Prishtinë, Kosovë  
Prof. dr. Yovcho Yovchev, Stara Zagora, Bullgari  
Doc. Dr. Skender Saiti, Shkup, Maqedoni  
Prof. Dr. Milka Zdravkovska, Shkup, Maqedoni  
Prof. dr. Gentian Vyshka, Tiranë, Shqipëri  
Prim. dr. Gani Karamanaga, Ulqin, Mali Zi  
Prof. dr. Ramush Bejiqi, Prishtinë, Kosovë  
Doc. Dr. Meral Rexhepi, Tetovë, Maqedoni  
Dr. Sc. Irfan Ahmeti, Shkup, Maqedoni

## Editorial Board

Rifat Latifi, MD, PhD, Arizona, USA  
Alex Leventa, MD, PhD, Jerusalem, Israel  
Sedat Ustundağ, Edirne, Turkiye  
Avdyl Krasniqi, MD, PhD, Prishtina, Kosova  
Kirk Milhoan, MD, PhD, Texas, USA  
Minir Hasani, MD, PhD, Germany  
Alfred Priftanji, MD, PhD, Tirana, Albania  
Naser Ramadani, MD, PhD, Prishtina, Kosova  
Yovcho Yovchev, MD, PhD, Stara Zagora, Bulgaria  
Skender Saiti, MD, PhD, Skopje, Macedonia  
Milka Zdravkovska, MD, PhD, Skopje, Macedonia  
Gentian Vyshka, MD, PhD, Tirana, Albania  
Gani Karamanaga, MD, Ulcinj, Montenegro  
Ramush Bejiqi, MD, PhD, Prishtina, Kosova  
Meral Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia  
Irfan Ahmeti, MD, PhD, Skopje, Macedonia

### **Bordi Këshillëdhënës**

Prof. dr. Shpëtim Telegrafi, Nju Jork, SHBA  
Prof. dr. Gëzim Boçari, Tiranë, Shqipëri  
Prof. dr. Donço Donev, Shkup, Maqedoni  
Prof. Dr. Isuf Dedushaj, Prishtinë, Kosovë  
Prof. Dr. Ramadan Jashari, Belgjikë  
Prof. Dr. Holger Tietzt, Gjermani  
Prof. Dr. Vjollca Meka-Sahatçiu  
Prof. Dr. Milena Petrovska, Shkup, Maqedoni  
Prof. Dr. Sonja Bojaxhieva, Shkup, Maqedoni

### **Sekretariati i redaksisë**

Doc. Dr. Bekim Ismaili, Maqedoni  
Dr. Sead Zeynel, Maqedoni  
Dr. Rihan Saiti, Maqedoni

### **Këshilli Botues**

Doc. Dr. Ilber Besimi  
Doc. Dr. Mimoza Bafqari-Bakiji  
Dr. Arta Bajraktari  
Dr. Besa Pocesta  
Dr. Albert Lleshi  
Dr. Sefian Ferati-Belçishta  
Dr. Ismail Mashkulli  
Dr. Sevdije Koxha  
Dr. Edmond Veseli  
Dr. Armend Arslani  
Dr. Jusuf Jakupi  
Dr. Jakup Jakupi  
Dr. Muharem Saliu  
Dr. Alsada Emini  
Dr. Fatmir Kaprolli  
Dr. Aferdita Selami-Saliu  
Dr. Visar Muça  
Dr. Çlirim Limani  
Dr. Xhabir Bajrami  
Dr. Gazmend Elezi  
Dr. Fadil Maliqi  
Prim. Dr. Shenasi Jusufi  
Dr. Fati Ebipi  
Dr. Aliriza Osmani  
Dr. Ylber Isufi  
Dr. Murat Murati

### **Dizajni & Pamja**

Aleksandar Kostadinovski

### **Shtypur në**

Shtypshkronjen "Pruf Print", Shkup  
Medicus shtypet në tirazh: 600 ekzemplarë  
Revista shperndahet falas

### **Advisory Board**

Shpetim Telegrafi, MD, PhD, New York, USA  
Gezim Bocari, MD, PhD, Tirana, Albania  
Donco Donev, MD, PhD, Skopje, Macedonia  
Isuf Dedushaj, MD, PhD, Prishtina, Kosova  
Ramadan Jashari, MD, PhD, Belgjum  
Holger Tietzt, MD, PhD, Germany  
Vjollca Meka-Sahatciu, MD, PhD  
Milena Petrovska, MD, PhD, Skopje, Macedonia  
Sonja Bojadzieva, MD, PhD, Skopje, Macedonia

### **Editorial Secretariat**

Bekim Ismaili, MD, PhD Macedonia  
Sead Zeynel, MD, Macedonia  
Rihan Saiti, MD, Macedonia

### **Editorial Council**

Ilber Besimi, MD, PhD  
Mimoza Bafqari-Bakiji, MD, PhD  
Arta Bajraktari, MD  
Besa Pocesta, MD  
Albert Lleshi, MD  
Sefian Ferati-Belçishta, MD  
Ismail Mashkulli, MD  
Sevdije Koxha, MD  
Edmond Veseli, MD  
Armend Arslani, MD  
Jusuf Jakupi, MD  
Jakup Jakupi, MD  
Muharem Saliu, MD  
Alsada Emini, MD  
Fatmir Kaprolli, MD  
Aferdita Selami-Saliu, MD  
Visar Muça, MD  
Çlirim Limani, MD  
Xhabir Bajrami, MD  
Gazmend Elezi, MD  
Fadil Maliqi, MD  
Shenasi Jusufi, MD, Prim  
Fati Ebipi, MD  
Aliriza Osmani, MD  
Ylber Isufi, MD  
Murat Murati, MD

### **Design & Layout**

Aleksandar Kostadinovski

### **Printed in:**

Print House "Pruf Print", Skopje  
The Journal Medicus is printed and distributed free  
of charge with a circulation of 600 copies.

# OBJECTIVE METHODS FOR ASSESSMENT OF DEEP MYOMETRIAL AND CERVICAL INVASION IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

Pajtim Asani<sup>1</sup>, Vesna Antovska<sup>1</sup>, Sasho Stojchevski<sup>1</sup>, Igor Aluloski<sup>1</sup>, Mile Tanturovski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Clinic for Gynecology and Obstetrics-Skopje, Faculty of Medicine, University "St. Cyril and Methodius", Skopje, Republic of North Macedonia

Contact author:

Ass. Dr. Pajtim Asani, University Clinic for Gynecology and Obstetrics-Skopje,

Mother Teresa Blvd., nr. 17, 1000 Skopje,

E-mail: pajtim-asani@hotmail.com

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 321-327

## ABSTRACT

**Introduction:** Endometrial cancer is the most common gynaecological malignancy. This study analyzed different objective methods with transvaginal ultrasonography for the assessment of deep myometrial and cervical invasion in patients with endometrial cancer to choose the optimal surgical treatment.

**Material and methods:** It represents a prospective cohort study in which 45 patients with a histological diagnosis of endometrial cancer were analyzed. They are examined with transvaginal ultrasound to assess deep myometrial and cervical invasion.

**Results:** Objective parameters such as those of Gordon result in a sensitivity of 76% and a specificity of 85% and Carlson with a sensitivity of 72% and specificity 95%. 3D ultrasonography resulted in a sensitivity of 92% and a specificity of 78%. The objective assessment of cervical tumour invasion below the OUI (internal uterine orificum) had a sensitivity of 70% and a specificity of 85%, and the one with a cut-off <20.5mm distance from the OUE (external uterine orificium) to the lower margin of the tumour had a sensitivity of 86% and specificity 75%.

**Discussion:** The therapeutic modality in patients with endometrial cancer depends on several factors such as histological type, nuclear grade, myometrial and cervical invasion, which, if present, require radical surgical treatment and the need for evaluation of lymph nodes for appropriate surgical staging.

**Conclusion:** The obtained results are comparable with relevant works on this issue. Transvaginal ultrasonography is similarly effective to nuclear magnetic resonance for assessing deep myometrial and cervical invasion.

**Keywords:** Endometrial cancer, transvaginal ultrasonography, myometrial ossification, cervical invasion

## INTRODUCTION

Endometrial carcinoma is the most common gynaecological malignancy in developed countries and the second most common in developing countries. Endometrioid endometrial carcinoma is the most common histological type of endometrial carcinoma and uterine malignancy in general. Endometrioid tumours

tend to have a favourable prognosis and typically present at an early stage with abnormal uterine bleeding. Other histologic types of endometrial carcinoma (e.g., serous, clear cell, and carcinosarcomas), as well as other mixed types of uterine carcinomas, are associated with a poor prognosis.

Endometrial carcinoma develops in 1-2% of women in

developed countries and is the fourth most common cancer in women. Incidence peaks between 60 and 70 years of age, but 2-5 per cent of cases occur before age 40.

Chronically elevated levels of estrogen from an exogenous or endogenous source without sufficient counteracting action by progestin is the main risk factor for endometrial cancer type 1 [1-7], for example the use of the drug tamoxifen, clomiphene, chronic anovulation, obesity, estrogen-secreting tumors, early menarche, late menopause are most of the risk factors that contribute to the development of type 1 endometrial cancer.

Risk factors for less common type 2 neoplasms, nuclear grade 3 endometrioid histology and non-endometrioid histology (serous, clear cell, mixed cell, undifferentiated, carcinosarcoma); these neoplasms are not estrogen sensitive, often arise in atrophic endometrium, and have a poor prognosis. The aetiology of type 2 endometrial cancers is not fully understood.

Hereditary factors are Lynch syndrome, an autosomal dominant disease in which the risk of developing endometrial cancer is raised to 71%, in contrast to the risk of developing endometrial cancer in the general population, in which the risk is 2.7% [8].

Other potential hereditary factors are Cowden syndrome – multiple hamartoma syndrome with a risk of 13-19% [9-11], relative with endometrial cancer increases risk to 3%, BRCA mutations that have not been entirely determined and are probably more due of the use of tamoxifen [12].

Clinically, it presents with abnormal uterine bleeding in 75 to 90% of cases. However, the amount of bleeding does not correlate much with the risk of developing endometrial cancer; age and risk factors should also be taken into account.

In most cases, it appears over 55 years of age, an abnormal finding of cervical cytology from 40% to 65%, or an incidental finding from ultrasound, computed tomography, or during hysterectomy for another indication.

Pelvic examination is not of much help, only in advanced cases that manifest with an enlarged fixed uterus. Ultrasound in postmenopausal patients gives suspicion of cancer when the endometrial thickness increases and approaches 20mm. An endometrial thickness below 4mm correlates with a low risk for endometrial cancer. In premenopausal patients, the thickness of the endometrium does not correlate with the risk of cancer.

The histopathological diagnosis is established by dilatation and curettage, hysteroscopy, or endometrial biopsy.

Endometrial cancers are generally divided into two types, each with different clinicopathological characteristics and risk factors [13,14]. Type 1 endometrial cancer, which accounts for 80% of all endometrial cancers, is caused by estrogenic action preceded by endometrial hyperplasia (also known as endometrial intraepithelial neoplasia [EIN]), occurs early, and has a good prognosis. Although most experts concentrate on estrogen as a critical factor in the pathogenesis of endometrial cancer type 1, lack of exposure to progesterone is probably equally important. The adrenal gland in menopausal women primarily secretes progesterone, but the level is very low.

Type II endometrial carcinomas clinically aggressive histologies (serous, clear cell, etc.) are characterised by the fact that they respond poorly to progesterone treatment and have a poor prognosis [13,15].

This classification system is less commonly used routinely nowadays, nor does it explain the wide biological diversity of endometrial carcinomas.

Anovelty is the new molecular classification of endometrial cancers that offers a more consistent categorisation and better predictive and prognostic information with the help of genomic, proteomic analyses, etc. [16].

In terms of prognosis and clinical aggressiveness, endometrial cancers are divided into low-risk and high-risk cancers, from which therapeutic modalities depends. At high risk are those who have at least one of the following poor prognostic factors: poor differentiation (grade 3), non-endometrioid histological subtype (serous, clear cell, carcinosarcoma and others), deep myometrial invasion >50%, tumours larger than 20mm on preoperative imaging. Treatment for high-risk endometrial cancers is radical surgery, and surgical evaluation of lymph nodes is required. In endometrial cancers with low-risk endometrial endometrioid with grades 1 and 2 and myometrial invasion <50%, the treatment is extrafacial hysterectomy without the need for lymph node evaluation [17].

## OBJECTIVES

Application of transvaginal ultrasonography as a preoperative triage in patients with endometrial cancer to select those at high risk for deep myometrial and cervical



invasion in whom the treatment would be radical with parametrectomy and lymphadenectomy respectively, so that the patients would receive optimal treatment. In patients in whom preoperative ultrasound would predict that they are at low risk, then they will be treated with extra-facial hysterectomy, which would avoid the dangers of radical surgical treatments. The most significant benefit would be for patients with advanced age, obesity, hypertension, diabetes and other comorbidities in which extensive surgical treatments would worsen the overall prognosis of recovery and survival. Ultrasound as an alternative to nuclear magnetic resonance, whose sensitivity and specificity are comparable to nuclear magnetic resonance, is ideal, cheap and easily applicable in routine practice.

## MATERIAL AND METHODS

They presented a prospective cohort clinical study involving 45 patients with a histological diagnosis of endometrial cancer diagnosed by dilatation and curettage, hysteroscopy or endometrial biopsy.

The study occurred in the University Clinic for Gynecology and Obstetrics, Skopje, Mother Theresa Hospital, which included 45 patients who met the inclusion criteria and signed informed consent.

Transvaginal ultrasound was performed preoperatively in every patient diagnosed with endometrial carcinoma; the subject was not informed about the histological subtype and nuclear grade of the endometrial carcinoma.

The ultrasound assessment was done with a modern GE (General electronics) Voluson S8, 2021 ultrasound machine.

Inclusion criteria:

All patients diagnosed with endometrial cancer and atypical hyperplasia

Exclusion criteria:

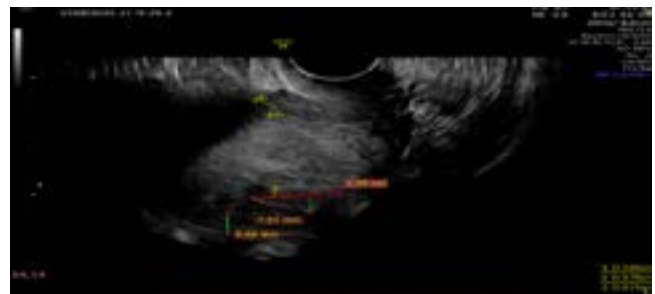
1. Patients in whom a hysterectomy was not performed or was performed more than 120 days after the ultrasound assessment
2. Final diagnosis other than endometrial cancer
3. Tumor duplication or other synchronous gynaecological malignancy
4. Incomplete ultrasound assessment
5. Refusal of signed consent to participate in the study.

Ultrasonography is performed in the lithotomy position, with an empty bladder; the uterus is zoomed in on the screen of the ultrasound device initially in a mid-sagittal section for better visualisation; the uterus will be evaluated from horn to horn (lateral to lateral wall), and in transverse a cranial to caudal section, with the initial risk of myometrial and cervical invasion assessed by the objective methods given below.

Objective parameters for assessment of myometrial and cervical invasion are: in sagittal section - measures of endometrial tumour, tumour under internal uterine orificium OUI Picture 3, anteroposterior diameter of the uterus, anteroposterior diameter of tumour (thickness of tumour), distance from the (external uterine orificium) OUE to the lower margin of a tumour with a cut off <20.5mm Picture 3, in a transverse section - later-lateral diameter of the uterus (width of the uterus), the lateral-lateral diameter of the tumour (width of the tumour), the minimum margin of myometrium without a tumour in any plane where the distance from the tumour to the serosa is the smallest.

The Gordon approach was applied Picture 1 [18], which is the relationship between the distance from the maximum tumour depth and total myometrial thickness.

The sagittal section in Karlsson's approach Picture 2 [19] shows the relationship between the endometrial lesion's thickness and the uterus's anteroposterior diameter. Care is taken to differentiate invasion from protrusion in the objective parameter for cervical invasion, which may result from probe pressure on the cervix, a sliding effect. On 3D ultrasonography, an objective assessment of deep myometrial invasion is the ratio between normal myometrium thickness and minimal myometrium without invasion Picture 4.



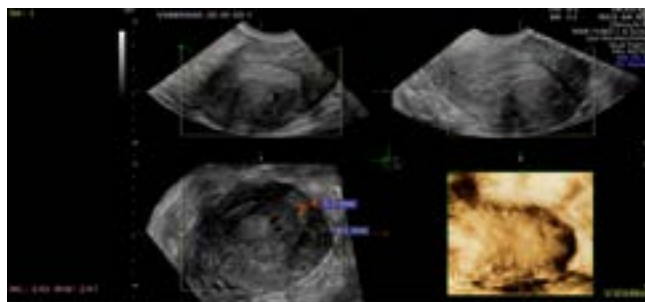
Picture 1 Gordon approach, the relationship between maximum tumour depth and total myometrial thickness. A ratio greater than 50% indicates deep myometrial invasion [18]. Deepest myometrial invasion 7.81mm, total myometrial thickness 8.60mm.



Picture 2 Karlsson approach, the relationship between the anteroposterior diameter of the endometrium and the anteroposterior diameter of the uterus. A ratio greater than 50% indicates myometrial invasion [19]. Anteroposterior diameter of the uterus 48,3mm, thickness of the endometrium 28,9mm.



Picture 3 shows there is a 15mm tumour under the OUI, and also there is a distance from OUE 8mm, which is under cut of value 20.5mm.



Picture 4. Myometrial invasion presents a myometrial thickness ratio of normal myometrium, with the deepest invasion >50%

## RESULTS

A total of 45 patients were included in this study, for which statistical data on sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, disease prevalence, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and accuracy were calculated for each known

objective variable. All of them were compared with definitive postoperative pathohistology.

Gordon method statistic with 95 % (confidence interval) CI, sensitivity 54.87% to 90.64% with an average value 76%. Specificity is 62.11% to 96.79%, with an average of 85%. Positive predictive value 68.56% to 94.84% with an average value of 86%. Negative predictive value 57.93% to 85.36% with an average value of 73%. Accuracy is 65.40% to 90.42%, with an average of 80%. Positive likelihood ratio 1.74 to 14.72 with an average value of 5.07.

Carlson method with 95 % CI, sensitivity 50.61% to 87.93% with an average value 72.00%. Specificity is 75.13% to 99.87%, with an average of 95.00%. Positive likelihood ratio 2.10 to 98.81 with an average of 14.40. Negative likelihood ratio 0.16 to 0.56 with an average value of 0.29. Disease prevalence is 40.00% to 70.36%, with an average of 55.56%. Positive predictive value is 72.40% to 99.20%, with an average value of 94.74%. Negative predictive value 58.95% to 83.69% with an average value of 73.08%. Accuracy is 67.95% to 92.00%, with an average of 82.22%.

3D ultrasound, normal myometrial thickness ratio, minimal myometrium without invasion, >50% suspected invasion. Due to technical difficulties (obesity, adenomyosis, fibroids, polyps), 18 patients could not be evaluated. Statistics with 95% CI sensitivity 63.97% to 99.81% with an average of 92.31%. Specificity is 49.20% to 95.34, with an average value of 78.57%. Positive likelihood ratio 1.56 to 11.89 with an average value of 4.31. Negative likelihood ratio 0.01 to 0.66 with an average value of 0.10. Disease prevalence is 28.67% to 68.05%, with an average value of 8.15%. Positive predictive value 59.17% to 91.69% with an average value of 80.00%. Negative predictive value 62.13% to 98.66% with an average of 91.67% Accuracy 66.27% to 95.81% with an average of 85.19%

Tumour below OUI with 95 % CI, sensitivity 44.04% to 89.69% with an average value 70.59%. Specificity is 67.33% to 95.97%, with an average value of 85.71%. Positive likelihood ratio 1.90 to 12.88 with an average value of 4.94. The negative likelihood ratio is 0.16 to 0.73, with an average value of 0.34. The disease prevalence is 23.77% to 53.46%, with an average value of 37.78%. Positive predictive value 53.51% to 88.66% with an average value of 75.00%. Negative predictive value is 69.36% to 91.06% with an average value of 82.76%. Accuracy is 65.40% to 90.42%, with an average of 80.00%.

Distance from OUE to breast margin of the tumour with cut off <20.5mm with 95 % CI sensitivity 59.54% to

98.34% with an average value 86.67%. Specificity is 55.13% to 89.31%, with an average value of 75.00%. Positive likelihood ratio 1.77 to 6.79 with an average value of 3.47. Negative likelihood ratio 0.05 to 0.66 with an average value of 0.18. Disease prevalence is 21.01% to 50.93%, with an average of 34.88%. Positive predictive value is 48.69% to 78.42%, with an average of 65.00%. Negative predictive value is 73.95% to 97.49%, with an average value of 91.30%. Accuracy 63.96% to 89.96% with an average of 79.07%

Table 1, demographic variables

<b>BMI kg/m2</b>	Normal=5, undernourished=1, overweight=15, obesity class 1=16, obesity class 2=1, obesity class 3=7
<b>Menopausal status</b>	Reproductive period 9, menopause 36
<b>Current use of high/medium potential hormone therapy</b>	Yes 43, No 2
<b>FIGO stage</b>	
<b>IA</b>	20
<b>IB 7</b>	7
<b>II 14</b>	14
<b>IIIA 0</b>	0
<b>IIIB 1</b>	1
<b>IIIC1 3</b>	3
<b>IIIC2 0</b>	0
<b>VAT 0</b>	0
<b>IVB 0</b>	0
<b>Histological subtype and grade</b>	35, serous 4, mixed 4, carcinosarcoma 2
<b>Endometrioid adenocarcinoma</b>	4
<b>Endometrioid adenocarcinoma</b>	33
<b>Endometrioid adenocarcinoma</b>	8

## DISCUSSION

Staging of endometrial cancer is surgical, unlike cervical cancer, where staging is clinical. Endometrial cancer is the most common gynaecological neoplasm; in order to be staged, most of the patients with endometrial cancer should undergo a hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and retroperitoneal lymphatic dissection. The rate of involvement of lymph nodes increases with increasing the nuclear gradus of the disease, and myometrial invasion mean that it is necessary to evaluate the lymph nodes in such patients; in addition, the risk of deep myometrial invasion and, thus, lymph node involvement increases in patients who fulfil the Mayo

criteria: type 2 endometrial carcinoma, nuclear grade 3 endometrioid endometrial carcinomas, neoplasms invading more than one half of the myometrium, and neoplasms larger than 20 mm on preoperative imaging or intraoperative macroscopic or frozen section histological evaluation for deep myometrial invasion[17].

Patients who do not meet the Mayo criteria have a risk of less than 5 per cent for lymph node involvement; it is reasonable for such patients to avoid lymph node dissection and thus complications; in this way, a great benefit would be obtained, especially for patients who are poor candidates such as patients with advanced age, obesity, hypertension, diabetes and other comorbidities, would have a lower rate of postoperative complications such as lymphedema, cellulitis, thrombotic events and would have an improved long-term prognosis of recovery and survival.

Studies that use objective parameters to assess myometrial invasion are the above mentioned by Gordon, with a sensitivity of 76% and specificity of 75% [18], and Karlsson, with a sensitivity of 79% and specificity of 100% [19], while in our study, the sensitivity and specificity for Karlsson is 75% with 95%, and for Gordon 76 with 85% respectively.

Tumour diameter/uterine anteroposterior diameter ratio and myometrial tumour-free minimal margin diameter/ normal uterine myometrium ratio are the best objective measurement techniques to predict deep myometrial invasion. Whether objective measurements are useful in predicting cervical invasion remains to be demonstrated[20].

That of J. L. Alcázar reveals that the diagnostic potential of transvaginal ultrasonography in detecting deep myometrial invasions in women with endometrial cancer gives a cumulative sensitivity of 82% and a cumulative specificity of 81%.

Objective methods can also assess cervical invasion. From our objective methods: stretching of a tumour under the OUI, for which the specificity is 70% and the sensitivity is 85%; a distance below 20.5 mm from the OUE had a sensitivity of 86% and a specificity of 75%.

Regarding 3D Ultrasonography, there are different data regarding its effectiveness in predicting deep myometrial and cervical stromal invasion. Its advantages are that it can provide significant information about myometrial invasion of the uterine angles in a coronary section. However, 3D ultrasonography is not more effective than

2D ultrasonography for assessing myometrial invasion [21].

Other studies show that 3D ultrasound has a specificity of 100% for assessing myometrial invasion when the cut-off for myometrial thickness from endometrium to serosa is less than 9.0 mm [21].

3D ultrasonography with options such as volume computerised imaging, computerised ultrasonographic tomography, and rendering can help assess myometrial and cervical invasion [22].

Objective assessment for assessing deep myometrial invasion by 3D ultrasonography in our study has a sensitivity of 92% and a specificity of 75%.

## CONCLUSION

From the obtained results, it can be concluded that the application objective methods to access deep myometrial and cervical invasion is of great significance in patients with endometrial cancer. The results are comparable to those of nuclear magnetic resonance, and its application in routine clinical medicine as preoperative triage can ensure optimal surgical treatments, especially in patients who are poor surgical candidates.

## REFERENCES

- Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1317.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice: Tamoxifen and endometrial cancer. Committee opinion 232. ACOG 2000; Washington, DC.
- Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, et al. Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br J Cancer* 2001; 84:975.
- Lukanova A, Lundin E, Micheli A, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004; 108:425.
- Nyholm HC, Nielsen AL, Lyndrup J, et al. Plasma oestrogens in postmenopausal women with endometrial cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:1115.
- Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1127.
- Hacker NF, Friedlander ML. Uterine Cancer. In: Berek & Hacker's Gynecologic Oncology, 7th ed, Berek JS, Hacker NF (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, 2020. p.371.
- NCCN. Cancer risks in Lynch syndrome by gene compared to the general population. Version 3.2019 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf) (Accessed on January 13, 2020).
- Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology* 2010; 139:1927.
- Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hereditary Cancer Clin Pract* 2010; 8:6.
- Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011; 48:505.
- Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; 125:89.
- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983 Feb;15(1):10-7. doi: 10.1016/0090-8258(83)90111-7. PMID: 6822361.14.
- Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21:1851. 17
- Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2013; 129:277. 5-6
- Kandoth C, Schultz N, et al. Cancer Genome Atlas Research Network, Integrated genomic characterisation of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497:67.
- Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1506.
- Epstein, E et al. "Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study." *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* vol. 51.6 (2018): 818-828. doi:10.1002/uog.18909

18. Gordon AN, Fleischer AC, Reed GW. Depth of myometrial invasion in endometrial cancer: preoperative assessment by transvaginal ultrasonography. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 321- 327.
  19. Karlsson B, Norström A, Granberg S, Wikland M. The use of endovaginal ultrasound to diagnose invasion of endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992 Jan 1;2(1):35-9. doi: 10.1046/j.1469-0705.1992.02010035.x. PMID: 12797004.
  20. Mascilini, F et al. "Evaluating myometrial and cervical invasion in women with endometrial cancer: comparing subjective assessment with objective measurement techniques." *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* vol. 42.3 (2013): 353-8. doi:10.1002/uog.12499
  21. Alcazar, Juan Luis et al. "Assessing myometrial infiltration by endometrial cancer: uterine virtual navigation with three-dimensional US." *Radiology* vol. 250.3 (2009): 776-83. doi:10.1148/radiol.2503080877
- Objective assessment for assessing deep myometrial invasion by 3D ultrasonography in our study has a sensitivity of 92% and a specificity of 75%.
22. Christensen JW, Dueholm M, Hansen ES, Marinovskij E, Lundorf E, Ørtoft G. Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer using three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Jan;95(1):55-64. doi: 10.1111/aogs.12806. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26485119.

# PREVALENCA E OSTEOARTRITIT TË GJENERALIZUAR NË KLINIKËN E REUMATOLOGJISË TË QENDRËS KLINIKE UNIVERSITARE TË KOSOVËS PËR VITIN 2022

Plarenta Shuleta, Vernesa Kryeziu, Fatlinda Berisha, Shend Kryeziu

Fakulteti i Mjekësisë, Universiteti i Prishtinës- Prishtinë  
QKUK- Prishtinë

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 328-332

## ABSTRAKTI

**Hyrja:** Osteoartriti është sot një nga sëmundjet kronike më të shpeshta dhe me rritjen e jetëgjatësisë, prevalenca dhe incidenca e tij pritet të rritet. Osteoartriti është një çrregullim i zakonshëm degjenerativ i kërcit artikular i shoqëruar me ndryshime hipertrofike të kockave. Simptomat ndryshojnë mes njerëzve dhe mund të jenë nga të lehta deri në të rënda, tek disa njerëz nuk shfaqen fare.

**Qëllimi:** Qëllimi i këtij punimi është që të pershkruaj numrin e rastëve me OA në Klinikën e Reumatologjisë të Qendrës Klinike Universitare të Kosovës për vitin 2022, duke i krahasuar pacientët në bazë të gjinisë, moshës, vendbanimit si dhe shpeshtësinë e shfaqjes së sëmundjes në bazë të muajve të vitit.

**Materiali dhe metodat:** Punimi është i tipit deskriptiv dhe retrospektiv. Materiali është marrë në Klinikë e Reumatologjisë të QKUK-së. Të dhënat janë nxjerrë nga protokoli i pacientëve që kanë qenë të spitalizuar gjatë vitit 2022. Gjithsej kanë qenë të spitalizuar pacientë, me moshë nga 20 deri në 99 vjeç. Të dhënat janë paraqitur me anë të tabelave dhe grafikoneve. Për përpunimin e të dhënave janë përdorur madhësitë mesatare.

**Rezultatet:** Nga 63 pacientët e hulumtur, 58 ose 92.06 % prej tyre ishin femra, ndërsa 5 ose 7.93% prej tyre ishin meshkuj. Numri më i madh i të së sëmurëve me OA i takon grupmoshës 60- 69 vjeç me 25 ose 39.06 % të rastëve, ndërsa numri më i vogël i rastëve i takon grupmoshës nga 20-39 vjeç me vetëm 2 ose 3.7 % të rastëve. Sa i përket vendbanimeve, numri më i madh i rastëve me OA shfaqet në komunën e Pejës, pastaj vijon me Lipjanin me 8 ose 12.6%, ndërsa më pak raste kishte në komunat Gjakovë dhe Shtime me 1 ose 1.58% te rasteve. Sa u përket muajve të vitit, më së shumti raste me u paraqitën në muajin Dhjetor me 8 ose 12.6% të rastëve, pasuar me muajt Nentor dhe Shtator me nga 7 ose 11.11% të rastëve, ndërsa më së paku raste kishte në muajin Korrik me nga 2 ose 3.17% të rastëve.

**Përfundimi:** OA është sëmundje e përhapur në tërë globin si edhe në vendin tone është mjaft e përhapur. Nga OA më shpesh sëmurën femrat se sa meshkujt. Tek OA dominon moshja e vjetër e të sëmurëve. Simptomat e sëmundjes më shpesh shfaqet në muajt e ftohtë të vitit ku një mekanizëm i tillë që lidhet me temperaturën, mbetet për tu studiuar më tej.

**Fjalët kyçe:** Osteoartriti, nyje, kërc, gjinia femër

## HYRJE

Osteoartriti është sot një nga sëmundjet kronike më të shpeshta dhe me rritjen e jetëgjatësisë, prevalenca dhe incidenca e tij pritet të rritet. Kjo gjendje është progresive dhe çon në rënie funksionale dhe humbje të cilësisë së jetës, me kosto të rëndësishme të kujdesit shëndetësor dhe shoqërisë.[1] Osteoartriti është një

çrregullim i zakonshëm degjenerativ i kërcit artikular i shoqëruar me ndryshime hipertrofike të kockave.[4] Osteoartriti mendohet të jetë sëmundja kronike më e përhapur e kyçeve. Incidenca e osteoartritit po rritet për shkak të plakjes së popullsisë dhe epidemisë së obezitetit. Dhimbja dhe humbja e funksionit janë karakteristikat kryesore klinike që çojnë në trajtim, duke përfshirë qasjet jo-farmakologjike, farmakologjike dhe kirurgjikale.

Klinikët pranojnë se diagnoza e osteoartritit vendoset vonë në procesin e sëmundjes, ndoshta shumë vonë për të pritur shumë ndihmë nga barnat që modifikojnë sëmundjen.[2] Osteoartriti shfaqet në forma parësore dhe dytësore. Forma parësore, ose idiopatike, shfaqet në nyje të paprekura më parë pa ndonjë agjent nxitës, ndërsa forma dytësore shkaktohet nga faktorët themelore predispozues (p.sh. trauma). Diagnoza e osteoartritit bazohet kryesisht në anamnezën e plotë dhe gjetjet e ekzaminimit fizik, me ose pa prova radiografike. Edhe pse disa pacientë fillimisht mund të jenë asimptomatikë, simptoma më e zakonshme është dhimbja. Opsionet e trajtimit në përgjithësi klasifikohen si farmakologjike, jofarmakologjike, kirurgjikale dhe plotësuese dhe/ose alternative, të cilat zakonisht përdoren në kombinim për të arritur rezultate optimale. Qëllimet e trajtimit janë zbutja e simptomave dhe përmirësimi i gjendjes funksionale.[3] Diagnoza bazohet në një histori të dhimbjes së kyçeve të përkeqësuar nga lëvizja, e cila mund të çojë në paaftësi në aktivitetet e jetës së përditshme. Radiografia e thjeshtë mund të ndihmojë në diagnozën, por testet laboratorike zakonisht jo.[4] Faktorët e rrezikut përfshijnë moshën (33% e individëve më të vjetër se 75 vjeç kanë OA simptomatike dhe radiografike të gjurit), seksi femëror, obeziteti, gjenetika dhe dëmtimi i madh i kyçeve. Personat me OA kanë më shumë sëmundje shoqëruese dhe janë më të ulur se ata pa OA. Sëmundja më e shpeshtë tek individët me diabet është osteoartriti. [5] Reduktimi i aktivitetit fizik çon në një vdekshmëri 20% më të lartë të përshtatur sipas moshës[6] Tek këta pacientë preferohet programet e ushtrimeve ,kryesisht tek pacientët me osteoartrit të gjurit, kryesisht në lidhje me dhimbjen dhe përmirësimin e forcës. Pilates, programe ushtrimesh aerobike dhe forcuese të kryera për 8-12 javë, 3-5 seanca në javë; çdo seancë që zgjat 1 orë duket të jetë efektive. Si dhe ushtrimet në ujë tregojnë efekte të krahasueshme dhe pozitive.[7]OA është i paraqitur në cdo 11 rast të sëmundjeve në botë. Ai është përgjegjës për kufizimet e aktivitetit, veçanërisht ecjen, dhe ndikon në pjesëmarrjen dhe cilësinë e jetës. Pacientët me OA janë në rrezik më të madh të vdekshmërisë nga të gjitha shkaqet, veçanërisht për sëmundjet kardiovaskulare, sesa popullata e përgjithshme. Kjo vdekshmëri e tepërt është e lidhur ngushtë me nivelin e paaftësisë.[8]

## QELLIMI I PUNIMIT

Qellimi i këtij punimi është që të përshkruaj numrin e rastëve me osteoartrit në Klinikën e Reumatologjisë të

Qendrës Klinike Universitare të Kosovës për vitin 2022, duke i krahasuar pacientët në bazë të moshës, gjinisë, vendbanimit si dhe shpeshtësinë e shfaqjes së sëmundjes në bazë të muajve të vitit.

## MATERIALI DHE METODA

Punimi është i tipit deskriptiv dhe retrospektiv. Materiali është marrë në Klinikë e Reumatologjisë të QKUK-se. Te dhenat janë nxjerre nga protokoli i pacienteve që kanë të spitalizuar në periudhën e një vjeçare, respektivisht gate vitit 2022. Gjithsej janë studiuar 64paciente, me moshë nga 18 deri në 75 vjet. Te dhenat janë paraqitur me ane të tabelave dhe grafikoneve. Për përpunimin e të dhenave janë përdorur madhësi të mesatare.

## REZULTATET

Pas grumbullimit të të dhënave të pacientëve nga librat e protokollit në Klinikën e Reumatologjisë, analizës së tyre dhe përpunimit statistikorë, kemi fituar këto rezultate:

Tabela 1. Numri i pacientëve me OA sipas gjinisë:

Gjinia	Numri	%
F	58	92.06
M	5	7.93
Gjithsej	63	100

Në tabelën e mësipërme shihet se nga 63 pacientët e hulumtur, 58 ose 92.06% prej tyre ishin femra, ndërsa 5

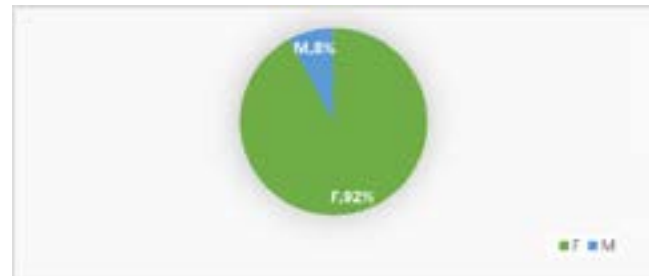


Tabela 2. Numri i pacientëve me OA sipas grupmoshës

Grupmosha	Numri	%
20 - 29	1	1.58
30 - 39	1	1.58
40 - 49	5	7.93
50 - 59	8	12.69
60 - 69	25	39.6
70 - 79	19	30.1
80 - 89	2	3.17
90 - 99	2	3.17
Gjithsej	63	100

Në tabelën e mësipërme shihet se numri më i madh i të sëmurëve me OA i takon grupmoshës

60- 69 vjeç me 25 ose 39.6% të rastëve, pasuar me grupmoshën 70- 79 vjeç me 19 ose 30.1%

Të rastëve. Numri më i vogël i rastëve i takon grupmoshës nga 20- 39 vjeç me vetëm 1 ose 1.58% të rastëve.

Grafikoni 2. Paraqitja grafike e pacientëve me OA sipas grupmoshës

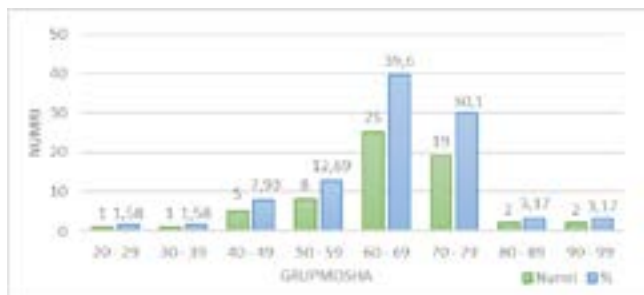


Tabela 3. Numri i pacientëve me OA sipas vendbanimit

Vendbanimi	Numri	%
Prishtine	7	11.11
Peje	11	17.4
Ferizaj	4	6.34
Gjilan	7	11.11
Lipjan	8	12.6
Podujeve	4	6.34
Rahovec	2	3.17
Gjakove	1	1.58
Skenderaj	3	4.76
Malisheve	7	11.11
Ka anik	3	4.76
De an	2	3.17
Drenas	3	4.76
Shtime	1	1.58
Gjithsej	63	100

Në tabelën e mësipërme shihet se numri më i madh i rastëve me OA shfaqet në komunën e Pejës me 11 ose 17.4% të rastëve pastaj vijon me Lipjanin me 8 ose 12.6%, ndërsa më pak raste kishte në komunat Gjakove dhe Shtime me 1 ose 1.58% te rasteve.

Grafikoni3. Paraqitja grafike e pacientëve me OA sipas vendbanimit

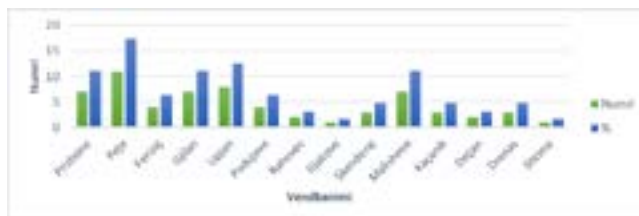
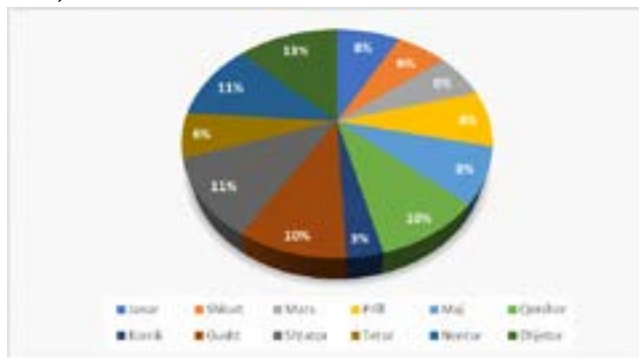


Tabela 4. Numri i pacientëve me OA sipas muajve të vitit

Muaji	Numri	%
Janar	5	7.93
Shkurt	4	6.34
Mars	4	6.34
Prill	5	7.93
Maj	5	7.93
Qershor	6	9.52
Korrik	2	3.17
Gusht	6	9.52
Shtator	7	11.11
Tetor	4	6.34
Nentor	7	11.11
Dhjetor	8	12.6
Gjithsej	63	100

Në tabelën e mësipërme shihet se më së shumti raste me OA u paraqitën në muajin Dhjetor me 8 ose 12.6% të rastëve, pasuar me muajt Nentor dhe Shtator me nga 7 ose 11.11% të rastëve, ndërsa më së paku raste kishte në muajin Korrik me nga 2 ose 3.17% të rastëve.

Grafikoni 4. Paraqitja grafike e pacientëve me OA sipas muajve të vitit



## DISKUTIMI

Të dhënat në nivel global tregojnë se OA është mjaft i përhapur. Vlerësimet kryesore përfshijnë 303.1 milionë raste të përhapura të OA të ijeve dhe gjurit në mbarë botën



dhe rritje të prevalencës, incidencës dhe viteve të jetesës me aftësi të kufizuara të standardizuara sipas moshës prej rreth 8-10% që nga viti 1990.[9] Është vlerësuar se OA simptomatike prek një në tetë burra dhe gra në SHBA (27-31 milion) dhe në mbarë botën, vlerësohet se 250 milion njerëz kanë OA të gjurit. Në Mbretërinë e Bashkuar ka pasur mbi 185,000 zëvendësime me endoprotezë primare të ijeve dhe gjurit të kryera në vitin 2016, me numrin që do të rritet ndjeshëm, pjesërisht i lidhur me popullsinë në plakje. Duke përdorur të dhënat nga projekti Johnston County OA, është vlerësuar se 40% e të rriturve nga mosha 45 vjeç do të zhvillojnë OA simptomatik të dorës deri në moshën 85 vjeç për ata që jetojnë deri në atë moshë; ky është i ngjashëm me rrezikun korrespondues të OA simptomatike të gjurit (45%), megjithëse më i madh se ai për OA të ijeve .[10] Pothuajse gjysma e pacienteve të OA ishin pacientë mbi 65 vjeç.[9]

Sa i përket moshës, në pacientët tanë dominon mosha e vjeter, ku grupmosha më e atakuar është ajo prej 60-69 vjeç, pasuar nga grupmosha 70-79 vjeç. Nën moshën 39 vjeç, i patëm vetëm 2 raste që flet se OA te moshat e reja është mjaftë i rrallë. Këto të dhëna përputhën edhe me literaturën.

Gratë dihet se janë më të prirura ndaj zhvillimit të OA. Faktorët që mund të kontribuojnë në ndjeshmërinë e tyre përfshijnë kërc më të hollë, tendencë për keqpërshtatje të varusit, paqëndrueshmëri të kyçeve dhe ngarkesë të pabarabartë mekanike. Për më tepër, zhvillimi i OA mund të shkaktohet nga rënia e madhe e niveleve të hormoneve seksuale në menopauzë.[11]

Në punimin tone, dominon gjinia femër e pacientëve të prekur me OA me mbi 92.06%, në raport me meshkujt me 7.93%.

Njerëzit me osteoartrit (OA) shpesh raportojnë se dhimbja e tyre e kyçeve ndikohet nga kushtet e motit.[12] Shumë njerëz me osteoartrit mendojnë se dhimbja e tyre e kyçeve ndikohet nga moti, ndërsa lidhja midis dhimbjes së OA dhe kushteve të motit është ende e paqartë.

Kemi të bëjmë me një përmbledhje sistematike dhe meta-analizë e 14 studimeve vëzhguese për lidhjen midis kushteve të motit dhe dhimbjes së OA.

Kushtet e motit duket se lidhen me dhimbjen e OA. Presioni barometrik dhe lagështia relative janë të lidhura pozitivisht me intensitetin e dhimbjes OA, ndërsa temperatura ishte në korrelacion negativ me dhimbjen OA. [13]

Gjithashtu, si shkak të kësaj edhe në punimin tonë pacientët e kontrolluar, janë më së shumti në muajin dhjetor, si shkak marrim edhe dhimbjen që e kanë ndërë.

## PËRFUNDIMI

Pas analizës dhe përpunimit të të dhënave si dhe krahasimit me literaturën dhe autorët tjerë, erdhëm në përfundimin se:

OA është sëmundje e përhapur në tërë globin, poashtu edhe në vendin tone është mjaft e përhapur.

Nga OA më shpesh sëmurën femrat se sa meshkujt.

Dominon mosha e vjeter e të sëmurëve me OA .

Simptomat e sëmundjes më shpesh shfaqet në muajt e ftohtë, ku një mekanizëm i tillë që lidhet me temperaturën, mbetet për tu studiuar më tej.

## LITERATURA

- Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, Carr AJ. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015 Jul 25;386(9991):376-87. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25748615.
- Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2115-26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2. PMID: 21684382.
- Taruc-Uy RL, Lynch SA. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Prim Care*. 2013 Dec;40(4):821-36, vii. doi: 10.1016/j.pop.2013.08.003. Epub 2013 Sep 26. PMID: 24209720.
- Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012 Jan 1;85(1):49-56. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2012 Nov 15;86(10):893. PMID: 22230308. doi:10.1016/S0140-6736(14)60802-3
- Rehling T, Björkman AD, Andersen MB, Ekholm O, Molsted S. Diabetes Is Associated with Musculoskeletal Pain, Osteoarthritis, Osteoporosis, and Rheumatoid Arthritis. *J Diabetes Res*. 2019 Dec 6;2019:6324348. doi: 10.1155/2019/6324348. PMID: 31886282; PMCID: PMC6925775.
- Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 9;325(6):568-578. doi: 10.1001/jama.2020.22171. PMID: 33560326; PMCID: PMC8225295.
- Raposo F, Ramos M, Lúcia Cruz A. Effects of exercise on knee osteoarthritis: A systematic review. *Musculoskel-*

- etal Care. 2021 Dec;19(4):399-435. doi: 10.1002/msc.1538. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33666347.
8. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudreau S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016 Jun;59(3):134-138. doi: 10.1016/j.rehab.2016.01.006. Epub 2016 Feb 19. PMID: 26904959.
  9. Peat G, Thomas MJ. Osteoarthritis year in review 2020: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Feb;29(2):180-189. doi: 10.1016/j.joca.2020.10.007. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33242603.
  10. O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Apr;32(2):312-326. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.007. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30527434.
  11. Peshkova M, Lychagin A, Lipina M, Di Matteo B, Anzilotti G, Ronzoni F, Kosheleva N, Shpichka A, Royuk V, Fomin V, Kalinsky E, Timashev P, Kon E. Gender-Related Aspects in Osteoarthritis Development and Progression: A Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 2;23(5):2767. doi: 10.3390/ijms23052767. PMID: 35269906; PMCID: PMC8911252.
  12. Timmermans EJ, van der Pas S, Schaap LA, Sánchez-Martínez M, Zambon S, Peter R, Pedersen NL, Dennison EM, Denking M, Castell MV, Siviero P, Herbolzheimer F, Edwards MH, Otero A, Deeg DJ. Self-perceived weather sensitivity and joint pain in older people with osteoarthritis in six European countries: results from the European Project on OsteoArthritis (EPOSA). *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Mar 5;15:66. doi: 10.1186/1471-2474-15-66. PMID: 24597710; PMCID: PMC3996041.
  13. Lin Wang, Qinguang Xu, Yan Chen, Zhaohua Zhu, Yue-long Cao. Associations between weather conditions and osteoarthritis pain: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine* 2023; 55(1): 2196439.

# АНАЛИЗА НА ИНТЕРИНЦИЗАЛНОТО РАСТОЈАНИЕ И СУБЈЕКТИВНО ЧУВСТВО НА БОЛКА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ТЕМПОРОМАНДИБУЛАРНО ЗАБОЛУВАЊЕ ПО ТЕРАПИЈА СО АРТРОЦЕНТЕЗА

Vesna Goshic Markovska

Оддел за максилофацијална хирургија, Клиничка Болница Тетово

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 333-340

## АПСТРАКТ

**Вовед:** Темпоромандибуларното нарушување (ТМН) е хетерогена група на симптоми, кое се карактеризира со оро-фацијална болка во преаурикуларна регија, болка во цвакалната мускулатура и дисфункција на темпоромандибуларниот зглоб (ТМЗ). Цел: Да се според параметрите на функцијата на темпоромандибуларниот зглоб пред третманот и во тек на 90 дена по третманот, кај група испитаници третирани со артроцентеза со кортикостероид и хијалуронска киселина. Материјал и метод: Клиничка лонгитудинална проспективна студија, во која се вклучени 10 испитаници со ТМН на возраст од 18-65 години, поделени во две групи по 5 пациенти по случаен избор. Првата група е третирана со артроцентеза на темпоромандибуларниот зглоб и апликација на кортикостероид (КС), додека втората група е третирана со артроцентеза и интраартикуларна апликација на хијалуронска киселина (ХУК). Мерењата се направени пред интервенцијата, потоа 7 дена, 30, 60 и 90 дена по артроцентезата. Испитуваните параметри се распонот на движењата на долната вилица во сагитален правец-интеринцизално растојание (ИИР) и субјективно чувство на болка, во предел на ТМЗ оценето со прашалник (VAS – Visual Analogue Scale). Резултати: Просечна вредност на ИИР пред артроцентезата во групата третирана со ХУК изнесуваше  $3.02 \pm 0.47$  мм, а на последниот преглед 90 дена по артроцентезата ИИР изнесуваше  $3.92 \pm 0.3$  мм ( $p < 0.001$ ). Во групата на пациенти третирани со КС, параметарот ИИР пред операција и 90 дена после операција изнесуваше  $2.9 \pm 0.66$  мм наспроти  $4.06 \pm 0.85$  мм ( $p < 0.007$ ). Заклучок: Во двете испитани групи постои статистички значително намалување на болката и зголемување на интеринцизалното растојание со несигнификантна разлика меѓу двете испитани групи.

**Клучни зборови:** Темпоромандибуларно заболување, артроцентеза, хијалуронска киселина, кортикостероид.

## ВОВЕД

Темпоромандибуларното нарушување (ТМН) е хетерогена група на симптоми, кое се карактеризира со орофацијална болка во преаурикуларната регија, болка на цвакалната мускулатура и дисфункција на темпоромандибуларниот зглоб [1]. Темпоромандибуларното нарушување е мултифакторијална состојба која ја менува нормалната

функција на темпоромандибуларниот зглоб (ТМЗ), на мастикаторната мускулатура, и на околното меко ткиво кое може да резултира со јака болка и оневозможување на нормалното движење на долната вилица [2]. Ова нарушување ги зафаќа коскените и мекоткивните структури на ТМЗ и мастикаторната мускулатура, при што како најчести симптоми се јавуваат болка, лимитирано движење на долната вилица, звук

“клик” при отварање или затварање на мандибулата, главоболка и ирадирачка болка кон рамото или вратот [3].

Темпоромандибуларното нарушување е на второ најчесто мускуло скелетнонарушување, по chronic lower back pain. Според објавените податоци од многубројните студии за ова заболување, преваленцата во популација од 3-74 години варира од 7-84% [4]. Според Mc.Neill во спроведените епидемиолошки испитувања околу 75% од популацијата има најмалку еден објективен симптом на функционално нарушување на ТМЗ, а 33% имаат најмалку еден субјективен симптом, но само 5-6% се обраќаат на доктор за третман на ова нарушување [5]. Етиологијата на ТМ нарушување е непозната, но психолошките, анатомските и невромускулните фактори се најчести можни етиолошки причинители [6]. Дијагнозата на ТМН се поставува врз основа на клиничката слика, палпација на ТМЗ, аускултација на ТМЗ, и со помош на радиолошки снимања како ортопантомограм, нативна рентген снимка на темпоромандибуларниот зглоб, компјутерска томографија и магнетна резонанца [7]. Класификацијата на степенот на изразеноста на ТМН се евалуира со помош на Helkimo Index, кој го опишува интеринцизалното растојание, девијација на мандибулата при отварање, болка во предел во преаурикуларна регија и палпаторна болка на мастикаторната мускулатура [8].

Лекувањето на ова заболување е фокусирано на намалување на болката или звукот кој се јавува при движење на вилицата, со рестварирање на нормалната функција на зглобот а со тоа и со подобрување на квалитетот на животот на пациентот. Лекувањето започнува со конзервативниот третман и опфаќа: диета со мека храна, избегнување на прекумерно отварање на устата и цваќање мастики, локална апликација на топли облоги, масажа на мастикаторната мускулатура и физикална терапија, splint therapy, психофармаколошка терапија (бензодиазепини). Успехот на конзервативната терапија е околу 70%. Доколку нема позитивен одговор од спроведената конзервативна терапија а постои зголемување на болката и дискфункцијата на зглобот, тогаш пациентите се кандидати за хируршки третман како отстранување на менискус, репозиција на дискот и кондилотомија [9]. Хируршките техники за третман на ТМЗ се инвазивни и носат одредени ризици, а артроцентезата како минимално инвазивна

метода е најсоодветна алтернативна техника која е како мост меѓу конзервативниот и хируршкиот третман [10]. За артроцентеза се оние пациенти со ТМН кај кои нема успех со конзервативниот третман, пациенти со изместување на предниот диск со или без редукција, адхезии на дискот, синовитис, капсулитис и дегенеративен остеоартритис. Доколку по три месеци од конзервативниот третман нема подобрување на состојбата тогаш може да се примени артроцентезата како хируршка алтернатива [11].

Артроцентезата за прв пат е опишана и употребена од Nitzan, при што се постигнати задоволителни резултати како намалување на болката во темпоромандибуларниот зглоб, зголемено интеринцизално растојание и намалување на крепитациите при движење на мандибулата [12]. Артроцентезата е минимално инвазивна техника која се изведува во локална анестезија, во амбулантски услови и е лесна за изведување. Артроцентезата е наједноставната форма на хируршки третман на темпоромандибуларниот зглоб, чија цел е ослободување на дискот од адхезии помеѓу површината на дискот и fossa mandibularis, под дејство на хидрауличниот притисок од иригацијата на горниот зглобен простор и одстранување на воспалителните медијатори [13]. Студиите укажуваат на редуцирање на болката по артроцентезата и рапидно функционално подобрување на зглобот, во споредба со конзервативната терапија [14]. Успехот на третманот со артроцентеза е над 80%, што ја прави оваа метода како најмалку инвазивна да е најчесто применувана терапевтска интервенција кај лица со ТМН [12].

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Ова истражување е лонгитудинална (проспективно аналитичка) студија во која се вклучени 10 пациенти со дијагностицирано темпоромандибуларно нарушување кои беа селектирани на одделот за Максифацијална хирургија во Клиничката болница во Тетово.

Испитаниците насумично беа поделени во две групи, група од 5 испитаници кои се третирани со артроцентеза и интраартикуларна апликација на кортикостероид и втора група од 5 испитаници кои се третирани со артроцентеза и интраартикуларна апликација на хијалуронска киселина. Параметрите на функцијата на темпоромандибуларниот зглоб се мерени пет пати: пред интервенцијата со артроцентеза, на седмиот ден (7), на триесетиот ден (30), шеесетти (60) и деведесетти

(90) ден по артроцентезата.

Инклузиони критериуми: пациенти со ТМН на возраст од 18-65 години, ТМН со болка во мастикаторна мускулатура, нарушувањето треба да има хроничен тек (со траење најмалку од 3 месеци). Ексклузиони критериуми: анкилоза на темпоромандибуларниот зглоб, лимитирана ментална способност, бременост и лактација, Diabetes mellitus, претходна историја за оперативен зафат на ТМЗ, пациенти со антикоагулантна терапија, имуносупресивни пациенти.

Основни параметри за евалуација на ефикасноста на артроцентезата се: максимално интеринцизално отварање и болката во предел на виличниот зглоб. Во предоперативната евалуација на сите пациенти им беше направена нативна снимка на зглобовите со цел да се потврди или исклучи присуство на цисти, тумори или друга патологија на зглобовите.

·Максималното интеринцизално растојание го измеривме со помош на шублер.

·Квантитетот на болка беше проценет со помош на Visual Analog Scale (VAS) од 1-10, каде што 1 е отсуство на болка, а 10 е најголемата болка.

Според протоколот на работа на ова истражување испитаниците од првата група, беа третирани со артроцентеза со 100мл на 0.9% NaCl и ампула Kenalog 40 mg/1 ml (triamcinolonacetoneid). Испитаниците од втората група, беа третирани со 100 ml 0.9% NaCl и ампула Ostenil 2ml (Sodium hyaluronate 1%).

Артроцентезата беше изведена по протоколот на Nitzan со локална анестезија. Најпрво ги запазивме принципите на антисептично оперативно поле, со заштита на отворот на надворешниот ушен канал со помош на газа. По обележувањето на Holmlund Helsing line (канто-трагална линија), се обележува првата убодна точка на 10 мм од трагусот и 2 мм инфериорно од кантотрагална линија. Втората убодна точка е на 20мм растојание од трагусот и 10 мм инфериорно. По обележувањето на убодните точки, со игла со промер 19G се аплицира 1.5 мл на 2% Lidocain со adrenalin 1: 2.000.000 за анестезирање на n. auriculotemporalis и се аплицира во првата убодна точка т.е. во горниот зглобен простор. Потоа со игла со промер од 19 G се влегува во втората убодна точка. Во првата убодна точка преку иглата, со шприц од 20 cc 3 шприц се внесува физиолошки раствор а од втората убодна точка преку иглата се дренира содржината од зглобот. Втората игла се одстранува а преку првата игла се аплицира,

во првата група на испитаници кортикостероид а во втората група на испитаници хијалуронска киселина.

Постоперативно на пациентите им беше препишана аналгетска терапија во времетраење од 3 дена и антибиотска терапија. Пациентите постоперативно практикуваа физикална терапија на зглобот.

Пациентите беа запознаени со техниката на артроцентезата и со можните несакани дејства, (на пр. анестезирање на n. facialis, излив на физиолошки раствор екстраартикуларно и појава на хематом). На пациентите им беше објаснет протоколот на студијата и сите учесници потпишаа информирана согласност со што се потврдува нивното учество во студијата.

## ЦЕЛИ

-Да се испита ефектот на артроцентезата со кортикостероид и артроцентеза со хијалуронска киселина врз степенот на болка во предел на ТМЗ.

-Да се испита дали и постои и колкава е разликата во интеринцизалното растојание при отварање на долната вилица пред и по артроцентезата.

-Да се спореди долготрајноста на ефектот на артроцентезата со кортикостероид или хијалуронска киселина во период од 3 месеци по извршената артроцентеза.

## РЕЗУЛТАТИ

За обработка на податоците од истражувањето беше користен SPSS software package, version 22.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

Во обработката на резултатите добиени од оваа студија беа анализирани 10 испитаници кои го завршија иследувањето, поделени во две групи од по 5 испитаници во кои едната група беше третирана со артроцентеза и интраартикуларна апликација на кортикостероид и втората група беше третирана со артроцентеза и интраартикуларна апликација на хијалуронска киселина. Од вкупно 10 испитаници во оваа студија, 60% се од женски пол, што оди во прилог на литературните податоци дека ова заболување е почесто кај женската популација, на 40 годишна просечна возраст.

Табела 1. Дескриптивна статистика за големината на за интеринцизално растојание кај двете групи испитаници во пет последователни испитувања

		Испитаници со артоцентеза третирани со кортикостероид (N=5)	Испитаници со артоцентеза третирани со хијалурон (N=5)	Вкупноиспитаници (N=10)
0-тиден од интервенција (мм)	мин.	2.0	2.5	2.0
	макс.	3.8	3.5	3.8
	mean	2.9	3.02	2.96
	SD	0.6633	0.4764	0.5481
7-миден од интервенција (мм)	мин.	2.5	3.2	2.5
	макс.	4.0	4.0	4.0
	mean	3.68	3.64	3.66
	SD	0.6611	0.3782	0.5082
30-тиден од интервенција (мм)	мин.	2.8	3.6	2.8
	макс.	4.5	4.3	4.5
	mean	3.96	3.92	3.94
	SD	0.6656	0.3114	0.4904
60-тиден од интервенција (мм)	мин.	2.8	3.7	2.8
	макс.	4.6	4.3	4.6
	mean	4.06	3.92	3.99
	SD	0.7266	0.3033	0.5301
90-тиден од интервенција (мм)	мин.	2.6	3.7	2.6
	макс.	4.7	4.3	4.7
	Mean	4.06	3.92	3.99
	SD	0.8473	0.3033	0.6045

Во табела 1 се прикажани добиените резултати од дескриптивната статистика за интеринцизалното растојание за двете испитувани групи. Во двете групи постои евидентно зголемување на интеринцизалното растојание. Во првата група на испитаници третирани со артоцентеза и кортикостероид, најголемото зголемување на ИИР (интеринцизалното растојание) е после 7 дена од интервенцијата, просечна вредност од предоперативно 2.9 мм пораснала до 3.68 мм. Од мерењата во 30-от ден има благо зголемување на ИИР од 3.68 до 3.96, додека во последните две мерења на 60-от и 90-от ден од интервенцијата задржана е истата вредност на ИИР. Компарација на вредностите на ИРР пред третманот и 3 месеци по третманот покажа статистички значително подобрување на отварањето на вилицата ( $p=0,007$ )

Во втората група на испитаници третирани со артоцентеза и хијалуронска киселина, најголемото зголемување на ИИР е по 7-от ден од интервенцијата, со тоа што зголемувањето на ИИР е од 3.02 мм до 3.64 мм и е помало во однос на првата група. А во последователните три мерења во 30-от, 60-от и 90-от

ден резултатите се непроменети, со благ пораст на ИИР измеѓу 7-от и 30-от ден од 3.64 до 3.92. Компарација на вредностите на ИРР пред третманот и 3 месеци по третманот кај групата третирана со ХУК покажа статистички значително подобрување на отварањето на вилицата ( $p=0,001$ ).

Табела 2. Дескриптивна статистика за резултатите на VAS (visual analogue scale) - за мерење на степен на болка кај двете групи испитаници во пет последователни испитувања

		Испитаници со артроцентеза третирани со кортикостероид (N=5)	Испитаници со артроцентеза третирани со хијалурон (N=5)	Вкупно испитаници (N=10)
0 -ти ден од интервенција	мин.	7	1	1
	макс.	10	10	10
	mean	8.80	5.20	7.00
	SD	1.304	4.025	3.399
7-ми ден од интервенција	мин.	1	1	1
	макс.	5	2	5
	mean	3.20	1.20	2.20
	SD	1.789	.447	1.619
30-ти ден од интервенција	мин.	1	1	1
	макс.	2	9	9
	mean	1.20	3.20	2.20
	SD	.447	3.493	2.573
60-ти ден од интервенција	мин.	1	1	1
	макс.	2	4	4
	mean	1.20	1.60	1.40
	SD	.447	1.342	.966
90-ти ден од интервенција	мин.	1	1	1
	макс.	4	4	4
	mean	2.00	1.60	1.80
	SD	1.225	1.342	1.229

Од добиените резултати од мерењата со помош на Visual analogue scale (VAS), кај двете групи на испитаници, евидентно е намалувањето на степенот на болка. Во првата група на испитаници третирани со артроцентеза и кортикостероид, најголемо намалување на вредностите по VAS се по 7-от ден од интервенцијата, каде што постои намалување на степенот на болка од просечна вредност од 8.80 до 3.20. Во мерењата добиено од 30-от ден по интервенцијата резултатите се со пад на вредностите од 3.20 до 1.20 каде што остануваат непроменети и на следното мерење во 60-от ден. Во последното мерење во 90-от ден, постои благ пораст на вредностите од 1.20 на 2.0.

Во втората група на испитаници третирани со артроцентеза и хијалуронска киселина, најголемо намалување на степенот на болка е по 7-от ден од интервенцијата, од просечна вредност од 5.20 до 1.20. Во мерењето на 30-от ден постои пораст на вредностите од 1.20 на 3.0, при што во следните две мерења на 60-от и 90-от ден вредностите на намалени на 1.60 и непроменети во двете последователни мерења.

Во двете испитани групи постои намалување на болката и зголемување на интеринцизалното растојание со несигнификантан разлика измеѓу двете групи ( $p > 0.75$ ).

## ДИСКУСИЈА

Во овој труд се истражувани ефектите на артроцентеза со додавање на две различни суплементарни супстанции со антиинфламаторно и аналгетско дејство, врз функцијата на темпоромандибуларниот зглоб. Кај двете групи испитаници и тие што се третирали со артроцентеза плус кортикостероиден препарат и групата со артроцентеза плус хијалуронска киселина и забележано значително подобрување на испитуваните параметри, ширина на отворање на устата и субјективното доживување на болка. Компарацијата на резултатите помеѓу двете групи не покажа статистички значителна разлика.

Артроцентезата како минимално инвазивна процедура, која може да се изведе во локална анестезија, со или без седација, има главната улога во ослободувањето на адхезиите, исфрлувањето

на инфламаторните медијатори и директното влијание преку интраартикуларната апликација на медикаменти. Различни студии укажуваат на примената на аналгетици, анестетици, кортикостероид, хијалуронска киселина и PRP во третманот на темпоромандибуларното нарушување. Кортикостероидите имаат анти-инфламаторен ефект на синовијалното ткиво со тоа што доведуваат до намалување на субјективното чувство на болка и го зголемуваат распонот на движењето на синовијалните зглобови. Апликацијата на кортикостероид интраартикуларно, без или по извршена артроцентеза, резултира со доготраен палијативен ефект на субјективните симптоми и клиничката слика на ТМН. Во студијата на Bhargava каде што е применета двоиглената артроцентезата со 100мл Ringer lactate раствор и апликација на 100 mg Hydrocortisone sodium succinate интраартикуларно, следено во 4 неделен интервал, добиен е резултат од намалување на болката по VAS од 8 до 1 и максимално интеринцизално отварање од 26мм до 35.5мм [15]. Во нашата студија, кај испитаниците третирани со артроцентеза и кортикостероид, за истиот временски интервал добиен е резултат од намалување на болката по VAS од 9 на 3, со што можеме да се сложиме со исходот од интервенцијата и кај други автори и да ја потврдиме успешноста на овој метод во однос на степенот на болка. Лаважата во горниот зглобен простор ја менува вискозноста на синовијалната течност со што е овозможена транслација на дискот и на кондилот и на тој начин се олеснува движењето на зглобот. Во студијата на Yuga во која со двоиглената артроцентеза под суфициентен притисок од 40 Кра со физиолошки раствор, по 8 неделно следење постоперативно, добиен е резултат од просечно зголемување на интеринцизалното растојание од 13мм и намалување на болката за 94.35% [16].

Апликацијата на хијалуронска киселина интраартикуларно по извршена артроцентеза го оправдува фактот дека физиолошкиот раствор го има примарниот ефект на интервенцијата (одстранување на адхезиите и медијаторите на инфламација, елиминирање на негативниот притисок во зглобниот простор и менување на вискозноста на синовијалната течност), а хијалуронската киселина е задолжена за одржување на иницијалните резултати по артроцентезата. Хијалуронската киселина има аналгетско, антиинфламаторно и лубрикантно дејство и е нормална супстанца во зглобното ткиво.

Хијалуронската киселина ја зголемува лубрикантноста на зглобот преку зголемување на вискозноста на синовијалната течност, и делува како стрес протектор на зглобот и овозможува непрекидно да се одвиваат репаративните процеси во зглобот како и синтеза на синовијална течност од страна на ендогените клетки. Бенефитот од апликацијата на хијалуронска киселина по артроцентеза, е застепен во многу публикувани трудови. Во студијата на Bergstrand, споредба на артроцентезата со и без хијалуронска киселина во третман на остеоартритис на темпоромандибуларниот зглоб, добиени се вредности на зголемување на интеринцизалното растојание во групата артроцентеза+хијалуронска киселина од 5мм и во втората група само на артроцентеза, од 6мм. Намалувањето на болката по VAS во двете групи е сигнификантно, при што во првата група има намалување на степенот на болка од 64 на 16, а во втората група на испитаници од 63 на 25 [17]. Во клиничкото испитување на Rossini на 72 испитаници со темпоромандибуларно нарушување, каде што по артроцентезата е аплициран sodium hyaluronate, добиени се значајно подобри резултати. Интеринцизалното растојание е зголемено од 32.26 мм на 42.99 мм, додека вредностите на VAS се намалени од 7 на 1 [18]. При едноиглената артроцентеза и апликација на хијалуронска киселина интраартикуларно, во тримесечно следење на пациентите постоперативно, добиени се вредности од зголемување на интеринцизалното растојание од 21.70 мм на 36.20 мм и намалување на болката по VAS од 8 на 1 [11]. Добиените резултати од нашата студија во групата на испитаници третирани со артроцентеза и хијалуронска киселина, покажаа евидентно зголемување на интеринцизалното растојание каде што просечна вредност на ИИР пред артроцентезата во групата третирани со ХУК изнесуваше  $3.02 \pm 0.47$  мм, а на последниот преглед 90 дена по артроцентезата ИИР изнесуваше  $3.92 \pm 0.3$  мм ( $p < 0.001$ ), а намалување на болката по VAS од 5 на 1. Споредувањето на артроцентезата со хијалуронска киселина или кортикостероид во нашата студија покажаа слични резултати како и во студијата на Bjornland каде што во дупло слепа рандомизирана студија, апликација на кортикостероид или хијалуронска киселина по извршена артроцентеза, во 6 месечен интервал резултира со значително намалување на интензитетот на болка по во двете испитани групи, но не е пронајдена сигнификантна разлика меѓу резултатите од двете



испитани групи [19].

## ЗАКЛУЧОК

Резултатите од оваа студија се охрабрувачки и ветуваат добар исход во третманот на ТМН. Просечното интеринцизално растојание и степенот на болка по VAS кај испитаниците третирани со артроцентеза и кортикостероид или хијалуронска киселина, резултираше со сигнификантно зголемување на ИИР и намалување на болката. Наредна студија со поголем број на испитаници, можеби ќе ни даде повеќе податоци за ефектот и потенцијални разлик меѓу артроцентезата со кортикостероид или хијалуронска киселина.

## ЛИТЕРАТУРА

1. A. Crider, A. G. Glaros, and R. N. Gevirtz, "Efficacy of Biofeedback-Based Treatments for Temporomandibular Disorders," *Appl Psychophysiol Biofeedback*, vol. 30, no. 4, pp. 333–345, Dec. 2005, doi: 10.1007/s10484-005-8420-5.
2. C. Bouchard, J.-P. Goulet, M. El-Ouazzani, and A. F. Turgeon, "Temporomandibular Lavage Versus Nonsurgical Treatments for Temporomandibular Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 75, no. 7, pp. 1352–1362, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.joms.2016.12.027.
3. D. E. Harper, A. Schrepf, and D. J. Clauw, "Pain Mechanisms and Centralized Pain in Temporomandibular Disorders," *J Dent Res*, vol. 95, no. 10, pp. 1102–1108, Sep. 2016, doi: 10.1177/0022034516657070.
4. K. Woźniak, M. Lipski, D. Lichota, and L. Szyszka-Sommerfeld, "Muscle Fatigue in the Temporal and Masseter Muscles in Patients with Temporomandibular Dysfunction," *Biomed Res Int*, vol. 2015, pp. 1–6, 2015, doi: 10.1155/2015/269734.
5. C. McNeill, "Management of temporomandibular disorders: concepts and controversies," *J Prosthet Dent*, vol. 77, no. 5, pp. 510–22, May 1997, doi: 10.1016/s0022-3913(97)70145-8.
6. D. Manfredini, G. Chiappe, and M. Bosco, "Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) axis I diagnoses in an Italian patient population," *J Oral Rehabil*, vol. 33, no. 8, pp. 551–558, Aug. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2842.2006.01600.x.
7. S. Suenaga, K. Nagayama, T. Nagasawa, H. Indo, and H. J. Majima, "The usefulness of diagnostic imaging for the assessment of pain symptoms in temporomandibular disorders," *Jpn Dent Sci Rev*, vol. 52, no. 4, pp. 93–106, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.jdsr.2016.04.004.
8. S. Rani, S. Pawah, S. Gola, and M. Bakshi, "Analysis of Helkimo index for temporomandibular disorder diagnosis in the dental students of Faridabad city: A cross-sectional study," *J Indian Prosthodont Soc*, vol. 17, no. 1, pp. 48–52, 2017, doi: 10.4103/0972-4052.194941.
9. S. Barkin and S. Weinberg, "Internal derangements of the temporomandibular joint: the role of arthroscopic surgery and arthrocentesis," *J Can Dent Assoc*, vol. 66, no. 4, pp. 199–203, Apr. 2000.
10. A. Soni, "Arthrocentesis of Temporomandibular Joint-Bridging the Gap Between Non-Surgical and Surgical Treatment," *Ann Maxillofac Surg*, vol. 9, no. 1, pp. 158–167, 2019, doi: 10.4103/ams.ams\_160\_17.
11. J. Sequeira, B. H. S. Rao, and P. R. Kedia, "Efficacy of Sodium Hyaluronate for Temporomandibular Joint Disorder by Single-Puncture Arthrocentesis," *J Maxillofac Oral Surg*, vol. 18, no. 1, pp. 88–92, Mar. 2019, doi: 10.1007/s12663-018-1093-4.
12. F. Monje-Gil, D. Nitzan, and R. Gonzalez-Garcia, "Temporomandibular joint arthrocentesis. Review of the literature," *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, pp. e575–e581, 2012, doi: 10.4317/medoral.17670.
13. M. Nishimura, N. Segami, K. Kaneyama, and T. Suzuki, "Prognostic factors in arthrocentesis of the temporomandibular joint: evaluation of 100 patients with internal derangement," *J Oral Maxillofac Surg*, vol. 59, no. 8, pp. 874–7; discussion 878, Aug. 2001, doi: 10.1053/joms.2001.25019.
14. L. M. Vos, J. J. R. Huddleston Slater, and B. Stegenga, "Arthrocentesis as initial treatment for temporomandibular joint arthropathy: A randomized controlled trial," *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, vol. 42, no. 5, pp. e134–e139, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.jcms.2013.07.010.
15. D. Bhargava, M. Jain, A. Deshpande, A. Singh, and J. Jaiswal, "Temporomandibular Joint Arthrocentesis for Internal Derangement with Disc Displacement Without Reduction," *J Maxillofac Oral Surg*, vol. 14, no. 2, pp. 454–459, Jun. 2015, doi: 10.1007/s12663-012-0447-6.
16. S. Yura, K. Ooi, and Y. Izumiyama, "Relationship between the Effectiveness of Arthrocentesis under Sufficient Pressure and Conditions of the Temporomandibular Joint," *ISRN Dent*, vol. 2011, pp. 1–5, May 2011, doi: 10.5402/2011/376475.

17. S. Bergstrand, H. K. Ingstad, A. Møystad, and T. Bjørnland, "Long-term effectiveness of arthrocentesis with and without hyaluronic acid injection for treatment of temporomandibular joint osteoarthritis," *J Oral Sci*, vol. 61, no. 1, pp. 82–88, 2019, doi: 10.2334/JOSNUSD.17-0423.
18. R. Rossini, E. Grossmann, R. L. Poluha, Ê. T. Setogutti, and M. F. Dos Santos, "Double-Needle Arthrocentesis with Viscosupplementation in Patients with Temporomandibular Joint Disc Displacement without Reduction," *Clinics*, vol. 76, p. e2840, 2021, doi: 10.6061/clinics/2021/e2840.
19. T. Bjornland and P. Mork-Knutsen, "Surgical Treatment of Temporomandibular Joint Derangement: 30-Year Follow-Up of Temporomandibular Joint Discectomy, a Case Report and Literature Review," *Dent Clin North Am*, vol. 67, no. 1, pp. 13–25, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.cden.2022.07.002.

# THE DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE VALUE OF NEUTROPHIL GELATINOSE LIPOCALIN (NGAL) IN THE EVALUATION OF KIDNEY PARENCHYMAL DAMAGE IN PEDIATRIC PATIENTS

Olivera Jordanova, Velibor Tasikj, Aspazija Sofijanova, Sonja Bojadzieva, Danilo Nonkulovski

University Children Hospital-Skopje

\*Corresponding Author: Olivera Jordanova, MD University Children Hospital-Skopje  
address: Mother Theresa 17-Skopje  
e-mail: olivera.jordanova@yahoo.com  
mob: 078 346 238

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 341-345

## ABSTRACT

**Introduction:** Vesicoureteral reflux (VUR) is a congenital malformation often associated with recurrent urinary tract infections (UTIs) leading to parenchymal kidney damage in childhood.

**Objective:** To determine the role of the renal marker NGAL in urine for early detection of renal parenchymal damage in pediatric patients with VUR and recurrent UTI.

**Materials and methods:** The study was designed as a prospective clinical trial including 50 pediatric patients at the University Children Hospital-Skopje. Patients are divided into two groups: a study group included 25 patients with VUR and recurrent UTI and a control group included 25 patients with other congenital obstructive malformations of the urinary tract without infection. Urine NGAL, cystatin C and creatinine in serum are at the time of diagnosis. The obtained results were statistically processed with descriptive statistics, and to determine the significance of the differences in the level of the analyzed parameters between the groups, tests for independent samples (t-test for independent samples, Chi-square Pearson test) were used. Pearson correlation coefficient was used to determine correlation between renal markers.

**Results:** The study showed female predominance in both groups of patients (72% vs 52%), and in terms of age limit predominance of children over 10 years of age. Urine NGAL concentrations were statistically significantly increased in patients with VUR and recurrent UTI compared with the control group ( $p < 0.001$ ). A statistically significant positive correlation was found between NGAL in urine and cystatin C in serum ( $p < 0.001$ ), as well as between NGAL in urine and creatinine in serum ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** NGAL is a predictive marker for early evaluation of renal parenchymal damage. Early diagnosis and appropriate treatment of urinary tract infections is of great importance in the prevention of late consequences such as renal scarring.

**Keywords:** Vesicoureteral reflux (VUR), Urinary tract infections (UTI), Neutrophil gelatinous associated lipocalin (NGAL)

## INTRODUCTION

Vesicoureteral reflux (VUR) is a common complication that is often associated with urinary tract infections (UTIs), causing renal parenchymal damage and renal scarring in children [1]. It was published in 2012 by the European Association of Urology Guidelines (EAU Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines). VUR is defined as retrograde reflux of urine from the bladder to the ureters and renal systems, occurring with anatomical and/or functional defects. It has serious consequences such as scarring in the kidney, atherosclerotic hypertension and kidney failure [2]. This condition is more common in infants and children, one-third of children with VUR develop a urinary tract infection (UTI), but importantly, most children with VUR are aborted without complications [3,4]. There are two types of VUR. Primary VUR, the most common form of VUR, usually occurs soon after birth and is caused by a developmental defect in the valve at the end of the tube that carries urine from the kidneys to the bladder (ureter). Primary VUR is present in 30-50% of children with urinary tract infection (UTI) and approximately 10% of patients with a preliminary diagnosis of second/third degree hydronephrosis [5,6]. Secondary VUR is more common in children with other birth defects (such as spina bifida) and can occur at any age and can be caused by surgery, trauma, bladder disorders, or past infections that have worsened the bladder. Bladder outflow is a condition caused by or caused by decreased or impaired bladder function, such as retroureteral valve dysfunction and neurogenic bladder insufficiency. Risk factors for vesicoureteral reflux include: bladder and bowel dysfunction, gender, age, family history. While this rate is approximately 0.4-1.8% in children with concomitant urinary tract infections, it is more common in children with urinary tract infections (15-70% depending on age) [7,8]. The incidence of childhood urinary tract infections is 8% in girls and 2% in boys, and VUR has been detected in 25% to 40% of children with UTI [9,10]. While the prevalence of VUR is up to 30% in children with a family history of VUR, this rate is up to 66% in children whose parents had VUR during childhood. By age, VUR usually occurs in children under 1 year of age (up to 70%), with approximately 25% of patients at 4 years of age having this condition, and approximately 15% of patients at 12 years of age having VUR. situation [11]. VUR in children often presents with nonspecific signs and symptoms.

Infections in infants may present as growth retardation

with or without fever. Other features may include vomiting, diarrhea, anorexia, and lethargy. Older children may have urinary or abdominal symptoms. VUR presents as asymptomatic hydronephrosis detected on prenatal ultrasound or as a urinary tract infection with recurrent febrile periods. Diagnostic methods used for diagnosis are: available tests for kidney and bladder ultrasound, cystourethrography - MCC (cavity uroretrogram, VCUG) and radionuclide test -  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid Cystourethrography (DRIMtourethrogram) and direct radioactive isotope mixture using  $^9\text{re}$ -encapsulated CUG. ascites scan (DMSA scan) [12-14]. To determine possible UTI susceptibility, the association of VUR with renal scarring, we used biochemical markers in VUR, novel biomarkers of renal tubular damage such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule 1 (KIM-1), and Beta2-microglobulin. It is produced in the kidneys in response to injury and can be detected in the urine. These markers, which correlate with blood creatinine, blood urea nitrogen, or blood cystatin C levels, do not affect kidney function but alter the pattern of damage to kidney cells. A promising new biomarker is NGAL, also known as lipocalin-2, which was first identified as a 25 kDa protein in human neutrophil granules and is a member of the lipocalin superfamily. It is a high molecular weight glycoprotein produced by damaged nephron epithelium and initially purified by neutrophils during infection and inflammation. NGAL is an important component of the immune system and is expressed by the immune system, hepatocytes, and renal tubular cells in various disease states [19,20]. NGAL is also expressed in other cells such as epithelial cells and renal tubular cells. It is normally expressed at low levels in many organs, including the kidney, breast, liver, small intestine, prostate, stomach, lymphocytes, thymus, and lung, but occurs in response to renal epithelial cell damage. NGAL is produced by renal tubules in response to kidney damage and secreted into the urine. The level of increase is directly proportional to the severity of endothelial damage [21,22]. It is a small secreted polypeptide that is resistant to protease and therefore can be easily found in urine. NGAL is stimulated specifically in damaged nephrons and is then released into the blood and urine in a way that can be easily measured. The aim of this study is to determine the role of the novel renal biomarker NGAL in urine for the early detection of renal parenchymal damage in patients with VUR and recurrent urinary tract infection.

## MATERIAL AND METHODS

The study was designed as a prospective clinical trial including 50 pediatric patients at the University Children Hospital-Skopje from 0 till 14 years who clinically diagnosed if they had fever (temperature  $\geq 38.1^{\circ}\text{C}$ ) with or without urinary symptoms. Pediatric patients are divided into two groups. The study group included 25 patients with VUR and recurrent UTI and the control group included 25 patients with other congenital obstructive malformations of the urinary tract without infection. Patients with acute or chronic kidney disease were excluded.

From medical data of pediatric patients were obtained variables: sex, weight and height measurement, blood pressure (systolic and diastolic), age at which the primary VUR is diagnosed (years), degree of VUR, unilateral or bilateral VUR, previous UTI, presence and localization of parenchymal lesions scars (unior bilateral), method of treatment (conservative, surgical or endoscopic).

Blood samples for serum cystatin C, serum creatinine and fresh voided urine samples for urine NGAL were taken from all patients at the time of diagnosis. The samples were done in the Clinical laboratory at the UC of Pediatric Diseases. Cystatin C, and creatinine in serum levels were measured at the biochemistry analyzer Architect c 4000 Abbott. The urine samples for urine NGAL were centrifuged for 1 min at 400 RFC and were measured at the immunoassay analyzer on Architect i 1000SR Abbott. The Architect Urine NGAL assay is a two-step immunoassay for the quantitative detection of NGAL in human urine using chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) technology. The Architect urine NGAL assay utilizes a non-competitive, sandwich format with chemiluminescent signal detection and includes a microparticle reagent prepared by covalently attaching an anti-NGAL antibody to paramagnetic particles and a conjugate reagent prepared by labelling a second anti-NGAL antibody with acridinium. Following the immunochemistry steps, the solid phase is washed again and the acridinium label is triggered with peroxide and base to generate the signal. The concentrations were interpolated from standard curves expressed in ng/ml.

### Statistical analysis

The obtained results were statistically processed with descriptive statistics, and to determine the significance of the differences in the level of the analyzed parameters between the groups, tests for independent samples

(t-test for independent samples, Chi-square Pearson test) were used. Pearson correlation coefficient was used to determine correlation between renal markers.

## RESULTS

In the study, designed as a prospective study, we included 50 (M:F=19:31) pediatric patients at the UC of Pediatric Diseases from 0 till 14 years who clinically diagnosed if they had fever (temperature  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ) with or without urinary symptoms for the time period January 2019 until February 2021. In the study group included 25 patients with VUR and recurrent UTI 7(28%) were male and 18(72%) were female. The comparable values in the control group 12(48%) were male and 13(52%) were female. The study showed female predominance in both groups of patients (72% vs 52%), and in terms of age limit predominance of children over 10 years of age.

Urine NGAL (uNGAL) concentrations increased in patients with VUR and recurrent UTI compared with the control group at the moment of diagnostic. (Figure 1). There was a statistically significant difference in average uNGAL between the two groups ( $p < 0.001$ ).

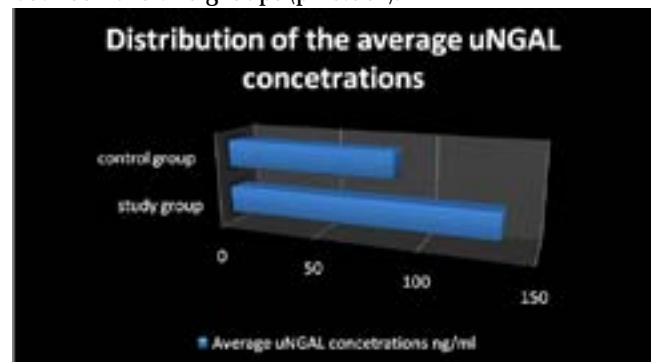


Figure 1. Distribution of the average uNGAL concentrations in both group at the moment of the diagnostic

Cystatin C in serum concentrations slowly increased in patients with VUR and recurrent UTI compared with the control group at the moment of diagnostic. There is no significant difference of cystatin C in serum concentrations between the both groups ( $p < 0.01$ ).

Serum creatinine concentrations slowly increased in patients with VUR and recurrent UTI compared with the control group at the moment of diagnostic.

There is no significant difference of serum creatinine concentrations between the both groups ( $p < 0.01$ ).

In the study group in patients with VUR and recurrent UTI, urine NGAL (uNGAL) concentrations increased

rapidly compared with the concentrations of cystatin C in serum at the moment of diagnostic (Figure 2).

A statistically significant positive correlation was found between NGAL in urine and cystatin C in serum ( $p < 0.001$ )

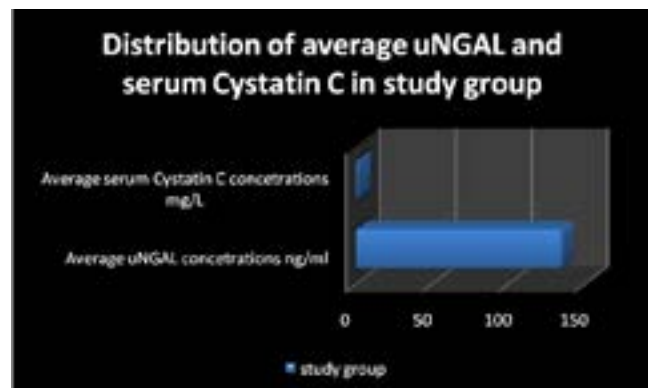


Figure 2. Distribution of the average uNGAL and serum Cystatin C concentrations in study group at the moment of the diagnostic

In the study group increased in patients with VUR and recurrent UTI, urine NGAL (uNGAL) concentrations increased rapidly compared with the concentrations of creatinine in serum at the moment of diagnostic (Figure 3). A statistically significant positive correlation was found between NGAL in urine and creatinine in serum ( $p < 0.001$ ).

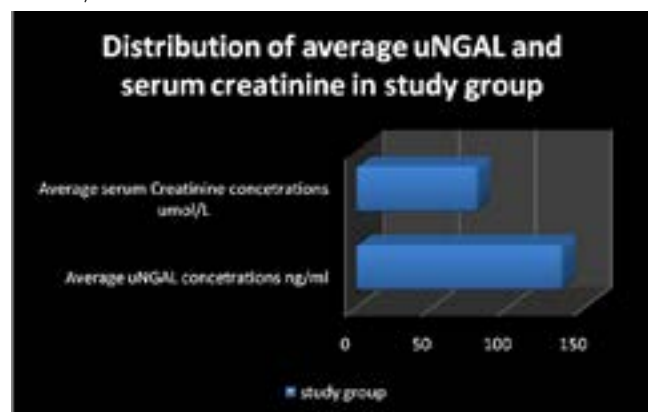


Figure 3. Distribution of the average uNGAL and serum creatinine concentrations in study group at the moment of the diagnostic

## DISCUSSION

In our study, VUR was diagnosed late and was generally seen in children under 10 years of age. Looking at the data by age, VUR usually occurs in children under 1 year of age (up to 70%), with disease occurring in approximately 25% of patients at 4 years of age and approximately 15% of

patients at 12 years of age. This is the case in patients with this condition. The prevalence of VUR is estimated to be 1-2% in children and is higher in children with UTI (15-70% depending on age). Studies have shown that women are in the majority in both groups. This work is the work of Ça la Serpil Do an. [23]. Urinary NGAL is a novel biomarker expressed in neutrophils, monocytes, macrophages, and renal epithelial tubular cells. In kidney disease, the level of NGAL in the urine is very low, but it increases in children with tubular damage. Secondly, NGAL production and tubular damage increase. NGAL reabsorption decreases and follows the severity of renal parenchymal damage [24,25]. Ichino and colleagues showed that patients with VUR and renal parenchymal damage had higher urinary NGAL regardless of the severity of VUR [24]. Fingerless et al. Urine NGAL/Cr study is a sensitive and non-invasive test to predict renal parenchymal damage in patients with primary VUR [25]. Our study also showed that the amount of uNGAL was increased in patients with VUR and recurrent UTI compared to controls at the time of diagnosis. There was a significant difference in mean uNGAL between the two groups ( $p < 0.001$ ). Urinary NGAL should be an early and sensitive biomarker of tubular damage and has been suggested in some studies as a potential candidate for VUR and renal scarring [26].

## CONCLUSION

NGAL is a novel predictive biomarker for early assessment of renal parenchymal damage. Early diagnosis and appropriate treatment of urinary tract infections is important to prevent later consequences such as scarring of the kidneys.

## REFERENCES

1. Antoine E. Khoury, Darius J. Bägli. Vesicoureteral Reflux. Campbell Wallsh Urology, 2016; Chapter 137: 11<sup>a</sup> Edition.
2. Tekgul, Riedmiller H, Hoebeke P, et al. EAU Guidelines on vesicoureteral reflux in children. Eur Urology 2012; 62(2): 534-42.
3. Peters C, Rushton HG. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. J Urol. 2010;184:265-73.
4. Baker R, Maxted W, Maylath J, Shuman I. Relation of age, sex, and infection to reflux: Data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. J Urol.

- 1966;95:27-32.
5. Ramage IJ, Schuckett B, McLorie GA, Geary DF. Primary vesicoureteric reflux diagnosed in the 1st month of life. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:716.
  6. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol.* 1997;80:319-27.
  7. Ditchfield MR, De Campo JF, Cook DJ, et al. Vesicoureteral reflux: an accurate predictor of acute pyelonephritis in childhood urinary tract infection? *Radiology* 1994; 190:413-415.
  8. Sastre JB, Aparicio AR, Cotallo GD, Colomer BF, Hernandez MC. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1735-1741.
  9. Jakobsson B, Esbjorner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics* 1999; 104:222-226.
  10. Cleper R, Krause I, Eisenstein B, Davidovits M. Prevalence of vesicoureteral reflux in neonatal urinary tract infection. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43:619-625.
  11. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000;30:587-93.
  12. Zaki M, Badawi M, Al Mutari G, Ramadan D, Adul Rahman M. Acute pyelonephritis and renal scarring in Kuwaiti children: a follow-up study using 99mTc DMSA renal scintigraphy. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1116-1119.
  13. Oh MM, Jin MH, Bae JH, Park HS, Lee JG, Moon du G. The role of vesicoureteral reflux in acute renal cortical scintigraphic lesion and ultimate scar formation. *J Urol* 2008; 180:2167-2170.
  14. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, et al. International Reflux Study in Children: International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol* 1985;15:105-9.
  15. Zhang X, Xu H, Zhou L, et al. Accuracy of early DMSA scan for VUR in young children with febrile UTI. *Pediatrics* 2014;133:30-8
  16. Prasad MM, Cheng EY. Imaging studies and biomarkers to detect clinically meaningful vesicoureteral reflux. *Clin Urol* 2017;58 Suppl 1:S23-31.
  17. Wu HY, Shortliffe LD. Top-down approach for evaluation of urinary tract infection. *Urology* 2010;75:514-5.
  18. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem.* 1993;268: 10425-32.
  19. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J 2007 Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 18: 407-413.
  20. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li JY, Paragas N, Nicholas T, Devarajan P, Barasch J 2006 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15: 442-449.
  21. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int.* 2009;75:285-94.
  22. Sise ME, Forster C, Singer E, Sola-Del Valle D, Hahn B, Schmidt-Ott KM. et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin identifies unilateral and bilateral urinary tract obstruction. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:4132-35.
  23. Çağla Serpil Doğan, Nevin Semerci Koyun, Gülşah Kaya Aksoy, Bülent Çekiç, Murat Savaş, and Elif Çomak Delayed diagnosis of primary vesicoureteral reflux in children with recurrent urinary tract infections: Diagnostic approach and renal outcomes. *Turk J Urol.* 2018 Nov; 44(6): 498-502.
  24. Ichino M, Kusaka M, Kuroyanagi Y, Mori T, Morooka M, Sasaki H, Shiroki R, Shishido S, Kurahashi H, Hoshinaga K (2010) Urinary neutrophil-gelatinase associated lipocalin is a potential noninvasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux. *J Urol* 183:2001-2007.
  25. Parmaksız G, Noyan A, Dursun H, İnce E, Anarat R, Cengiz N (2016) Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP. *Pediatr Nephrol* 31:97-103.
  26. Nickavar A, Safaeian B, Sadeghi-Bojd S, Harah Lahouti, dashti A (2016) Urine neutrophil gelatinase associated lipocalin to creatinine ratio: a novel index for steroid response in idiopathic nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr* 83:18-21. Forster CS, Devarajan P (2017) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: utility in urologic conditions. *Pediatr Nephrol* 32:377- 381.

# VLERA PREDIKTIVE E EKZAMINIMIT EKOGRAFIK DHE $\beta$ -HCG NË DIAGNOSTIKIMIN E MOLËS HIDATIFORME NË MISSED ABORTION.

Dr Shk Rozeta Shahinaj, Dr Ana Dhima

Spitali Universitar Obstetrik Gjinekologjik "Mbretëresha Geraldinë" Tiranë

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 346-350

## ABSTRACT

**Background:** Early detecting hydatidiform mole in missed abortion is a challenge.

**Objective:** To analyze the sensitivity of detecting hydatidiform mole by pre-evacuation ultrasound examination in missed abortion.

**Methods:** This retrospective observational study. Data on 67 cases with histologically confirmed hydatidiform mole were collected over a 1-year period and analyzed. Data included serum  $\beta$ -hCG level before surgical evacuation, the ultrasound examination findings, and histopathological findings.

**Results:** The median maternal age was 29 years and the range of gestational age was 5 to 16 weeks. The sensitivity of detecting hydatidiform mole in total by ultrasound examination was 23.8%.

There was a difference in the sensitivity of detecting subtypes of hydatidiform mole. The sensitivity of the detection complete mole was 100% whereas the sensitivity of the detection incomplete mole was 17.7%.

The higher  $\beta$ -hCG level was seen in cases with hydatidiform mole, and the sensitivity by  $\beta$ -hCG was higher compared to ultrasound.

**Conclusions:** In this study, we found lower sensitivity of detecting hydatidiform mole by ultrasound in missed abortion.  $\beta$  hCG level was higher in hydatidiform mole than in non-hydatidiform mole in missed abortion. Our study suggests that routine histopathological examination is necessary in missed abortions.

**Keywords:** Hydatidiform mole, Ultrasound,  $\beta$ -hCG, Complete hydatidiform mole, Partial hydatidiform mole

## BACKGROUND

Mola hidatiforme është një nga format më të zakonshme të sëmundjes trofoblastike gestacionale, që prek 0,6-1,1 në 1000 shtatzëni [1].

Afërsisht 10 deri në 15% të rasteve të molës hidatiforme mund të progredojë në molë invazive dhe 2-3% e rasteve mund të shndërrohen në koriokarcinoma. Përveç kësaj, pacientet me molë hidatiforme të mëparshme kanë një rrezik të shtuar për të zhvilluar një shtatzëni të ardhshme me molë hidatiforme.[2]. Prandaj, mola hidatiforme duhet të ndiqet me rigozitet në praktikën klinike.

Deri më sot, ekzaminimi rutinë histopatologjik pas evakuimit është një gold standard për diagnostikimin e molës hidatiforme.[3] Tashmë me rritjen e performancës

së ekzaminimit ekografik, mola hidatiforme mund të zbulohet në kohë para se ajo të zhvillohet në molë invazive ose koriokarcinoma. Studimet e kohëve të fundit sugjerojnë se rreth 40 deri në 56% e molës hidatiforme mund të zbulohen në ekzaminimin ekografik para evakuimit [4,5,6,7]. Megjithatë, kjo shkallë diagnostikimi mund të ndryshojë edhe në varësi të përvojës klinike dhe të llojit të pajisjeve mjekësore. [5,6,7, 8].

Missed abort, ndodh kur një fetus nuk formohet ose vdes, por placenta është ende në rritje dhe vazhdon të prodhojë hormone. Incidenca e missed abortit është afërsisht 1% në total të shtatzënive dhe rreth 80% e rasteve ndodhin në tremujorin e parë. Në përgjithësi shumica e rasteve të missed abortit janë të lidhura me anomali kromozomike,



por një nga shkaqet e tjera të missed abortit në tremujorin e parë është edhe mola hidatiforme. [9]



Figure 1. Pamje e molës hidatiforme complete si "stuhë dëbore".

## METODA

Ky është një studim retrospektiv. Në të u përfshinë 333 paciente me missed abort që u hospitalizuan në Spitalin Universitar Obstetrik Gjinekologjik 'Mbretëresha Geraldinë' Tiranë, nga 01 Janari 2021 deri në 31 Dhjetor 2021.

Duke u bazuar në protokollin aktual të Spitalit tonë, për çdo produkt të evakuimit uterin kryhet biopsia histopatologjike për të konfirmuar diagnozën. Missed abort diagnostikohet me anë të ekografisë kur konstatohet një dhomëz gestacionale boshe, si dhe një embrion ose fetus pa aktivitet kardiak.

Duke u bazuar në rekomandimet ndërkombëtare, kriteret ekografike për të diagnostikuar diagnostikuar molën hidatiforme totale përfshijnë praninë e një pamje tipike me mikrokiste në brendësi të dhomëzës gestacionale ose në nivelin placentar ose pamje si 'stuhë dëbore'[10]. Pamjet ekografike të molës hidatiforme parciale mund të përfshijnë ndryshime cistike fokale në placentë dhe rritje të diametrit transvers të sakusit gestacional. Në ndryshim nga mola hidatiforme complete, në molën hidatiforme parciale mund të ketë fetus i cili zbulohet me anë të ekografisë. Pavarësisht nga të dhënat e ofruara nga ekografia, duhet të kryhen ekzaminimet histologjike të të gjitha shtatzënive të pasuksesshme për të vërtetuar diagnozën.

Në studimin tonë u studiuan edhe nivelet sasore të  $\beta$ -

hCG të cilat ishin matur 1-2 ditë para evakuimit.

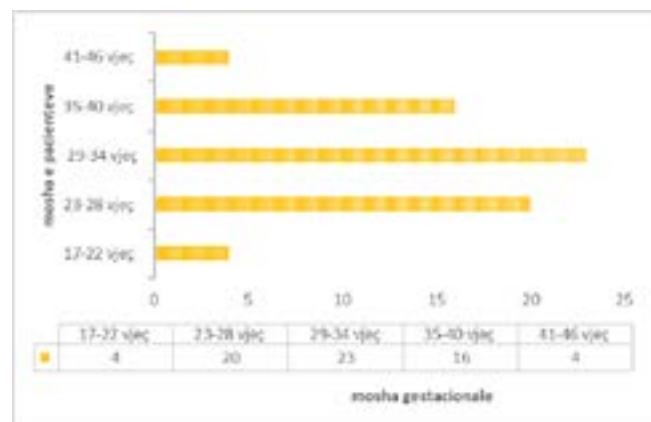
## ANALIZA STATISTIKORE

Gjatë studimit të kartelave u vlerësuan këto variable :mosha e pacientes,mosha gestacionale në javë kur është bërë diagnostikimi dhe evakuimi i kavitetit uterin, të dhënat ekografike (missed abortion dhe molë hidatiforme),niveli serik i  $\beta$ -hCG (i lartë ose i ulët),të dhënat e ekzaminimit histopatologjik (molë totale ,moël parciale dhe jo molë).U llogaritën proporcionet dhe frekuencat e variableve si dhe krahasimi midis variableve të pavarura për të përcaktuar dallimin midis grupeve. Të dhënat u analizuan nëpërmjet programit Social Science Statistic on line.

## REZULTATET

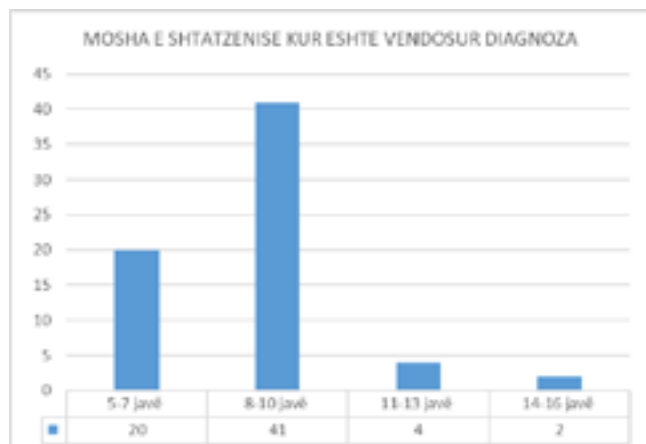
Gjatë periudhës së studimit, nga 980 aborte gjithsej, në studim u përfshinë 333 paciente me missed abort në tremujorin e parë. Prej tyre janë evidentuar 67 paciente (20.1%) raste me molë hidatiforme të vërtetuara me anë të analizës histopatologjike. Të dhënat demografike për gratë me molë hidatiforme janë përmbledhur në Grafikon 1. Mosha e pacienteve të diagnostikuara me molë hidatiforme varion nga 17 deri në 46 vjec.

Tabelë nr.1. Karakteristikat demografike të popullatës në studim.



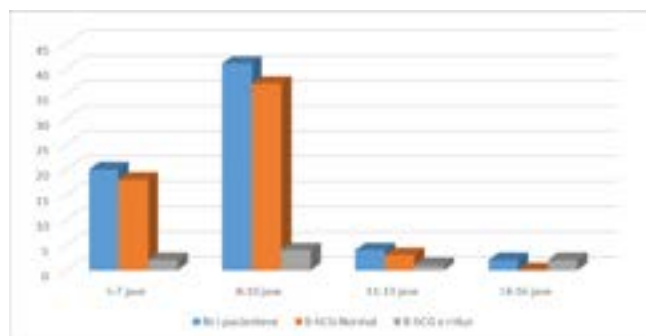
Grup mosha më e shpeshtë e pacienteve me molë hidatiforme ishte nga 29-34 vjec (23 raste), pasuar nga mosha 23-28 vjec, kurse më rrallë kjo diagnozë u konstatua në grupmoshat 17-22 vjec dhe 41-46 vjec.

Grafik nr 2. Moshja e shtatzënise kur është vendosur diagnoza e molës hidatiforme.



Në Grafikun nr.2 janë paraqitur moshja gestacionale kur është diagnostikuar mola dhe është kryer evakuimi i saj. Gjatë studimit rezultoi që moshja gestacionale më e shpeshtë kur është vendosur diagnoza dhe u krye evakuimi ishte nga 8 deri 10 javë pasuar nga moshja gestacionale 5 deri 7 javë, kurse kjo diagnozë u konstatua më pak në moshat 11-13 javë dhe 14-16 javë.

Në këtë studim u analizua edhe niveli serik i  $\beta$ -hCG i matur në 1 deri 2 ditë përpara se të kryhej evakuimi, në raport me javët e shtatzënisë. Rezultoi që niveli më i lartë i  $\beta$ -hCG ishte në grup moshën e shtatzënisë 8 deri 10 javë, pasuar nga moshja e shtatzënisë 5 deri 7 javë, kurse në moshat e shtatzënisë 11-13 javë dhe 14-16 javë këto nivele ishin më të ulta. Në grafikun nr.3. janë paraqitur në mënyrë skematike shpërndarja e nivelit serik të  $\beta$ -hCG sipas javëve të shtatzënisë.



Në analizën e të dhënave ekografike në studim rezultoi që diagnoza e molës hidatiforme ishte vendosur në 16 raste ose në 24% të numrit total të molave të vërtetuara nga biopsia, kurse në 76 % të rasteve me mole hidatiforme, diagnoza ekografike ishte missed abort.

Grafik 4. Diagnostikimi me anë të ekografisë i molës hidatiforme në popullatën në studim.

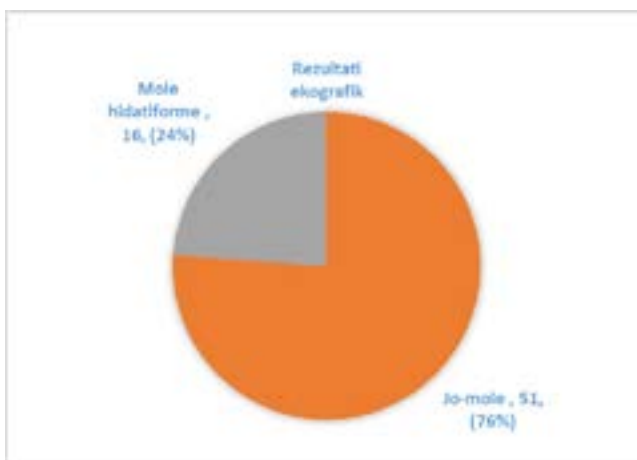
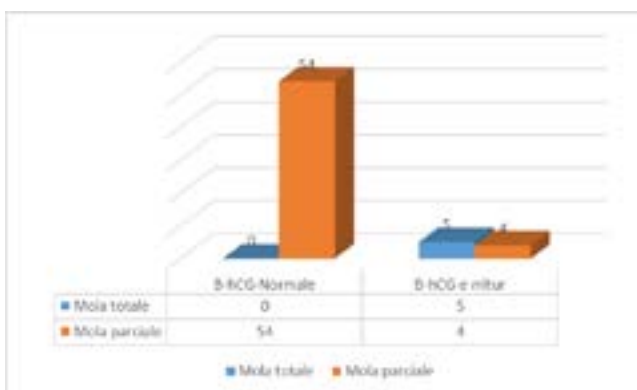


Tabela 1. Frekuenca e molës hidatiforme të plotë dhe të pjesshme në popullatën në studim.

Tipi histopatologjik i molës hidatiforme	Frekuenca
Mola hidatiforme komplete	5(7.4%)
Mola hidatiforme parciale	62 (92.5%)

Në Tabelën nr.1. pasqyrohet shpërndarja e molës hidatiforme sipas klasifikimit histopatologjik në molë të pjesshme dhe në molë të plotë. Nga studimi rezultoi që 7.4% e nr total të molave hidatiforme të vërtetuara me anë të ekzaminimit histopatologjik ishin mola totale, kurse 92,5% ishin mola parciale.

Gjatë shqyrtimit të të dhënave rezultoi që në molën hidatiforme të plotë niveli i  $\beta$ -hCG ishte i rritur në të gjitha rastet kurse në molën hidatiforme jo të plotë vetëm në 4 prej tyre u konstatuan nivele të larta të  $\beta$ -hCG në lidhje me moshën e barrës.



## DISKUTIM

Mola hidatiforme është një nga shkaqet e missed abortit dhe shumica e molave hidatidiforme shfaqen si abort spontan [9]. Në këtë studim vëzhgues retrospektiv gjatë një periudhe 1-vjeçare, u analizuan kartelat e 980 pacienteve që u paraqitën me simptoma aborti. Në 333

prej tyre ishte vendosur diagnozë ekografike missed aborti. Rezultoi se incidenca e molës hidatiforme në missed abort ishte 20.1%, kurse në raport me numrin e aborteve në total ishte 6.8 %.

Në studimin e tyre Omarov dhe Biscaro gjetën një incidencë të missed abort në raport me numrin e aborteve në total rreth 2.6 deri në 9.4% [11, 12]. Kurse Tasci e bp dhe Jauniaux e bp raportuan se incidenca e molës hidatidiforme në missed abortin ishte nga 4 në 56% [13,14].

Të dhënat tona sugjerojnë se 20.1% e rasteve të diagnostikuar me missed abort mund të jenë për shkak të molës hidatidiforme].

Me rritjen e performancës së ekzaminimit ekografik rutinë në tremujorin e parë të shtatzënisë, një numër studimesh raportojnë se afërsisht 40-50% e molës hidatidiforme janë të zbulueshëm [14]. në ekzaminimin ekografik para evakuimit [4,5,6,7], sepse fals pozitiviteti në diagnozën e molës hidatidiforme nga ekzaminimi ekografik është relativisht mjaft i ulët (më pak se 10%) [7].

Në studimin tonë, ne kemi gjetur ndjeshmërinë e zbulimit të molës hidatiforme nga ekzaminimi me ultratinguj në missed abort më të ulët se në studimet e raportuara në literaturë ,23.8 % kundrejt 40-50%. Dallimi në sensitivitetin e zbulimit të molës hidatidiforme në studimin tonë me në atë të studimeve të tjera, mund të jenë sepse në studimin tonë rreth 40% e rasteve me molë hidatiforme i përkisnin tremujorit të parë, ku edhe vecoritë e molës hidatiforme janë më pak të shprehura ndërsa në studime të tjera, diapazoni i moshës gestacionale ishte 5 deri në 27 javë. [5,6,7].

Mola hidatidiforme ka dy lloje histologjike duke përfshirë molën hidatiforme të plotë dhe molën hidatidiform të pjesshme. Në studimin tonë u evidentuan 5 raste (7.4 %) me molë hidatiforme komplete dhe 62 raste (92.5 %) me molë hidatiforme inkomplete.

Studimet raportojnë se ekzaminimi ekografik është më pak i saktë në molën hidatidiforme të pjesshme krahasuar me molën hidatidiforme të plotë [4, 5, 15], sepse tiparet e molës hidatiforme të pjesshme mund të mos jenë të pranishme në tremujorin e parë. Po kështu në studimin tonë të gjitha rastet me molë hidatiforme të plotë ishin diagnostikuar edhe me anë të ekografisë, kurse përsa i përket molës hidatiforme të pjesshme vetëm 17.7% e rasteve të saj u diagnostikuan me anë të ekzaminimit ekografik.

Meqënëse në molën hidatidiforme niveli serik i  $\beta$ -hCG

është më i lartë ,vlerat e larta të tij janë një ndër kriteret për vendosjen e diagnozës. Studimi ynë raportoi nivel më të lartë  $\beta$ -hCG në molën hidatiforme, krahasuar me missed abortin pa molë hidatiforme. Gjatë shqyrtimit të të dhënave rezultoi që në molën hidatiforme të plotë niveli i  $\beta$ -hCG ishte i rritur në të gjitha rastet kurse në molën hidatiforme jo të plotë jo në të gjitha rastet u konstatuan nivele të larta të  $\beta$ -hCG. Berkowitz dhe Goldstein kanë raportuar se më shumë se 40% e pacienteve me molë hidatiforme kishin vlera të  $\beta$ -hCG më të larta se 100.000 UI/L duke sugjeruar përdorimin e  $\beta$ -hCG si një mjet depistues për diagnostikimin e molës hidatiforme në missed abort [1].

Gjithashtu në studimet e tij Jauniaux referoi se marrja në konsideratë e niveleve të larta të  $\beta$ -hCG është një ndihmës i dobishëm për histopatologjinë në tremujorin e parë[16,17]

## KONKLUZIONE

Ekzaminimi ekografik ka rol të rëndësishëm në diagnostikimin e molës hidatiforme në paciente me missed abort. Megjithatë për shkak të shkallës jo të lartë të sensitivitetit të vendosjes së diagnozës së molës hidatidiforme nga ekzaminimi ekografik në rastet me missed abort, rekomandohet që ekzaminimi histopatologjik i materialeve të abortit duhet të kryhet në mënyre rutine pas evakimit të kavitetit uterin. Në këtë mënyrë bëhet i mundur diagnostikimi dhe menaxhimi i duhur i rasteve me molë hidatiforme.

## BIBLIOGRAFIA

1. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol.* 2009;112(3):654-62.
2. Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG.* 2003;110(1):22-6.
3. Fram KM. Histological analysis of the products of conception following first trimester abortion at Jordan University hospital. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;105(2):147-9.
4. Johns J, Greenwold N, Buckley S, Jauniaux E. A prospective study of ultrasound screening for molar pregnancies in missed miscarriages. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(5):493-7.

5. Sebire NJ, Rees H, Paradinas F, Seckl M, Newlands E. The diagnostic implications of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):662-5.
6. Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, Bottomley C, Bourne T. The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(1):70-5.
7. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):56-60.
8. Benson CB, Genest DR, Bernstein MR, Soto-Wright V, Goldstein DP, Berkowitz RS. Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(2):188-91.
9. Hassold TJ. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am J Hum Genet.* 1980;32(5):723-30.
10. Woo JS, Hsu C, Fung LL, Ma HK. Partial hydatidiform mole: ultrasonographic features. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1983;23(2):103-7.
11. Omarov MA, Magomedov YI. Diagnosis and treatment of missed abortion. *Akush Ginekol.* 1983;5(5):57-9.
12. Biscaro A, Silveira SK, Locks Gde F, Mileo LR, da Silva Júnior JP, Pretto P. Frequency of hydatidiform mole in tissue obtained by curettage. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(6):254-8.
13. Tasci Y, Dilbaz S, Secilmis O, Dilbaz B, Ozfuttu A, Haberal A. Routine histopathologic analysis of product of conception following first-trimester spontaneous miscarriages. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31(6):579-82.
14. Jauniaux E. Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11(5):367-77.
15. Lindholm H, Flam F. The diagnosis of molar pregnancy by sonography and gross morphology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78(1):6-9.
16. Jauniaux E, Memtsa M, Johns J, Ross JA, Jurkovic D. New insights in the pathophysiology of complete hydatidiform mole. *Placenta.* 2018;62:28-33.
17. Jauniaux E. Partial moles: from postnatal to prenatal diagnosis. *Placenta.* 1999;20(5-6):379-88.018;26(3):153-9.

# URS-SM PROCEDURE USING PNEUMATIC LITHOTRIPTOR FOR THE MANAGEMENT OF URETERAL STONES-OUR EXPERIENCE

Xh. Çuni<sup>1,2</sup>, S. Mehmeti<sup>2</sup>, A. Neziri<sup>2</sup>, A. Ndoj<sup>2</sup>, N. L. Selmani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>College "Universum", Prishtine

<sup>2</sup>Clinic of Urology, Prishtine

Correspondent author

Donat Çuni

Email: donatcuni@gmail.com

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 351-353

## ABSTRACT

**Introduction:** We assessed the effectiveness of URS-SM procedure for ureteral stones located in different parts of ureter and to determine outcomes of the success rate, complications, and operation time.

**Methods:** After obtaining approval of the Institutional Clinical Board of urology, we reviewed data of consecutive 102 patients treated at our Urology Department with URS-SM procedure in cohort study January 2023-May 2023.

**Results:** There were 44 (43,2%) men and 58 (56,8%) women with a mean age of 43.7 (range 7-78) years old. Most patients had stone on left side 46 ppts (52%), 39 ppts. on right side (38,2%) and on both sides in 10 ppts. (9.8%). The overall success rate after session of URS-SMs was 87,3%. Postoperative complications we had only in one case, urosepsis in a diabetic old man (75 years). Operation time was 36 ( $\pm$  13) min.

**Conclusions:** The URS-SM procedure is an effective treatment with a low rate of complications.

## INTRODUCTION

Ureteral calculi are common, affecting more than 12% of the population and can have a serious impact on one's life and work. The likelihood of spontaneously passing a ureteral stone is largely dependent upon the size and location of calculi [1]. Ureteroscopy (URS) is a preferred method for the treatment of small- to medium-sized kidney stones located in any part of the urinary tract [2]. Ureteroscopic pneumatic lithotripsy (URS) treatment is another technique increasingly used to remove ureteral calculi, especially distal calculi. The success rate of semirigid URS was shown to be higher for proximal than for distal stones [3]. By some authors Librenjak

and Aboutaleb the URS has also been reported as a safe procedure with a success rate of 80% in the removal of proximal ureteral stones and with a higher success rate in patients with smaller than larger stones. Experience and skill are necessary to perform URS [4]. We assessed the effectiveness of URS-SM procedure in ureteral stones performed in our single center and to determine our outcomes of success rate, postoperative complication rate and operation time.

## MATERIALS AND METHODS

After obtaining approval of the Institutional Clinical Board of urology, we reviewed data of consecutive 102

patients treated by URS-SM procedure in our Urology Department, in cohort study January 2023-May 2023. The procedure was performed by all urologists in our hospital (Clinic of urology, Prishtina).

The inclusion criteria in our study were patients with confirmed ureteral stones by radiological investigations, with refractory ureteric stone after failed conservative management), with selected suitability for URS treatment and all patients were informed in advance about the risks of the procedure and gave their consent.

URS-SM procedure was performed in all patients, in the lithotomy position under spinal anesthesia and only in one case (child 7 years old) was used general anesthesia. In all cases was using rigid ureteroscope and pneumatic lithotripter.

## RESULTS

There were 44 (43,2%) men and 58 (56,8%) women with a mean age of 43.7 (range 7-78) years old. Most patients had stone on left side 46 ptt (52%), 39 on right side (38,2%) and on both sides 10 (9.8%). The mean stone size was 8,7 (range 7,5-12) mm. Majority of the stones treated were from the lower ureter 62 ptt (60,7%). Operation time was 36 ( $\pm$  13) min.

The overall success rate was 87,3%.

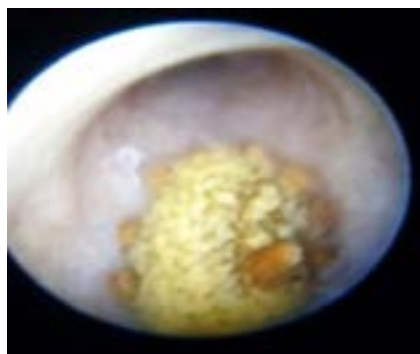


Fig.1. Image from ureteroscopy

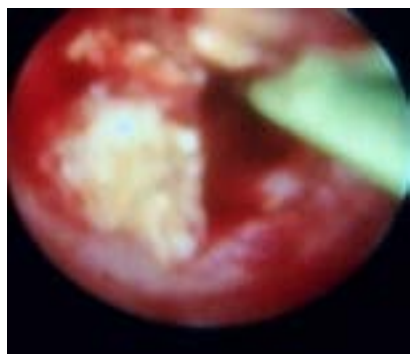


Fig.4. Image from URS-SM procedure

The most common cause of this procedure's failure was in 12 ptt (13%), for stone migration in 11 ptt and in one case who had ureteral orifice oedema. In the case with distal ureteral stone who had ureteral orifice oedema the URS-SM procedure failed and was applied only a DJ stent 4,7 ch. Transient hematuria was observed in some treated patients, which resolved within a few hours. Postoperative complications 1 case (0,9%), urosepsis in one a diabetic old man (75 years) with DM type 1, even he was for three days under antibiotic therapy in Clinic of Infective Disease. The mean hospital stay was 1.6 (range 1-5) day.

All the patients after URS-SM procedure we recommended to drink more than 2 liters of fluids daily throughout the day to check the spontaneous elimination of stones fragments.

Radiologic investigations were performed in routine on 5-10 days postoperatively to confirm the stone-free status (SFR).

## DISCUSSION

Ureteroscopy is the most frequently performed procedure worldwide by urologists

European Association of Urology/American Urological Association Collaborative Guidelines Project Updates reported that SFR varied between 79% and 97% in relation with the stone location in URS used for treating ureteral calculi [5].

Despite the great popularity during the application of the URS-SM procedure, we must be careful in protecting patients from complications that may occur during and after the operation.

There are various reports regarding the potential for complications during the implementation of the URS-SM procedure. The overall rate of complications after URS was reported as 9-25% in the literature [6].

There are data according to a meta-analysis study, which investigated the learning curve of URS, to increase the stone-free rate and reduce operative and postoperative complications it was necessary for the surgeon to have performed more than 50 cases in a high volume center [7].

These data inform us that the experience of urologists in the field of endourology is an important factor.

Although the interventions were carried out by different

teams of urologists in our Clinic, the experience of more than 5 years of the participating urologists influenced in the success of the treatment. All these factors positively influenced our procedure so that the rate of complications was only one case (0.9%)

Stone-free rate (SFR) to be 87.3% and the duration of the operation was 36 ( $\pm$ 13) min.

The experience of participating urologists during the application of the URS-SM procedure has been followed with attention by urology residents and we are sure that this affects their proper education in this field of endourology.

## CONCLUSION

Although our study had a retrospective design, it clearly reconfirmed that the technological development of endourological equipment (URS-SM procedure) and the experience of urologists were key factors in achieving this presented result. Based on the fact that most of the urologists who participated in the performance of the URS-SM procedure were candidates who had completed specialization in our Clinic and who were trained in several European endourological centers, this led to satisfactory treatment results. We are grateful to the European Association of Urology (EAU) and the Turkish Association of Urology (TAU) for the training of our urologists.

## Footnotes

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## REFERENCES

1. Optimal management of large proximal ureteral stones (>10 mm): A systematic review and meta-analysis of 12 randomized controlled trials Shicong Lai, Binbin Jiao, Tongxiang Diao, Samuel Seery, Maolin Hu, Miao Wang, Huimin Hou, Jianye Wang, Guan Zhang, Ming Liu.
2. <https://patients.uroweb.org/videos/ureteroscopy-urs-video/>
3. Ur Rehman M, Adnan M, Hassan A, et al. (April 26, 2020) Comparison of Ureteroscopic Pneumatic Lithotripsy

- and Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Proximal Ureteral Calculi. *Cureus* 12(4): e7840. doi:10.7759/cureus.7840.
4. Ur Rehman M, Adnan M, Hassan A, et al. (April 26, 2020) Comparison of Ureteroscopic Pneumatic Lithotripsy and Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Proximal Ureteral Calculi. *Cureus* 12(4): e7840. doi:10.7759/cureus.7840
5. Dretler SP. An evaluation of ureteral laser lithotripsy: 225 consecutive patients. *J Urol.* 1990;143:267-72.
6. Geavlete P, Georgescu D, Nita G, Mirciulescu V, Cauni V. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a single-center experience.
7. Skolarikos A, Gravas S, Laguna MP, Traxer O, Preminger GM, de la Rosette J. Training in ureteroscopy: a critical appraisal of the literature. *BJU Int.* 2011;108:798-805.

# PREEKLAMPSIA GJATË SHTATZËNISË: NJË STUDIM NDËR SEKSIONAL

Edlira Bylykbashi<sup>1</sup>, Erjona Abazaj<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University of Medicine, Faculty of Technical Medical Science, Tirana Albania

<sup>2</sup>Institute of Public Health, Tirana, Albania

Corresponding author: abazajerjona@gmail.com

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 354-360

## ABSTRACT

**Hyrje:** Preeklampsia konsiderohet si një sëmundje specifike gjatë shtatzënisë që zakonisht shfaqet pas javës së 20-të të shtatzënisë. Ky studim ka për qëllim të vlerësonim se si është situata epidemiologjike dhe cilët faktorë ndikojnë më së shumti në shfaqjen e preeklampsisë tek nënat shtatzëna.

**Metoda:** Ky është një studim ndër-seksional, me përfshirjen e 532 grave shtatzëna të cilat janë ndjekur pranë klinikës Bylykbashi për mbarëvajtjen e shtatzanisë s'ëtyre. Për secilën pjesmarrëse u plotësua një pyetësor mbi informacionet socio-demografike, stilin e jetës, të dhënat antropometrike, të dhënat klinike etj. Softëare IBM SPSS Statistics 26.0 u përdor për analizën e të dhënave. Statistikat përshkruese u përdorën për variablat sociodemografikë. Për të përcaktuar lidhjen ndërmjet të dhënave sociodemografik dhe preeklampsisë u përdorën T-testet dhe testet ANOVA të njëanshme. Testi  $\chi^2$  është përdorur për të krahasuar të dhënat kategorike. Analiza e regresionit logjistik u krye për të identifikuar faktorët që lidhen me preeklampsinë. Vlerat e  $P < 0.05$  u konsideruan statistikisht të rëndësishme.

**Rezultatet:** Prevalenca e përgjithshme e preeklampsisë ishte 14.09%. Rreth 56% e shtatzënive u zbulua se kishin preeklampsi preeklamsi të hershme dhe 44% preeklamsi të vonshme. Faktorët më predispozues të preeklampsisë rezultuan moshë mbi 31 vjeç e shtatzanisë, të jetuarit në zona rurale, edukim I ulët, të ardhura të ulta, të qenurit obezë përpara fillimit të shtatzanisë, apo fitimi i një peshe shumë të lartë gjatë shtatzanisë, hereditetin si dhe mungesa e një aktiviteti fizik të vazhdueshëm si edhe konsumi i duhanit para shtatzanisë. Në të gjitha rastet e përmendura vihet re një lidhje e fortë sinjifikantë si për preeklampsinë e hershme dhe të vonshme për vlerë të  $p < 0.05$ .

**Përfundime:** Prevalenca e rasteve me preeklamsi rezultoi relativisht e lartë krahasuar me mesataren e europës. Nisur nga këto gjetje, këshillohet diagnoza e hershme dhe menaxhimi i menjëhershëm i rasteve me preeklamsi, për të parandaluar të gjitha outcomet që lidhen sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë e lidhur me preeklampsinë si për nënën ashtu edhe për fetusin.

**Fjalë kyçe:** preeklamsi, grua shtatzënë, faktorë rrisht, prevalencë

## INTRODUCTION

Obeziteti para shtatzënisë dhe shtimi i peshës gestacionale (Gestational Weight Gain, GWG) gjatë shtatzënisë së një gruaje, luajnë një rol të rëndësishëm në zhvillimin e preeklampsisë dhe hipertensionit (1). Preeklampsia konsiderohet një sëmundje specifike që zakonisht ndodh pas javës së 20-të të shtatzënisë (2). Nga gratë që fillimisht

paraqesin hipertension të dukshëm gestacional, rreth një e treta zhvillon sindromën e preeklampsisë dhe eklampsisë. Si të tillë, këta pacientë duhet të vëzhgohen me kujdes për këtë progres. Në Shtetet e Bashkuara të Amerikës, presioni i lartë i gjakut ndodh në 1 në çdo 12 deri në 17 shtatzëni tek gratë e moshës riprodhuese nga 20 deri në 44 vjeç (3,4).



Prevalenca e obezitetit tek gratë të cilat jetojnë në rajonin e europës varion nga 10-25%, për këtë arsye, rreziku i preeklampsisë pritet të rritet në mënyrë proporcionale me rritjen e indeksit të masës trupore (Body Mass Index BMI) së këtyre grave. Prevalencë më e ulët e preeklampsisë, vihet re tek gratë të cilat kanë një peshë normale ose tek gratë nën peshë (5). Në mbarëbotën është vlerësuar se deri në 8% e të gjitha grave shtatzëna të jenë të prekura nga preeklampsia. Kjo sëmundje me një prevalencë të konsiderueshme ka ndikim në sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë e nënave dhe foshnjave (6). Sipas një raporti të Organizatës Botërore të Shëndetësisë, ndërmytet viteve 2003-2009, çrregullimet hipertensive gjatë shtatzënisë ishin shkaku i dytë i drejtpërdrejtë i vdekjes së nënave në mbarëbotën, duke e çuar vdekshmërinë e tyre deri në 14% (7).

Ekzistojnë shumë faktorë të rrezikut metabolik të nënës të cilat rrisin rrezikun për një preeklampsi të hershme apo/dhe të vonshme (8). Rritja e stresit oksidativ dhe stimulimi inflamator sistematik ndodh nga një BMI e rritur para shtatzënisë dhe GWG gjatë shtatzënisë. Kjo rritje dhe stimulim mund të përshpejtojë dëmtimin e qelizave endoteliale të enëve të gjakut. Ky dëmtim në hapat e fundit, rezulton si me shfaqjen e preeklampsisë ashtu dhe me shfaqjen e hipertensionit (9,10).

Në vendin tonë, janë bërë disa studime të cilat kanë hedhur dritë mbi situatën e preeklampsisë në mesin e grave shtatzëna, por këto studime janë kryer pothuajse para 1 dekadë (11,12). Nisur nga mungesa e informacionit për vitet e fundit në lidhje me preeklampsinë tek gratë shtatzëna në ndërmorrëm këtë studim, në mënyrë që të vlerësonim se si është situata epidemiologjike dhe cilët faktorë ndikojnë më së shumti në shfaqjen e preeklampsisë tek nënat shtatzëna.

## MATERIALI DHE METODA

### 2.1 Vendi ku u bë ndjekja dhe mbledhja e të dhënave për gratë shtatzëna

Për realizimin e këtij studimi, u përdor klinika Bylykbashi e cila është një klinikë private me më shumë se dy dekada përvojë në fushën e ndjekjes dhe trajtimit të shtatzënisë. Specialistët e klinikës kanë njohuri të gjera në fushën e obstetrikës dhe gjinekologjisë. Përgjatë një viti pranë kësaj klinike kryehen shumë konsulta që lidhen me fushën e gjinekologjisë si dhe bëhet ndjekja dhe trajtimi i shumë grave shtatzëna, deri në muajt e fundit të shtatzënisë.

### 2.2 Popullata e marrë në studim

Në këtë studim kemi siguruar të dhëna të grave shtatzëna që kanë zgjedhur klinikën Bylykbashi për kujdes prenatal gjatë katër viteve (tetor 2018-shtator 2022).

Kriteret përfshirë të këtij studimi ishin të gjitha gratë shtatzëna të moshës  $\geq 18$  vjeç që nuk kishin një histori të mëparshme të hipertensionit dhe preeklampsisë. Një kërkesë tjetër ishte pranimi i ndjekjes së plotë të shtatzënisë në klinikën tonë, në mënyrë që ndjekja e tyre në lidhje me hipertensionin dhe preeklampsinë të ishte sa më e plotë. Kriteret e përjashtimit ishin gratë që kishin ndërprerë shtatzëninë në kohën e studimit dhe ato që refuzuan të marrin pjesë.

Përgjatë periudhës së përcaktuar u paraqitën në këtë qendër rreth 1019 gra shtatzëna. Pas kontaktit të parë që ne kryem me këto gra, fillimisht ju bëftesa dhe ju shpjegua arsyeja e studimit dhe kushtet që ato duhet të plotësonin si pjesëmarrëse të këtij studimi. Pas refuzimit të ftësën tonë dhe pas përjashtimit të grave me hipertension kronik ekzistues para shtatzënisë, madhësia përfundimtare e kampionit ishte 618 pjesëmarrëse.

Në përfundim, pas tërheqjes në muajt në vijim të 57 gra që fillimisht pranuan të ishin pjesë e studimi si edhe 29 gra të cilat patën ndërprerje të shtatzënisë për arsye të ndryshme patologjike, u arrit në një numër rreth 532 gra shtatzëna. Të gjitha këto gra shtatzëna kanë plotësuar të gjitha kriteret e këtij studimi dhe për pasojë u ndoqën deri në fund të shtatzënisë nga stafi ynë mjekësor.

Pasi ju morr pëlqimi për secilën grua u plotësua një pyetësor i standardizuar dhe i strukturuar nag ana jonë. Pjesët përbërëse të pyetësorit ishin të dhëna të përgjithshme socio-demografike, të dhëna të historisë mjekësore dhe shtatzënisë, të dhëna për stilin e jetesës, etj. Pas ndjekjes disa mujore në fund të procesit të shtatzënisë, rreth 75 shtatzëna u diagnostikuan me preeklampsi.

Preeklampsia u përkufizua si hipertension (dy matje të ndara të presionit të gjakut  $\geq 140/90$  mmHg të marra të paktën 6 orë nga njëra tjetra) dhe proteinuri ( $\geq 1+$  në testin dipstick në dy mostra të urinës ose  $\geq 300$  mg proteina në një mostër të urinës 24 orëshe) pas 20 javë të shtatzënisë.

### 2.3 Analiza statistikore e të dhënave

Të dhënat fillimisht u hodhën në eksel dhe më pas u analizuar duke përdorur softuerin statistikor IBM SPSS Statistics 26.0. Statistikat përshkruese u përdorën për variablat sociodemografikë. Këto variabla u paraqitën në frekuenca, përqindje, mesatare dhe deviacion standard

( $\bar{x} \pm s$ ). Për të përcaktuar lidhjen ndërmjet të dhënave sociodemografik dhe preeklampsisë u përdorën T-testet dhe testet ANOVA të njëanshme. Testi 2 është përdorur për të krahasuar të dhënat kategorike. Ne morrëm në analizë dhe lidhjen ndërmjet preeklampsisë dhe disa prej faktorëve të rrishtit duke përdorur analizën e regresionit logjistik. Vlerat e  $P \leq 0.05$  u konsideruan statistikisht të rëndësishme në këtë studim.

## RESULTS

Në tabelën e mëposhtme kemi paraqitur të dhënat sociodemografike të pjesëmarrësve të përfshirë në këtë studim përgjatë periudhës 4 vjeçare. Kemi bërë një ndarje të të dhënave ndërmjet të gjitha të dhënave të mbledhura nga 532 pjesëmarrëset e këtij studimi dhe grave me preeklamsi. Bazuar në të dhënat e përfutuara, nga 532 gratë shtatzëna që morrën pjesën preeklamsia u vu re në 14.09% të grave shtatzëna. Moshë minimale e të gjitha grave pjesëmarrëse në këtë studim rezultoi 18 vjeç ndërsa moshë maksimale 43 vjeç me një mesatare moshore  $29.4 \pm 5.67$  StD. Ndërsa moshë mesatare e grave me preeklamsi rezultoi  $31.05 \pm 3.7$ , me moshë minimale 23 dhe moshë maksimale 42 vjeç.

Përsa i përket grupmoshës, ne kemi bërë një ndarje ndërmjet grave  $\leq 30$  years old dhe grave  $\geq 31$  years old. Në të gjitha pjesëmarrëset, vihet re një përqindje më e lartë për gratë shtatzëna me moshë  $\leq 30$  years old me afro 64.5% të rasteve dhe një përqindje më e vogël për gratë  $\geq 31$  years old me afro 35.5% të rasteve. E kundërta ndodh tek gratë shtatzëna me preeklamsi ku kemi një predominance të grave me moshë  $\geq 31$  years old me 57.3% të rasteve.

Në lidhje me vendbanimin, në të dyja rastet kemi një mbizotërim të grave të cilat banojnë në zonat urbane me 83.6% për të gjitha pjesëmarrëset dhe 77.3% për gratë me preeklamsi. Përsa i përket nivelit të edukimit të grave pjesëmarrëse një përqindje më e lartë vihet re për ato me edukim more than 12 years of education me 62.2% të rasteve, ndërsa në gratë me preeklamsi vihet re një mbizotërim për gratë me  $\leq 12$  years of education level me 53.1% të rasteve.

Sipas statusit të punësimit, shumica e grave shtatzëna pjesëmarrëse ishin të punësuar në 57.7% të rasteve, ndërsa tek gratë shtatzëna me preeklamsi, shumica e rasteve 39.4% ishin të papuna gjatë shtatzënisë. Pariteti, BMI para shtatzënisë, shtimi i peshës gestacionale dhe herediteti për hipertensionin ose diabetin, luajnë një rol të rëndësishëm në prezencën e preeklampsisë gjatë

shtatzënisë. Bazuar në përllogaritjen e të dhënave, si gratë pjesëmarrëse në total ashtu dhe gratë shtatzëna me preeklamsi, treguan të njëjtin trend rritës të BMI-së dhe shtim në peshë gjatë periudhës gestacionale. Shumica e tyre janë gra multipare dhe kanë një histori të herediteti për hipertensionin dhe diabetin gjithashtu.

Lidhur me situatat e stilit të jetesës, rreth 64,3% e grave shtatzëna nuk kanë aktivitet fizik të përditshëm, dhe 55,1% e grave shtatzëna me preeklamsi. Si përdorues alkoolit u referua vetëm 13.7% të grave shtatzëna në total dhe 15.1% të grave shtatzëna me preeklamsi, ndërsa duhanpirja në 35.15% dhe 30.6% respektivisht.

Table 1. Karakteristikat socio-demografike ne mesin e grave shtatzëna, përgjatë një periudhë studimore 4 vjeçare

Karakteristikat e pjesëmarrësve	Variablat	Të gjitha pjesëmarrëset (532)		Rastet me preeklamsi (75)		P value
		No	%	No	%	
Moshë	$\leq 30$ years old	343	64.5	32	42.7	0.001
	$\geq 31$ years old	189	35.5	43	57.3	
Vendi banimit	Rural	87	16.3	17	22.7	0.5
	Urban	445	83.6	58	77.3	
Niveli i edukimit	$\leq 12$ vite edukim	201	37.8	40	53.1	0.04
	$> 12$ vite edukim	331	62.2	35	46.9	
Statusi i punësimit	Jo	94	17.7	19	25.2	0.007
	Po	307	57.7	26	35.4	
	Nuk punoj gjatë shtatzënisë	131	24.6	30	39.4	
Të ardhura mujore në familje	Më pak se 50.000 leke*	112	21.05	35	47	0.0008
	50.001-100.000 leke*	267	50.2	23	30.6	
	$\geq 100.001$ leke*	153	28.75	17	22.4	
Pariteti	Shtatzani, fëmija i parë	183	34.4	25	34	0.03
	Shumë fëmijë	349	65.6	50	66	
BMI-para-shtatzënisë	Nën peshë	52	9.8	7	9.5	0.0001
	Peshë normale	137	25.7	13	17.7	
	Pre obese	224	42.1	37	49	
	Obese (class I-III)	119	22.4	18	23.8	
Peshë e fituar gjatë periushës gestacionale (GWG)	E pranueshme	194	36.5	11	14.3	<0.0001
	E papërshtatshëm	78	14.7	4	6.1	
	Shumë e tepruar	260	48.8	60	79.6	
Herediteti për hipertension	Jo	319	60	20	27.2	0.02
	Po	213	40	55	72.8	

Diabeti maternal	Jo	458	86.1	61	80.95	0.7
	Po	74	13.9	14	19.05	
Herediteti për diabetes mellitus tip I dhe II	Jo	330	62	56	74.8	0.09
	Po	202	38	19	25.2	
Diabeti gestacional	Jo	463	87	50	67.35	0.002
	Po	69	13	25	32.65	
Aktiviteti fizik para dhe gjatë shtatzënisë	Jo	342	64.3	41	55.1	0.0007
	Po	190	35.7	34	44.9	
Nëse po (34)	Një deri në dy ditë në javë	105	55.3	23	68.2	0.004
	Tre deri në pesë ditë në javë	46	24.2	6	16.7	
	Çdo ditë	39	20.5	5	15.1	
Përdoruese alkoli	Jo	459	86.3	61	80.95	0.001
	Po	73	13.7	24	19.05	
Duhanpirja para shtatzënisë	Jo	345	64.85	52	69.4	0.002
	Po	187	35.15	23	30.6	
Nëse po a konsumoni duhan edhe gjatë shtatzënisë (23)	Jo	144	77	20	86.7	0.001
	Po	43	23	3	13.3	

\*Leke: Monedha Shqiptare

Në tabelën e dytë kemi paraqitur regresionin logjistik ndërmjet disa prej faktorëve të rrezikut dhe preeklampsisë së hershme dhe të vonshme tek gratë shtatzëna. Ne nuk kemi gjetur lidhje domethënëse për BMI para shtatzënisë në kategoritë e nënpeshës, për shtimin e pamjaftueshëm të peshës gestacionale dhe për përdoruesit e alkoolit tek gratë shtatzëna në preeklampsi të hershme dhe të vonshme. Lidhje sinjifikante është gjetur për moshën  $\geq 31$  vjeç, për BMI në kategoritë pre-obezë dhe obezë klas I-III, për peshën e fituar gjatë periudhës gjestacionale me kategoritë e papërshtatshëm dhe shumë e tepruar, hereditetin për hipertension dhe diabet, si dhe për stilin e jetesës si për shëmbull aktivitet fizik dhe konsumi i duhanit para shtatzënisë. Në të gjitha rastet e përmendura vihet re një lidhje e fortë sinjifikantë si për preeklampsisë së hershme dhe të vonshme për vlerë të  $p < 0.05$ .

Tabela 2. Regresioni logjistik ndërmjet disa prej faktorëve të rrezikut dhe preeklampsisë së hershme dhe të vonshme tek gratë shtatzëna

Karakteristikat e pjesëmarrësve	Variables	Early-preeclampsia (42)		Late pre-eclampsia (33)	
		Odds ratio 95%	P value	Odds ratio 95%	P value
Moshë	$\leq 30$ vjeç	reference		reference	
	$\geq 31$ vjeç	1.6 (1.2-1.9)	0.001	1.8 (1.5-2.1)	0.004
Pariteti	Shtatzani, fëmija i parë	reference		reference	
	Shumë fëmijë				
BMI para shtatzënisë	Nën peshë	0.5 (0.02-1.05)	0.75	1.02 (0.6-1.45)	0.5
	Peshë normale	reference		reference	
	Pre obese	1.1 (0.78-1.54)	0.04	1.9 (1.2-2.5)	0.001
Obese (class I-III)		1.4 (0.9-1.81)	0.02	2.4 (1.6-3.45)	0.005
Shtimi në peshë gjatë shtatzënisë	E pranueshme	reference		reference	
	E papërshtatshëm	0.8 (0.04-1.6)	0.2	0.7 (0.2-1.4)	0.1
	Shumë e tepruar	1.3 (0.8-1.9)	0.025	1.8 (1.2-3.4)	0.009
Trashëgimia e hipertensionit	Jo	reference		reference	
	Po	1.4 (1.02-1.9)	0.02	1.6 (0.9-1.9)	0.0001
Diabeti gestacional	Jo	reference		reference	
	Po	0.9 (0.3-1.7)	0.03	1.3 (0.8-1.9)	0.006
Aktiviteti fizik para dhe gjatë shtatzënisë	Jo	2.2 (1.8-2.8)	0.0001	2.5 (1.6-3.07)	0.0008
	Po	reference		reference	
Konsumuese e alkoolit	Jo	reference		reference	
	Po	0.5 (0.01-1.5)	0.08	1.08 (0.6-1.77)	0.06
Konsumimi i duhanit para shtatzënisë	Jo	reference		reference	
	Po	1.03 (0.5-1.81)	0.03	1.4 (0.7-2.1)	0.004

## DISKUTIME

Zhvillimi i hipertensionit dhe proteinurisë pas 20 javësh të shtatzënisë përkufizohet si Preeklampsi (13), e cila prek një numër të konsiderueshëm të grave shtatzënie në mbarë botën (14). Prevalenca e preeklampsisë varion midis 1.8 dhe 16.7% në vendet në zhvillim (15). Komplikimet e lidhura me preeklampsinë dhe shtatzëninë në mbarë botën llogariten në 2% deri në 8%, ndërsa vdekshmëria e nënave në vendet me të ardhura të ulëta rezulton në 9% deri në 26% dhe 16% në vendet me të ardhura të larta (16). Edhe pse janë bërë disa studime në botë, përsëri preeklampsia

ngelet një shqetësim madhor si për nënën, fetusin ashtu edhe për stafin mjekësor që i trajton këto raste.

Në këtë studim shihet një nivel i lartë i preeklampsisë në mesin e grave shtatzëna të marra në këtë studim, në vlerat e 14.09% (75/532). Sipas mendimit tonë, një numër relativisht i lartë i rasteve me preeklamsi, kur mesatarja botërore nuk i kalon 8%, mund të lidhet me kulturën që ekziston ende në vendin tonë, që ushqimi duhet të konsumohet më i bollshëm kur je në shtatzani. Pra, me pak fjalë sipas kësaj mendësie, gjatë shtatzanisë duhet të konsumohet ushqim për dy veta, gjë që përkthehet dhe në outcome të gabuara si për nënën ashtu edhe për fetusin.

Vlen të theksojmë se përqindja që ne gjetëm në këtë studim është e përafërt me një studim të kryer në Bangladesh nga Mao et al, në të cilën prevalenca e përgjithshme e preeklampsisë rezultoi 14.4% në shtatzëni. Sipas këtij grupi studjuesish, kjo prevalencë kaq e lartë lidhet me mos ndërgjegjësimin apo edhe kujdesin e pamjaftueshëm antenatal në zonat rurale (17).

Nga studime të ndryshme është parë se kushtet jo të mira socio-ekonomike dhe mosmarrja apo ndërhyrja me trajtime në mënyrën dhe kohën e duhur mund të shoqërohet gjithashtu me prevalencën e lartë të preeklampsisë në mesin e shumë prej grave shtatzëna (18, 19). Në studimin tonë u gjet që një pjesë e konsiderueshme e kushteve socio-demografike paraqitën një lidhje të fortë sinjifikative me praninë e preeklampsisë në mesin e grave pjesmarrëse të këtij studimi.

Mosha është parë si një nga faktorët më të rëndësishëm të preeklampsisë. Në studimin tonë, gratë mbi 31 vjeç paraqitën një prevalencë më të lartë të preeklampsisë krahasuar me ato nën 31 vjeç me një lidhje të fortë sinjifikative p value=0.001. Edhe vendbanimi paraqiti një lidhje sinjifikantë me preeklampsinë. Kjo gjetje ishte e ngjashme me studimin e mëparshëm (17).

Vlen gjithashtu të theksojmë se një nivel i ulët ekonomik është i lidhur drejtëpërsëdrjti me faktorë të shumtë rreziku për preeklampsinë. Pasi këta faktorë lidhen me çështjet e të ushqyerit, kujdesin e reduktuar para lindjes dhe kushtet josanitare higjienike. Në një studim të kryer nga Gandhi statusi i ulët socio-ekonomik i grave dyfishoi rrezikun e pre-eklampsisë dhe eklampsisë (20). Edhe në studimin tonë ne gjetëm një lidhje të tillë ndërmjet të ardhurave shumë të ulta për një familje dhe zhvillimin të preeklampsisë tek këto gra me p value=0.0008.

Faktorë tjetër i rëndësishëm është dhe statusi i punësimit. Në një studim të kryer në Australi u gjet se gratë që ishin

të punësuar krahasuar me ato që nuk ishin të punësuar kishin një rrezik më të lartë për të zhvilluar pre-eklampsia dhe eklampsia (21). Ky fakt shpesh shpjegohet me stresin që gratë mund të kenë gjatë përditshmërisë së tyre në punë. Ne gjetëm një lidhje sinjifikante për statusin e punësimit dhe preeklampsisë me p value=0.007. Gjithashtu dhe niveli arsimor në studimin rezultoi me një lidhje sinjifikante me preeklampsinë me p value = 0.04, gjë që ishte e ngjashme me studime të tjera që kanë raportuar një lidhje domethënëse ndërmjet arsimimit të nënës, të ardhurave të ulta dhe pre-eklampsisë (20,22).

Preeklampsia njihet si një sindromë heterogjene me patofiziologji të ndryshme dhe ndahet në dy nëntipe sipas fillimit të sëmundjes (23, 24). Sipas një studimi të kryer nga Lisonkova dhe Joseph, incidenca e preeklampsisë me fillimin e hershëm dhe të vonë përlllogaritet përafërsisht në 0.3 dhe 2.7% (25). Në studimin tonë gratë me preeklampsia të hershme rezultuan më shumë se gjysma e grave pjesmarrëse (56%) kundrejt atyre me preeklampsia të vonshme (44%) me ndryshim statistikiqisht të rëndësishëm p value=0.003. Përveç kësaj, disa studime treguan variacione biologjike dhe spektre të ndryshëm të patofiziologjisë midis preeklampsisë me fillimin e hershëm dhe të vonë [18,19,20]. Sipas disa studimeve të tjera, faktorët klinik të lidhur me rrezikun e preeklampsisë së hershme apo të vonshme përfshinin primiparitetin, moshën e avancuar të nënës, preeklampsinë e mëparshme, historinë familjare të preeklampsisë, shtatzëninë e shumëfishtë, obezitetin, racën apo etninë, praninë e diabetit mellitus, hipertensionin kronik, sëmundjet kronike të veshkave etj (24,26,27). Në këtë studim, ne gjetëm që kontribuesit apo faktorët më të rëndësishëm për zhvillimin e preeklampsisë në këtë studim ishin mosha më e madhe se 31 vjeç, të qënurit obezë përpara fillimit të shtatzanisë, apo fitimi i një peshe shumë të lartë gjatë shtatzanisë, hereditetin për hipertension dhe diabet, si dhe mungesa e një aktiviteti fizik të vazhdueshëm si edhe konsumi i duhanit para shtatzanisë. Në të gjitha rastet e përmendura vihet re një lidhje e fortë sinjifikantë si për preeklampsisë e hershme dhe të vonshme për vlerë të p <0.05.

## KUFIZIMET

Edhe pse në këtë studim u munduam të jepnin një situatë aktuale në lidhje me prevalencën e preeklampsisë si edhe identifikimin e disa faktorë të rrishtit të lidhur me këtë patologji kaq të rëndësishme mbarë globale në fushën e obstetrikës, ky studim kishte disa kufizime.

Së pari, madhësia e kampionit në studimin tonë ishte

relativisht e vogël pasi të dhënat për pjesëmarrësit e përfshirë në studim janë marrë vetëm nga rastet e paraqitura pranë klinikës sonë gjë që mund mund të rrisë prevalencën e preeklampsisë.

Së dyti, ne nuk e dimë sa të vërteta janë disa nga përgjigjet e dhëna në lidhje me faktorët e rrishtit për preeklampsinë.

Edhe pse gjetjet tona mund të mos jenë përfaqësuese të të gjithë prevalencës apo incidencës në nivel nacional, përsëri këto gjetje mund të jenë të dobishme për studime të mëtejshme në këtë fushë në vendin tonë.

## PËRFUNDIME

Gjetjet e këtij studimi hedhin dritë mbi faktorët më të rëndësishëm të rrishtit për zhvillimin e preeklampsisë në mesin e grave shtatzëna. Ky studim gjeti se shanset që një grua të ketë pre-eklampsi shoqërohen me moshën kur ndodh shtatzënia, statusin e ulët socio-ekonomik (të banuarit në zonat rurale, të ardhura të ulta, nivel i ulët arsimor), histori familjare të hipertensionit dhe diabetit, aktivitetin fizik të ulët, duhanpirjen etj. Nisur nga këto gjetje, këshillohet diagnoza e hershme dhe menaxhimi i menjëhershëm i rasteve me preeklampsi, për të parandaluar të gjitha outcomet që lidhen sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë e lidhur me preeklampsinë si për nënën ashtu edhe për fetusin. Të palët e intersuara duhet të ndërhyjnë me programe të mirfillta në lidhje me mjekimin e rasteve me preeklampsi, me vizitat antenatale, lindjet dhe shërbimet e kujdesit pas lindjes në mënyrë që reduktohen dhe parandaloen sa më shumë të jetë e mundur të gjitha ngjarjet apo faktorët që ndikojnë drejtëpërsëdrejti në rastet e preeklampsisë.

## REFERENCAT

1. Barton JR, Joy SD, Rhea DJ, Sibai AJ, Sibai BM. The influence of gestational weight gain on the development of gestational hypertension in obese women. *Am J Perinatol.* 2015;32(7):615-9.
2. Lopez-Jaramillo P, Barajas J, Rueda-Quijano SM, Lopez-Lopez C, Felix C. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. *Front Physiol.* 2018 Dec 19; 9:1838. doi: 10.3389/fphys.2018.01838.
3. <https://www.cdc.gov/bloodpressure/pregnancy.htm>
4. Bateman BT, Shaw KM, Kuklina EV, Callaghan WM, Seely EW, Hernandez-Diaz S. Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999-2008. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e36171.
5. Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. The risk of preeclampsia rises with increasing pre-pregnancy body mass index. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 475-482
6. Bellamy L., Casas J. P., Hingorani A. D., Williams D. J. (2007). Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 335:974. 10.1136/bmj.39335.385301.BE.
7. Say, L. et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *Lancet Glob. Health.* 2014;2(6): e323-333.
8. Sara Sohlberg, Olof Stephansson, Sven Cnattingius, Anna-Karin Wikström. Maternal Body Mass Index, Height, and Risks of Preeclampsia. *American Journal of Hypertension.* January 2012; vol. E 25 (1) pg 120-125.
9. Yawen Shao, Jie Qiu, Huang Huang, Baohong Mao, Wei Dai, Xiaochun He, et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and risk of preeclampsia: a birth cohort study in Lanzhou, China. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2017) 17:400 DOI 10.1186/s12884-017-1567-2.
10. Ornaghi S, Tyurmorezova A, Algeri P, Giardini V, Ceruti P, Vertemati E, Vergani P. Influencing factors for late-onset preeclampsia. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2013;26(13):1299-302
11. Ndoni E, Hoxhallari R, Bimbashi A. Evaluation of Maternal Complications in Severe Preeclampsia in a University Hospital in Tirana. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016 Mar 15;4(1):102-6. doi: 10.3889/oamjms.2016.025. Epub 2016 Feb 24. PMID: 27275340; PMCID: PMC4884227.
12. Manaj A, Rrugia A, Manoku N. The impact of preeclampsia in pregnancy. *J Prenat Med.* 2011 Jan;5(1):19-22. PMID: 22439070; PMCID: PMC3279149.
13. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best prac res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(4):391-403.
14. Shao Y, Qiu J, Huang H, Mao B, Dai W, et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and risk of preeclampsia: a birth cohort study in Lanzhou, China. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2017) 17:400 DOI 10.1186/s12884-017-1567-2.
15. Belay, A. S. & Wudad, T. Prevalence and associated factors of pre-eclampsia among pregnant women attending anti-natal care at Mettu Karl referral hospital, Ethiopia: Cross-sectional study. *Clin. Hypertens.* 25, 1-8 (2011).
16. Karrar SA, Hong PL. Preeclampsia. 2023 Feb 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Pub-

- lishing; 2023 Jan-. PMID: 34033373.
17. Mou, A.D., Barman, Z., Hasan, M. et al. Prevalence of preeclampsia and the associated risk factors among pregnant women in Bangladesh. *Sci Rep* 11, 21339 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00839-w>
  18. Osungbade, K. O. & Ige, O. K. Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: Implication for health system strengthening. *J. Pregnancy* 2011, 481095 (2011).
  19. Khanum, H. Prevalance of pre-eclampsia and factors responsible among third trimester pregnant women in hospital of dhaka. *Biomed. J. Sci. Tech. Res.* 33, 26089–26097 (2021).
  20. Gandhi S K R, Rao V. Socio-demographic and other risk factors of pre eclampsia at a tertiary care hospital, karnataka: case control study. *J Clin Diagn Res.* 2014 Sep;8(9):JC01-4. doi: 10.7860/JCDR/2014/10255.4802. Epub 2014 Sep 20. PMID: 25386463; PMCID: PMC4225915.
  21. Ceron-Mireles P, Harlow SD, Sanchez-Carrillo CI, Nunez RM. Risk factors for pre - eclampsia/eclampsia among working women in Mexico City. *Paediatric Perinatal Epidemiology.* 2001;15:40–46.
  22. Silva LM, Coolman M, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, et al. Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia: the Generation R Study. *J Hypertens.* 2008;26(6):1200–08.
  23. Chang KJ, Seow KM, Chen KH. Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Feb 8;20(4):2994. doi: 10.3390/ijerph20042994. PMID: 36833689; PMCID: PMC9962022.
  24. You, SH., Cheng, PJ., Chung, TT. et al. Population-based trends and risk factors of early- and late-onset preeclampsia in Taiwan 2001–2014. *BMC Pregnancy Childbirth* 18, 199 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1845-7>.
  25. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):544 e1–544 e12.
  26. Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijmens B, Gratacos E. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early- versus late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):558 e1–558 e14.
  27. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, G. High Risk of Pre-eclampsia Identification. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753.

# HEMOPTYSIS AND PLEURAL EFFUSION AS IDENTIFIERS OF LUNG CANCER

R.Rexhepi<sup>1,2</sup>, S. Arifi<sup>3</sup>, S. Arifi<sup>4</sup>, M. Rexhepi<sup>5</sup>, T. Ruskovska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital Tetovo, North Macedonia

<sup>2</sup>Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University Stip, North Macedonia

<sup>3</sup>Primary Healthcare Omega Medika, Tetovo, North Macedonia

<sup>4</sup>Primary Healthcare Natura Medika, Tetovo, North Macedonia

<sup>5</sup>Medical High School Nikola Stejn, Tetovo, North Macedonia

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 361-366

## ABSTRACT

Lung cancer is the most frequent cause of mortality from malignant diseases worldwide. The word “lung cancer” is dedicated to tumors that arise in the respiratory epithelium. Lung cancer is divided in small cell and non-small cell lung cancer. Lung cancer causes signs and symptoms from local tumor growth, invasion or obstruction of surrounding structures, regional nodal growth, growth at distant metastatic sites and distant effect of tumor products. Although 5-15% of lung cancer patients are identified at an early stage during routine radiological examination, most patients show some signs and symptoms. Primary central lung tissue tumors usually cause cough, hemoptysis, wheezing and stridor, dyspnea, and post-obstructive pneumonia. Primary peripheral lung tissue tumors can cause pain from invasion of the pleura or chest wall, restrictive-based dyspnea, and lung abscess symptoms as a result of tumor cavitation. This is a seven-month retrospective analytical study and three-month clinical work. We collected data from 71 patients who complained of hemoptysis and underwent the necessary examination in Clinical Hospital Tetovo from October 2022- April 2023. This study showed that 17,5% of patients were diagnosed with small-cell carcinoma, 25,5% with squamous carcinoma, 21% with adenocarcinoma and 36% with non-small cell carcinoma. In 36,4% of cases the tumor was located in the peripheral part of the lung tissue, while in 63,6% of the cases the tumor was located in the central part. There is a significant correlation between hemoptysis, pleural effusion and malignant lung diseases, especially in the cases when the change is located in the central part.

Keywords: hemoptysis, pleural effusion, lung cancer

## INTRODUCTION

Lung cancer is the most frequent cause of mortality from malignant diseases worldwide. The word “lung cancer” is dedicated to tumors that arise in the respiratory epithelium (bronchi, bronchioles and alveoli). Lung cancer, is broadly divided into small cell lung cancer (SCLC) and non- small cell lung cancer (NSCLC). According to World Health Organisation, types of lung cancer account for 88% of all primary lung neoplasms.

## Non-small cell lung cancer (NSCLC)

Most of lung cancer deaths are directly attributable to cigarette smoking. Tobacco smoke contains a highly complex mixture of carcinogens that have the potential to damage DNA. Polycyclic aromatic hydrocarbons, aromatic amines and tobacco-specific nitrosamines have been implicated as the major mutagenic carcinogens responsible for DNA adduct formation. The number of DNA adducts formed is directly related to the number

of cigarettes consumed; in heavy smokers, they can be responsible for as many as 100 mutations per cell genome. Compared to those who have never smoked, smokers have an approximate 20-fold increase in lung cancer risk. The likelihood of developing lung cancer decreases among those who quit smoking compared to those who continue to smoke. Estimates indicate that passive smoking accounts for approximately 3000 lung cancer deaths per year in developed countries. Radon, a radioactive gas produced by the decay of radium 226, is the second leading cause of lung cancer. The decay of radium 226 produces substances that emit alpha particles, which may cause cell damage. Residential radon exposure has been associated with an increased risk of developing lung cancer. Occupational exposure to carcinogens such as asbestos, arsenic, chromates, chloromethyl ethers, nickel, polycyclic aromatic hydrocarbons and others agents is estimated to cause approximately 9% to 15% of lung cancers. Asbestos exposure in smokers is associated with a synergistic risk of developing lung cancer. Cigarette smoking impairs bronchial clearance and thereby prolongs the presence of asbestos in the pulmonary epithelium. The contribution of hereditary factors to the development of lung cancer is not well understood. Rarely, EGFR T70M has been identified as a germline variant associated with hereditary lung cancer. A meta-analysis revealed increased lung cancer risk associated with having an affected relative. Proof that the familial occurrence of lung cancer has a genetic basis is complicated by the central role of cigarette smoking in the etiology of lung cancer. Large randomized, double-blind, placebo-controlled chemoprevention trials reported in the 1990s provided no evidence that specific dietary constituents confer protection against lung cancer.

NSCLC can be divided into three major subtypes:

Adenocarcinoma

Squamous cell carcinoma

Large cell carcinoma

Adenocarcinoma is the most frequently diagnosed form of NSCLC; approximately 50% of NSCLC in both men and women. Tumors are classically peripheral and arise from surface epithelium or bronchial mucosal glands. The histological characteristics of lung cancer in several developed countries, have changed in the past few decades, demonstrating that the frequency of adenocarcinoma has risen while the frequency of

squamous cell carcinoma has declined. This is probably due to declining smoking rates. Squamous cell carcinoma accounts for approximately 25% of NSCLC and has the strongest association with cigarette smoking. This tumor arises most frequently in the central proximal bronchi and can lead to bronchial obstruction, with resultant atelectasis or pneumonia. Large cell carcinoma is the least common subtype of lung cancer lacking neither of glandular, squamous or small cell features, accounting for approximately 10% of all NSCLCs. Large cell carcinoma usually presents as a large peripheral mass with prominent necrosis. Sarcomatoid carcinoma contains a component of sarcoma or sarcoma-like elements. This histology is a broad term that represents a heterogeneous group of NSCLC comprising <1% of all NSCLC. Overall sarcomatoid carcinoma histology associates with worse survival. Recent updated WHO 2020 classification added several new tumor entities: bronchiolar adenoma, invasive nonmucinous pulmonary adenocarcinoma.

Small cell lung cancer (SCLC)

Small cell lung cancer (SCLC) accounts for approximately 13% of all new lung cancers and is primarily a disease of the smoking population. SCLC is a biologically aggressive disease, but multimodality therapy in early stage SCLC can result in prolonged survival and potential cure in subsets of patients. SCLC is highly responsive to chemotherapy; however it often relapses rapidly after an initial response, and therefore generally has a poor prognosis. SCLC is classified within the WHO grouping of neuroendocrine tumors of the lung. SCLC is often poorly differentiated with a high-mitotic rate and proliferation index. Up to 30% of SCLC biopsies may contain NSCLC, thereby leading to hypothesis that lung carcinoma originates from a pluripotent stem cell. It is also important to distinguish SCLC from other neuroendocrine tumors such as typical and atypical carcinoids due to their distinct prognoses and treatment approaches.

Clinical features

The presentation and clinical course vary between the different cell types. Symptoms and signs may vary depending on the extent and site of disease. Common presenting features can be divided into those caused by direct/local tumor effects, metastatic spread and non-metastatic extrapulmonary features.

Local effects

Cough: this is the most commonly encountered symptom in lung cancer. Because evidence suggests this symptom is



neglected by both patients and healthcare professionals, campaigns worldwide have highlighted the “three week cough” as a symptom that merits a chest X-ray.

**Breathlessness:** central tumors occlude large airways resulting in lung collapse and breathlessness on exertion. Many patients with lung cancer have co-existent COPD which is also a cause of breathlessness.

**Hemoptysis:** coughing up fresh or old blood due to tumor bleeding into an airway.

**Chest pain:** peripheral tumors invade the chest wall or pleura (both well innervated), resulting in sharp pleuritic pain. Large volume mediastinal nodal disease often results in a characteristic dull central chest ache.

**Wheeze:** monophonic when due to partial obstruction of an airway by tumor.

**Hoarse voice:** mediastinal nodal or direct tumor invasion of the mediastinum results in of the left recurrent laryngeal nerve.

**Nerve compression:** Pancoast tumors in the apex of the lung invade the brachial plexus causing C8-Th1 palsy with small muscle wasting in the hand and weakness as well as pain radiating in down the arm. An associated Horner’s syndrome due to compression of the sympathetic chain with classic features of myosis, ptosis and anhidrosis also occurs.

**Recurrent infections:** tumor causing partial obstruction of an airway results in post-obstructive pneumonia.

**Bronchial carcinoma:** can also directly invade the phrenic nerve, causing paralysis of the ipsilateral hemidiaphragm. It can involve the oesophagus, producing progressive dysphagia, and the pericardium, resulting in pericardial effusion and malignant dysrhythmias.

**Superior vena cava obstruction:** can arise from any upper mediastinal mass but is most commonly associated with lung cancer and lymphoma. The patient presents with difficulty breathing and/or swallowing, with stridor, swollen, oedematous face and arms with venous congestion in the neck and dilated veins in the upper chest and arms.

**Tracheal tumors:** present with progressive dyspnea and stridor. Flow volume curves show dramatic reductions in inspiratory flow.

**Metastatic spread**

Bronchial carcinoma commonly spread to mediastinal,

cervical and even axillary or intra-abdominal nodes. In addition, the liver, adrenal glands, bones, brain and skin are frequent sites for metastases:

**Liver:** common symptoms are anorexia, nausea and weight loss. Right upper quadrant pain radiating across the abdomen is associated with liver capsular pain.

**Bone:** bony pain and pathological fractures as a result of tumor spread occur. If the spine is involved, there is a spinal cord compression, which requires urgent treatment.

**Adrenal glands:** metastases to the adrenals do not usually result in adrenal insufficiency and are usually asymptomatic.

**Brain:** metastases present as a space-occupying lesions with subsequent mass effect and signs of raised intracranial pressure. Less common presentations include carcinomatous meningitis with cranial nerve defects, headache and confusion.

**Malignant pleural effusion:** this presents with breathlessness and is commonly associated with pleuritic pain.

**Non-metastatic extrapulmonary manifestations of bronchial carcinoma**

Minor haematological extrapulmonary manifestations of lung cancer such as normocytic anemia and thrombocytosis are reasonably common. Apart from finger clubbing and HPOA most other non-metastatic complications are relatively rare. Approximately 10% of small cell tumors produce ectopic hormones giving rise to paraneoplastic syndromes.

**Secondary tumors**

Metastases in the lung are very common and usually present as round shadows (1.5-3 cm diameter). They are usually detected on chest X-ray in patients already diagnosed as having carcinoma, but can be the first presentation. Typical sites for the primary tumor include the kidney, prostate, breast, bone, gastrointestinal tract, cervix or ovary. Metastases nearly always develop in the parenchyma and are often relatively asymptomatic even when the chest X-ray shows extensive pulmonary metastases. Rarely metastases develop within the bronchi, when they often present with haemoptysis.

Carcinoma, particularly of the stomach, pancreas and breast can involve mediastinal glands and spread along the lymphatics of both lungs (lymphangitis carcinomatosa),

leading to progressive and severe breathlessness. On the chest X-ray, bilateral lymphadenopathy is seen together with streaky basal shadowing fanning out over both lung fields. Occasionally, a pulmonary metastasis is detected as a solitary round shadow on chest X-ray in an asymptomatic patient. The most common primary tumor to do this is a renal cell carcinoma.

The differential diagnosis includes:

Primary bronchial carcinoma

Tuberculoma

Benign tumor of the lung

Hydatid cyst

Single pulmonary metastases can be removed surgically but, as CT scans usually show the presence of small metastases undetected on chest X-ray, detailed imaging including PET scanning and assessment is essential before undertaking surgery.

## METHODS

This is a seven-month retrospective analytical study and three-month clinical work. We collected data from 71 patients who complained of hemoptysis and underwent the necessary examination in Clinical Hospital Tetovo from October 2022- April 2023.

## RESULTS

This study showed that 17,5% of patients were diagnosed with small-cell carcinoma, 25,5% with squamous carcinoma, 21% with adenocarcinoma and 36% with non-small cell carcinoma (figure 1)

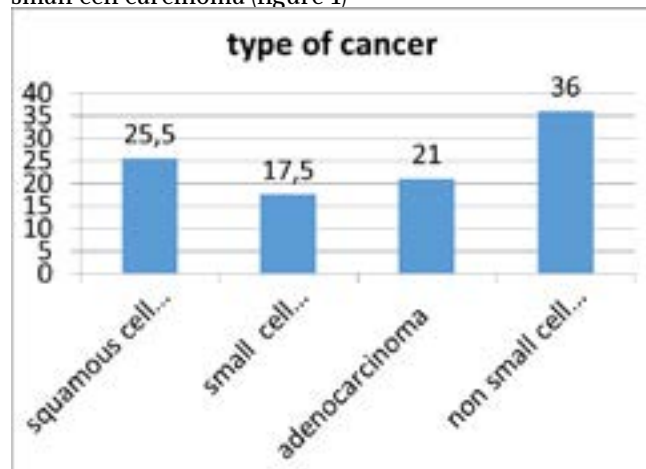


Figure 1. Results based on the type of cancer

Results based on the localization of the tumor

Location	%
Centre	63,6
Periphery	36,4

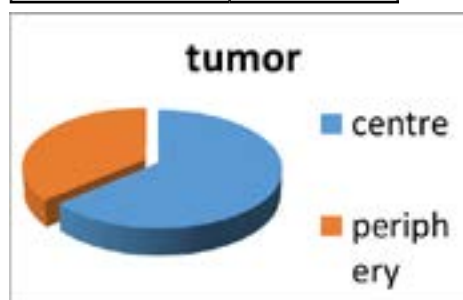


Figure 2. Results based on the localization of tumor

In 36,4% of cases the tumor was located in the peripheral part of the lung tissue, while in 63,6% of the cases the tumor was located in the central part (figure 2).

Smoking as risk factor

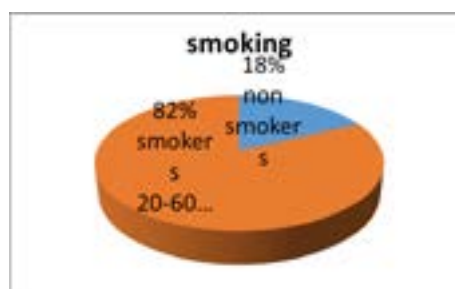


Figure 3. Presentation of our patients based on smoking as a risk factor

Dyspnea

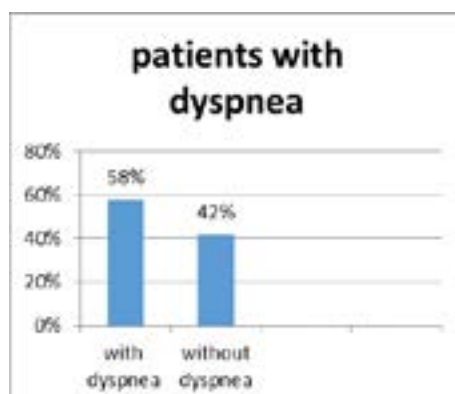


Figure 4. Presentation of our patients based on dyspnea as a major sign of disease

Patients with hemoptysis

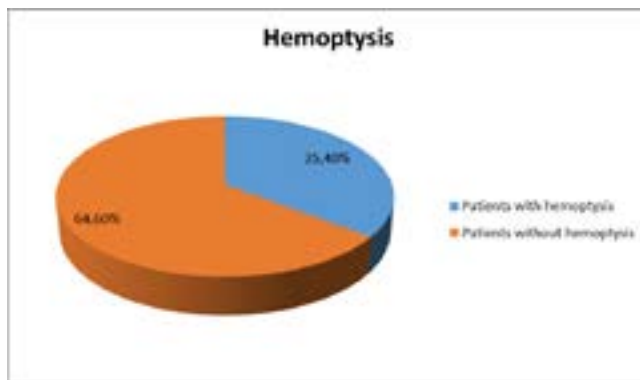


Figure 5. Presentation of our patients based on haemoptysis

**CONCLUSION**

In conclusion, the research findings emphasize the critical relationship between hemoptysis, pleural effusion, and malignant lung diseases, particularly when these changes manifest in central regions of the lungs. Addressing this correlation is essential in our global battle against lung cancer, a disease that continues to claim countless lives worldwide. As healthcare professionals, we bear a significant responsibility in mitigating this burden, and we possess the potential to make a substantial impact.

To make an effective fight against lung cancer, our focus should extend beyond treatment protocols and delve into proactive prevention strategies. One of the most crucial steps is raising public awareness about the risks associated with lung cancer and the pivotal role early detection plays in improving outcomes. Sensitizing the population about the importance of avoiding risk factors, such as tobacco and e-cigarette usage, is paramount. By integrating educational campaigns into communities, schools, and workplaces, we can empower individuals to make informed decisions about their health.

Moreover, promoting regular medical check-ups is essential. Routine screenings and health check-ups can aid in the timely identification of potential symptoms, enabling early intervention and improving the chances of successful treatment. Healthcare professionals should encourage patients to prioritize their well-being, emphasizing the significance of preventive healthcare measures in detecting lung cancer at its nascent stages.

In addition to awareness and regular check-ups, our role as healthcare providers also involves active intervention.

We can assist patients in lowering their lung cancer risk by engaging in meaningful conversations. By asking about tobacco or e-cigarette usage, we can offer tailored advice. For those who do not use these products, reinforcing their decision is vital. Conversely, for individuals struggling with tobacco addiction, our guidance and support are invaluable. Providing resources and counseling to aid in smoking cessation can significantly enhance their chances of quitting successfully.

Furthermore, it is essential to extend our support to cancer patients beyond their initial diagnosis and treatment. Incorporating discussions about the risks of tobacco use into survivorship care plans is pivotal. By addressing this aspect of their health, we not only enhance their quality of life but also contribute to reducing the likelihood of cancer recurrence.

In essence, our collective efforts as healthcare professionals, educators, and advocates can make a substantial difference in the fight against lung cancer. Through a combination of awareness, early detection, and supportive interventions, we can pave the way for a future where the impact of lung cancer is significantly diminished, and countless lives are saved. Together, we can create a healthier, cancer-free world for generations to come.

**REFERENCES**

1. <https://www.cdc.gov/cancer/lung/health-care-providers/>
2. Maxine A. Papadakis, MD, Stephen J. McPhee, MD, Michael W. Rabow, MD. *Current Medical Diagnosis and Treatment, United States of America*, 2018
3. Harrison T.R, Brawnwald E, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L. *Principals of Internal Medicine. United States of America*, 2008
4. Sheila C. Grosssman, PhD, Carol Mattson Porth, PhD, *Porth's pathophysiology, Canada*, 2018
5. [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)
6. <https://www.ersnet.org>
7. <https://www.chestnet.org/Guidelines/Thoracic-Oncology>
8. Victoria Villena Garrido, Esteban Perez Rodriguez, Jesus Chillon Martin, Teodoro Gitierrez Jimenez, Juan Ortiz de Saracho y Bobo, David Jimenez Castro, *Enfermedades de la pleura, Madrid*, 2003
9. Adrian Shifren, MD, Derek E. Byers, MD, PhD, Chad A.

- Witt, MD, Thomas M. De Fer, MD, FACP, Thomas Ciesielski, MD, Pulmonary medicine, Washington, 2017
10. Parveen Kumar, Michael Clark, Kumar and Clark's clinical medicine, Spain, 2012
  11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846252/>
  12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35576996/>
  13. Albert J. Heuer, PhD, Craig L. Scanlan, Wilkin's Clinical Assessment in Respiratory Care, seventh edition, United States of America 2014
  14. Jame Abraham, MD, FACP, James L. Gulley, MD, PhD, FACP The Bethesda Handbook of Clinical Oncology, sixth edition, Philadelphia, 2023

# SI TË INKORPOROHEN TEKNOLOGJITË INOVATIVE SHËNDETËSORE NË SISTEMIN SHËNDETËSOR TË REPUBLIKËS SË MAQEDONISË SË VERIUT?

Kadri Haxhihamza<sup>1</sup>, Katarina Stavric<sup>2</sup>, Suzana Nikolova<sup>3</sup>, Kiril Soleski<sup>4</sup>, Bekim Ismaili<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinika Universitare e Psikiatrisë - Spitali ditor, Shkup, Maqedonia e Veriut.

<sup>2</sup>Shkolla për mjekësi familjare, Fakulteti i Mjekësisë - Shkup, Maqedonia e Veriut.

<sup>3</sup>Klinika Universitare e Dermatovenerologjisë-, Shkup, Maqedonia e Veriut.

<sup>4</sup>OSHP Poliklinika SeMed, Shkup, Maqedonia e Veriut.

<sup>5</sup>OSHP Dr.Bekim-I, Tetovë.

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 367-370

## ABSTRAKT

Sfondi: Teknologjitë inovative shëndetësore janë bërë një domosdoshmëri në kujdesin shëndetësor që kur pandemia COVID-19 ka gjeneruar përfshirjen e tyre të shpejtë në specialitete të ndryshme mjekësore në mbarë botën. Trajnimi profesional i kujdesit shëndetësor dhe sistemi arsimor ka qenë i ngadalshëm për të kapur dhe përshtatur kurrikulën për të siguruar që të diplomuarit dhe pasuniversitarët janë të pajisur me njohuritë dhe aftësitë për të zbatuar këto teknologji në vendin e punës.

Materiali dhe metodat: Sa të gatshëm janë mjekët dhe studentët tanë për të pranuar dhe aplikuar teknologji inovative shëndetësore? Përshtypjet dhe deklaratat subjektive janë shumë pozitive. Kuantifikimi i të dhënave u krye me aplikimin on-line të pyetësorit të modifikuar Shkalla e përdorshmërisë së sistemit (System Usability Scale-SUS) e zgjerruar dhe i përshtatur për kushtet tona. Shkalla e Përdorueshmërisë së Sistemit u krijua nga John Brooke në 1986 në (SHBA). Analiza e të dhënave u bë me metoda statistike kuantitative. Pas rezultateve të mara nga pyetsori u vendos që specialistëve në Departamentin e Mjekësisë Familjare të ju prezantohen modulet për telepsikiatri dhe teledermatologji (si metoda ndihmëse për diagnostikim dhe trajtim) si dhe teleshëndetin (si metoda monitorimi dhe parandalimi).

Rezultatet: Pyetsori ishte i plotësuar “on line”. Morën pjesë 124 participantë nga tërë vendi. Pyetsori ishte i dedikuar mjekëve dhe infermiereve. Nga 124 participant, 90.13% u shprehën të kënaqur nga përdorimi i metodave inovative dhe të gatshëm ti përdorin ato në punën e tyre të mëtutjeshme si mjekë dhe si infermiere.

Konkluzioni: Në vendin tonë ekzistojnë parakushte teknike për zbatimin e metodave inovative në mjekësi. Resurset njerëzore duhet të avancohen nëpërmjet edukacioneve në nivel deridiplomik dhe pasdiplomik (specijalistik). Në studimet universitare, teknologjitë inovative shëndetësore do të futen si lëndë fakultative.

Fjalët kyçe: telemjekësi, teleshëndet, mjekë, Maqedonia e Veriut

## SFONDI

Teleshëndetësia është bërë një domosdoshmëri brenda profesioneve mjekësore dhe aleate të shëndetit që kur Pandemia COVID-19 gjeneroi një përhapje të shpejtë në

mbarë botën. Tani është e qartë se ky format i ofrimit të shëndetit do të mbetet në përdorim edhe në të ardhmen. Megjithatë, trajnimi për edukimin shëndetësor ka qenë i ngadalshëm për të ‘arritur’ dhe përshtatur kurrikulën

për të siguruar që të diplomuarit dhe pasuniversitarët janë të pajisur me njohuritë dhe aftësitë për të zbatuar telehëndetin në vendin e punës. (1)

Në kontemplacionet tona së shpejti u kristalizuan dy pyetje:

Sa janë të gatshëm mjekët tone ti përvetësojnë dhe ti aplikojnë metodat inovative në mjekësi (telemjekësi dhe telehëndetësi)?

Cila është strategjia më efikase për të aritur aplikimin më të gjërë të metodave inovative në mjekësi?

Përgjegje në pyetjen e parë e kërkuam me aplikimin e pyetsorit të modifikuar Shkalla e përdorshmërisë së sistemit (System Usability Scale-SUS) e zgjëruar dhe i përshtatur për kushtet tona. Shkalla e Përdorueshmërisë së Sistemit u krijua nga John Brooke në 1986 në (SHBA).

Në diskutim me kolegët u imponuan dy qasje si përgjegje në pyetjen e dytë: qasja “prej lartë-poshtë” dhe qasja “prej poshtë-lartë”.

Vendosëm që qasja e dytë (“prej poshtë-lartë”) në momentin e dhënë premtonte rezultate më të qëndrueshme në afat më të gjatë.

## MATERIALI DHE METODAT

Çfarë është shkalla e përdorshmërisë së sistemit (SUS)? (2)

Shkalla e Përdorueshmërisë së Sistemit (SUS) është një pyetësor i shkallës Likert me 10 artikuj që ofron një vështrim të shpejtë mbi lehtësinë e përdorimit (ose mungesën e tij) të faqeve të internetit, softuerit, harduerit, pajisjeve celulare dhe aplikacioneve të tjera teknologjike. Të anketuarit e renditin çdo deklaratë në një shkallë nga 1 (nuk pajtohem plotësisht) në 5 (plotësisht dakord).

Pjesa e parë (e përgjithshme) e pyetsorit përbëhet nga pyetjet në lidhje me profilin profesional, gjininë, moshën e tij. Pyetsori ishte i dedikuar për mjekët dhe infermieret. Pyetsorit (i cili ishte “on-line”) iu përgjigjën 146 participant.

Shkalla e Përdorueshmërisë së Sistemit u krijua nga John Brooke në 1986 për të matur përdorshmërinë e sistemeve elektronike të zyrave, por tani ajo aplikohet në një shumëllojshmëri të gjerë aplikacionesh të bazuara në ueb ose teknologji për të matur se sa të lehta ose të vështira janë për t’u përdorur për t’u përmirësuar.

Nuk ka asnjë aspekt të vetëm të përdorshmërisë kur bëhet fjalë për krijimin e një sistemi të përdorshëm. Ky pyetsor ju ndihmon të maten një kombinim faktorësh,

duke përfshirë:

- Efikasiteti: Sa shpejt mund ta përdorë dikush
- Intuitiviteti: Sa lehtë mund ta kuptojë dikush atë
- Lehtësia: Sa e thjeshtë është për t’u përdorur
- Kënaqësia: Sa subjektivisht i pëlqen ose nuk i pëlqen një përdoruesi ta përdorë atë

Shkalla e përdorshmërisë së sistemit përbëhet nga 10 pyetje, të cilave mund t’u përgjigjet një shkallë Likert me pesë pikë nga ‘Plotësisht nuk pajtohem’ deri në ‘Plotësisht pajtohem’.\*

Pas analizës së rezulateve u egzekutua intervenca: pilot projekti i Telepsikiatrisë dhe Teledermatologjisë si dhe Telehëndetësi për mjekët familjarë.

## REZULTATE

Pyetsori ishte i plotësuar “on line”. Morën pjesë 124 participantë nga tërë vendi. Pyetsori ishte i dedikuar mjekëve dhe infermiereve, si shrytëzues primarë të këtyre teknologjive.

Rezultatet nga pjesa e parë e pyetsorit janë si vijon: (Fig.1)

Pjesa e dytë e pyetsorit ishin pyetjet e vetë shkallës së përdorshmërisë së sistemit (SUS). (2) Vlerësimi i shkallës së përdorshmërisë së sistemit bëhet në dy pjesë..E para është të llogaritja e rezultatit. Pasonjë kalkulimet specifike për këtë test dhe faktorizimi i tyre. Rezultati përfundimtar interpretohet në këtë mënyrë: një rezultat SUS mbi 68 konsiderohet mesatar, dhe çdo gjë më poshtë konsiderohet nën mesatare.

Definimi më poshtë ju jep një pamje më të mirë të gamës së rezulateve dhe kuptimit të tyre. Në përgjithësi:

- Rezultatet nën 50 konsiderohen ‘të papranueshme’,
- Rezultatet midis 51-70 konsiderohen ‘Margjinale’,
- Rezultatet mbi 71 konsiderohen ‘të pranueshme’.

Tabela e mëposhtme e jep pasqyrën e vlerave (Fig.2)

## DISKUSIONI

Në suaza botërore, telemjekësia dhe telehëndeti u etabluan si metoda shumë të dobishme në mjekimin e pacientëve posaqërisht gjatë pandemisë me COVID19. Në suaza të vendit tonë duhet ende kohë dhe mund që këto metoda inovative të bëhen pjesë përbërëse të sistemit shëndetësor. Si të arihet kjo?

Menduam se së pari duhet të shofim se si do të ishin pranuar metodat inovative nga stafi profesional (mjekët dhe infermieret) dhe pastaj të aplikohet intervenca e duhur për aritjen e caktuar.

Aplikimi i pyetësorit SUS na dha përgjegjen se më tepër se 80% të stafit profesional (mjekët dhe infermieret) janë të gatshëm të pranojnë dhe të aplikojnë metodat inovative (telemjekësinë dhe teleshëndetin) në punën e tyre të përditëshme.

Pyetja tjetër ishte: sa është stafi profesional (mjekët dhe infermieret) të aftësuar për përdorimin e këtyre metodave? Kush duhet ta bën aftësimin dhe në çfarë mënyre?

Vlerësimi ishte se kjo duhet të bëhet me ndihmën e edukimit të mirëfilltë të stafit profesional gjatë studimeve deridiplomike dhe specialistike.

Pavarësisht rritjes së bazës së literaturës, investimeve të konsiderueshme dhe ndryshimeve të politikave brenda qeverive, integrimi i teleshëndetësisë në kujdesin klinik rutinor ka qenë i kufizuar. Disponueshmëria e edukimit dhe trajnimit të duhur sistematik për praktikuesit është theksuar si e nevojshme për adoptim. Megjithatë, disponueshmëria dhe natyra e edukimit dhe trajnimit të lidhur me teleshëndetin për praktikuesit nuk kuptohet. (3)

Në Shkollën e Mjekësisë Familjare të Universitetit Shën Kirili dhe Metodi u përvetësua një qasje e re. Ai bazohej në premisën se “njerëzit janë faktori më i rëndësishëm” për çdo ndërmarrje, përfshirë telemjekësinë (dhe teleshëndetin). Kjo do të thoshte se, edhe pse disa ofrues shëndetësorë dhe organizata arsimore nuk janë të pajisura mirë me “makina” dhe “pajisje elektronike” (siç ishte rasti në vendin tonë), ju mund të keni sukses në avancimin e shëndetit të pacientëve nëse keni njerëzit e duhur në vendet e duhura. Kjo do të thotë që ju keni profesionistë të përkushtuar mjekësorë që do të jenë të shkathët në këtë mjedis dhe do të vijnë me ide të reja për aplikimin e zgjidhjeve të telemjekësisë dhe teleshëndetësisë duke kuptuar plotësisht mundësitë dhe kufizimet e saj.

Përgatitjet për zbatimin e telemjekësisë në shtetin tonë filluan në fillim të këtij shekulli: disa mjekë filluan të flasin (dhe të punojnë) disa nga praktikat e telemjekësisë, në baza individuale. Në vitin 2007 një grup mjekësh nga Maqedonia së bashku me kolegë të tjerë nga pjesë të tjera të Ballkanit u ftuan në SHBA në një trajnim të organizuar nga IVEH (International Virtual e Hospital). Në vitin 2009

Seminari i Tretë Intensiv Ballkanik i Telemjekësisë dhe Shëndetit elektronik (seminari i parë ishte në Prishtinë, Republika e Kosovës dhe i dyti në Tiranë, Republika e Shqipërisë) i cili shënoi një fillim të telemjekësisë në Maqedoni. Një koordinator i telemjekësisë u emërua nga Ministri i Shëndetësisë. (4)

Fatkeqësisht këto përpjekje për të afruar telemjekësinë me mjekët tanë u zbehën për shkak të pengesave administrative dhe inercionit.

Një fije shprese për përdorim më të gjerë të telemjekësisë nga profesionistët tanë mjekësorë erdhi me pandeminë e COVID-19: telemjekësia u dëshmuar se ishte mënyra më e mirë për të dhënë kujdes maksimal shëndetësor me rrezik minimal të marrjes së virusit SARS COVID-19, si për pacientët ashtu dhe profesionistët shëndetësorë. (5)

Teleshëndetësia iu prezantua pacientëve dhe profesionistëve mjekësorë së fundmi, përmes disa projekteve që u aplikuan nën mbikëqyrjen dhe patronazhin e Shoqatës Mjekësore të Maqedonisë.

Kjo përmbledhje e shkurtër e përpjekjeve tona të mëparshme tregon për këtë: nëse telemjekësia dhe teleshëndetësia i paraqiten një masë kritike të mjekëve si një mjet tjetër që do t’ua bëjë më të lehtë punën e tyre të përditëshme, “reagimi zinxhir” i adoptimit dhe aplikimit të telemjekësisë dhe teleshëndetësisë nuk do të ndalej.

Kjo ishte ideja kryesore e detyrës sonë: fillimi i një kursi në telemjekësi dhe teleshëndet për specialistët e ardhshëm të mjekësisë familjare.

Filluam me modulin Telespikiatrit dhe Teledermatologji. Pjesëmarrësve iu prezantuan edhe pajisjet e kujdesit teleshëndetësor.

Moduli i telespikiatrisë u prezantua nga Dr.K.Haxhihamza. Prezantimi në PowerPoint rreth llojeve të ndryshme të pajisjeve u pasua nga një demonstrim i konsultimit në internet.

Moduli i teledermatologjisë u prezantua nga Dr.S.Nikolovska. Prezantimi në PowerPoint kishte të bënte kryesisht me teknikat e metodës “store-and-forward”. Duhet theksuar se kjo pjesë e modulit u pranua me shumë interes nga pjesëmarrësit. (Fot.1, 2)

Pajisjet e kujdesit teleshëndetësor iu prezantua pjesëmarrësve nga Dr.K.Soleski. Si gjithmonë, aplikimi praktik i metodave të ndryshme të kujdesit Teleshëndetësor u konsiderua me interes të madh nga mjekët që ishin të pranishëm. (Fot.3,4)

Prof.K.Stavrik, drejtues i Shkollës së Mjekësisë Familjare, në konsultim me Dekanin e Fakultetit të Mjekësisë ra dakord që kjo lëndë të jetë në kurrikulën e mjekëve të ardhshëm të familjes si një mjet i dobishëm për zgjidhjen e shpejtë të disa problemeve të pacientëve të tyre.

Përveç zhvillimit të një kurrikule të standardizuar për teleshëndetësinë, duhet të krijohen kompetenca kombëtare, të cilat do të udhëheqin zhvillimin e kurrikulës së standardizuar në të gjithë programet e trajnimit të kujdesit shëndetësor.

Telemjekësia dhe teleshëndetësia janë planifikuar të përfshihen në kurrikulën e studentëve të mjekësisë si lëndë zgjedhore. (6)

### KONKLUZIONI

Kontempluam se si do të ishin pranuar metodat inovative nga stafi profesional (mjekët dhe infermieret) dhe pastaj të aplikohet intervenca e duhur për aritjen e cakut.

Aplikimi i pyetsorit SUS na dha përgjegjen se më tepër se 80% të stafit profesional (mjekët dhe infermieret) janë të gatshëm të pranojnë dhe të aplikojnë metodat inovative (telemjekësinë dhe teleshëndetin) në punën e tyre të përditëshme.

Telemjekësia dhe teleshëndetësia si dhe pajisjet përcjellëse iu prezantuan pacientëve dhe profesionistëve mjekësorë, përmes disa projekteve që u aplikuan nën mbikëqyrjen dhe patronazhin e Shoqatës Mjekësore të Maqedonisë.

Telemjekësia dhe teleshëndetësia janë planifikuar të përfshihen në kurrikulën e studentëve të mjekësisë si lëndë zgjedhore.

### REFERENCA

- Hui K. Y., Haines C., Bammann S., Hallandal M. e et al. To what extent is telehealth reported to be incorporated into undergraduate and postgraduate allied health curricula: A scoping review, PLoS One. 2021 Aug 19;16(8): Doi: 10.1371/journal.pone. Ecollection 2021.
- <https://www.usability.gov/how-to-and-tools/methods/system-usability-scale.html>
- S Edirippulige , N R Armfield . Education and training to support the use of clinical telehealth: A review of the literature.
- Doarn C.R., Latifi R., M.D., Hadeed G, Haxhihamza K et al. Third Intensive Balkan Telemedicine and e-Health Seminar: Current Principles and Practices of Tele-

medicine and e Health– Clinical Applications and Evidence-Based Outcomes, International Conference on Telemedicine and e-Health, February 6-7, 2009, Skopje, Macedonia. Telemed J E Health 2009; 15:379–386.

- Haxhihamza K, Arsova S., Bajraktarov S. et al. Patient Satisfaction with Use of Telemedicine in University Clinic of Psychiatry: Skopje, North Macedonia During COVID-19 Pandemic.
- Chike-Harris K., Durham C., Logan A. et al. Integration of Telehealth Education into the Health Care Provider Curriculum: A Review. Published Online:11 Feb 2021, <https://doi.org/10.1089/tmj.2019.0261>

### Mirënjohje

Autorët i falënderohen Ing.Inf. Hilmi Haxhihamza për ndihmën e tij në digjitalizimin e pyetsorit.

### Deklaratë se punimi nuk është i botuar paraprakisht:

Autorët deklarojnë se punimi nuk është i botuar paraprakisht.

Për grupin e autorëve:

Prof.Dr.Sci..Kadri Haxhihamza,  
e-mail [kadrihadzihamza@gmail.com](mailto:kadrihadzihamza@gmail.com)

### TABELAT DHE FOTOT

Tabela 1: Pyetjet dhe përgjegjet e përgjithshme

Pyetje	Përgjegje (%)				
Profesioni juaj është:	Mjek 110 (89%)	Infermiere 14 (11%)			
Gjinia juaj është:	Mashkullore 83 (67%)	Femërore 41 (33%)			
Mosha juaj është:	20-30 vjeç 10 (8%)	31-40 vjeç 33 (27%)	41-50 vjeç 41 (33%)	51-60 vjeç 25 (20%)	Më shumë se 60 vjet 15 (12%)
Vitet e përvojës (punës) tuaj janë:	Deri në 5 vjet 20 (16%)	6-10 vjet 20 (16%)	11-20 vjet 40 (32%)	Më shumë se 21 vjet 44 (36%)	

Tabela 2: Interpretimi i rezultatit të SUS

Rezultatet (124 participant)	Numri	%
>50 konsiderohen 'të papranueshme'	2	2.82
51-70 konsiderohen 'marginale'	5	7.05
<71 konsiderohen 'të pranueshme'	134	90.13



# DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF COVID-19 PATIENTS FOLLOWED BY X-RAY IN THE GENERAL HOSPITAL IN KOCHANI IN THE PERIOD BETWEEN 09.2020 - 09.2022

Mogilevska-Gruevska Dragana<sup>1</sup>, Bosevska Golubinka<sup>2</sup>, Kocanski Dragan<sup>3</sup>, Postolovska Marija<sup>4</sup>

<sup>1</sup>PHI - General Hospital - Kochani

<sup>2</sup>University „Goce Delcev” - Stip

<sup>3</sup>Institute of Public Health – Skopje

<sup>4</sup>Centar for Public Health – Kocani

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 371-378

## ABSTRACT

In March 2020, The World Health Organization - WHO declared COVID 19 pandemics (Coronavirus disease 2019) caused by the virus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). WHO declared the end of the pandemics on May 5, 2023 with a total of 765 222 932 infected people in the whole world and almost 7 million deaths. In PHI General Hospital with Extended Activity - Kochani, as one of the COVID-19 centers, the patients from the east of the country (Kochani, Vinica, M. Kamenica, Delchevo, Berovo, Pehchevo, Zrnovci and the municipality of Chesinovo-Obleshevo) were followed roentgenologically.

The pathogenesis of SARS-CoV-2 on the lung parenchyma is the main factor in the roentgenological presentation of the disease.

The main goal of the research is the analysis of comparison of the demographic characteristics of COVID-19 patients and those of patients with other lung diseases which were also followed in the hospital in Kochani.

Subject: retrospective-prospective study of roentgenograms (taken in the hospital) of lungs in one projection divided in three groups (group A, group B and control group O).

Methods: statistical analysis of the demographic data of COVID-19 patients and patients with non-COVID-19 lung diseases in the hospital in Kochani.

The number of people infected with COVID-19 is higher in the urban environment, also there is a difference in the male-female percentage among the A, B and O group and in all three groups in which the research was conducted it was noticed that the highest number of infected people is of the age group between 60-70 years old.

Key words: COVID-19, roentgenogram, statistical demographic analysis.

## INTRODUCTION

In March 2020, WHO (World Health Organization) declared COVID-19 pandemics (Coronavirus disease 2019) which is caused by the SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). (Chen N et al. 2020)

WHO declared the end of the pandemics on May 5, 2023 with a total of 765 222 932 infected people in the whole world and almost 7 million deaths.

The end of pandemics does not mean that SARS-Co-2 virus does not circulate. Instead, it continues to be present among human population with a minor trend as well as to mutate which makes it easier for a new variant to appear with smaller or higher capacity of:

- quick transmission
- cause of epidemics/ pandemics
- infected people with easier or more difficult clinical

picture and complications.

The public health institution in Kochani is a secondary level institution according to the health systematization and it acts as a link between the primary healthcare (family doctors) and the third level health institutions.

By appointing the institution as COVID-19 center during the pandemics, it was necessary to find a solution how to adapt the approach to diagnostics for these patients in accordance with the available hospital capacity.

The X-ray was used to examine patients from the east part of the country which are the following municipalities and cities: Kochani, Vinica, M. Kamenica, Delchevo, Berovo, Pehchevo, Zrnovci as well as the municipality of Cheshinovo-Obleshevo.

### PATHOGENESIS OF THE DISEASE

The pathogenic mechanism of SARS-CoV-2 on the lung parenchyma is the main factor in the presentation of the disease.

Factors for predominance and manifestation of respiratory symptomatology are the following:

- direct contamination of respiratory system i.e. the pneumocytes
- alveoli are depot for virus replication
- the big surface of the alveoli.

The damage of the lung parenchyma caused by SARS-CoV-2 is usually presented by two mechanisms:

Direct attack of the virus to the pneumocytes attaching itself to the Angiotensin Converting Enzyme 2 (Angiotensin Converting Enzyme 2 ACE 2). (Gregor Maidic, 2020)

Indirect or so called "Cytokine Storm", excessive immune reaction of the organism. (Mogilevska-Gruevska D. et al. 2022)

By interpreting the X-RAY of COVID-19 patients leaded by the Fleishner society glossary and also in correlation with the pathological presentation, the following x-ray findings are found:

Hazy shading

Ground glass opacity shading - GGO

Reticular shading

The most common complications in the lungs found in these patients are the following:

consolidation (lobar or lobular pneumonia),

pleural effusion,

pleuropneumonia

The X-ray findings in COVID-19 patients are the atypicality and the distinctiveness of contaminating both lungs, multifocality and the special zonal distribution. (Mogilevska-Gruevska D. et al. 2021)

### RESEARCH GOAL

Analysis and comparison of the demographic characteristics of COVID-19 patients who were X-ray examined in the PHI Kochani against the characteristics patients with other (non-COVID-19 related) lung diseases.

### MATERIAL USED

X-RAY films (dimensions: 35x35cm for women and 35x43 for men), films and cassettes;

Digital X-RAY machine "SHIMADZU";

MobiEye 700 - Mindray, transportable X-RAY apparatus;

Special dark room and apparatus "Kodak Medical X-Ray Processor";

Negatoscope for X-Ray film analysis

Retrospective-prospective study of conventional roentgenograms (X-Ray films) of chest organs in one projection i.e. postero-anterior of patients from PHI with extended activity - Kochani, are divided in three groups:

A. First group (A) comprises of the patients who are confirmed as SARS-CoV-2 positive by Polymerase Chain Reaction test (PCR) and who have developed positive clinical picture within 1-7 days. This group is subdivided into three subgroups according to the severity of the radiological presentation and the resulting complications (mild, severe and with resulting complications),

B. The second group comprises of the patients who got negative or non-conclusive PCRs, but still got atypical and distinctive X-Ray presentation same like the COVID-19 patients.

O. The control group comprises of the patients encountered during everyday routine check ups who have normal X-Ray signs for pneumonia (lobar, lobular, interstitial), bronchopneumonia, pleuritis and pleuropneumonia in order to perceive the difference and highlight the atypicality and distinctiveness of the radiological finding of COVID-19 patients.

**METHODS**

Statistical analysis of the demographic data of COVID-19 patients and patients with non-COVID-19 related lung diseases who were followed radiologically in PHI with extended activity - Kochani.

**RESULTS (A)**

Application of basic statistical analysis of the demographic data of first group A i.e. patients confirmed as SARS-CoV-2 positive on PCR who have developed positive clinical picture within 1-7 days.

Graph 1A shows the number of COVID-19 patients in village/town ratio expressed in percentage. (Graph 1A)

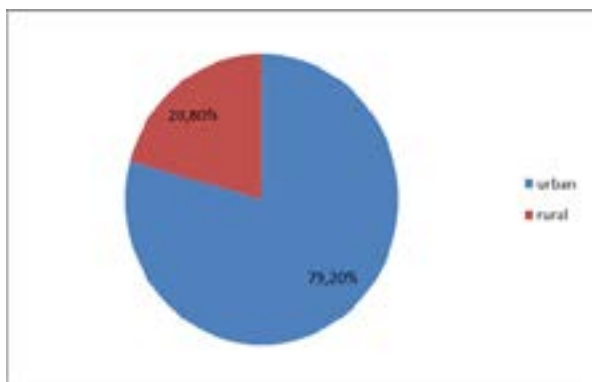
Total of 79,2 % belongs to the urban population, while 20.8% belongs to the rural population.

The municipalities of Zrnovci and Cheshinovo-Obleshevo as rural municipalities are included in the rural population.

Orizari has recently become suburban area of the city of Kochani. Therefore, its number of COVID-19 patients has been included in the number of Kochani's COVID-19 patients.

Graph 1A (number of sick patients in village/town ration expressed in percentage)

Graf. 1A



2. Graph 2 shows the number of COVID-19 patients in municipality ratio: Kochani, Vinica, Delchevo, Berovo, Pehchevo, M.Kamenica, Zrnovci and Cheshinovo-Obleshevo. (Graph 2A)

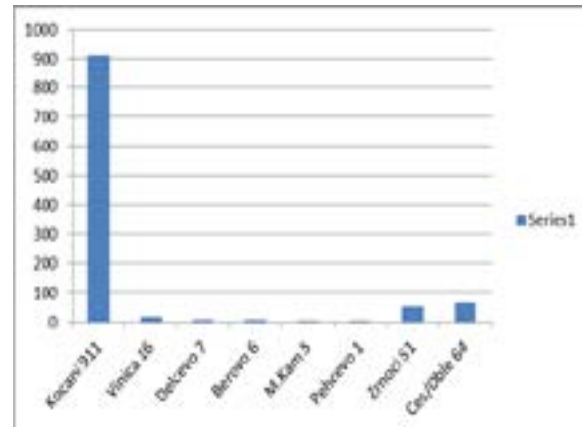
One case has been registered from each of the following cities: Bitola, Radovish and Probishtip.

Two cases have been registered from each of the cities of Kumanovo, Valandovo and 8 cases from Skopje.

One case has been registered from Holland (private patient).

Graph 2A (number of COVID-19 patients who have done an X-ray in the hospital expressed in municipality ratio from the region):

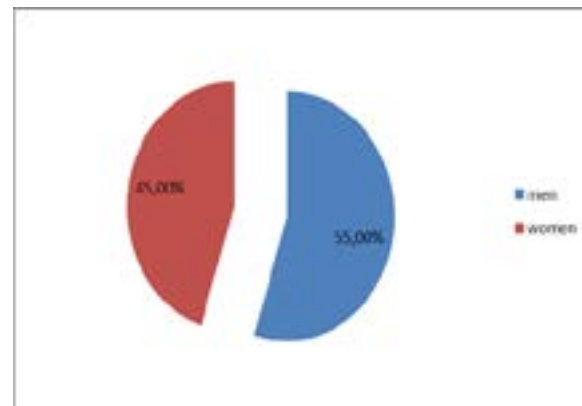
Graph 2A



3. Out of the total number of 1170 patients in the first group who were confirmed as SARS-CoV-2 positive by PCR and who have developed positive clinical picture within 1-7 days, in collaboration with the family doctors and the COVID-19 center, we have made 644 male X-rays and 526 female X-rays. )

Graph 3A ( COVID-19 male/female ratio expressed in percentage):

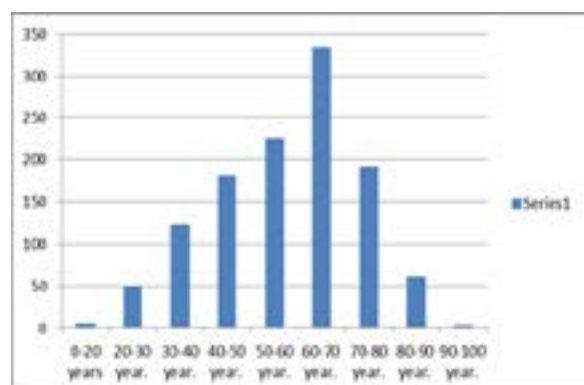
Graph 3A



4. Graph 4A shows the number of COVID-19 patients in age ratio. (Graph 4A)

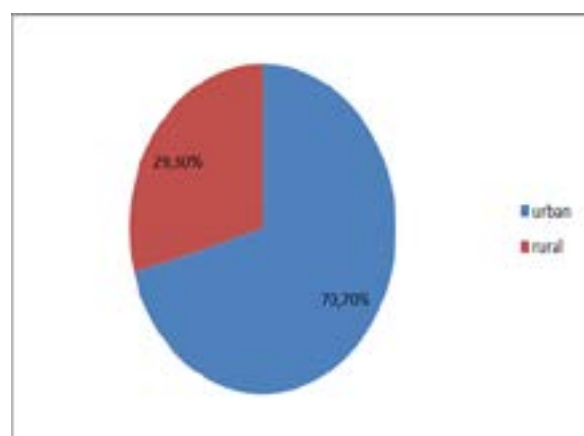
Graph 4A ( number of COVID-19 patients in age ratio):

Graph 4A



5. Graph 5A shows the number of COVID-19 patients with resulting complications with or without severe radiological picture in village/city ratio expressed in percentage.

Graph 5A (number of resulting complications in the lungs of COVID-19 patients in village/city ratio expressed in percentage):

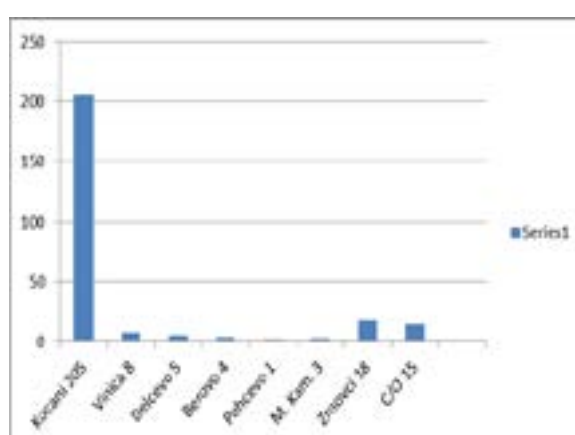


6. Graph 6A shows the number of patients with resulting complications in the lungs expressed in municipalities ratio from the east part of the country which were included in the research.

One sporadic case each from Skopje and Radovish with resulting complications in the lungs and severe X-ray picture. (Graph 6A)

Graph 6A (number of resulting complications in the lungs of COVID-19 patients shown in municipality ratio):

Graph 6A

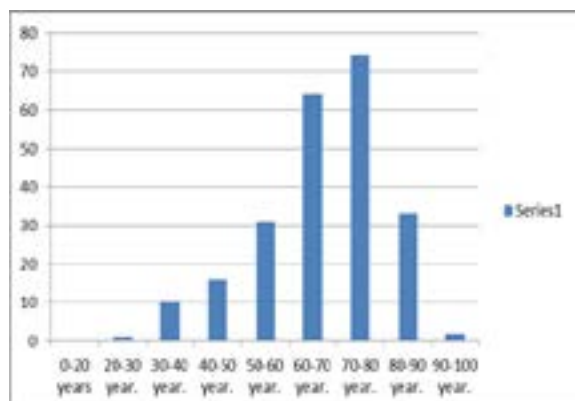


7. The number of resulting complications in the lungs of COVID-19 patients shown in age group ratio. Graph 7

The most common complications among these patients are pneumonia, pleuropneumonia and pleural effusion.

Graph 7A (number of resulting complications of COVID-19 patients shown in age group ratio):

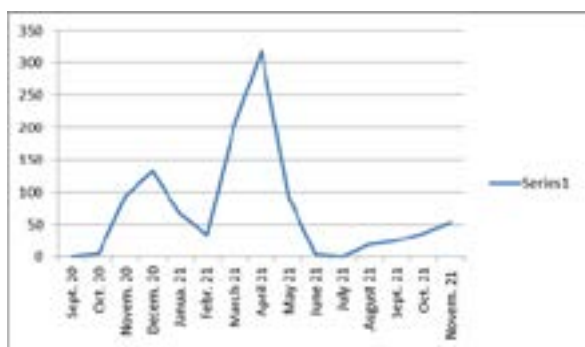
Graph 7A



8. Number of COVID-19 patients who have done an X-ray in PHI - Kochani in the period between September 2020-November 2021 shown in months ratio. (Graph 8A)

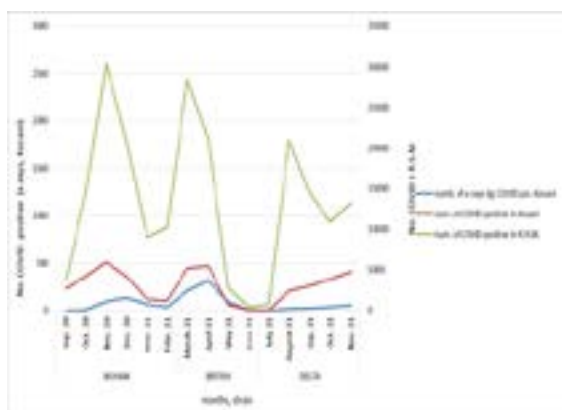
Graph 8A (number of COVID-19 patients shown in months ratio):

Graph 8A



9. Comparison and graphic display of the number of COVID-19 patients in Republic of North Macedonia, municipality of Kochani and COVID-19 X-ray diagnosed patients in the PHI with extended activity- Kochani. (Graph 9A)

Graph 9A (graphic comparison of the numebr of COVID-19 patients in RNM, municipality of Kochani and patients diagnosed in PHI with extended activity- Kochani, in the specified period):



**CONCLUSION**

The analysis have shown that among the patients of the first group:

- a) The percentage of COVID-19 patients is higher in the urban areas with 79.2%, as a result of the density in population and therefore higher transmission of the disease..
- b) The highest number of patients registered are from the municipalities: Kochani - 911, Cheshinovo-Obleshevo-64, Zrnovci-51. The lowest number of COVID-19 patients in the region is from Pehchevo-1, M.Kamenica-5.

Sporadic cases have been registered from other

municipalities of the country.

c) The male population dominates among the COVID-19 patients instead of the female.

d) The age group 60-70 years old dominates and it is followed by the 50-60 years old age group. The lowest number of tested patients are the ones who belong to the 0-20 age group and the elderly from 90-100 years old.

e) The higher number of patients with resulting complications in the researched region is found in the urban areas with 70.7% as a result of the higher population which causes higher transmission of the disease, the air pollution.

f) The highest number of resulting complications in the lungs is registered in the city of Kochani with 205 registered cases (22.5%) and in the municipality of Zrnovci with 18 registered cases (35%).

g) The resulting complications are most common in the age group 70-80 years old, which is followed by the 60-70 years old age group. The lowest number is in the age groups that had the least cases of COVID-19 patients.

h) When comparing Graph 2A with Graph 6A we notice that the higher number of patients with resulting complications dominates in the rural areas with the highest number noticed in Zrnovci with 35%.

Factors that may possibly contribute to the higher percentage of resulting complications in rural areas are: the lower awareness of the severity of COVID-19 disease, greater propensity for treatment at home i.e. avoiding hospital treatment,

the lack of capacity to assess the deterioration in the clinical picture of the sick patients which results in seeking medical help at a later stage,

the distance from hospitals.

i) For the specified research period during the pandemics, whose data is shown in Graph 8A, we can clearly see three waves of disease intensification with highest peak in the month of April 2021.

j) According to Graph 9A there are three waves of disease intensification, which are almost identical and were caused by the three types of the virus: Vuhan, British and Delta in the specified period.

**RESULTS (B)**

Application of the basic statistical analysis of the demographic data of the second group of patients (Group B). This is the group of patients who had negative or nonconclusive PCR results, but still had atypical and distinctive radiological picture same like the COVID-19 patients.

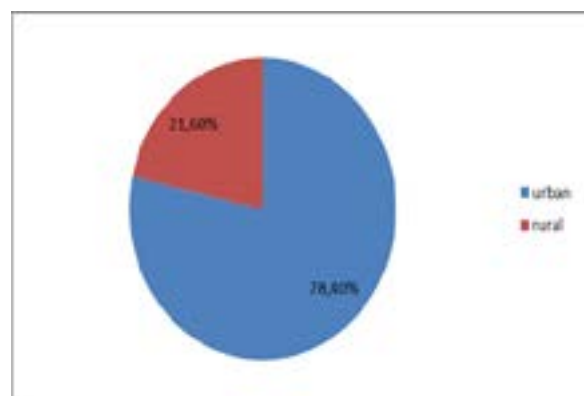
Graph 1B shows the number of unconfirmed patients during PCR in village/city ratio expressed in percentage. (Graph 1B).

Total of 78.4% belongs to the urban population, while 21.6% belongs to the rural population.

The highest registered number is from Kochani, which is 106 patients. Zrnovci 5, municipality of Cheshinovo-Obleshevo 12 and one case each from Berovo, M.Kamenica and Probishtip.

Graph 1B (number of suspected COVID-19 patients in village/city ratio expressed in percentage):

Graph 1B

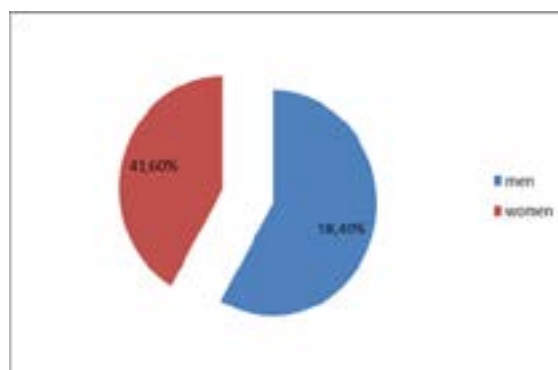


2. In the second group of patients who had negative or non conclusive PCRs, but still showed convincing X-ray image of COVID-19. The clinical picture of COVID-19 dominated among these patients as well as the positive epidemiological anamnesis and most of these people were treated as COVID-19 positive patients.

73 are male and 52 are female patients out of the 125 patients who belong to this group.

Graph 2B ( male/female ratio of suspected COVID-19 patients, expressed in percentage):

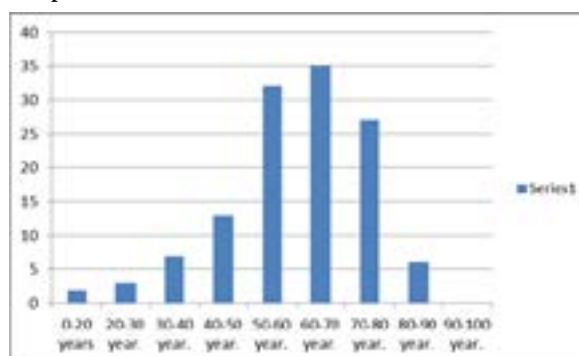
Graph 2B



3. Graph 3B shows the number of unconfirmed COVID-19 patients in age ratio. (Graph 3B).

Graph 3B (number of suspected COVID-19 cases in age ratio):

Graph 3B

**CONCLUSION (B)**

The analysis has shown that among the patients from the second group:

- The number of researched patients is higher from the urban areas 78.40%.
- The male population of patients dominates (58.40%) in relation to the female.
- The patients from 60-70 years old age group dominate, followed by the 50-60 years old age group. The lowest number of tested patients belongs to the 0-20 years old age group.

The demographic characteristics such as gender, age and village/city distribution are almost identical to the first group of tested patients.

**RESULTS (O)**

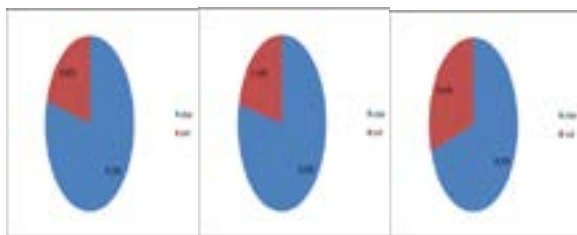
I. Application of the basic statistical analysis of the demographic data of the patients from control Group O - patients encountered during normal work days who showed typical radiological signs of:

- pneumonia (lobar, lobular,
- interstitial),
- bronchopneumonia,
- pleuritis
- pleuropneumonia.

II. Comparison between A, B and O groups.

1. Comparison of the graphs from A, B and O ( village/ town ratio of the tested patients from the A, B and O groups expressed in percentage):

Graph A, Graph B, Graph O

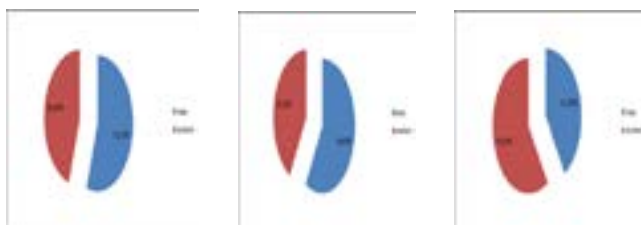


2. In the control group O are patients from everyday work who have other non COVID-19 related lung diseases.

41 are male, while 59 are female in this group, out of 100 tested patients.

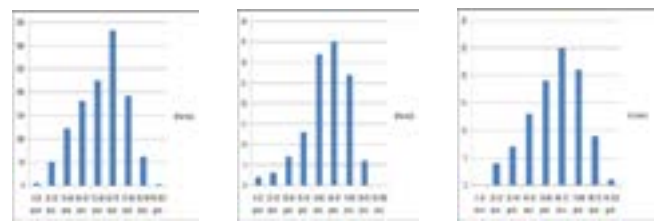
Comparison of the Graphs A, B, O ( tested male/female ratio from the groups A, B, O expressed in percentage):

Graph A, Graph B, Graph O.



3. Comparison of the graphs from A, B and O ( age ratio comparison)

Graph A, Graph B, Graph O.



**DISCUSSION**

The reason for higher percentage of COVID-19 male population is probably the higher expression of the receptors of Angiotensin Converting Enzyme 2 - ACE 2) in men, which is actually the entry way of the virus SARS-CoV-2. (Gregor Majdic, 2020)

**CONCLUSION**

1. The comparative analysis have shown that:

a) the village/town ratio in the studied groups (A, B and O) is almost identical.

The percentage of sick patients in the urban environment is higher, probably due to:

- the higher population density in the urban areas,
- the air pollution,
- the dynamic lifestyle.

b) There is a difference between the sick male/female percentage among the A, B and O groups:

- the higher number of sick patients from groups A and B is male,
- the higher number of sick patients in group O is female.

c) In all three studied groups, the higher number of COVID-19 patients is among the 60-70 years old age group.

There is no significant difference noticed between the 50-60 years old age group and 70-80 years old age group when compared using the Graphs 3A, 3B and 3O.

**REFERENCE**

1. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*;395:507-13.
2. Mogilevska-Gruevska D, et al. (2022) PATHOGENESIS AS A MAIN FACTOR IN THE PRESENTATION AND INTERPRETATION OF THE ROENTGENOGRAM OF COVID 19 POSITIVE PATIENTS; XXXIX International Scientif

- ic Conference KNOWLEDGE IN PRACTICE (December, 15 - 18. 2022) Bansko, Bulgaria.
3. Hansell DM. (2008) Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*;246:697-722.
  4. Mogilevska-Gruevska D. et al. (2021) РЕНТГЕНОЛОШКИ ДИФЕРЕНЦИЈАЦИИ НА БЕЛИТЕ ДРОБОВИ КАЈ ПАЦИЕНТИ ПОЗИТИВНИ ОД COVID 19; *VOX MEDICI*-br. 110; 00628.
  5. Mogilevska-Gruevska D. et al. (2021) Konvencionalnata rentgen grafija na gradni organi kako „FOLLOW-UP” metoda kaj pacienti pozitivni na COVID-19; *VOX MEDICI*- br. 110; 00631;
  6. Gregor Majdic (2020) Could Sex/Gender Differences in ACE2 Expression in the Lungs Contribute to the Large Gender Disparity in the Morbidity and Mortality of Patients Infected With the SARS-CoV-2 Virus?; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295901/>



# IMPAKTI I EFEKTIT TË PRASUGREL-IT KUNDREJT KLOPIDOGREL-IT NË PARAQITJEN E HEMATURISË TEK PACIENTËT ME SINDROM AKUT KORONAR

Abazi Nexhbedin<sup>1</sup>, Ajruli Nadir<sup>1</sup>, Abazi Teuta<sup>2</sup>, Andov Mishel<sup>3</sup>

<sup>1</sup>USHT, Fakulteti i Shkencave Mjekësore; Departmenti i Kardiologjisë- Spitali Klinik Tetovë

<sup>2</sup>USHT, Fakulteti i Shkencave Mjekësore; Departmenti i Kirurgjisë së Përgjithshme- Spitali Klinik -Tetovë.

<sup>3</sup>Universiteti "Shën Kiril dhe Metodij, Fakulteti i Mjekësisë-Shkup; Klinika për Kirurgji Torakovaskulare-Shkup

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 379-382

## REZYME

Në këtë studim kemi analizuar paraqitjen e hematurisë tek pacient të cilët paraprakisht janë dijagnostifikuar me prezencë të sindromit akut koronar. Në këtë hulumtim u elaborua prezenca e hematurisë tek pacient me AcSy tek të cilët aplikohen doza loduese me preparate antitrombocitare Prasugrel respektivisht Clopidogrel në doza prej 60mg respektivisht 600mg. Në periudhën kohore 01.01.2023-deri më 30.06.2023 u elaboruan gjithsejt 88 pacient me sindrom akut koronar të shtrirë në repartin intenziv të SKV në Spitalin Klinik-Tetovë. Për qëllim të këtij punimi pacientët u analizuan në bazë të gjinisë, grupmoshës, preparatit antitrombocitar të aplikuar, kohës së paraqitjes së ndryshimeve patologjike, shkallës së ndryshimit si dhe komplikimeve eventuale. Objekt studimi ishte paraqitja e hematurisë në 96 orët e para pas pranimit në spital. Nga materiali i analizuar rezultoi se tek 74% e rasteve kishte prezencë të hematurisë. Në 24 orët e para hematuria rezultoi tek 52% e rasteve nga të cilët 84% ishin të trajtuar me Prasugrel krahas terapisë tjetër të paraparë me protokoll. Prezenca e hematurisë ishte më e theksuar tek gjinia mashkullore në raport 4:1. Hematuria si simptom klinik ishte perzistente tek 20% e rasteve ndërsa tek dy raste kishte komplikime majore ku u paraqit nevoja për intervenim cistskopik. Nevoja e trajtimit me terapi antitrombocitare të dyfishtë është e patjetërsueshme tek pacientët e dijagnostifikuar me sindrom akut koronar ku zgjedhja e preparatit mbetet vendim i klinikistit. Nga rezultatet tona vjen si përfundim se rastet me rezik për paraqitje të hematurisë duhet trajtuar fillimisht me Klopidoqrel, për arsye të potencës më të lartë të Prasugrel-it në shkaktimin e hematurisë.

Fjalë kyçe: komplikim, antitrombotik, doza.

## QËLLIMI I PUNIMIT

Duke u bazuar në evidencën klinike të shpeshtë të paraqitjes së hematurisë tek pacientët e hospitalizuar me sindrom akut koronar tek të cilët aplikohet terapia e dyfishtë antitrombotike, intenzitetin e saj në varshmëri të preparatit antitrombotik dhe terapisë së patjetërsueshme antikoagulante me heparinë të pafractionuar për shkak të intervenimit perkutan koronar ose realizimit të protokollit për tretman inicial, në këtë studim janë parashtruar këto qëllime:

1. Të hulumtohet paraqitja e hematurisë së dukshme tek pacientët me sindrom akut koronar
2. Të hulumtohet efekti i terapisë antitrombotike të dyfishtë në paraqitjen e hematurisë
3. Të hulumtohet dallimi i preparateve të ndryshme antitrombotike në shkaktimin e hematurisë
4. Të krahasohet potencia për hematuria të prasugrel-it kundrejt klopidoqrel-it si preparate standard loduese.

## MATERIALI DHE METODAT

Në studim u inkuadruan të sëmurë me sindrom akut koronar që përfshin pacient me STEMI dhe NSTEMI si dhe me sëmundje arteriale periferike të nënshtruar në procedura perkutane interverte, tek të cilët procesi i dijagnostifikimit u realizua në bazë të anamnezës pozitive, ekzaminimit me EKG, angiografisë periferike si dhe përcaktimit të vlerave laboratorike të hsTnI dhe biomarkerëve të tjerë kardiak. Për qëllim të këtij studimi të gjithë të kyçurit në studim u ekzaminuan për presencë të hematurisë. Ekzaminimet klinike dhe laboratorike u realizuan në repartin e sëmundjeve kardiovaskulare dhe laboratorit biokimik pranë Spitalit Klinik Tetovë nga 01.01 deri me 30.06.2023 tek 88 të sëmurë me sëmundje koronare. Materiali për ekzaminim( gjak dhe urinë) u marr në momentin e pranimit në spital 24 dhe 96 orë pas pranimit.

Për inkuadrim në studim u vendosën disa kriteret:

- Sindrom akut koronar i dijagnostifikuar në bazë të kriterëve dijagnostike
- Trajtim inicial me doze të vetme të acidit salicilik 300mg plus Prasugrel 60mg ose Clopidogrel 600mg
- Trajtim inicial me doz prej 5000 ose 7500 i.U heparin e pafractionuar
- Mosprezencë e mikrohematurisë në urogram ose hematurisë së dukshme
- Mospasja e evidencës për hematuritë me gjenezë të ndryshme në të kaluarën

Kriteret e përjashtimit nga studimi ishin:

- Prezenca e hematurisë në pranim- qoftë okulte ose në urogram
- Pacient me hematuritë me etiologji të ndryshme dhe sëmundje urogjenitale të dokumentuar
- Gjendje jostabile klinike- pacient me STEMI ose NSTEMI të reanimuar në pranim ose gjatë hospitalizimit.

Pas procesit të dijagnostifikimit të sindromit akut koronar duke u bazuar në të dhënat anamnestike, rregjistrimit me EKG 12 kanalëshe si dhe rezultatit pozitiv të biomarkerëve kardiak, të sëmurët u trajtuan në bazë të protokollit bazë që përmban dozë initiale të Acidit Salicilik prej 300mg, Prasugrel-it prej 60 mg ose Clopidogrel-it prej 600 mg. Secili i sëmurë trajtohej me dozë prej 60-80 I.U/kg të Heparin-ës së pafractionuar. Të gjithë të inkuadruarit në studim ju nënshtruan procedurës interverte perkutane koronare. Gjatë intervenimit tek të gjithë

krahas medikamenteve të tjera siç janë sedativët, Kalcium bllokuesit etj. është aplikuar shtesë e Heparinës në dozë prej 3000 deri 5000 I.U në varësi të nevojave gjatë intervenimit. Në periudhën post interverte tek këta pacientë realizohej përdorim i terapisë së kombinuar DAPT që përbëhej nga acidi salicilik në doze 100mg në ditë, Prasugrel në doze 10mg në ditë ose Clopidogrel në doze 75mg në ditë së bashku me heparinizim përkatës prej 25000 I.U/24h si infuzion i kontinuar. Që nga pranimi dhe verifikimi i prametrave laboratorik dhe ekzaminimi klinik në kontinuitet është përcjellur paraqitja e hematurisë së dukshme si dhe mikrohematurisë tek secili rast në veçanti.

U realizua përpunim statistikor i të dhënave duke shfytëzuar  $\chi^2$ , devijimin standard si dhe vlerën maksimale të koeficientit(Cmax). Pas përpunimit statistikor rezultatet janë paraqitur në grafikone dhe tabela përkatëse.

## REZULTATET

Nga 88 të sëmurët e përfshirë në studim 56(62.5%) ishin meshkuj ndërsa 32(37.5%) ishin femra



Grafikoni 1. distribuimi gjinor

Të gjithë të inkuadruarit N=88(100%), ishin të trajtuar me terapi të trefishtë antitrombotike dhe në pranim nga ekzaminimet laboratorike nuk kishte evidence laboratorike për hematuritë. Tek 51.1% ose 45 raste 24/h pas trajtimit inicial me antitrombotik u paraqit hematuritë



Grafikoni nr.2 Dallimi i hematurisë në 24h e para tek rastet e trajtuara me clopidogrel vs prasugrel.

Nga të gjitha rastet me hematuri (N=45) pas 24 orëve të para 84.4% ose 38 përkrah trajtimin me heparinë të pafractionuar dhe doze loduese me acid salicilik u trajtuan me Prasugrel në dozë prej 60 mg ndërsa 15.6% të rasteve ose 7 u trajtuan me Clopidogrel krahas terapisë inicuese me heparin dhe acid salicilik.

Intensiteti i hematurisë u kategorizua në bazë të parmetrave laboratorik të përfutur në tre stadiume të hematurisë, edhe atë:

Nivel i ulët, më pak se 50 err në hemogram- 28 raste ose 62.2% e hematurive të përgjithshme ,ku 24 raste ose 85.7% u loduan me klopidogrel kundrejt 4 rasteve ose 14.2% e numrit të përgjithshëm me hematuria graf.3. Në total përqindja e hematurive të lehta të shkaktuara me prasugrel ishte 53.3% kundrejt 8.8% nga ku rezulton se proporcioni i gjasave për hematuri

Proporcioni i gjasave	1.667
95%CI	0.5775-19700
Z stat.	0.6
Niveli i rëndësisë	0.8336

Tabela nr. 1. statistika deskriptive për hematuri të lehta me prasugrel

Nivelit të ulët të shkaktuar nga prasugrel është 1.667 me konfidencë të klasave 95%CI=0.5775 deri 1.9700, për z=0.6 dhe p=0.8336,

Ndërsa proporcioni gjasave për hematuria të lehtë të shkaktuar nga Clopidogrel është 0.1778 me konfidencë klasash 95%CI= 0.06521 deri 0.5260 për z=3.121 dhe p=0.0018

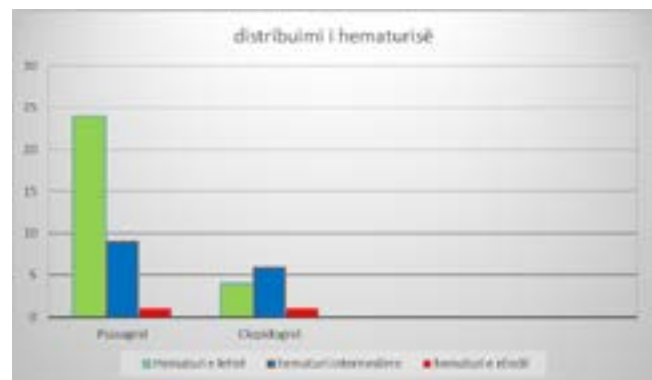
Proporcioni i gjasave	0.06521
95%CI	0.06521-0.5260
Z stat.	3.121
Niveli i rëndësisë	0.0018

Tabela nr.2. statistika deskriptive për hematuri të lehta me clopidogrel

Nivel i mesëm, prezencë prej 50 deri 500 err. në urogram- 15 raste ose 33.3% e hematurive totale, ku 9 raste ose 60% e hematurive të mesme ishin trajtuar me Prasugrel ndërsa 6 raste ose 40% e hematurive intermediere u trajtuan me Clopidogrel. Në total hematuritë intermediere të shkaktuara me Prasugrel përbënin 20% të të gjitha rasteve me hematuri, kundrejt 13.3% të shkaktuara me

Clopidogrel

Nivel i rëndë i hematurisë, masë eritrocitesh- hematuri makroskopike evidente, 2 raste ose 4.4% e hematurive të përgjithshme. Një rast trajtoheshte me Prasugrel 50% kundrejt një rasti me Clopidogrel ose 50%. Hematuritë e rënda të shkaktuara me Prasugrel përbënin 2.2% kundrejt 2.2% të trajtuar me Clopidogrel nga numri i përgjithshëm i hematurive.



Grafikoni 3. distribuími i hematurisë në varësi të preparatit antitrombotik

### DISKUTIMI

Terapia e dyfishtë antitrombocitare është trajtim kryesor tek të sëmurët me sindrom akut koronar dhe sëmundje arteriale periferike pas ndërhyrjes perkutane dhe implantimit të stenteve DES në reduktimin e trombozimit të stenteve dhe dështimit të target lezioneve[1]. Të dhënat mbi paraqitjen e efekteve të padëshiruara nga efekti i trajtimit me terapi antitrombocitare të dyfishtë referohen kryesisht mbi paraqitjen e hemoragjive okulte, petehieve dhe ehimozave, ndërsa impakti në paraqitjen e hematurive është ende i vogël[2]. Nga të dhënat në literature rezulton se Klopidoqrel provokon hemoragji madhore në raport 3.7:2.7 krahasuar me placebo, ndërsa hemoragjitë vdekjeprurëse shkaktohen në raport 2.2:1.8 krahasuar me placebo[4] Në studimet e efektit të Clopidogrelit dhe Acidit Salicilik në paraqitjen e hematurisë tek të sëmurë me DAPT rezulton hematuri më e shpeshtë për 1.2 herë më shumë se tek rastet e trajtuara vetëm me acid salicilik[3]. Ky rezultat është përafërsisht i përafërt me rezultatet e materialit tonë ku rastetet e trajtuara me Clopidogrel kanë shansë për 1.6 herë më shumë për paraqitje të hematurisë se restet që nuk janë në terapi të dyfishtë antitrombocitare. Paraqitja e hematurisë është më e theksuar tek pacientët e trajtuar me Prasugrel në raport 5:1 krahasuar me pacientët e trajtuar me Klopidoqrel në

paraqitjen e hematurive të lehta. Hematuritë e mesme praqiten parqiten në raport 1.5:1 në favor të trajtuarve me Prasugrel, ndërsa hematuritë e rënda kanë raport të njëjtë paraqitje 1:1 tek të trajtuarit me Prasudrel dhe Clopidogrel.

## PËRFUNDIMI

Terapia antitrombocitare e dyfishtë është themelore në trajtimin e sindromit akut koronar dhe të sëmurve që janë objekt i implantimit të protezave endovaskulare. Zgjidhja në mes preparatit P2Y12 dhe acidit salicilik në aplikimin e dozës loduese dhe asaj afatgjate mbetet ekskluziviteti i klinikistit.

Nga studimi ynë rezulton se paraqitja e komplikimeve hemoragjike në 24 orët e para pas intervenimit perkutan e që përfshijnë hematurinë si manifestim klinik janë më të shpeshta tek ata raste ku trajtimi inicial lodues fillon me Prasugrel. Moment dytësor tek kjo patologji është fakti se në këtë periudhë përveç terapisë së dyfishtë antitrombocitare aplikohet edhe heparina e pafractionar në doza të larta duke filluar në pranim si terapi iniciale, gjatë intervenimit perkutan si dhe në periudhën post intervente hospitale. Momenti i tretë është prezenca e kateterit urinar tek të gjithë të hospitalizuarit me këtë patologji, prezenca e të cilit shkakton kontakt fizik me epitelin e traktit urinar duke provokuar hematurinë në shkallë të ndryshme. Paraqitja e hematurisë tek ky grup pacientësh duhet të shërben si shenjë e hershme për ndjekje të efekteve të padëshiruara eventuale hemoragjike nga aplikimi i P2Y12 inhibitorët si dhe alarm që mund të sugjerojnë prezencë të ndonjë procesi patologjik në traktin urinar.

## LITERATURA

1. Gurbel PA, Fox KA, Tantry US, Ten Cate H, Weitz JI (April 2019). "Combination Antiplatelet and Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Coronary and Peripheral Artery Disease". *Circulation*. 139 (18): 2170–2185. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033580. PMID 31034291. S2CID 207592252
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. (January 2013). "2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines". *J. Am. Coll. Cardiol.* 61 (4): e78–140.
3. "Plavix- clopidogrel bisulfate tablet, film coated". Dai-

- lyMed. Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership. 17 May 2019. Archived from the original on 4 August 2020. Retrieved 26 December 2019
4. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al. (December 2007). "Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial". *Circulation*. 116 (25): 2923–2932. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740324. PMID 18056526.
5. Gautam Jayram MD " Incidence of Visible Hematuria Among Antithrombotic Agents" *Urology, Journal scan/ review-April 2018*

# СОСТОЈБА СО БОЛЕСТИ НА РЕСПИРАТОРЕН СИСТЕМ ВО ПОЛОШКИОТ РЕГИОН (ТЕТОВО И ГОСТИВАР) ВО ПЕРИОД ОД 2014 - 2022Г

Видоеска Катарина<sup>1</sup>, Исмаили Беким<sup>2</sup>, Санева Оливера<sup>3</sup>, Изаири Петрит<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ЈЗУ Центар за јавно здравје-Тетово

<sup>2</sup>ПЗУ др.Беким-и

<sup>3</sup>ЈЗУ Здравствен дом Веница

<sup>4</sup>Специјализат на Медицина на Трудот

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 383-390

## РЕЗИМЕ

Болезните на респираторниот с-м се меѓу приоритетните јавно здравствени проблеми. Климатските промени претставуваат голема закана за респираторното здравје. Во светот, се проценува дека загадувањето на амбиенталниот воздух предизвикува околу 16% од смртните случаи од рак на белите дробови, 25% од смртните случаи од хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ). Во Полошкиот регион, во амбулантно-поликлиничката дејност во 2022г, од вкупно регистрирани 623267 заболувања 117679 се респираторни заболувања. Учеството на респираторни болести во вкупно евидентираниот морбидитет на ниво на примарна здравствена заштита во 2022г изнесува 18,9%, со стапка од 4678,1 заболени лица на 10 000 жители.

Цел на трудот: Да се прикаже состојбата со респираторни заболувања во Полошкиот регион во 2022г, преку анализа на податоците од болничкиот(БМ), амбулантно-поликлиничкиот регион (АПМ) и морталитетот, и тоа по возраст, пол и поединечни дијагнози, со приказ на тренд на движење на стапката на морбидитет и морталитет за период од 2014-2022г

Метод и материјали: Редовни извештаи од ИЈЗ Скопје, ЦЈЗ Тетово и од Министерство за здравство на РСМ. Податоци од HFA-Data base-податоци од СЗО; и друга стручна литература. Користен е аналитичко-дескриптивен метод.

Резултати: Во Амбулантно поликлинички морбидитет(АПМ) состојбата со респираторен с-м се движи од 136495 заболени во 2018 г, 138226 заболени во 2019 г, до 40932 заболени во 2020 г (значителен пад поради пандемијата со Ковид-19, индексот на намалување изнесува од 36.9%). После 2020г повторно е забележан тренд на пораст на овие болести па во 2021 г изнесуваат 102326, а во 2022г има регистрирано 117679 болни од респираторни заболувања. Трендот на бројот на лекувани болни од респираторни болести (2014-2022г) во АПМ осцилира, покажува негативна развојна тенденција. По здравствени региони, оваа стапка во 2022 г е помала во Гостивар 3365.5 а поголема во Тетово 5343.9 заболени на 10000 жители. По пол пододнакво се застапени и двата пола, а по возраст најчесто заболуваат лица во возрасната група од 35-64 г и изнесува 26.6%, додека втора по застапеност е возрасната група над 65г и изнесува 10.1%. Во Болнички морбидитет(БМ) Бројот на стационарно лекувани болни од респираторни заболувања во прикажаниот период се движи од 4628 болни во 2014 г, 3621 лекувани болни во 2019 г, до 2164 во 2022 г. Во 2022г бројот на болнички лекувани од респираторни болести во Тетово изнесува 1483 и е поголем во однос 681 заболени во Гостивар, и соодносот на стапката на заболување изнесува 88,9% заболени во Тетово наспроти 80,4% заболени во Гостивар на 10000 жители. Трендот покажува негативна тенденција, што е добро и укажува на се поголема свесност кај луѓето на поголема грижа за здравјето и почести контроли кај своите матични лекари. По пол во Полошкиот регион, бројот на стационарно лекувани болни од респираторни болести е поголем кај машкиот пол и тоа во целиот анализиран период. По возраст во регионот, бројот на стационарно лекувани болни е поголем кај помладите, и тоа кај децата од 0-6 г, а втора по застапеност е возрасната група над 65г. Во 2021г во Полошкиот регион од

вкупно 3574 починати, 243 се починати од болести на респираторен с-м или стапка од 9,7 на 10000 жители. Во анализираниот период во Полошкиот регион има тренд на зголемување на бројот на вкупно починати, како и пораст на умерените од респираторни заболувања.

Заклучок: Респираторните заболувања се во пораст од година во година го зафаќаат повеќе население од машки пол. Во АПМ најзастапени се кај децата на возраст од 0-6г, како и кај возрасните од 35-64г. Најзастапени се во дејноста општа медицина и тоа најчести се состојбите со акутни и хронични болести на тонзилите и аденоидите, акутен и хроничен ларингит и трахеит, синусите, акутен и хроничен бронхит, пневмонијата, и други хр.опструктивни белодробни болести. Во БМ најголем број на лекувани болни има во возрасна група од 0-6г и над 65 г. возраст. Препораки: Водење на здрав стил на живот, здрава исхрана, редовна физичка активност, активности на општинско ниво со мерки за намалување на загадувањето на воздухот и најважно одбегнување и откажување од пушење.

Клучни зборови: Респираторни заболувања, стапка, возраст, амбулантно-поликлинички и болнички морбидитет, морталитет.

## ВОВЕД

Болестите на респираторниот с-м се меѓу приоритетните јавно здравствени проблеми. Тие се чести и се јавуваат поденакво кај машкиот и женскиот поли сите возрасни групи во секое време од годината. Промените во климата претставуваат реалност која, според последните проекции, ќе се влоши во наредните години. Климатските промени претставуваат голема закана за респираторното здравје: 1) преку директно промовирање или влошување на респираторните заболувања; или 2) со зголемување на изложеноста на факторите на ризик за респираторни заболувања.

Во 2016 година, загадувањето на амбиенталниот воздух е одговорно за 4,2 милиони смртни случаи. Во светот, се проценува дека загадувањето на амбиенталниот воздух предизвикува околу 16% од смртните случаи од рак на белите дробови, 25% од смртните случаи од хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ), околу 17% од исхемични срцеви заболувања и мозочен удар и околу 26% од смртните случаи од респираторни инфекции. На глобално ниво, се проценува дека загадувањето на воздухот предизвикува околу 29% од смртните случаи од рак на белите дробови, 43% од смртните случаи од ХОББ, околу 25% од смртните случаи од исхемична срцева болест и 24% од смртните случаи од мозочен удар. Загадувањето со честички е здравствен проблем на животната средина што ги погодува луѓето широм светот, но земјите со низок и среден приход несразмерно го доживуваат овој товар. Годишно во Тетово се губат 1.645 години здрав живот, додека во Скопскиот регион 3.936 поради прерана

смртност од рак на белите дробови.

Инфекциите на респираторниот систем се најчесто заболување кај децата. Инфекциите на респираторниот систем може да се поделат според повеќе критериуми: место на инфекцијата, причинител, времетраење на болеста и компликации. Децата најчесто заболуваат од инфекции на горните дишни патишта (настинка, воспаление на синуси, уво и грло). Овие инфекции генерално не се сериозни, но ако често се повторуваат и се долготрајни, може да го нарушат квалитетот на живот кај детето. Воспаленијата на долните дишни патишта (душник, бронхи и бели дробови) опфаќаат само 5% од сите инфекции на респираторниот систем.

Во зависност од времетраењето, инфекциите на респираторниот систем може да се поделат на акутни инфекции, повторувачки (чести) акутни инфекции, хронични инфекции кои траат повеќе од 3 месеци. Повеќе од 90% од сите респираторни инфекции ги предизвикуваат вируси. Бактериите како примарни причинители на инфекција се јавуваат во само 5-10% од случаите на сите респираторни инфекции.

Симптомите се развиваат со различен интензитет кај различни заболувања, а сериозноста на симптомите исто така зависи и од индивидуалната подготвеноста на имунолошкиот систем да се бори против инфекцијата. Инфекцијата предизвикана од вируси која кај поголемите деца се манифестира со благи симптоми, кај новороденчиња или доенчиња може да предизвика и компликации. Општи симптоми: покачена телесна температура, замор, слабост, поспаност, треска, раздразливост, главоболка, болка во мускулите и зглобовите, губење на апетит.

Хроничните обструктивни белодробни заболувања (ХОБЗ) се една од главните причини за хроничниот морбидитет, губење на квалитетот на животот и морталитет. Во следниот период, инциденцата од овие заболувања се очекува да расте, станувајќи една од водечките причини за смртност во овој век. Овој јавно здравствен проблем предизвикува голем број на медицински испитувања, итни интервенции, чести приеми и долги престои во болница, висок степен на побарувања на лекови, употреба на инхалатори, домашна кислородна терапија, итн. Астмата стана важен јавно здравствен проблем поради тоа што е многу честа кај децата и младите луѓе. Во нејзината причина лежат различни етиолошки и епидемиолошки фактори чија инциденца и преваленца е во пораст во развиените земји, од 20% и 50% соодветно. Овие заболувања предизвикуваат 100.000 случаи на смрт годишно. Во Република Македонија нема регистер на овие заболувања, но се смета дека преваленцата кај астмата е околу 4%, слично како во Португалија.

## ЦЕЛ

Целта на изготвувањето на трудот е да се прикаже состојбата со болестите на респираторен с-м во Полошкиот регион (Тетово и Гостивар) во 2022, преку анализа на АПМ И БМ по возраст, пол и поединечни дијагнози на заболениите и умрените, со приказ на тренд на движење на стапката на морбидитет и морталитет за пет годишен период (2014-2022).

## МЕТОДОЛОГИЈА НА РАБОТА

За изготвување на Информациите користени се податоци од:

редовни статистички извештаи од АПМ и болничка дејност во Тетово и Гостивар, кои се обработуват во Центарот за јавно здравје Тетово, во Одделенијата за социјално-медицинска дејност во Тетово и Гостивар;

морталитетна статистика – од податоци добиени од Државниот завод за статистика на Р. Македонија, а обработени во Центарот за јавно здравје Тетово;

HFA-Data base - податоци од СЗО;

стручни материјали изготвени во Институтот за јавно здравје во Скопје, стручна литература за изготвување на препораки со предлог мерки за превенција, благовремено отривање, лекување и рехабилитација на болестите на респираторниот систем.

Според Десеттата Меѓународна класификација на болестите и сродните здравствени проблеми – болестите на респираторниот систем се шифрират со шифрите од J00-J99 во рамките на глава X и имаат 10 блокови::

J00-J06	Акутни горнореспираторни инфекции
J10-J18	Инфлуенца и пневмонија
J20-J22	Др. акутни долнореспираторни инфекции
J30-J39	Други инфекции на горниот респираторен тракт
J41-J47	Хронични долнореспираторни инфекции
J60-J70	Белодробни болести предизвикани од надворешни агенци
J80-J84	Други респираторни болести што го зафаќат интерстициумот
J85-J86	Супуративни и некротични сост. на долниот респираторен тракт
J90-J94	Други болести на плеврата
J95-J95	Други болести на респираторниот систем

## РЕГИСТРИРАН МОРБИДИТЕТ

Амбулантно-поликлинички морбидитет

Табела.1 Број на лекувани болни и стапка на морбидитет на 10000 жители од болести на респираторниот систем во АПМ во Тетово и Гостивар, во 2022 година.

Година	Вкупно болести во АПМ	Вкупно болести на респираторен систем	Стапка на 10000	Учество во вкупни болести
2014	594539	140044	4341.0	23.6
2015	636874	148294	4596.8	23.3
2016	690070	162127	5025.6	23.5
2017	566220	123251	3820.5	21.8
2018	620506	136495	4231.0	22.0
2019	661330	138226	4284.7	20.9
2020	219679	40932	1268.8	18.6
2021	607206	102326	3172.7	16.8
2022	623267	117679	4678,1	18.9
Indeks 2022/14	104.8	84.0		

Заболениите од болести на респираторниот систем опфаќаат се поголемо учество во структурата на регистрираниот морбидитет и морталитет кај населението. кај нас и во светот. Резултатите од повеќе епидемиолошки истражувања укажуваат дека бројот на заболени од болести на респираторниот систем е знатно поголем во споредба со регистрираниот,

особено во градовите и индустриските населби.

Во Полошкиот регион, во амбулантно-поликлиничката дејност во 2022 година, вкупно се регистрирани 117679 заболувања на респираторниот систем, а во истата година вкупно се регистрирани 623267 заболувања. Учеството на болестите на респираторен систем во вкупно евидентираниот морбидитет на ниво на примарна здравствена заштита изнесува 18,9%, со стапка од 4678,1 заболени лица на 10 000 жители. (табела 1).

Табела бр.2

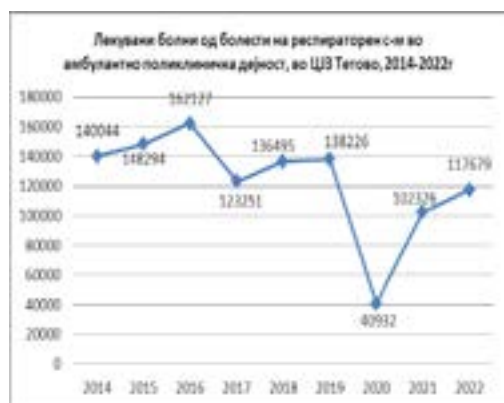
Година	Вкупно болести во амбулантно-поликлиничката дејност	Вкупно болести на респираторен систем	Стапка на 10000	Учество во вкупни болести
Тетово	491618	89189	5343.9	18.1
Гостивар	131649	28490	3365.5	21.6
Вкупно	623267	117679	4678.1	18.9

Извор: ЈЗУ Центар за јавно здравје Тетово

Од податоците во последните години може да се види дека бројот на заболени од болести на респираторниот систем на подрачјето на Центарот регистрирани во амбулантно-поликлиничката дејност (општа медицина, здравствена заштита на деца и здравствена заштита на школски деца и младина) до 2022 осцилира.

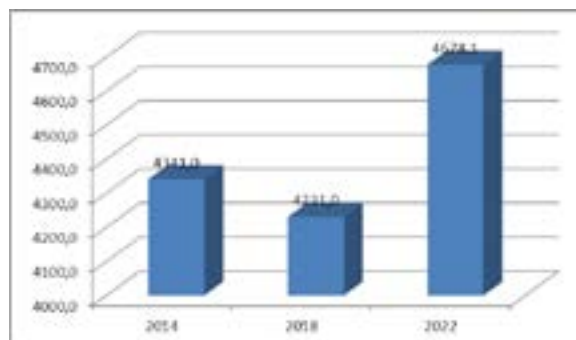
Во последните години тој број се движи од 136495 заболени во 2018 година, 138226 заболени во 2019 година, до 40932 заболени во 2020 година (значителен пад поради пандемијата со Ковид 19, индексот на намалување изнесува од 36.9%). После 2020г повторно е забележан тренд на пораст на овие болести па во 2021 г изнесуваат 102326, а во 2022г има регистрирано 117679 болни од респираторни заболувања. Стапката на морбидитет од болести на респираторниот систем е најниска во 2020г и изнесува 1268.8 на 10000 жители, а највисока во 2016г и изнесува 5025.6 на 10000 жители.

Дијаграм 1



Линија на трендот на бројот на лекувани болни од болести на респираторен систем во АПМ осцилира, покажува негативна развојна тенденција.

Графикон 1 Тренд на морбидитет од болести на респираторен систем во АПМ во подрачјето што го покрива ЦЗТ Тетово, 2014 - 2022



Извор ЦЗТ Тетово

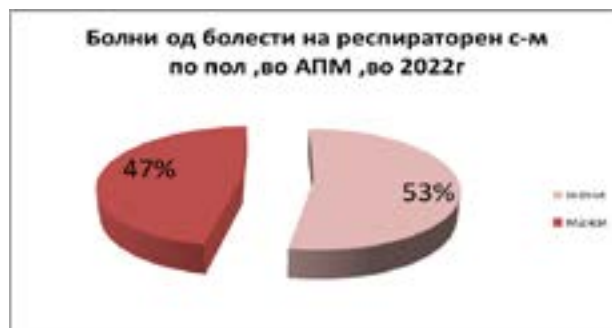
Стапката на морбидитет од болести на респираторен систем покажува зголемување од 4397.5 ‰ во 2014 г. и 4231.0 ‰ во 2018 г. на 4678.1 ‰ заболени на 10000 жители во 2022година. Тоа се должи на намалување на бројот на вкупното население.

По здравствени региони, оваа стапка во 2022 година е помала во Гостивар 3365.5 а поголема во Тетово 5343.9 заболени на 10000 жители.

Во однос на местото на живеење, бројот на заболени од болести на респираторен систем во градот изнесува 65618 и е поголем во однос на 52061 заболени од село, и соодносот на стапката на заболување во 2022 година изнесува 6835.9 заболени во град спрема 3346.6 заболени во село на 10000 жители.

Болестите на респираторен систем во последно време се јавуваат кај двата пола скоро подеднакво.

Дијаграм



Од анализата на податоците за застапеноста на овие болести по одделни возрастни групи, се воочува дека



нивната застапеност расте со возраста, и тоа кај возрастната група од 35-64 години застапеноста е највисока и изнесува 26.6%, додека кај возрастната група над 65 и години изнесува 10.1%. Кај децата и младите доминираат состојбите со акутните и хронични болести на тонзилите и аденоидите, акутен и хроничен ларингит и трахеит, синусите, акутен и хроничен бронхит, пневмонијата, пневмонијата и друга хронична опструктивна пулмонална болест.

По возраст, најголема стапка на морбидитет во амбулантно-поликлиничката дејност регистрирана е во возрастната групација од 0-6 години 8894.4 ‰ болни деца на 10000 жители, а најмала од 20-34 години, 2073.0‰ болни на 10000 жители.

Табела 3. Амбулантно-поликлинички морбидитет на болести на респираторниот систем J00-J99, по дијагноза, пол и возраст во 2022 година

	Вкупно	%	0-6 г		7-19 г		20-34 г		35-64 г		65+	
			мажи	жени	мажи	жени	мажи	жени	мажи	жени	мажи	жени
<b>ТЕТОВО</b>	89189	18,1	7980	7038	9512	8071	3318	4234	9344	13295	4555	4747
<b>ГОСТИВАР</b>	28490	21,6	1861	1705	4724	4345	1726	1821	3645	5034	1801	1828
<b>ВКУПНО</b>	117679	18,9	9841	8743	14236	12416	5044	6055	12989	18329	6356	6574

Извор: ЈЗУ Центар за јавно здравје Тетово

Во амбулантно - поликлиничкиот морбидитет, најзастапена подгрупа на болести се акутните горнореспираторни инфекции (J00-J06), потоа следат други хронични долнореспираторни инфекции (J40-J47) и акутни долнореспираторни болести (J20-J22), додека најмала процентуална застапеност бележат белодробните болести предизвикани со надворешни агенси (J60-J70)

Табела 6. Амбулантно-поликлинички морбидитет на болести на респираторниот с-м по дејности во ПЗЗ во ЦЈЗ Тетово, 2022

	Општа медицина	Медицина на труд	Училишни деца и младина	Деца од 0-6 години	Вкупно	Стапка на 10 000
Акутни горнореспираторни инфекции <b>J00-J06</b>	37344		24134	17888	<b>79366</b>	3155,1
Инфлуенца и пневмонија <b>J10-J18</b>	1492		592	396	<b>2480</b>	98,6
Други акутни долнореспираторни инфекции <b>J20-J22</b>	8757		2346	2850	<b>13953</b>	554,7
Други болести на горниот респираторен тракт <b>J30-J39</b>	4296		2512	889	<b>7697</b>	306
Хронични долнореспираторни болести <b>J40-J47</b>	13466		513	196	<b>14175</b>	563,5
Белодробни болести предизвикани со надворешни агенси <b>J60-J70</b>	8				<b>8</b>	0,3
Други респираторни болести на Шго главно го зафаќаат интегестивниот <b>J80-J84</b>						
Сулуративни и некротични состојби на долниот респираторен тракт <b>J85-J86</b>						
Други болести на плеврата <b>J90-J94</b>						
Други болести на респираторниот систем <b>J95-J99</b>						
<b>ВКУПНО</b>	<b>65363</b>		<b>30097</b>	<b>22219</b>	<b>117679</b>	<b>4678,1</b>

Извор: ЈЗУ Центар за јавно здравје Тетово

Најголемиот дел од евидентираниот морбидитет е регистриран во дејноста општа медицина, со преку 55.5% застапеност. Потоа следат дејноста за здравствена заштита на училишни деца и младина (25.6%), и на крај дејноста за здравствена заштита на деца од 0-6 годишна возраст со застапеност од (18.9%) (табела 6)

### Болнички морбидитет

Болничкиот морбидитет има посебно значење со оглед на поголемата точност на дијагнозите поставени кај болните во болничката дејност. Тоа е моќно поради повисоката стручност на кадарот каде работат

лекари специјалисти, меѓу кои има и диференцирани кадри за одредена област, повисоката технологија и техничка опременост на болниците, како и поради подолгото време на континуиран престој на болните во болничките одделенија што овозможува поцелосно следење на состојбата и поставување на поточна дијагноза.

Податоците добиени од болничката дејност покажуваат дека бројот на стационарно лекувани болни од болести на респираторен систем од подрачјето на Центарот во општата болница во Гостивар и Болниците во Тетово во прикажаниот период во целина бележи намалување, иако има доста варирање на бројот на лекувани болни по години.

Табела бр. 1

Број на лекувани болни и стапка на морбидитет на 10000 жители од болести на респираторниот с-м во болничко-стационарната дејност во Полошки регион, 2014 - 2022

Година	Вкупно болести во болни-ко-стационарната дејност	Вкупно болести на респираторен систем	Стапка на 10000	Учество во вкупни болести
2014	18265	4628	145.3	3.9
2015	16773	3747	117.5	4.5
2016	18106	4269	133.4	4.2
2017	17650	3797	118.4	4.6
2018	17350	3695	115.0	4.7
2019	18453	3621	110.7	16.5
2020	11466	1543	47.8	13.5
2021	8119	1499	44.9	11.7
2022	13490	2164	86.0	16.0
Индекс 2021/14	73.9	46.8		

Извор: ЈЗУ Центар за јавно здравје Тетово

Бројот на стационарно лекувани болни од болести на респираторниот с-м во прикажаниот период се движи од 4628 болни во 2014 година, 3621 лекувани болни во 2019 година, до 2164 во 2022 година. Од нив во Болниците во Тетово лекувани од респираторни болести биле 1483 случаи, а во Општа болница Гостивар биле лекувани 681 случај. (дијаграм бр. 2)

Стапката на хоспитализација на стационарно лекуваните болни од болести на респираторен систем во 2022 година изнесува 86.0 лекувани болни на 10000 жители. (табела бр.1)

Линија на трендот на бројот на лекувани болни од болести на респираторен с-м во болничката дејност

покажува негативна развојна тенденција. (дијаграм бр.1)

Дијаграм 1



Извор: ЈЗУ Центар за јавно здравје Тетово

Во однос на дистрибуцијата по здравствени региони, бројот на стационарно лекуваните болни од болестите на респираторниот сиситем во Тетово изнесува 1483 и е поголем во однос на 681 заболени од Гостивар, и соодносот на стапката на заболување во 2022 година изнесува 88,9% заболени во Тетово спрема 80,4% заболени во Гостивар на 10000 жители. Стапките на морбидитетот на 10000 жители кај лекуваните болни во болничко-стационарни здравствени установи (по пол) по здравствени региони во ЦЈЗ Тетово во 2022 година прикажана е на приложениот графикон бр.1.



Вкупно во Полошкиот регион, стапката на хоспитализација кај лекуваните болни од машки пол е исто така поголема 100.7% на 10000 жители, а кај лекуваните болни од женски пол 77.2% на 10000 жители. (графикон бр.1)

По пол во Полошкиот регион, бројот на стационарно лекувани болни од болести на респираторен систем од машкиот пол е поголем во целиот анализиран период (од 2014-2022г), и во 2022 г. тој сооднос во проценти

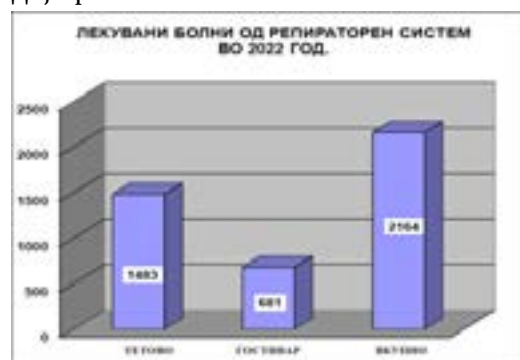
изнесува 1483 или 68.5% болни од машки пол, спрема 681 или 31.5 % болни од женски пол.

По возраст во регионот, бројот на стационарно лекуваните болни е поголем во помладите возрастни групации, и најголем број лекувани болни се од возрастната групација на деца од 0-6 години со 981 лекувани болни или 45.3% од вкупниот број и стапка на морбидитет од 469.5‰ на 10000 жители. Втора по застапеност е возрастната група над 65 + г. ,изнесува 534 или стапка од 163.0‰ на 10000 жители. Најмалку лекувани болни има во возрастната група од 20 - 34г (57 случаи).

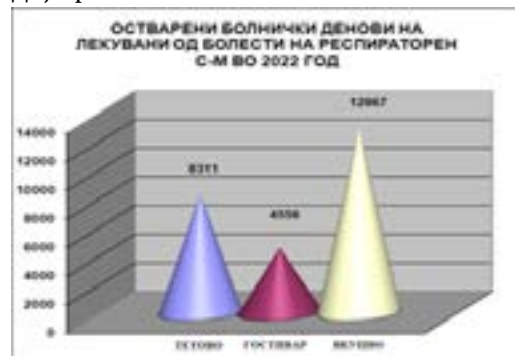
Табела бр.2

Шифра по МКБ 10	Болнички хоробидитет по возраст 2022г					
	Вкупно	0-6г	7-9г	10-34г	35-64г	65+
		Лекувани болни	Лекувани болни	Лекувани болни	Лекувани болни	Лекувани болни
Гостивар	681	285	89	25	133	147
Тетово	1483	695	106	31	264	387
<b>ВКУПНО</b>	<b>2164</b>	<b>981</b>	<b>195</b>	<b>57</b>	<b>397</b>	<b>534</b>

Дијаграм 2



Дијаграм 3



Стационарно лекуваните болни од болести на респираторен систем во општата болница во Гостивар

и Болниците во Тетово во 2022 година оствариле вкупно 12867 болнички денови, а просечното времетраење на лекување на еден болен во болница од ова заболување изнесува 5.9 денови и истото е малку подолго од претходната (2021г) година кога било 5.6 денови.

Анализата за другите податоци по години се во прилог дадените табели.

### МОРТАЛИТЕТ НА ПОДРАЧЈЕТО НА ТЕТОВО И ГОСТИВАР (ПОЛОШКИ РЕГИОН)

За изготвување на морталитетот од болни од заболувања на респираторен систем користени се податоци од Државниот завод за статистика на Република С.Македонија. Во информацијата прикажани се стапки на морталитет и процентуална застапеност на умрени лица во период од 2014 до 2021 година. Податоците за морталитет и морбидитет од болестите на респираторниот систем на подрачјето на ЦЈЗ Тетово изготвени се и прикажани со стапки на морбидитет и морталитет на 10000 жители. Во 2021г во полошкиот регион од вкупно 3574 починати , 243 се починати од болести на респираторен с-м или стапка од 9,7 на 10000 жители.

Табела бр. 1 (Тетово и Гостивар)

Godina	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Vkupno umreni	2237	2352	2393	2405	2365	2278	3359	3574
Umreni od bolesti na respiratoren sistem	51	119	105	97	119	125	264	243
Stapka na 10 000	1.6	3.7	3.3	3.0	3.7	3.9	8.2	9.7
% od vkupno umreni	2.3	5.0	4.4	4.0	5.0	5.5	7.9	6.8

Извор: ДЗС Скопје

Според Дијаграмот се гледа дека во Полошкиот регион има тренд на зголемување на бројот на вкупно починати, како и пораст на умрените од респираторни болести.

Дијаграм 1



Извор – ДЗС – Скопје

## ЗАКЛУЧОЦИ

Од претходно изнесеното се доаѓа до заклучок дека :

- болестите на респираторниот систем се во пораст од година во година;
- го зафаќаат повеќе населението од машки пол;
- во АПМ најзастапени се кај помладите болни на возраст од 0-6 год како и повозрасните од 35-64 годишна возраст;
- најзастапени се во дејноста општа медицина, а најмалку застапени се кај дејноста за здравствена заштита на деца од 0-6 год. возраст;
- најзастапени се состојбите со акутните и хронични болести на тонзилите и аденоидите, акутен и хроничен ларингит и трахеит, синусите, акутен и хроничен бронхит, пневмонијата, пневмонијата и др. хронична опструктивна пулмонална болест кои се најзастапени кај децата;
- превенцијата е најважен фактор кој ќе ги намали овие заболувања.
- во БМ најголем број на лекувани болни има во возрасната група од 0-6г и над 65 г. возраст.

## ПРЕПОРАКИ

Водење здрав стил на живот, здрава исрана, редовна физичка активност, активности на општинско ниво со мерки за намалување на загадувањето на воздухот и најважно од се одбегнување и откажување од пушење.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дончо Донеv, Елена Косевска, Моме Спасовски, Фимка Тозија и сор.Социјална медицина. Универзитет „Св.Кирил и Методиј“. Медицински факултет, Скопје, 2013
2. ЈЗУ Центар за јавно здравје-Тетово : Извештаи (амбулантно- поликлинички морбидитет) од службите за општа медицина, медицина на трудот, здравствена заштита на деца 0-6 години, здравствена заштита на училишни деца и младина, здравствена заштита на жени во Полошки регионот, 2012-2022
3. ЈЗУ Центар за јавно здравје -Тетово: Извештај- Болнички морбидитет во Полошки регион, 2012-2022г.
4. Државен завод за статистика-Скопје, податоци за умрени лица од болести на респираторен систем во РСМ, 2012-2021г
5. Државен завод за статистика. Публикации. Скопје, 2021 година
6. <https://err.ersjournals.com/content/23/132/161>; Ziska LH, Beggs PJ. Anthropogenic climate change and allergen exposure: the role of plant biology. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 27–32.CrossRefPubMedGoogle Scholar- пристапено на 05,04,2023г
6. Загадување на амбиенталниот воздух <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/ambient-air-pollution-> пристапено на 30,03,2023г
7. Macedonian Environmental Information Center (MEIC); [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390152/-](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390152/) пристапено на ден 27,03,2023г
8. [https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases#tab=tab_1)- пристапено на 15,03,2023г

# ЈАВНО ЗДРАВСТВЕНИ АСПЕКТИ НА СООБРАЌАЈНИ ТРАУМИ, ВО РСМ ЗА ПЕРИОД 2011-2020 ГОДИНА

Јован П. Тодоровски<sup>1</sup>, Лилјана Ј. Тодоровска<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ЈЗУ Центар за јавно здравје – Битола, Одделение за Социјална медицина, Битола, Република Северна Македонија

<sup>2</sup>ЈЗУ Клиничка Болница „Др. Трифун Пановски“ – Битола, Одделение за нуклеарна медицина, Битола, Република Северна Македонија

Автор: Јован П. Тодоровски  
Email: tel7781681@gmail.com  
Тел: 077 816 816  
ул. Солунска 160 А  
7000 Битола

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 391-398

## АПСТРАКТ

Цел: Согледување на јавно здравствените аспекти на сообраќајни трауми, во Република Северна Македонија (РСМ) за периодот 2011 - 2020 година.

Материјал и методи: Како материјал се користени податоци од СЗО - HFA-DB (European Health for All database), Државен завод за статистика - МакСтат база на податоци, Министерството за внатрешни работи, Републичкиот совет за безбедност на сообраќајот на патиштата. Користен е јавно здравствен пристап за анализа на сообраќајните повреди и ретроспективна, дескриптивна анализа на податоците за периодот 2011-2020 година. Користени се стандардни статистички методи.

Резултати: Во 2011 година биле регистрирани 364019 возила, а во 2020 година 500633 возила (раст за 72,7%). Патничките автомобили од 313080 во 2011 година се зголемиле на 429196 во 2020 година (раст за 37,1%). Просечната старост на патничките автомобили во 2011 година била 16,5 години, додека 2020 година 19,4 години. Должината на патната мрежа значително не се променила (2011 година - 13983 километри, 2020 година - 14477 километри, 494 километри). Во периодот 2011 - 2020 година се случени 91541 несреќи. Од нив со потешки последици биле 39109. Најголем број се случиле во 2011 година - 11893, и во 2019 година - 8248. (Евидентирана е негативна развоја тенденција во анализаниот период). Бројот на настрадани и загинати лица изнесува 61905 - 41576 (69%) мажи и 18839 (31%) жени. Од нив 1490 (2%) загинале, полесно биле повредени 51767 (84%), а потешко 8648 лица (14%).

Заклучок: Во периодот 2011-2021 во РСМ се зголемил бројот и староста на патничките автомобили. Најмногу се зголемила локалната патната мрежа. Бројот на сообраќајни незгоди, повредени и загинати лица е со надолен тренд.

Клучни зборови: Сообраќајна траума, возила, повредени, загинати, РСМ.

## ВОВЕД

Сообраќајната траума претставува дел од повредите и насилството. Кај жртвите предизвикува повреди, страдања, инвалидитет, но и загуба на човечки животи. За нејзиното настанување се вклучени многу фактори: возачите, возилото (техничка исправност), средината и надворешните фактори (патишта и нивна сигнализација, метеоролошките прилики).

Настанувањето на сообраќајна незгода (несреќа) може да се должи на еден фактор, или неколку фактори одеднаш и неколку секунди невнимание со последици или фатален исход.

Сообраќајните несреќи се предвидливи и може да се превенираат. Во развиените земји- дел од нив, бројот на сообраќајни несреќи е намален и покрај зголемената моторизација. Со делувањето врз голем број на ризик фактори како возењето под дејство на алкохол, брзото возење, неносењето на шлемови и појаси, лошата патна инфраструктура и слично, многу животи, но и финансиски средства можат да бидат спасени. (1)

Настанувањето на сообраќајните повреди е во нераскинлива врска со епидемиолошкиот тријас: домаќин-агенс-средина. Човекот како домаќин е ризик фактор во преку 97% од случаите и тоа најчесто како грешки на возачи (во преку 80% од случаите), поретко грешки на пешаци (13%) и грешки на патници (под 0,3%). Возилата како ризик фактор учествуваат со само околу 2%, патиштата со околу 0,4% а од други причини 0,2%. (2)

За спречување и/или намалување на несреќите може да се применат превентивни мерки и тоа: примарна превенција - мерки со кои ќе се спречи да се случи настан или да настане повреда; секундарна превенција - вклучува рана дијагностика и соодветно лекување на повредените со цел да се намали сериозноста на повредата, укажување на прва помош на местото на несреќата, брза и навремена реакција на итната медицинска помош (ИМП), брз и адекватен транспорт на повредените, укажување на стручна медицинска помош и третман во трауматолошки центри и терциерна превенција - подобрување на крајниот исход или рехабилитацијата. (3)

Едукација и превенција се спроведува од страна на “Републички совет за безбедност на сообраќајот на патиштата” со активности за сигурен и безбеден сообраќај од областа на автомобилите, мотоциклите, велосипедистите, пешаците, младите и децата во

сообраќајот. (4)

Таканаречениот “спектар на повреди“ е корисна алатка при анализа на повредите кој овозможува да се има увид што се случило во конкретен случај и со кои интервенции може да се превенира настанувањето или да се намали предизвиканата штета. Спектарот ја мапира повредата во тек на времето, почнувајќи од изложеноста на ризик на домаќинот, следена од настанот, преку настанувањето на повредата и на крај можниот резултат - инвалидност или смрт. (5)

Во 1970 г. Вилијам Хадон изготви алатка за анализа на настанот на повредување, матрица која ги комбинира карактеристиките на моделот на повреда и спектарот на повреда. Оваа матрица овозможува истовремено согледување на факторите (домаќин, вектор, средина) и фазите во тек на време за даден настан и може да се користи за анализа на секој вид настан со повредување и за определување на интервенциите кои може да спречат таков настан да се случи повторно или да се намали направената штета. (5)

Во “Глобалниот извештај за состојбата и безбедноста на патиштата 2018” на СЗО се нагласува дека бројот на годишни смртни случаи во сообраќајот достигна 1,35 милиони. Повредите во сообраќајот на патиштата се водечки убиец на луѓе на возраст од 5-29 години. (6)

Глобалната стапка на смртност на сообраќајни повреди-несреќи изнесува 18,2 на 100.000 жители. Стапката на смртни случаи на сообраќајни повреди-несреќи во Африка и Југоисточна Азија е највисока изнесува 26,6 на 100.000 жители и 20,7 смртни случаи на 100.000 жители. Америка и Европа имаат најниски стапки од 15,6 на 100.000 жители и 9,3 смртни случаи на 100.000 жители. (6)

Мрежата на јавните патишта ја сочинуваат државните патишта (автопатишта, експресните патишта, магистралните и регионалните патишта од прва и втора категорија), општинските патишта и улиците во градовите и другите населени места. Стратегијата за развој и одржување на државните патишта за најмалку десет години ја донесува Собранието на предлог на Владата на РСМ. Спроведувањето е во надлежност на Министерството за транспорт и врски. Управување со државните патишта е во надлежност на Јавно претпријатие (ЈП) за државни патишта. (7)

ЈП за Државни патишта работи на проекти за сигнализација на патиштата, изградба на приклучоци, реконструкции, мостови како и изработка на проекти

за изградба на нови делници. ЈП Државни патишта и ЈП Македонија пат правно се регулирани со Закон за јавните патишта. (8)

ЈП Македонија пат за одржување и заштита на магистралните и регионалните патишта има повеќе работни задачи и обврски: одржување на магистралните и регионалните патишта, проектирање на помали објекти на патиштата, асфалтирање на помали делници и крпење на ударни дупки, проектирање, изработка и поставување на вертикална и хоризонтална сигнализација, заштита на патишта, автоматско и рачно броене на сообраќајот, катастар на патишта и мостови, информативна служба за состојбата на патиштата и друго. (9)

Евидентирањето на сообраќајните повреди во нашата држава е во согласност со Меѓународната статистичка класификација на болести и поврзани здравствени проблеми, десетта ревизија, австралиска модификација (МКБ-10-АМ). (10)

## ЦЕЛ

Согледување на јавно здравствените аспекти на сообраќајниот трауматизам во Република Северна Македонија (РСМ) за периодот 2011 - 2020 година, нагласување на потребата за безбедноста на патиштата како развојен приоритет и опишување на иницијативите на Светска банка кои се однесуваат на спроведувањето на препораките на Светскиот извештај за повреди во сообраќајот на патиштата.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Користени се податоци и литература од Светска здравствена организација - HFA-DB (European Health for All database), Државен завод за статистика на Република Северна Македонија - МакСтат база на податоци, податоци на Министерството за внатрешни работи на Република Северна Македонија, Републичкиот совет за безбедност на сообраќајот на патиштата и др.

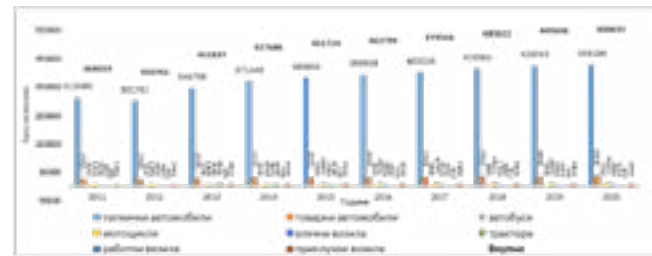
Не се користени податоци од Институтот за јавно здравје - Скопје бидејќи и покрај задолжителната обврската на лекарите да доставуваат соодветната пријава, таа не се реализира.

Извршена е ретроспективна, дескриптивна анализа на податоците со стандардни статистички методи за периодот 2011-2020 година со помош на статистичкиот

пакет Microsoft Excel верзија 2019.

## Резултати

### 1. Возила



Графикон 1 Вкупен на регистрирани возила во РСМ во периодот 2011-2020 г.

Извор: Државен завод за статистика, МакСтат база на податоци (11)

Бројот на регистрирани возила прикажан на (Графикон 1), во периодот од 2011 до 2020 година се однесува на возилата: патнички автомобили, товарни автомобили, мотоцикли, влечни возила, патнички автомобили, автобуси, трактори, работни возила. Вкупниот број на регистрирани возила од 364019 во 2011 година се зголемил на 500633 во 2020 година или вкупно за 136614 возила (72,7%). (11)

Бројот на патнички автомобили од 313080 во 2011 година се зголемил на 429196 во 2020 година или вкупно за 116116 возила (37,1%). (11)

Бројот на товарни автомобили од 27917 во 2011 година се зголемил на 39202 во 2020 година или вкупно за 11285 возила (40,4%). (11)

Бројот на автобуси од 2636 во 2011 година се намалил на 2612 во 2020 година односно 24 возила помалку (-0,9%). Бројот на автобуси во годините варира така што во 2015 бил највисок 3243, за постепено да се намали до 2020 година.

Бројот на мотоцикли од 8373 во 2011 година се зголемил на 12794 во 2020 година или вкупно за 4421 возила (52,8%). Максимален број мотоцикли 14129 има во 2017 година за нивниот број да се намали до 2020 година. (11)

Бројот на влечни возила од 4636 во 2011 година се зголемил на 5658 во 2020 година или вкупно за 1022 возила (22,0%). Максимален број на влечни возила 5778 има во 2017 година. (11)

Бројот на трактори од 1109 во 2011 година се зголемил на 1876 во 2020 година или за вкупно 767 возила (69,2%). Најголем број на регистрирани трактори 9740 има во

2013 година за овој број постепено да се намалува до 2020 година. (11)

Бројот на работни возила од 585 во 2011 година се зголемил на 628 во 2020 година или вкупно за 43 возила (7,3%). Максимален број од 834 работни возила има во 2017 година за да се спушти до 2020 година. (11)

Бројот на приклучни возила од 5683 во 2011 година се зголемил на 8667 во 2020 година или вкупно за 2984 возила (52,5%). Максималниот број на приклучни возила е 8762 во 2015 година. (11)

Стапката на патнички автомобили на 1000 жители на територијата на цела држава во периодот 2011-2020 година постојано се зголемува од 152 во 2011 година на 207,1 во 2020 година (36%). Овие стапки се разликуваат во регионите на РСМ, така што најголема е во скопскиот регион (65,9 во 2011 година зголемена на 82,8 во 2020 година, односно за 16,9 на 1000 жители); во вардарскиот регион од 9,8 во 2011 година на 13,2 во 2020 година односно за 3,4 на 1000 жители; во источниот регион од 10,6 во 2011 година на 14,7 во 2020 година односно за 4,1 на 1000 жители; во југозападниот регион од 15,6 во 2011 година на 22,2 во 2020 година односно за 6,6 на 1000 жители; во југоисточниот регион од 12,4 во 2011 година на 14,7 во 2020 година односно за 2,3 на 1000 жители; во пелагонискиот регион од 16,6 во 2011 година на 26,6 во 2020 година односно за 10 на 1000 жители; во полошкиот регион од 16,1 во 2011 година на 17,2 во 2020 година односно за 1,1 на 1000 жители и во североисточниот регион од 5,1 во 2011 година на 16,1 во 2020 година односно за 11 на 1000 жители. (11)

Просечната старост на патните автомобили во РСМ во 2011 година била 16,5 години, а во 2020 година 19,4 години. Просечната старост на автобусите во 2011 година била 17 години, а во 2020 година 18 години. Просечната старост на товарните возила во 2011 година била 15 години, а во 2020 година 17 години. Просечната старост на влечни возила во 2011 година била 12 години, а во 2020 година 14 години. (11)

## 2. Должина на патната мрежа

Вкупната должина на патната мрежа во периодот 2011-2020 година во РСМ значително не се променила (Графикон 2). Вкупната должина во 2011 година била 13983 km (километри) додека во 2020 година изнесува 14477 km. Промена само од 494 km.



Графикон 2 Вкупна должина на патиштата во РСМ, 2011-2020 г.

Должината на магистралните патишта (патишта кои поврзуваат поважни региони на државата) во 2011 година била 911 km, но во 2020 година се намалила на 897 km. Регионалната патна мрежа (поврзува подрачја на две или повеќе општини) во 2011 година била 3772 km, а во 2020 г. 3794 km. Локалната патна мрежа (помеѓу населени места на општината) најмногу се зголемила за 486 km, така што во 2011 година била 9300 km, а во 2020 година се зголемила на 9786 km. Во овие патишта се вбројуваат и автопатишта кои од 2011 – 2017 година се 259 km за во 2018 г. да станат 287 km, а во 2019 г. 335 km и да останат непроменети до 2020 г.

## 3. Сообраќајни несреќи

Според податоците на Министерството за внатрешни работи (МВР) (Графикон 3) во периодот 2011 - 2019 година се случиле 91541 сообраќајни несреќи. Нема податок за 2020 година.

Најголем број на сообраќајни несреќи се евидентирани во 2011 година 11893. Трендот е намален и линијата е со негативна развојна тенденција во анализираниот 10 годишен период. Најниска вредност на сообраќајни несреќи е евидентирана 2019 година - 8248. (12)

Сообраќајни несреќи со потешки последици (загинати и повредени) се случиле 39109. Најголемиот број на несреќи со потешки последици се случиле во 2011 година 4436, додека во 2019 овој број бележи намалување и изнесува 3233. (11)



Графикон 2 Вкупна должина на патиштата во РСМ, 2011-2020 г.

Извор: Државен завод за статистика, МакСтат база на



податоци (11)

Сообраќајните несреќи кумулативно во РСМ во периодот 2011-2020 г според денот во седмицата се разликуваат. Најголем број на несреќи имало во петок (5796), следи сабота (5518) и во вторник (5516) додека најмалку во недела (4992) и понеделник (5289). (11)

Сообраќајните несреќи според часот во деноноќието (24 h време) кумулативно се разликуваат. Најголем број на несреќи имало помеѓу 14-16 часот (5422), 16-18 часот (5287) и 12-14 часот (5128) додека најмалку во 4-6 часот (775) 22-24 часот (1523) и 0-4 часот (2815). (11)

Бројот на несреќи кумулативно на автопати во периодот 2011-2020 изнесува 3321. Најголем број на несреќи се случиле во 2011 година (430), а најмалку во 2020 година (170). (11)

Бројот на несреќи вон населба без автопати кумулативно во РСМ во периодот 2011-2020 изнесува 8801. Најголем број на несреќи се случиле во 2017 година (1146), а најмалку во 2014 година (643). (11) Бројот на несреќи во населба кумулативно во периодот 2011-2020 во РСМ изнесува 26974. Најголем број на несреќи има во 2011 година (3210), а најмалку во 2019 година (2002). (11)

Бројот на несреќи на сув коловоз кумулативно во РСМ во периодот 2011-2020 изнесува 32717 и е за 4 пати (412,9%) поголем од бројот на несреќи на друг коловоз (влажен, лизгав и др.) кој за истиот период изнесува 6379 (Графикон 3). (11)

#### 4. Настрани учесници во сообраќајот

Графикон 3 Број на повредени лица во сообраќајните несреќи во РСМ, 2011-2020 г.



Извор: Државен завод за статистика, МАС/СМБ база на податоци (11)

Вкупниот бројот на настрадали лица – полесно, потешко и загинали лица во РСМ во периодот 2011 – 2022 година кумулативно изнесува 61905 од кои 41576 (69%) мажи и 18839 (31%) жени. Од нив 1490 (2%) се загинали лица, а останатите 60415 (98%) се повредени лица од кои полесно 51767 лица (84%) кај кои не е потребна хоспитализација и потешко повредени 8648 (14%) каде што е потребна хоспитализација. Најголем

број на полесно повредени лица се евидентирани во 2011 година (5895), а најмал во 2019 година (4378). Најголем број на потешко повредени лица има во 2011 година (958), а најмал во 2019 година (786). Учеството на загинали лица со најголем број е евидентиран во 2013 година (198 лица), и најмал во 2020 година (125). (Графикон 4)

#### 4.1 Загинати и повредени според категорија на патиштата

Вкупниот број на несреќи кои се случиле на автопати 2011-2020 година изнесува 3321, во кои со телесни повреди (морбидитет) се вкупно 6378 лица, и морталитет (смртност) 349 лица, или (9,5 пати помалку загинали во однос на бројот на несреќи). Учеството на вкупно повредени за овој анализиран период е највисок во 2013 година (799) и најмал во 2020 година (332). Најголем број на загинали лица има во 2011 година (430), а најмал во 2020 година (16). Вкупниот број на несреќи кои се случиле во населба 2011-2020 година изнесува 26974, во кои биле повредени 37589 лица, а загинале 535 лица (50 пати помалку загинали во однос на бројот на несреќи). Најголем број на повредени лица има во 2011 година (4560), а најмал во 2019 година (2804). Најголем број на загинали лица има во 2013 година (81), а најмал во 2018 година (34). Вкупниот број на несреќи кои се случиле вон населба 2011-2020 година изнесува 8801, во кои биле повредени 16448 лица, а загинале 606 лица (14,5 пати загинали помалку во однос на бројот на несреќи). Најголем број на повредени лица има во 2017 година (2144), а најмал во 2012 година (1325). Најголем број на загинали лица има во 2017 година (77), а најмал во 2014 година (38).

#### 4.2 Загинати и повредени според условите на патот

Вкупниот број на несреќи кои се случиле на сув коловоз 2011-2020 година изнесува 32717, во кои биле повредени 49630 лица, а загинале 1249 лица (59 пати помалку во однос на несреќите). Најголем број на повредени лица (морбидитет) е евидентиран во 2011 година (5767), а најмал во 2019 година (4350). Најголем број на загинали лица е евидентиран 2013 година (161), а најмал во 2020 година (96). Вкупниот број на несреќи кои се случиле на друг коловоз (влажен, лизгав и др.) 2011-2020 година изнесува 6379, во кои биле повредени 10785 лица, а загинале 241 лица (26 пати помалку во однос на несреќите). Најголем број на повредени лица има во 2020 година (1312), а најмал во 2019 година (814). Најголем број на загинали лица има во 2013 година (37),

а најмал во 2012 година (13).

## ДИСКУСИЈА

Човекот е ризик фактор во преку 97% од сообраќајните несреќи и тоа најчесто како грешки на возачи (во преку 80% од случаите), поретко грешки на пешаци (13%) и грешки на патници (под 0,3%). Возилата како ризик фактор учествуваат со само околу 2%, патиштата со околу 0,4% а од други причини 0,2%. (2)

“Глобалниот извештај за состојбата и безбедноста на патиштата 2018” објавен од СЗО во декември 2018 година, нагласува дека бројот на годишни смртни случаи во сообраќајот достигна 1,35 милиони. Повредите во сообраќајот се водечки убиец на луѓе на возраст од 5-29 години. Товарот непропорционално го носат пешаците, велосипедистите и мотоциклистите, особено оние кои живеат во земјите во развој. Извештајот сугерира дека цената што се плаќа за мобилност е превисока, особено затоа што постојат докажани мерки за нивна превенција. Потребна е драстична акција за да се применат овие мерки за да се исполни секоја идна глобална цел што може да спаси животи. (6)

Со оглед на тоа што глобалната стапка на смртност во сообраќајот на патиштата е 18,2 на 100.000 жители, постои значителна варијација во регионите во светот, каде што стапката на смртност се движи од 9,3 до 26,6 на 100.000 жители. Регионалните стапки на смртни случаи во сообраќајот на патиштата во Африка и Југоисточна Азија се највисоки со 26,6 и 20,7 смртни случаи на 100.000 жители, соодветно. Потоа следат регионите на Источниот Медитеран и Западниот Пацифик, кои имаат стапки споредливи со глобалната стапка со 18 и 16,9 смртни случаи на 100.000 жители, соодветно. Америка и Европа имаат најниски регионални стапки од 15,6 и 9,3 смртни случаи на 100.000 жители, соодветно. Во однос на постигнатиот напредок, во три од шесте региони (Америка, Европа, Западен Пацифик), стапката на смртност е намалена од 2013 година. (6)

Стапката на загинаци и повредени лица во сообраќајот во Европа во 2019 година се разликува. Најголем број на загинаци и повредени лица на 100 000 има во Австрија 515,48, Германија 481,24 и Црна Гора 450,13 додека најмал број на загинаци и починати има во Таџикистан 19,09, Данска 56,33 и Албанија 71,41. Во нашата држава стапката на загинаци и повредени изнесува 254,49,

додека кај членките на Европската Унија (ЕУ) изнесува 272,95. (13)

Бројот на загинаци и повредени лица во сообраќајот во Европа во 2019 година се разликува. Најголем број на загинаци и повредени лица има во Германија 387276, Турција 288707 и Италија 244557, додека најмал број на загинаци и починати има во Таџикистан 1705, Албанија 2044 и Црна Гора 2801. Во нашата држава бројот на загинаци и повредени изнесува 5296, додека бројката на починати и загинаци кај членките на ЕУ (податок од 2016 година) изнесува 1.466 670. (14)

Вкупниот број на возила во РСМ постојано се зголемува така што во периодот 2011-2020 година зголемувањето е 38%. Бројот на патнички автомобили е зголемен за 37%, а на товарни автомобили за 40%. Староста на патните моторни возила е во постојан нагорен тренд (просек 19 г.). (11)

Сепак бројот на сообраќајните несреќи во РСМ е со намален тренд (2011 година - 11893; 2019 година - 8248). (12)

Најголем број на сообраќајни несреќи во годината по месеци се случиле во летните месеци јуни, јули и август, а најмалку во зимските месеци декември, јануари и февруари.

Спрема деновите во седмицата најголем број на сообраќајни несреќи се случиле во петок и сабота, а најмалку во недела и понеделник. Спрема час во деноноќието најголем број на сообраќајни несреќи се случиле помеѓу 14:00 - 16:00 часот, а најмалку помеѓу 04:00 - 06:00 часот.

Од вкупниот број на повредени лица во РСМ (мажи - 69%, жени - 31%), 2% се со смртен исход. Трендот на умрени и повредени лица е во опаѓање при што најголем број на сообраќајни несреќи се случиле во населби без автопатишта, но најмалку починати имало во сообраќајните несреќи на автопатишта. Најголемиот број на загинаци лица во несреќите се возачите на патнички автомобили и нивните сопатници, потоа пешаците.

За да се намали сообраќајниот трауматизам, потребно е спроведување на сите три нивоа на превенција. Сепак примарната превенција е основна за намалување на бројот на несреќи, следователно и на бројот на повредени и загинаци учесници во сообраќајот.

Во септември 2020 година, Генералното собрание на ОН ја усвои резолуцијата А/RES/74/299 „Подобрување на

глобалната безбедност на патиштата“, прогласувајќи Декада за акција за безбедност на патиштата 2021-2030 година која моментално се спроведува и во РСМ. Нејзината амбициозна цел е да се спречат најмалку 50% од смртните случаи во сообраќајот и повредите до 2030 година.

## ПРЕПОРАКИ

Сообраќајните несреќи можат да се намалат и превенираат. Најважно е да се зголеми свеста на сите учесници во сообраќајот дека секој индивидуално може да допринесе за намалување на несреќите. Однесувањето на учесниците во сообраќајот директно е поврзано со настанување на сообраќајна несреќа. За таа цел потребен е мултисекторски пристап и имплементација на препораките на неколку институции:

### Влада - релевантни министерства и агенции

Новите патишта да ги исполнуваат техничките стандарди за сите учесници во сообраќајот кои ќе ја земаат во предвид безбедноста на патиштата; Имплементација на велосипедски ленти и пешачки зони; Имплементација на политики за транспорт и употреба на земјишта кои промовираат пешачење и возење велосипед; Градење на безбедни места за игра на деца; Едукација и придржување кон пропишаните правила; Носење на законска регулатива за построги и повисоки казни за сообраќајни прекршоци.

### МВР - подобро спроведување на постојниот закон

Контрола на прекумерната брзина; Ограничување на брзината на меѓу градските патишта на 90 км/ч (за камиони 80 км/ч), зона 30 и зони без сообраќај; Суспендирање на возачката дозвола; Задолжително носење појас при возење; Тестирање и казнување за возење под дејство на алкохол; Забрана за точење алкохол на малолетници; Намалување на нивото на алкохол во крвта за новите возачи; Задолжително носење шлем при возење мотоцикл и велосипед; Задолжително детско седиште при возење деца и програми за субвенции; Воздушни перничииња за возачот и сопатниците; Стандарди за моторни возила и патишта.

### Здравство

Промоција и превенција: примарна, секундарна и терциерна; Подобен надзор преку користење на податоците од здравствениот сектор; Осовременување

на ИМП и развој на трауматолошки и рехабилитациони центри; Укажување на социоекономската нееднаквост; Нагласување на истражувања за заштита на настраданите учесници во сообраќајот.

Сите ние на еден или на друг начин сме учесници во сообраќајот и сите заедно треба да допринесеме да имаме безбеден сообраќај.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Тозија Ф. Информација за сообраќајните несреќи во Република Македонија 2001-2007. Скопје: ЈЗУ Републички завод за здравствена заштита.
2. Тозија Ф. Социјално медицински аспекти на сообраќајниот трауматизам кај децата и младите во Република Македонија. Докторска дисертација. Скопје.; 2002.
3. Тозија Ф. Социјалномедицински аспекти на повредите и насилството. In Донов Д, Спасовски М, Тозија Ф, Ќосевска Е, editors. Социјална Медицина. Скопје: Медицински факултет; 2013. p. 222-238.
4. Републичкиот совет за безбедност на сообраќајот на патиштата. Проекти. [cited 2022 февруари. Available from: <https://www.rsbp.org.mk/proekti>.
5. Haddon WA Jr. A logical framework for categorizing highway safety phenomena and activity. *Journal of Trauma*, 1972, 12(3):193-207. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42451/9241591331.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
6. WHO. Global status report on road safety 2018. [cited 2023 мај. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277370/WHO-NMH-NVI-18.20-eng.pdf?ua=1>.
7. Сл. Весник бр. 84 од 11.07.2008 г. Закон за јавните патишта. [cited 2023 мај. Available from: [http://mtc.gov.mk/media/files/javni\\_patista\\_84\\_11072008.pdf](http://mtc.gov.mk/media/files/javni_patista_84_11072008.pdf).
8. Република Северна Македонија. Јавно Претпријатие за државни патишта. [cited 2023 мај. Available from: <http://www.roads.org.mk/>.
9. Република Северна Македонија. Македонија пат. [cited 2023 мај. Available from: <http://www.makedonijapat.com.mk/index.asp>.
10. Фонд за здравствено осигурување на РСМ. Меѓународната статистичка класификација на болести и поврзани здравствени проблеми, десетта ревизија, австралиска модификација (МКБ-10-AM). [cited 2022 февруари. Available from: <https://fzo.org>.

mk/WBStorage/Files/MKB100.pdf.

11. Државен завод за статистика (база на податоци). МакСтат база на податоци. [cited 2023 мај. Available from: <http://makstat.stat.gov.mk/PXWeb/pxweb/mk/MakStat/?rxid=46ee0f64-2992-4b45-a2d9-cb4e5f7ec5ef>.
12. Министерство за внатрешни работи на Република Северна Македонија. Анализа на состојби во сообраќајот на патиштата во изминатите десет години (2010-2019). [cited 2023 мај. Available from: [https://mvr.gov.mk/Upload/Editor\\_Upload/Анализа%20сообраќај%2010%20години%2009072020.pdf](https://mvr.gov.mk/Upload/Editor_Upload/Анализа%20сообраќај%2010%20години%2009072020.pdf).
13. WHO. HFA-DB. People killed or injured in road traffic accidents per 100 000. [cited 2022 февруари. Available from: [https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa\\_438-3160-people-killed-or-injured-in-road-traffic-accidents-per-100-000/visualizations/#id=19454](https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_438-3160-people-killed-or-injured-in-road-traffic-accidents-per-100-000/visualizations/#id=19454).
14. WHO. HFA-DB. Number of people killed or injured in road traffic accidents. [cited 2022 февруари. Available from: [https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa\\_439-3161-number-of-people-killed-or-injured-in-road-traffic-accidents/visualizations/#id=19455](https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_439-3161-number-of-people-killed-or-injured-in-road-traffic-accidents/visualizations/#id=19455).

# РЕКУРЕНТНАТА ДЕПРЕСИЈА ОД АГОЛ НА МАЛАДАПТИВНОТО ИНФОРМАЦИОНО ПРОЦЕСИРАЊЕ - ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА

Милошева, Д.<sup>1,2</sup>, Накова Велкоска, В.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“, Штип

<sup>2</sup>Универзитетска клиника за психијатрија, Скопје

<sup>3</sup>ЈЗУ Клиничка болница, Штип

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 399-404

## АПСТРАКТ

**Вовед:** Повеќе децениските истражувања на улогата на когнитивните фактори во депресијата дале поддршка за многу аспекти на когнитивните теории на депресија. Теориско-емпириската рамка од која тргнавме при постулирање на проблемот на овој прегледен труд е парадигмата на маладаптивното информационо процесирање.

**Цел:** Основната цел на трудот е преглед на литературата и приказ на наодите од истражувањата за проверка на претпоставките на Тисдејловата хипотеза за диференцијална активација (ang. Differential Activation Hypothesis; Teasdale, 1988), како една од доминантните во когнитивно-бихејвиоралната научна литература, кои се однесуваат на механизмите на рекурентниот тек на депресија. Се однесува на интеракцијата на афектот и когницијата и нивната улога како механизми кои го објаснуваат рекурентниот тек на депресивното растројство. Тисдејловата хипотеза на диференцијална активација тврди дека за јавување на депресивните когниции мора да постои благо негативно расположение, кое пак се јавува како одговор на одредени стресни поттици од средината, дури и со низок интензитет.

**Заклучок:** Добиените резултати од досегашните истражувања даваат поддршка на различни аспекти на овој модел и укажуваат на значењето на интерактивниот пристап при испитување на факторите кои придонесуваат за рекурентниот тек на депресијата.

Понатаму, разработувањето на одговорот на овие прашања, низ истражувања кои ги земаат во предвид спомнатите аспекти, би придонеле да се разберат ситуационите, диспозиционите, емоционалните и когнитивните механизми во рамки на рекурентните депресивни симптоми.

**Клучни зборови:** рекурентна депресија; когнитивна реактивност; тага

## ВОВЕД

Униполарно депресивно растројство (големото депресивно растројство, MDD) претставува најчесто растројство од афективните растројства, кое може да се појави како единечна епизода или повторливи епизоди, како рекурентно депресивно растројство. Според МКБ 10 (меѓународно: ICD-10) вообичаено една епизода трае до шест месеци, доколку трае подолго треба да се направи ре-евалуација на дијагнозата.

Прогнозата на афективните болести, вклучително на депресивните растројства е воглавно добра, и кај голем број на пациенти се постигнува задоволителна или целосна ремисија. Рекурентното депресивно растројство често резултира со комплетна ремисија, но чести се и случаи со симптоматологија на перзистирачка ограничувачка дисфункционалност. Додека за поголемиот дел од пациентите со униполарно депресивно растројство прогнозата за оздравување од акутна епизода е добра, три од четири пациенти

во текот на животот доживуваат повторување на епизодите, со различни степени на резидуални симптоми помеѓу епизодите.

Патогенеза на униполарното депресивно растројство

Многу мозочни региони, се вклучени во регулацијата на емоциите и на тој начин, се претпоставува дека посредуваат во симптомите на депресија (Nestler, 2002). Различни мозочни региони веројатно се во корелација со појава на дискретни депресивни симптоми и заедно ја компонираат целокупната симптоматологија на униполарно депресивно растројство. Во текот на последните децении претставени се неколку хипотези за патогенезата на униполарното депресивно растројство.

Позната и широко прифатена е моноаминската хипотеза, според која депресивното растројство е предизвикано од недостаток на системите на серотонин или норадреналин (Thase, Jindal, & Howland, 2002), односно концепт на прилагодливи промени на моноаминските рецептори. Со оваа хипотеза се објаснува и делувањето на новите генерации на антидепресивни лекови, како и доцнењето на почетокот на нивното антидепресивно дејство.

Нарушувања во продуцирањето или активноста на одредени молекули, како на пример неврпептидите, факторите на растот и нивните рецептори и интрацелуларни сигнални молекули во мозокот, е основа на молекуларната хипотеза на депресија (Castren, 2005).

Прекумерно активирање на хипоталамо-хипофизно-надбубрежната (HPA) оска е најдено кај половина од личностите со дијагностицирано депресивно растројство. Се смета дека не е само вкупното производство на кортизол, туку и на CRF (кортикотропин ослободувачкиот фактор) носат одговорност за хиперактивност на хипоталамо-хипофизно-надбубрежната (HPA) оска (Nestler, 2002).

Невротропниот фактор на мозокот (BDNF) е дискутиран во последната деценија во однос на неговата улога во патофизиологија на депресијата. Според Нестлер (Nestler, 2002) прекумерна количина на гликокортикоиди исто така може да биде делумно одговорна за намалено ниво на невротропниот фактор на мозокот (BDNF). Но, сепак постојат студии кои укажуваат дека промените во системот на BDNF е повеќе резултат на депресијата отколку обратно (Groves, 2007).

Зголемувањето на активноста на амигдалата предизвикано од депресија може да биде првиот чекор што води до прекумерна активација на физиолошки системи како и во контрола и управување на однесувањето.

Мал волумен на хипокампусот е асоциран со рекурентно униполарно депресивно растројство, и во споредба со контролните субјекти, пациенти со ова растројство имале помали волумени на фронталниот кортекс. Зголемена стапка на хиперсигнали на белата маса, имплицирајќи оштетување на белата маса во предел на патишта за поврзување на кортексот со лимбичкиот систем, најдени се во фронталните лобуси и базалните ганглии кај постари пациенти со униполарно депресивно растројство (Videbech, & Ravnkilde, 2004).

Со примена на неуроимиџинг техники, посебно fMRI, се откриени абнормалности во белата маса, исто така, во фронталниот, темпоралниот и париеталниот лобус. Неодамна, повеќе хипотези посочија дека проблемите во процесирањето на информации во невронски мрежи, повеќе отколку промени во хемиската рамнотежа, може да придонесуваат за појава на депресија, и дека антидепресивните лекови предизвикаат пластични промени во невронското поврзување, со зголемување на изразувањето и сигналите на BDNF, со што може постепено да се доведе до подобрувања во невронската обработка на информации и тоа да резултира со подобрување на расположението (Castren, 2005).

## КОГНИТИВНАТА РЕАКТИВНОСТ НА ТАГА КАКО ПРЕДИКТОР ЗА ПОЈАВА И ОДРЖУВАЊЕ НА УНИПОЛАРНО ДЕПРЕСИВНО РАСТРОЈСТВО

Покрај револуцијата во теоријата, истражувањата и третманот на депресијата, постоечките теории не биле доволни да објаснат како когнитивните шеми, кои по својата природа се латентни, придонесуваат кон рекурентниот тек на растројството. Во последните три децении, истражувањата се фокусирани на испитување на улогата на дисфункционалните обрасци на мислење во развојот на депресијата, а голем број на наоди резултирале со контрадикторни интерпретации на статусот на когнитивните фактори како причинител на пратечките фактори или последица на нивната депресивна состојба (Abramson et al., 1989; Abramson, Alloy, & Metalsky, 1988; Barnett & Gotlib, 1988; Brewin, 1985; Coyne & Gotlib, 1983; Haaga,

Dyck, & Ernst, 1991; Persons & Miranda, 1992). Станало јасно дека механизмите одговорни за одржување на депресијата не треба да се бараат на ниво на содржина, туку на ниво на процесите. Како одговор на овие критики, следеле испитувања и модели кои помалку истакнувале “што”, а повеќе почнале да разгледуваат “како” тие содржини постануваат активни.

Кога станува збор за активација на когнитивните шеми, би требало да ја спомнеме и хипотезата за диференцијална активација (Teasdale, 1988) со која Тисдејл, покрај стресорот како активатор на шемата, предлага уште еден начин како шемата може да биде активирана. Тој се надоврзува на Бековиот модел, но предлага дека присуството на негативниот афективитет кој постоел во момент кога депресогената шема била активна може повторно да активира шема. Односно, спомнатата хипотеза претпоставува дека во текот на раните епизоди на депресија се формираат одредени обрасци на процесирање, па на тој начин се формира врска помеѓу дисфоријата и негативните когнициии. Дисфориичното расположение, како и да е предизвикано, тогаш може повторно да активира негативни обрасци на мислење, а со секоја епизода оваа врска се зајакнува и сè поблаг афект може да ги реактивира негативните обрасци на размислување.

Овој феномен Тисдејл го нарекува когнитивна реактивност (Teasdale & Barnard, 1993). За вулнерабилни личности ова може да претставува голем проблем затоа што можат да западнат во „зачаран круг“ во кој дисфориичниот афект активира негативни когнициии кои, последователно, го интензивираат дисфориичниот афект (Ingram et al., 2006). Хипотезата на диференцијална активација е проверувана со корелативни истражувања (Miranda & Persons, 1988; Miranda, Persons & Byers, 1990; Roberts & Kassel, 1996) како и истражувања со индукција на депресивен афект кај депресивни пациенти во ремисија (Ingram et al., 2006). Сепак, резултатите на спомнатите истражувања се покажале двосмислени (Ingram et al., 2006).

Исто така, со експериментите со индукција на афектот се потврдува постоење на латентни депресивни шеми кај личности кои поминале низ депресивна епизода, но останува нејасно како по излегувањето од депресивната епизода, шемата повторно постанува латентна. Се претпоставувало дека со промената на условите во кои се наоѓа личноста, депресивните когнициии се повлекуваат и евентуално повторно постануваат неактивни, со што се овозможува и

враќање во нормална емоционална состојба (Wenzlaff, Rude & West, 2002).

## ОБЈАСНУВАЊА НА СОВРЕМЕНИТЕ КОГНИТИВНИ-БИХЕЈВИОРАЛНИ ТЕОРИИ

Современите когнитивно-бихејвиорални теории ги објасниле овие наоди тврдејќи дека дисфункционалните когнициии не исчезнуваат во текот на ремисијата на депресивната епизода, туку дека остануваат „латентно присутни“ и дека лесно можат да бидат активирани со тажно/дисфориично расположение кое се појавува по повод некој неповолен настан (Van der Does, 2002).

Важна дилема во областа на когнитивната вулнерабилност за депресија се однесува на тоа, дали таквата вулнерабилност е поврзана со почетната епизода на депресија и/или со рекурентниот тек на растројството. Имплицитно, во поимот на когнитивна вулнерабилност е идејата дека таа учествува, како во развојот на првите симптоми, така и во развојот на повторените епизоди.

Истражувањата за когнитивната реактивност на тага се јавуваат како директна последица на негативните наоди на истражувањата на хипотезата за стабилност на дисфункционалните ставови и уверувања.

Според хипотезата за стабилност, дисфункционалните ставови и уверувања претставуваат стабилна когнитивна црта, па логично е да се очекува дека кај вулнерабилните личности се регистрираат пред епизодата на депресија, како и после штом исчезнат симптомите на акутната депресија. Меѓутоа, резултатите на истражувања на овие хипотези покажуваат дека личностите кои подоцна влегле во епизода на клиничка депресија немале пред епизодата на депресија повеќе дисфункционални ставови од личностите кои не влегле во депресивна епизода (Lewinsohn et al., 1981). Согласноњето со дисфункционалните ставови опаѓа после влегувањето на личностите со депресија во ремисија (Marić, Vukosavljević -Gvozden, 2010).

Погоре спомнатите истражувања укажале на постоење на когнитивна реактивност, која може да се дефинира како склоност на личноста на тагата да реагира со продукција на негативни мисли кои се карактеристични за депресија.

Скоровите на когнитивна реактивност се поголеми

кај пациенти кои се третирани со антидепресиви споредбено со оние кои се третирани со когнитивна терапија (Segal, Gemar, Williams, 1999). Понатаму, високата когнитивна реактивност предвидува депресивен релапс, независно од претходниот модалитет на третмани (Scher, Ingram, Segal, 2005), а ниското ниво на когнитивна реактивност на тага и високото ниво на способност на децентрирање е поврзана со најниска стапка на рекуренција во текот на 18 месеци на пратење (Fresco, Segal, Buis, Kennedy, 2007).

Додека придонесот на когнитивната реактивност на депресивните релапси е емпириски истражен, сè уште малку се знае за потеклото и создавањето на оваа реактивност. Некои автори (Segal, Gemar, Williams, 1999) сугерираат дека таа претставува остаток од претходната депресија, кој бива активиран со тажното/дисфорично расположение. Кај личностите кои не се склони кон депресија, когнитивно-афективната активност бргу стивнува, но кај личностите кои се вулнерабилни на депресија продолжува негативната спирала во која доаѓа до пошироко и поразработено процесирање на депресивните мисли и интензивирање на симптоми карактеристични за клиничката депресија.

Во врска со ова, траењето на првата депресивна епизода, без оглед на нејзиниот интензитет е од круцијална важност во формирањето на когнитивната реактивност на тажно расположение (Marić, & Vukosavljević-Gvozden, 2010).

Когнитивната реактивност како централен поим на хипотезата за диференцијална активација се однесува на идејата кога еднаш ќе се воспостават, негативните обрасци на размислување можат лесно да се реактивират низ многу мали тригери, како што се суптилни промени во расположението. Со оглед дека дисфункционалните ставови се сметаат за важни каузални и одржувачки фактори на депресија, повеќето истражувања кои досега ја истражувале потенцијалната врска помеѓу когнитивната реактивност и првата епизода или депресивниот релапс се потпираат на Скалата на дисфункционални ставови (DAS, Weissman & Beck, 1978).

Операционализацијата на когнитивната реактивност која ја понудил Van der Does (LEIDS-R, 2002) и која ја прати всушност Тисдејловата формулација на когнитивна реактивност (Teasdale, 1999) ја заменила

DAS кој дотогаш била “златен стандард”. Користејќи го Индексот на депресивна сензитивност (LEIDS-R), испитаниците соопштуваат како се менуваат нивните типични однесувања и когниции додека доживуваат негативно расположение. Истражувањата покажале дека LEIDS-R ја предвидува појавата на првите симптоми (нпр. Struijs, Groenewold, Oude Voshaar, & de Jonge, 2013), како и дека добро ги дискриминира испитаниците со претходна историја на епизода на депресија, од оние без претходна историја на депресивни симптоми (нпр. Sokić et al., 2014). Бројни наоди го поддржуваат поимот на вулнерабилност низ когнитивната дијатеза-стрес, но сепак, емпириските студии кои директно испитуваат дали таа всушност придонесува за почетокот, повторното јавување на симптомите или на рекурентниот тек се ретки.

Во една таква студија која ја испитувала когнитивната реактивност, операционализирана преку нивоата на дисфункционалните ставови (DAS), на негативната индукција на расположението, како предиктор на депресивниот релапс, Сегал и сор. (Segal et al., 1999) покажале дека нивото на когнитивната реактивност во почетното мерење, успешно предвидува релапс 13-48 месеци подоцна. Овие наоди се реплицирани и во слична, но методолошки поригорозна студија (Segal et al., 2006).

Споредувајќи дали дисфункционалните уверувања (DAS) или реактивноста на таквите уверувања на благи дисфорични состојби (т.е. когнитивната реактивност проценета со LEIDS-R) претставуваат клучен фактор кој предвидува релапс, група истражувачи (Figueoa et al., 2018) покажале дека когнитивната реактивност, посебно ајтемите кои се однесуваат на руминација-долгорочно предвидуваат депресивен релапс.

Наодите на Сокиќ (Sokić, 2017) упатуваат дека општата когнитивна реактивност би можела да биде добар предиктор на првата епизода, но и дека специфичната когнитивна реактивност (нпр. руминирање, дисфункционални ставови) се во врска со рекурентниот тек на растројството. Резултатите го поддржуваат концептот на когнитивна реактивност на посепцифично ниво-во вид на негативни автоматски мисли и руминации како одговор на актуелното негативно расположение.

Колку и да се сложени интеракциите помеѓу ризик факторите за појавата и одржувањето на депресијата, важно е да се бараат начини да се анализираат и



интерпретираат. Понатаму, разработувањето на одговорот на овие прашања, низ истражувања кои ги земаат во предвид спомнатите аспекти, би придонеле да се разберат ситуационите, диспозиционите, емоционалните и когнитивните механизми во рамки на рекурентните депресивни симптоми.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Beck, A.T. (1967). *Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects*. New York: Harper and Row .
2. Booi, L., Van der Does, A.J.W. (2007). Cognitive and serotonergic vulnerability to depression: convergent findings. *Journal of Abnormal Psychology*, 116: 86-94.
3. Beck, A.T. (1996). *Beyond Belief: A theory of modes, personality, and psychopathology*. In: Salkovskis P, editors. *Frontiers of cognitive therapy*. New York: The Guilford Press; p. 1-25.
4. Brinker, J. K., & Dozois, D. J. (2009). Ruminative thought style and depressed mood. *Journal of Clinical Psychology*, 65(1), 1-19.
5. Castren, E. (2005). Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci*. 6,241-6.
6. Dozois, D. J., & Beck, A. T. (2008). Cognitive schemas, beliefs and assumptions. *Risk Factors in Depression*, 1, 121-143.
7. David, D., Cristea, I., & Hofmann, S. G. (2018). Why Cognitive Behavioral Therapy Is the Current Gold Standard of Psychotherapy. *Frontiers in Psychiatry*, 9.
8. Fresco, D. M., Segal, Z. V., Buis, T., & Kennedy, S. (2007). Relationship of posttreatment decentering and cognitive reactivity to relapse in major depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75(3), 447-455.
9. Figueroa, C. A., T. Mocking, R. J., Mahmoud, G. A., Koeter, M. W., Bockting, C. L., Ruhe, H. G., & Schene, A. H. (2018). The measurement of cognitive reactivity to sad mood in patients remitted from major depressive disorder. *The British Journal of Clinical Psychology*, 57(3), 313-327. <https://doi.org/10.1111/bjc.12175>
10. Groves, J.O. (2007). Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Mol Psychiatry*, 12,1079-88.
11. Gotlib, I.H., & Neubauer, D.L. (2000). S.L. Johnson, T.M., Field, N. Schneiderman, & P.M. McCabe (Ed.), *Stress, coping, and depression* (pp 117-143). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
12. Thase, M.E., Jindal, R., Howland, R.H. (2002). *Biological Aspects of Depression*. In: Gotlib IH, Hammen, C.L., editors. *Handbook of Depression*. New York: The Guilford Press
13. Nestler, E.J., Barrot, M., DiLeone, R.J., Eisch, A.J., Gold, S.J., Monteggia, L.M. (2002). *Neurobiology of depression*. *Neuron*, 34, 13-25.
14. McEwen, B.S. (2003). *Mood disorders and allostatic load*. *Biol Psychiatry*, 54, 200-7.
15. Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). *Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies*. *Am J Psychiatry*, 161, 1957-66.
16. Videbech, P., Ravnkilde, B. (2004). *Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies*. *Am J Psychiatry*, 161, 1957-66.
17. Ingram, R. E., Miranda, J., & Segal, Z. V. (2006). *Cognitive vulnerability to depression*. In L. B. Alloy, & J. H. Riskind (Eds.), *Cognitive vulnerability to emotional disorders* (pp. 63-91). New York: United States of America: The Guilford Press.
18. Himle, A., Havik, O.E., Thimm, J. C. (2020). *The Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised (LEIDS-R) and its revision (LEIDS-RR): An investigation of the internal structure and conceptual validity in a Norwegian sample*. *Nordic Psychology*, pp.1-16.
19. Ellis, A. (1962). *Reason and emotion in psychotherapy*. New York, NY: Lyle Stuart .
20. Segal, Z.V., Gemar, M.C., Williams, S. (1999). *Differential cognitive response to a mood challenge following successful cognitive therapy or pharmacotherapy for unipolar depression*. *J Abnorm Psychol*, 108:3-10
21. Maric, Z., Vukosavljevic-Gvozden, T. (2010). *Cognitive reactivity to sad mood: the importance of the first depressive episode*. *Psihologija*, 43:253-62.
22. Simons, A.D., Garfield, S.L., Murphy, G.E. (1984). *The process of change in cognitive therapy and pharmacotherapy for depression*. *Arch Gen Psychiatry*, 41:45-51.
23. Segal, Z.V., Gemar, M.C., Williams, S. (1999). *Differential cognitive response to a mood challenge following successful cognitive therapy or pharmacotherapy for unipolar depression*. *J Abnorm Psychol*, 108:3-10.
24. Scher, D.C., Ingram, R.E., Segal, Z.V. (2005). *Cognitive reactivity and vulnerability: empirical evaluation of construct activation and cognitive diatheses in unipolar depression*. *Clin Psychol Rev*. 25:487-510.
25. Segal, Z.V., Kennedy, S., Gemar, M.C., Hood, K., Pederson, R., Buis, T. (2006). *Cognitive reactivity to sad mood provocation and the prediction of depressive relapse*.

- Arch Gen Psychiatry, 63:749-55.
26. Sokić, J. (2017) Afekat ili kognicije: Provera dva modela rekurentnosti depresije . Univerzitet Novi Sad: doktorska disertacija.
  27. Van der Does, A.J.W. (2002). Cognitive reactivity to sad mood: structure and validity of a new measure. *Behaviour Research and Therapy*, 40: 105-120.
  28. Van der Does AJW (2002): Different types of experimentally induced sad mood? *Behavior Therapy*, 33: 551 – 561.
  29. Van der Does AJW (2005): Thought suppression and cognitive vulnerability to depression. *British Journal of Clinical Psychology*, 44: 1-14. [abstract]
  30. Van der Does, AJW & Williams, JMG (2003). *Leiden Index of Depression Sensitivity – Revised (LEIDS-R)*. Leiden University.
  31. Merens, W., Booij, L., Markus, R.C., Zitman, F.G., Onkenhout, W., Van der Does, AJW (2005). The effects of a diet enriched with alpha-lactalbumin on mood and cortisol response in unmedicated recovered depressed subjects and controls. *British Journal of Nutrition*, 94: 415-422. [abstract]
  32. Miranda, J., & Gross, J. J. (1997). Cognitive vulnerability, depression, and the moodstate dependent hypothesis: Is ought of sight out of mind. *Cognition and Emotion*, 11, 585-605.
  33. Miranda, J., & Persons, J. B. (1988). Dysfunctional attitudes are mood-state dependent. *Journal of Abnormal Psychology*, 97, 76-79.
  34. Miranda, J., Persons, J. B., & Byers, C. N. (1990). Endorsement of dysfunctional beliefs depends on current mood state. *Journal of Abnormal Psychology*, 99, 237-241.
  35. Solis, E.C., Antypa, N., Conijn, J., Kelderman, H., Van der Does, W (2016). Psychometric properties of the Leiden Index of Depression Sensitivity. *Psychological Assessment*.
  36. Sokić, J., Belopavlović, R., Milinković, I., Mihić, Lj. (2014). LEIDS-R vs DAS-24: which is a better measure of depressive cognitive reactivity in a nonclinical sample? 28th International Congress of Applied Psychology. Paris, France. Book of Abstracts, p. 105.
  37. Struijs, S. Y., Groenewold, N. A., Voshaar, R. C. O., & de Jonge, P. (2013). Cognitive vulnerability differentially predicts symptom dimensions of depression. *Journal of Affective Disorders*, 151(1), 92-99.
  38. Segal, Z. V., & Swallow, S. R. (1994). Cognitive assessment of unipolar depression: Measuring products, processes and structures. *Behaviour Research and Therapy*, 32, 147-158.
  39. Teasdale, J. D. (1988). Cognitive vulnerability to persistent depression. *Cognition & Emotion*, 2(3), 247-274.
  40. Teasdale, J.D. (1999). Emotional processing, three modes of mind and the prevention of relapse in depression. *Behaviour Research and Therapy* 37, S53-S77.
  41. Teasdale, J. D., & Green, H. A. (2004). Ruminative self-focus and autobiographical
  42. memory. *Personality and Individual Differences*, 36(8), 1933-1943.
  43. Teasdale, J. D., Segal, Z., & Williams, J. M. G. (1995). How does cognitive therapy prevent depressive relapse and why should attentional control (mindfulness) training help? *Behaviour Research and therapy*, 33(1), 25-39.
  44. Vukosavljević-Gvozden, T. (2015). *Kognitivno-Bihejvioralne terapije danas: razvoj i promene*. Beograd: Institut za psihologiju.
  45. Wenzlaff, R. M. & Eisenberg, A. R. (2001). Mental control after dysphoria: Evidence of suppressed, depressive bias. *Behaviour Therapy*, 32, 27-45.
  46. Wenzlaff, R. M., & Luxton, D. D. (2003). The role of thought suppression in depressive rumination. *Cognitive therapy and research*, 27, 293-308.
  47. Wenzlaff, R. M., Rude, S. S., Taylor, C. J., Stulz, C. H. & Sweatt, R. A. (2001). Beneath the veil of thought suppression: Attentional bias and depression risk. *Cognition and Emotion*, 15, 435-452.
  48. Wenzlaff, R. M., Rude, S. S., & West, L. M. (2002). Cognitive vulnerability to depression: The role of thought suppression and attitude certainty. *Cognition and Emotion*, 16, 533–548.
  49. Williams, J.M.G., Van der Does, A.J.W., Barnhofer, T., Crane, C., Segal, Z.V. (2007). Cognitive reactivity, suicidal ideation and future fluency: Investigating a differential activation theory of suicidality. *Cognitive Therapy and Research*.
  50. World Health Organization (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders*.

# ЕНДОФТАЛМИТИСИ

Петрушевска А<sup>1,2</sup>, Сотировски Б<sup>1</sup>, Ѓошевска Даштевска Е<sup>1,2</sup>, Цветковиќ-Сандева Ј<sup>1</sup>, Божиноска А<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Универзитетска Клиника за очни болести, Скопје

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

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 405-409

## АПСТРАКТ

Ендофталмитис е воспаление на внатрешните обвивки на окото, како резултат на интраокуларна колонизација на инфективни агенси, со ексудација во стаклестото тело и очната водичка. За постигнување на најоптимален исход по видната функција есенцијални се рана дијагноза и третман. Типот или категоријата на ендофталмитис влијаат врз клиничката презентација, микробиолошкиот наод и исходот по однос на видната функција. Во одредување на терапискиот пристап, потенцијалниот каузативен микроорганизам и степенот на окуларна инволвираност треба да ја одредат агресивноста на терапијата. Ендофталмитисот е една од најсериозните офталмолошки состојби, која бара итна медицинска помош и третман за да се спаси видот или да се спаси интегритетот на окото.

## ВОВЕД

Ендофталмитис е воспаление на внатрешните обвивки на окото, како резултат на интраокуларна колонизација на инфективни агенси, со ексудација во стаклестото тело и очната водичка. Претставува ретка, но потенцијално видно-загрозувачка интраокуларна инфламација која се јавува како компликација на интраокуларна хирургија, нехирушка траума или системска инфекција. (1,2)

За постигнување на најоптимален исход по видната функција есенцијални се рана дијагноза и третман. Во последните децении, напредоците во хигиенските стандарди, подобрените микробиолошки и хируршки техники, развојот на моќни антимикуробни средства како и примената на интравитреална антибиотска терапија довеле до намалена инциденца и подобро третирање на ендофталмитисите. Но и покрај тоа, тие претставуваат сериозен клинички проблем. (3)

Во зависност од начинот на навлегување на

микроорганизмите во окото, ендофталмитисите се поделени на егзогени и ендогени. Егзогените ендофталмитиси настануваат постоперативно, посттрауматски или после апликација на интравитреални лекови, додека ендогените ендофталмитиси настануваат како резултат на хематогена дисеминација на инфективниот агенс при системска инфекција во организмот. (1)

Типот или категоријата на ендофталмитис влијаат врз клиничката презентација, микробиолошкиот наод и исходот по однос на видната функција. Доколку остане нетретиран или пак е несоодветно третиран, ендофталмитисот прогредира до панофталмитис, што претставува рапидно прогресирачки супуративен процес кој ги зафаќа сите структури на очниот булбус (хороида, ретина, стаклесто тело, очна водичка, корнеа, склера и конјунктива) со екстензија во орбиталните структури. Закасет или неадекватен третман може да има катастрофални последици како тешко или целосно губење на видот, отстранување на

окоото (евисцерација, енуклеација или егзентерација), тромбоза на sinus cavernosus, менингитис, енцефалитис, сепса, мозочен удар или смрт. (3)

Ендофталмитисот е една од најсериозните офталмолошки состојби, која бара итна медицинска помош и третман за да се спаси видот или да се спаси интегритетот на окоото. (2)

## КЛАСИФИКАЦИЈА

Ендофталмитисот може да биде од инфективна или неинфективна природа. Инфективните ендофталмитиси се класифицираат на: егзогени, кој може да биде постоперативен, посттрауматски, по интравитреална апликација на лекови и по кератитис и корнеален улкус; освен егзогени, има и ендеогени ендофталмитиси, кои настануваат како резултат на хематогена дисеминација на инфективниот агенс при системска инфекција на организмот. (1)

Неинфективниот ендофталмитис претставува синдромот на токсичен преден сегмент – Toxic anterior segment Sy (TASS). Тоа е постоперативна стерилна инфламаторна реакција која настанува како резултат на влез на неинфективна супстанца во предната очна комора за време на операција на катаракта. (1,2)

## ЕТИОЛОГИЈА

Во зависност од инфективниот агенс што предизвикува ендофталмитис, постојат две основни категории, бактериски и габичен ендофталмитис. (1)

Предоминантниот микробен причинител зависи од изворот на инфекцијата (растителна материја или заостанато интраокуларно страно тело), начинот на ширење (постоперативно, посттрауматски или како последица на хематогена дисеминација), географска положба како и карактеристиките на пациентот. (3)

Акутниот постоперативен ендофталмитис (настанува во рок од 6 недели после операцијата) најчесто се должи на контаминација на интраокуларните структури со нормална бактериска флора која се наоѓа на аднексите (капаците, трепките и конјунктивата). Во 90% од случаите причинители се Грам позитивни бактерии, а во 10% Грам негативни бактерии. Најчест причинител претставува *Staphylococcus epidermidis*, следен од други коагулаза негативни стафилококи, *Streptococcus viridans*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. (1,4)

Ендофталмитис со одложен почеток (хроничен постоперативен ендофталмитис) настанува после 6 недели од операција на катаракта, при што микроорганизам со ниска вирулентност како *Propriobacterium asnes* станува заробен во капсуларната вреќа (сакуларен ендофталмитис). (4)

Ендофталмитис поврзан со филтрациони процедури настанува како резултат на влез на микроорганизми интраокуларно низ конјунктивално филтрационо перниче. Просечното време помеѓу оперативниот зафат и настанување на ендофталмитис е околу 18 месеци. Најчести причинители се стафилококите. Примената на адјувантна терапија, како што се локално аплицирани антиметаболити, го зголемува ризикот за ендофталмитис. (1,4)

Примената на интравитреални инјекции е зголемена ширум светот, водејќи до зголемена преваленца на ендофталмитис. Најчестите микроорганизми изолирани кај ендофталмитиси после интравитреална апликација на лекови се коагулаза-негативните стафилококи и стрептококи, слично на акутниот постоперативен ендофталмитис. (5)

Посттрауматскиот ендофталмитис опфаќа околу 25% од вкупниот број на ендофталмитиси. Настанува како резултат на пенетрантна повреда на очното јаболко. После отворена повреда на очното јаболко, шансата за настанување на ендофталмитис е околу 7%. Повреди со интраокуларно страно тело имаат поголем ризик од развој на ендофталмитис. Други ризик фактори за настанување на посттрауматски ендофталмитис се нечиста рана, руптура на капсулата на леќата, возраст над 50 години, одложена презентација повеќе од 24 часа после повредата и др. Најчести изолирани микроорганизми кај пенетрантни повреди со интраокуларно страно тело се *Bacillus* и *Staphylococcus* sp. (1,4)

Ендеоген ендофталмитис е ретка интраокуларна инфекција со потенцијално сериозни последици по видната функција. Ендеоген извор е одговорен за околу 2-8% од сите ендофталмитиси. Околу половина од пријавените случаи се предизвикани од бактерии, а другата половина од габични. Во Северна Америка и Европа, најчести бактерии кои предизвикуваат ендофталмитис се *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, додека во Источна Азија, *Klebsiella pneumoniae* е главниот бактериски причинител. Од габичните, *Candida albicans* е најчестиот

предизвикувач, следен од *Aspergillus* како најчестата мувла. (6)

## ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Најголемиот број на случаи на егзогени ендодфталмитиси настануваат после интраокуларни операции, особено после операција на катаракта. Кога причинител за настанување претставува интраокуларна операција, ендодфталмитисот обично започнува во рок од првата недела после операцијата. Во САД, ендодфталмитис после операција на катаракта е најчестата форма на ендодфталмитис и се јавува како компликација кај 0.1% од вкупниот број на операции на катаракта. Ендодфталмитис се јавува кај 0.2% од случаите при корнеална трансплантација (кератопластика) во раниот постоперативен период и до 0.7% во подоцнежниот период. Друга постоперативна причина за настанување на ендодфталмитис е витректомија, со инциденца помеѓу 0.02-0.06%. (7)

Ризикот за настанување на ендодфталмитис после интравитреални инјекции е помал во споредба со оној после операција на катаракта. Инциденцата на ендодфталмитис после интравитреални инјекции е 0.029% за секоја инјекција. (8)

Посттрауматскиот ендодфталмитис опфаќа 25-30% од сите случаи на ендодфталмитис и се јавува кај 2-7% од случаите со пенетрантна повреда на очното јаболко. Инциденцата на ендодфталмитис при пенетрантни повреди во рурални средини е поголема во споредба со оние во урбани средини. (9)

Ендогените ендодфталмитиси се ретки, опфаќајќи 2-8% од сите случаи на ендодфталмитис. (6)

## КЛИНИЧКА СЛИКА

Окуларните манифестации се разликуваат според тоа дали се работи за акутен или хроничен ендодфталмитис. Клинички знаци на акутен инфективен ендодфталмитис се: болка, пад на видната острина до пад на видната острина до перцепција на светлина, оток на капациите, хемоза на конјунктивата, оток на корнеата, понекогаш со инфилтрација или ring апсцес, клеточни елементи во предната комора, хипопион или фибринска ексудација, аферентен пупиларен дефект, витритис – неможност да се видат крвните садови на очното дно, ретинитис и/или ретинален перифлебитис, едем на ретина и едем на папила, отсуство на црвен

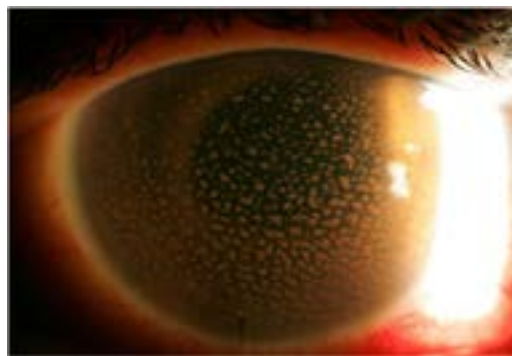
рефлекс заради заматувања во стаклестото тело (прецизен водич за контрола на инфламацијата кај ендодфталмитис е испитување на црвениот рефлекс со транслуминација преку склерата). (1,3)



Сл. 1 Акутен инфективен ендодфталмитис

Ендодфталмитисот поврзан со блебитис првично се манифестира како бактериски конјунктивитис со знаци и симптоми како што се конјунктивална хиперемија и мукопурулентен секрет. (10)

Кај хроничениот ендодфталмитис, пациентите се со низок степен на воспаление во предната комора и стаклестото тело. Видната острина може да остане непроменета подолг период. Клинички знаци кај хроничен ендодфталмитис се: болка, заматување или намалување на видната острина, ексудација во предна комора, рецидивирачки хипопион кој не реагира на кортикостероидна терапија, заматување на задната капсула (грануломатозен ендодфталмитис), витритис, неможност да се евалуираат структурите на очното дно. (1)



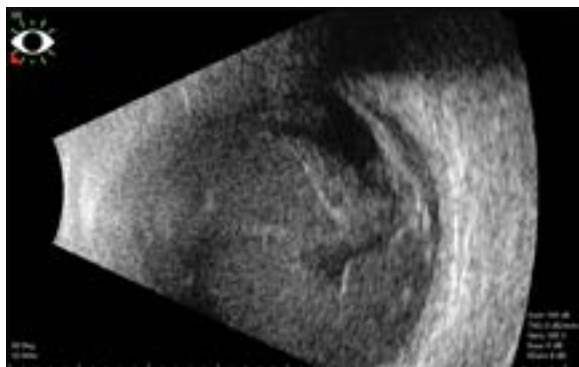
Сл. 2 Хроничен ендодфталмитис

Кај пациенти со ендоген ендодфталмитис, клиничката презентација може да биде билатерална придружена со системски манифестации како гадење, повраќање, треска и појава на сепса. Ендогениот бактериски ендодфталмитис се манифестира со болка во окото,

заматен вид, црвенило и променлив степен на зафатеност на предната комора и на стаклестото тело. (3)

## ДИЈАГНОЗА

Во поглед на дијагностицирање на ендофталмитис, најпрвин потребно е да се изврши детален офталмолошки преглед и да се земе епидемиолошка анамнеза. При клинички преглед, после одредување на видната острина, се испитуваат аднексите (се бараат знаци за блефаритис, хроничен дакриоциститис и други извори на инфекција), потоа се врши детален преглед на предниот сегмент на окото, се прави мерење на интраокуларниот притисок и преглед на задниот сегмент, доколку тоа е возможно. Во дијагностицирањето од голема помош е ултрасонографијата, посебно во случаеви кога предниот сегмент е заматен, што оневозможува увид во состојбата на стаклестото тело и очното дно. (1,3)



Сл. 3 Ултразвук кај ендофталмитис

Кај посттрауматски случаи со суспектно интраокуларно страното тело, компјутерска томографија на орбити може да помогне при локализација на страното тело. (3)



Сл. 4 Компјутерска томографија со приказ на интраокуларно страното тело

Во цел на испитување на причинителот за настанување на ендофталмитис, од суштинско значење се микробиолошките анализи на примерок од очната водичка и стаклестото тело. (1)

## ТРЕТМАН

Тераписките постапки кај ендофталмитиси зависат од типот на ендофталмитис. Спаѓа во офталмолошка ургентна состојба и бара соодветна и навремена терапија. Главните цели во третманот на ендофталмитис се да се отстрани или контролира инфекцијата, да се смири инфламацијата и да се даде дополнителна супортивна терапија. (3)

Лекувањето на акутниот инфективен ендофталмитис се состои во правовремена примена на антибиотици и кортикостероиди. (1)

Златен стандард во третманот на акутен постоперативен ендофталмитис претставува итна витректомија во рок од неколку часа по појава на ендофталмитис, изведена од страна на витреоретинален хирург. Во текот на витректомијата се ординираат антибиотици интравитреално. Ванкомицин е лек на избор за интравитреална примена кај инфекција со грам-позитивни бактерии. Аминогликозидите и Б-лактамите се ефикасни против грам-негативни бактерии. Меѓутоа, аминогликозидите можат да предизвикат крварење во макулата. Амикацинонот е помалку ризичен во споредба со другите аминогликозиди, посебно со гентамицинонот. Третата генерација на цефалоспорини, како што е цефтазидим, добро ги покрива грам-негативните бактерии, без ризик за оштетување на ретината. (1,11)

Во случај на габични ендофталмитиси (со позитивна култура), лекот на избор е амфотерицин Б, кој не се дава системски поради неговата нефротоксичност. (1,3)

Истовремената употреба на кортикостероиди (дексаметазон) интравитреално заедно со антибиотската терапија има за цел да ја намали раната инфламаторна реакција и не влијае на видната функција. Кортикостероиди се даваат и топикално, субконјунктивално и per os доколку не се контраиндицирани. (12)

Кога „златниот стандард“ (ППВ) не е можен поради недостиг на витреоретинален хирург и операциона сала за витреоретинална хирургија, со цел да не се

одложува третманот, соодветна опција е да се земе примерок од стаклестото тело и да се аплицираат антибиотици интравитреално, без последователна витректомија („сребрен стандард“). (11)

Од локална употреба на антибиотици, се претпочита комбинација од два лека, од кои едниот има силен ефект врз грам-позитивните организми, а другиот на грам-негативните организми. Како супортивна терапија се употребуваат циклоплегичи (хоматропин 2%, атропин 1%), кој е суштински дел од третманот и ги ублажува цилијарните спазми и спречува формирање на задни синехии. (1,11)

Во одредување на терапискиот пристап, потенцијалниот каузативен микроорганизам и степенот на окуларна инволвираност треба да ја одредат агресивноста на терапијата. Ако окуларната лезија е ограничена на хороидеата, системска терапија со антибиотици и антифунгални препарати заедно со блиска опсервација можат да бидат доволни. Доколку инфекцијата е проширена преку хороидеата во стаклестото тело, тогаш потребна е поагресивна интравитреална антибиотска терапија со или без витректомија. (11)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Stanojevic-Paovic A, Uveitisi, Medicinski fakultet Unirveziteta u Beogradu, 2008.
2. Blagojevic M, Latkovic Z., Endogeni uveitisi, Beograd, 1992.
3. Durand ML. Endophthalmitis. Clin Microbiol Infect. 2013 Mar;19(3):227-34.
4. Gentile RC, Shukla S, Shah M, Ritterband DC, Engelbert M, Davis A, Hu DN. Microbiological spectrum and antibiotic sensitivity in endophthalmitis: a 25-year review. Ophthalmology. 2014 Aug;121(8):1634-42.
5. McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. Retina. 2011 Apr;31(4):654-61.
6. Wong JS, Chan TK, Lee HM, Chee SP. Endogenous bacterial endophthalmitis: an east Asian experience and a reappraisal of a severe ocular affliction. Ophthalmology. 2000 Aug;107(8):1483-91.
7. Yao K, Zhu Y, Zhu Z, Wu J, Liu Y, Lu Y, Hao Y, Bao Y, Ye J, Huang Y, Li Z, Shentu X, Yu Y. The incidence of postoperative endophthalmitis after cataract surgery in China: a multicenter investigation of 2006-2011. Br J Ophthalmol. 2013 Oct;97(10):1312-7.
8. McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. Retina. 2011 Apr;31(4):654-61.
9. Bhagat N, Nagori S, Zarbin M. Post-traumatic Infectious Endophthalmitis. Surv Ophthalmol. 2011 May-Jun;56(3):214-51.
10. Yamamoto T, Kuwayama Y, Nomura E, Tanihara H, Mori K., Japan Glaucoma Society Survey of Bleb-related Infection. Changes in visual acuity and intra-ocular pressure following bleb-related infection: the Japan Glaucoma Society Survey of Bleb-related Infection Report 2. Acta Ophthalmol. 2013 Sep;91(6):e420-6.
11. Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract & Refractive Surgeons. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. J Cataract Refract Surg. 2007 Jun;33(6):978-88.
12. Bui DK, Carvounis PE. Evidence for and against intravitreal corticosteroids in addition to intravitreal antibiotics for acute endophthalmitis. Int Ophthalmol Clin. 2014 Spring;54(2):215-24.

# ПОЗНАЧАЈНИ ИСТОРИСКИ МОМЕНТИ ВО НЕВРОНАУКАТА: РЕВИЈАЛЕН ТРУД

Иван Барбов<sup>1,2,3</sup>, Гоце Калцев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национална Алијанса за Невромускулни заболувања и Невронаука, ГАНГЛИОН Скопје, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

<sup>2</sup>Универзитетска Клиника за Неврологија, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

<sup>3</sup>Медицински факултет, Св. Кирил и Методиј-Скопје, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 410-413

## АПСТРАКТ

Авторите ценат дека овој ревијален труд (преглед на достапна стручна литература) е од есенцијално значење за истражувачите кои се занимаваат со невронауката, бидејќи досега недоволно е пишувано за историјата на истата. Целта на овој труд е интеграција на позначајните настани во историјата и развојот на невронауката како самостојна научна дисциплина. Нашата визија е оваа творба да биде основа за надоградба на знаењата во однос на оваа област.

Клучни зборови: Невронаука, историски моменти, мозок, развој, истражување

Невронауката е научна дисциплина која го проучува нервниот систем (мозокот, рбетниот мозок и периферниот нервен систем), неговите функции и нарушувања. Претставува мултидисциплинарна наука која ги комбинира физиологијата, анатомијата, молекуларната биологија, развојната биологија, цитологијата, психологијата, физиката, компјутерските науки, хемијата, медицината, статистиката и математичкото моделирање за да се разберат основните својства на неврните, глија и останатите клетки. Опсегот на невронауката со текот на времето се проширува со цел да се вклучат различни пристапи кои се користат за проучување на нервниот систем во различни размери [1].

Во древниот Египет, при подготовка за мумификација, мозокот редовно се отстранувал, бидејќи се претпоставувало дека срцето е седиште на интелигенцијата. Подоцна, во текот на следните

векови, ова гледиште станало обратно, односно станало познато дека мозокот е всушност седиштето на интелигенцијата [2].

## НЕВРОНАУКАТА ВО АНТИЧКИОТ ПЕРИОД

Најраното споменување на мозокот е забележано од Едвин Смит во 17 век п.н.е. Неговиот хиероглиф за мозокот ги опишува симптомите, дијагнозата и прогнозата на двајца пациенти со сложени фрактури на черепот. Иако симптомите се детално опишани, очигледно е отсуството на медицинско знаење. Авторот ги забележува “пулсирањата на изложениот мозок” споредувајќи ја површината на мозокот со површината на бакарна згура (која навистина е во вид на сулкуси и гируси). Биле опишани и афазијата (“не зборува”) и нападите (“претерано се тресе”) по повреда на главата. Земајќи предвид дека анатомијата на човекот во тој период се засновала на митови



и суеверија, размислувањата биле емпириски и се засновале на едноставно набљудување [3].

Во Античка Грција, интересот за мозочната функција е забележан уште во активностите на Алкмеон, кој се занимавал со дискеција на око, па така го поврзал мозокот со видот. Исто така сугерирал дека мозокот а не срцето е органот што владее со телото (хегемоникон) и дека сетилата зависат од мозокот. Според Алкмеон, моќта на мозокот да синтетизира сензации го прави седиште на сеќавањата и мислите. Спротивните мислења околу хегемониконот опстојувале меѓу античките грчки филозофи и лекари многу долг период [3]. Веќе во 4 век п.н.е., Аристотел мислел дека срцето е седиште на интелигенцијата, додека мозокот е механизам за ладење на крвта. Тој образложил дека луѓето се порационални од ѕверовите затоа што имаат и поголема површина на мозокот за да ја разладат својата врела крв. Од друга страна пак, за време на хеленистичкиот период, Херофил и Ерасистрат од Александрија развиваат истражувања кои вклучуваат секцирање на човечки тела, обезбедувајќи поцврсти докази за функцијата на мозокот. Тие ја потврдиле разликата помеѓу големиот мозок и малиот мозок, а истовремено ги идентификувале мозочните комори и тврдата мозочна обвивка [3].

За време на Римската империја, грчкиот лекар и филозоф Гален секцирал мозочни ткива од волци, мајмуни, свињи и други цицачи. Тој заклучил дека, бидејќи малиот мозок е погуст има функција во контрола на мускулите, додека пак, бидејќи големиот мозок е мек, претставува местото каде што се обработуваат информациите добиени преку сетилата. Тој исто така забележал дека специфичните рбетни нерви контролираат одредени мускули [4].

### НЕВРОНАУКАТА ОД СРЕДНОВЕКОВЕН ДО РАН МОДЕРЕН ПЕРИОД

Медицината во средниот век била фокусирана на тоа како умот и телото комуницираат, со нагласување на потребата да се разбере менталното здравје. Ал-Захрави, кој живеел во Исламска Иберија, ги оценувал невролошките пациенти и вршел хируршки третмани при повреди на главата, фрактури на черепот, повреди на рбетот, хидроцефалус, субдурални изливи и главоболка [5]. Во Персија, Авицена презентирал детално знаење за фрактурите на черепот и нивните хируршки третмани. Токму поради Авицена се смета за татко на модерната медицина. Тој за првпат ги

објаснил несоницата, манијата, халуцинациите, кошмарите, деменцијата, епилепсијата, мозочниот удар, парализата, вртоглавицата, меланхолијата и треморот. Тој, исто така, опишал и состојба слична на шизофренијата, која се карактеризира со возбуда, нарушувања во однесувањето и спиењето, давање несоодветни одговори на прашања и повремена неспособност да зборување. Авицена го открил и церебеларниот вермис заедно со каудатното јадро. Исто така тој е првиот човек кој ги поврзал менталните недостатоци со дефицитите во средната комора на мозокот или фронталниот лобус [6]. Помеѓу 13-от и 14-от век, првите учебници по анатомија во Европа, кои вклучуваат и опис на мозокот, биле напишани од Мондино де Луцци и Гвидо да Вигевано [7].

### НЕВРОНАУКАТА ВО ПЕРИОД НА РЕНЕСАНСАТА

Прочувањата на Андреас Весалиус на човечките трупови бил во спротивност со заклучоците на Гален во однос на невроанатомијата. Весалиус забележал многу структурни карактеристики и на мозокот и на општиот нервен систем за време на неговите дисекции. Покрај откривањето на многу анатомски карактеристики како што се путаменот и корпус калозум, Весалиус предложил дека мозокот е составен од неколку пара „мозочни нерви“, секој со специјализирана функција. Подоцна, други научници ја продолжиле мисијата и работата на Весалиус со додавање на свои детални скици на човечкиот мозок [8].

### НЕВРОНАУКАТА ВО ПЕРИОД НА НАУЧНАТА РЕВОЛУЦИЈА

Во 17-от век, Рене Декарт ја проучувал физиологијата на мозокот, предлагајќи ја теоријата на дуализам за да се справи со прашањето за односот на мозокот со умот. Тој сугерирал дека епифизата е местото каде што умот комуницира со телото, откако претходно ги проучил мозочните механизми одговорни за циркулирачката цереброспинална течност. Томас Вилис ги проучувал мозокот, нервите и однесувањето со цел да развие невролошки третмани. Тој детално ги опишал структурата на мозочното стебло, малиот мозок, коморите и церебралните хемисфери [9].

### НЕВРОНАУКАТА ВО МОДЕРНИОТ ПЕРИОД

Во 1811 година, Сезар Жилиен за прв пат дефинирал специфична функција на мозочен регион. Тој го

проучувал дишењето при дисекција на животно, па така го открил и центарот за дишењето во продолжениот мозок [10]. Помеѓу 1811 и 1824 година, Чарлс Бел и Франсоа Магенди преку дисекција откриле дека вентралните корени во грбетот ги пренесуваат моторните импулси, а задните корени добиваат сензорни информации [11]. Во 1843 година, Карло Матеучи и Емил ду Боа-Рејмонд покажале дека нервните влакна пренесуваат електрични сигнали [12]. Во 1861 година, Пол Брока при аутопсија на пациент утврдил лезија на фронталниот лобус на левата церебрална хемисфера. Брока ги објавил своите наоди од аутопсиите на дванаесет пациенти во 1865 година. Неговата работа ги инспирирала останатите научници во тој период да вршат внимателни аутопсии со цел да поврзат повеќе мозочни региони со сетилни и моторни функции [13]. Карл Верник дополнително ја развил теоријата за специјализација на специфични мозочни структури за разбирање на јазикот и негово збоорување. Модерните истражувања сè уште ги користат анатомските дефиниции на цитоархитектонските Бродманови области (кои се однесуваат на проучувањето на клеточната структура) [13].

Испитувањата на мозокот стануваат посоефицирани по пронаоѓањето на микроскопот и развојот на процедурата за бојење од Камило Голци во доцните 1890-ти, која користел сребрена хроматна сол за да ги открие сложените структури на единечни неврони. Неговата техника беше користена од Сантијаго Рамон и Кахал која довела до формирање на доктрината на невронот и до хипотезата дека функционалната единица на мозокот е невронот. Голци, Рамон и Кахал ја споделија Нобеловата награда за физиологија во 1906 година за нивните опсежни набљудувања, описи и категоризации на невроните низ мозокот. Хипотезите за доктрината на невроните беа поддржани со експерименти од Галвани во електричната екситабилност на мускулите и невроните [14]. Во 1898 година, британскиот научник Џон Њупорт Ленгли прв го воведува терминот „автономни“ во класифицирањето на врските на нервните влакна со периферните нервни клетки. Ленгли е познат како еден од основачите на теоријата на хемиските рецептори [15].

## НЕВРОНАУКАТА ВО ДВАЕСЕТИОТ ВЕК

Невронауката во текот на дваесеттиот век почна да

се препознава како посебна унифицирана академска дисциплина. Иван Павлов придонел за подобро разбирање на неврофизиологијата. Поголемиот дел од неговата работа вклучувала истражување на темпераментот и неволните рефлексни дејства. Неговите експерименти му ја донесоа Нобеловата награда за физиологија и медицина во 1904 година [16]. Во истиот период, Владимир Бехтерев открил 15 нови рефлексии е познат по неговата конкуренција со Павлов во однос на проучувањето на условните рефлексии. Тој го основал Психоневролошкиот институт при Државната Медицинска Академија во Санкт Петербург во 1907 година. Во Психоневролошкиот Институт се обидел да воспостави мултидисциплинарен пристап при истражувања на мозокот [17].

Работата на Чарлс Скот Шерингтон била фокусирана на рефлексите, а неговите експерименти доведоа до откривање на моторни единици. Неговите концепти биле фокусирани околу унитарното однесување на клетките активирани или инхибирани во она што тој ги нарекува синапси [18]. Ацетилхолинот бил првиот идентификуван невротрансмитер во 1915 година од страна на Хенри Дејл [19].

Прашање кое ги мачело невронаучниците на почетокот на дваесеттиот век била физиологијата на нервните импулси. Во 1902 година и повторно во 1912 година, Јулиус Бернштајн ја унапредил хипотезата дека акциониот потенцијал е резултат на промената на пропустливоста на аксоналната мембрана [20]. Опсежно истражување за сетилните органи и функцијата на нервните клетки била спроведена од британскиот физиолог Кит Лукас. Експериментите на Кит Лукас во првата деценија на дваесеттиот век докажаа дека мускулите целосно или воопшто не се контрахираат (принцип на се или ништо) [21].

Во процесот на лекување на епилепсијата, Вајлдер Пенфилд изработил мапи за лоцирање на различни функции (моторни, сензорни, меморија, вид) во мозокот [22]. Почнувајќи од 1966 година, Ерик Кандел и неговите соработници ги испитувале биохемиските промени во невроните поврзани со учењето и складирањето на меморијата [23]. Риох ја започна интеграцијата на основните анатомски и физиолошки истражувања со клиничката психијатрија во Институтот за истражување, почнувајќи од 1950-тите. Во истиот период, Шмит воспоставил програма за истражување на невронауката во рамките на Одделот за Биологија на Технолошкиот Институт во

Масачусетс, обединувајќи ги биологијата, хемијата, физиката и математиката. Првиот самостоен оддел за невронаука (тогаш наречен Психобиологија) е основан во 1964 година на Универзитетот во Калифорнија, додека пак Стивен Куфлер ја основа Катедрата за Невробиологија на Медицинскиот факултет Харвард во 1966 година [24].

## ЗАКЛУЧОЦИ

Историјата на невронауката е од огромна важност за истражувачите, бидејќи со методолошко истражување на историските податоци, модели, хипотези и експерименти, може да се разгледаат алтернативи на современите теории. Лекциите од историјата на невронауката го откриваат и културниот контекст и општествената одговорност на оние што се занимаваат со истражувањата на мозокот.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Neuroscience: Past and Future. *Neuron*. 2018;98(1):10-11.
2. Kandel, ER; Schwartz JH; Jessell TM (2000). *Principles of Neural Science* (4th ed.). New York: McGraw-Hill. ISBN 978-0-8385-7701-1.
3. Gross, Charles G. (1987), "Neuroscience, Early History of", in Adelman, George (ed.), *Encyclopedia of Neuroscience* (PDF), Birkhauser Verlag AG, pp. 843–847, ISBN 978-3764333331, retrieved 25 November 2013
4. Bear, M.F.; B.W. Connors; M.A. Paradiso (2001). *Neuroscience: Exploring the Brain*. Baltimore: Lippincott. ISBN 978-0-7817-3944-3.
5. Al-Rodhan, N. R.; Fox, J. L. (1986-07-01). "Al-Zahrawi and Arabian neurosurgery, 936–1013 AD". *Surgical Neurology*. 26 (1): 92–95.
6. Saffari, Mohsen; Pakpour, Amir (1 December 2012). "Avicenna's Canon of Medicine: A Look at Health, Public Health, and Environmental Sanitation". *Archives of Iranian Medicine*. 15 (12): 785–9.
7. Di Ieva, Antonio; Tschabitscher, Manfred; Prada, Francesco; Gaetani, Paolo; Aimar, Enrico; Pisano, Patrizia; Levi, Daniel; Nicassio, Nicola; Serra, Salvatore (2007-01-01). "The neuroanatomical plates of Guido da Vigevano". *Neurosurgical Focus*.
8. Van Laere, J. (1993). "Vesalius and the nervous system". *Verhandelingen - Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België*. 55 (6): 533–576.
9. Cobb M (2002). "Timeline: Exorcizing the animal spirits: Jan Swammerdam on nerve function" (PDF). *Nature Reviews Neuroscience*. 3 (5): 395–400.
10. Bruce Fye, W. (1995). "Julien Jean César Legallois". *Clinical Cardiology*. 18 (10): 599–600.
11. Rengachary, Setti S.; Lee, Jonathan; Guthikonda, Murali (July 2008). "Medicosocial problems engendered with the discovery of the Bell–Magendie Law". *Neurosurgery*. 63 (1): 164–171, discussion 171–172.
12. Cahan, David (2018). *Helmholtz: A Life in Science*. Chicago; London: The University of Chicago Press. pp. 90–95.
13. *Principles of Neural Science*, 4th ed. Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessel, eds. McGraw-Hill: New York, NY. 2000.
14. Ghosh SK. Camillo Golgi (1843-1926): scientist extraordinaire and pioneer figure of modern neurology. *Anat Cell Biol*. 2020;53(4):385-392.
15. Langley, J. N. (1898-07-26). "On the Union of Cranial Autonomic (Visceral) Fibres with the Nerve Cells of the Superior Cervical Ganglion". *The Journal of Physiology*. 23 (3): 240–270.
16. Windholz, George (1997). "Ivan P. Pavlov: An overview of his life and psychological work". *American Psychologist*. 52 (9): 941–946.
17. Bozhkova, Elena (2018). "Vladimir Mikhailovich Bekhterev". *The Lancet Neurology*. 17 (9): 744.
18. "Sir Charles Sherrington – Nobel Lecture: Inhibition as a Coordinative Factor".
19. Loewi (1921). "Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. I. Mitteilung". *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. 189: 239–242.
20. Bernstein, J (1902). "Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme". *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie*. 92 (10–12): 521–562.
21. Frank, Robert G. (1994-01-01). "Instruments, Nerve Action, and the All-or-None Principle". *Osiris*. 9 (1): 208–235.
22. Cazala, Fadwa; Vienney, Nicolas; Stoléru, Serge (2015-03-10). "The cortical sensory representation of genitalia in women and men: a systematic review". *Socioaffective Neuroscience & Psychology*. 5: 26428.
23. Cowan, W.M.; Harter, D.H.; Kandel, E.R. (2000). "The emergence of modern neuroscience: Some implications for neurology and psychiatry". *Annual Review of Neuroscience*. 23: 345–346.
24. "Chapter I: Neuroscience Before Neuroscience, WWII t

# CALCITONIN NEGATIVE MEDULLARY THYROID CANCER - IMPORTANCE OF MONITORING THE PATIENTS WITH THYROID NODULES IN TIMELY DIAGNOSIS AND TREATMENT: A CASE REPORT

Milena Srbinoska Bogatinoska<sup>1</sup>, Argjent Muca<sup>2</sup>, Gazmend Amzai<sup>3</sup>, Tatjana B.Proseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Health Center Makedonski Brod, R. North Macedonia

<sup>2</sup>University Clinic for Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Skopje, North Macedonia,

<sup>3</sup>University Clinic for Hematology, Skopje, North Macedonia

Corresponding Author Milena S. Bogatinoska

Health Center Makedonski Brod, R. North Macedonia

email: milenasrbinoska@yahoo.com

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 414-416

## ABSTRACT

The main types of thyroid cancer are follicular, papillary, anaplastic and medullary. Medullary carcinoma is a rarest of them, that originates from the malignant proliferation of parafollicular C cells. The most of them are associated with high levels of calcitonin and carcinoembryonic acid (CEA). Calcitonin-negative medullary carcinoma of the thyroid is an extremely rare entity that is characterized by classic medullary carcinoma of the thyroid morphology without raised serum calcitonin levels. Fine needle biopsy (FNAB) is a diagnostic test done in people with suspected thyroid cancer and it is very important for timely diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer, especially when calcitonin and CEA levels are in normal levels. Case presentation: A 35-year-old woman visited an endocrinologist due to swelling on the left side of the neck. Thyroid ultrasound showed hypoechogenic, heterogenic nodule in the left lobe with dimensions 29x28x35mm and calcifications. Laboratory tests were normal: TSH 3,0 mIU/ml; fT4 14,3 pmol/l; ATPO 20IU/ml; Human thyroglobulin 35IU/ml; Calcitonin 4,5pg/ml; CEA 0.742ng/ml. The FNAB were performed, with cytological finding for Classification group I. Four months after the FNAB was repeated and Hürthle cells were found, cytological finding for classification group III. CT of the neck were performed preoperatively and it showed hypodense nodule (slightly smaller than 4 cm) with numerous calcifications, and no significantly lymph nodes enlarged. Left lobectomy was performed with histopathological findings for Medullary thyroid carcinoma. Immunohistochemical tumor cells were positive for Chromogranin A, CD56, focally for Thyroglobulin and CK 19, and negative for S-100 and NSE. Conclusion: Calcitonin normal levels doesn't exclude medullary carcinoma. Follow-up and monitoring of the patients with thyroid nodules is very important for timely diagnosis and treatment of medullary carcinoma.

Key words: medullary thyroid carcinoma, Fine needle aspiration biopsy (FNAB)

## INTRODUCTION

There are four types of thyroid cancer, which are classified based on how similar they look to normal thyroid cells under a microscope (differentiated vs. undifferentiated) and by the type of cell from which they develop. The

primary types of thyroid cancer are follicular, papillary, anaplastic and medullary (1). Hürthle cell thyroid cancer (Hürthle cell carcinoma or oxyphil cell carcinoma) is a rare thyroid cancer. This subtype of follicular carcinoma accounts for approximately 3 percent of all thyroid cancers (1). In the diagnosis of thyroid cancer, apart from

the history, the clinical examination and the laboratory tests, the imaging tests that may should be done are ultrasound, radiodine scan, chest x-ray, CT scan, MRI, RET scan, Byopsy(FNA Fine-needle aspiration), molecular tests(3). MCT can be caused by a genetic syndrome that also causes a pheochromocytoma tumor (important to know for surgical treatment, because in this condition anesthesia can cause deep sleep)(3).

**Patient presentation:** Our case is a 35-year-old woman who noticed swelling on the left side of her neck, and that was the reason she visited an endocrinologist. On the patient, the endocrinologist palpated a node od the left side of the thyroid loubes near 3 cm and that was indication for echo of gland thyroide and blood test.

**Diagnostic fundings:** Laboratory tests were normal: TSH 3,0 mIU/ml; FT4 14,3 pmol/l; ATPO 20IU/ml; Human thyroglobulin 35IU/ml; Calcitonin 4,5pg/ml; CEA 0.742ng/ml

Echographically, the right lobe has borderline dimensions, with an isoechoic, inhomogeneous structure, with several small hypoechoic zones (on Doppler blood vessels). The left lobe is enlarged, with an isoechoic, inhomogeneous structure. Left lower two-thirds of the lobe inhomogeneous nodule with calcifications with dimensions 29x28x35mm. Thickened isthmus. Finding in addition to Non-toxic single thyroid nodule. At the same time, a fine-needle biopsy was performed under ultrasound control. The cytological finding corresponds to Classification group I.

After 4 month FNA was performed again, it was punctured under echo control, a large heterogeneous nodule with a diameter of 30x25 mm, located at the site of the left lobe of the thyroid gland under which numerous irregular large dystrophic calcifications were observed. According to the described cytomorphology, the punctate change is mostly in favor of Hirtle's adenoma in the left lobe of the thyroid gland, with pronounced degenerative changes as well as pronounced cytological atypia. Because of this cytological finding, surgical excision of the punctate change is advised (best left lobectomy) and detail histological evaluation. The cytologic finding coresponds to Clasification grup III.

Due to the cytological classification group III, CT of the neck and thorax was made preoperatively. CT findings: In the left lobe of the thyroid gland found clearly limited hypodense nodule (slightly smaller than 4 cm) with numerous calcifications , so that the left lobe is enlarged

and protrudes slightly antero-laterally, and the right lobe of the thyroid gland is somewhat larger, without a clear demarcation of focal lesions in it. Distal from the thyroid gland, fatty tissue structures can be seen pretracheally, and more calcified LGLL (old changes) can be seen on it in the upper mediastinum. At the level of the neck, no significantly large (current) LGLLs are seen (one oval calcified LGL is seen on the neck, medially from the m.SCM on the left (old change). The rest of the CT finding is normal.

## TREATMENT

Immediatly the pacient was operated lobectomy totalis lateris sinister gl. tryroidae. Postoperatively, the patient was placed on antibiotic and analgesic therapy T.Citalra 500mg 2x1, T.Naclufen duo as needed.

The histopathological findings from the operative material in the patient corresponds to Carcinoma medillare glandulae thyroideae pTNM (UICC-8)=pT2,pNx,pL1,pR1 conditinal stage II (if pN0,pM0). the neoplasm shows infiltrative growth towards the surrounding thyroid tissue, and vascular emboli are also seen. The circumferential resection margin focally passes through the neoplastic tissue. Immunohistochemical tumor cells are positive for Chromogranin, CD56, focally for Thyroglobulin and CK 19, and negative for S-100 and NSE. Postoperativ level of Calcitonin and CEA were in normal range. Tests for MEN 2A ,MEN 2B and RET gene mutacion analisis was performed and all was negative.

## DISCUSSION

Thyroid nodules are growths in the thyroid gland and can be mostly benign or malignant. Risk factors for the development of thyroid cancer are age under 20 years, male gender, family history of thyroid cancer or MEN2, rapidly growing nodule, dysphagia, dysphonia. Laboratory test of calcitonin negative results is very rare condition that doesn't exclude the diagnose of medullar carcinoma(11).If it is proven that a nodule is benign, it should still be monitored laboratory (hormonally) and echosonographically, due to the risk of it showing malignant characteristics(4). Ultrasound of the thyroid gland can determine characteristics of malignant cancer, such as the following characteristics: hypodensity, irregular borders, internal vascularization, irregular macrocalcifications, height of the nodule being greater than the width, but it cannot differentiate the nature of the

tumor, so FNA is needed. Fine needle aspiration cytology (FNAC) is the accepted standard tool for the evaluation of thyroid nodules(10) and is not recommended for thyroid nodules smaller than 1 cm(4). FNA has been shown in many studies to be a very specific and sensitive method in differentiating thyroid nodules with a small percentage of false negative and false positive results(2,). According to the recommendations, for a benign nodule diagnosed with FNA, the follow-up is done for 1-2 years, and in some studies, the safety of the nodule from becoming malignant after 3 years has also been described(5). But it is not confirmed in our case. In the patient with a non-toxic thyroid nodule diagnosed by FNA, malignancy of the nodule occurs after 4 month. Whether it is due to a false negative result (frequency of occurrence 7%) cannot be determined, therefore the recommendations are that the FNA can be repeated earlier than the predicted 1-2 years, if the doctor considers it necessary (younger patients, growing node, suspicious nodule for malignancy)(2,6). Nodules are monitored every 6-18 months with physical examination and ultrasonography (7,8). Medullary thyroid carcinoma originates from parafollicular C cells that produce calcitonin. Calcitonin is therefore important in the diagnosis of MTC and in prognosis(9). If the calcitonin level is high than 100ng/ml after 6 months after the operation that it is a sign of residues or metastases(9).

## CONCLUSION

Calcitonin normal levels doesn't exclude medullary carcinoma. Follow-up and monitoring of the patients with thyroid nodules is very important for timely diagnosis and treatment of medullary carcinoma.

## Disclosures

None

## Acknowledgement

None

## REFERENCES

- Maurie Markman , Types of thyroid cancer, Journal of Hope, June 2022
- Heydar Ali Esmaili and Hassan Taghipour, Fine-Needle Aspiration in the Diagnosis of Thyroid Diseases: An Appraisal in Our Institution, International Scholarly research, 03 sept 2012, <https://doi.org/10.5402/2012/912728>
- Megan Wessel et al medical team, Tests for thyroid cancer, American cancer society, may 12, 2020
- Glenn D. Braunstein, Approach to the patient with a Thyroid nodule, MSD manual for the professional, sep 2022
- Marco Medici, Xiaoyun Liu, Norra Kwong, Trevor E. Angell, Ellen Marqusee, Matthew I. Kim, Erik K. Alexander, Long- versus short-interval follow-up of cytologically benign thyroid nodules: a prospective cohort study, BMC Medicine, 27 january 2016
- Deniwar A, Hammad AY, Ali DB, Alsaleh N, Lahlouh M, Sholl AB, Moroz K, Aslam R, Thethi T, Kandil E. Am J Surg., Optimal timing for a repeat fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodule following an initial nondiagnostic fine-needle aspiration. 2017 Feb; PMID: 27475222
- E. Marqusee, C. B. Benson, M. C. Frates et al., "Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease," *Annals of Internal Medicine*, vol. 133, no. 9, pp. 696-700, 2000.
- C. Carmeci, R. Brooke Jeffrey, I. R. McDougall, K. W. Nowels, and R. J. Weigel, "Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses," *Thyroid*, vol. 8, no. 4, pp. 283-289, 1998.
- Carl T. McGary, Educational Case: Medullary Thyroid Carcinoma, *Acad Pathol.* 2018 Jan, doi: 10.1177/2374289518770173
- Pu RT, Yang J, Wasserman PG, Bhuiya T, Griffith KA, et al. (2006) Does Hurthle cell lesion neoplasm predict malignancy more than follicular lesion neoplasm on thyroid fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 34 (5) 330-334.
- D C Murphy , S J Johnson , S Aspinall , Calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: the 'triple-negative' phenotype, 2020 Mar;102(3):e63-e66. doi: 10.1308/rc-sann.2019.0153

# CASE REPORT: PATIENT WITH A RARE CASE OF PATHOGENIC VARIANT OF C.784G>, P. (ASP262TYR) IN EXON 9 OF THE STXBP1 GENE WITH CLINICAL MANIFESTATION OF DEVELOPMENTAL DELAY AND EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY 4

Danilo Nonkulovski, Aspazija Sofijanova, Sonja Bojadzieva, Teodora Spasovska, Olivera Jordanova

University Children Hospital-Skopje

\*Corresponding Author: Danilo Nonkulovski, PhD MD University Children Hospital-Skopje  
 adress: Mother Theresa 17-Skopje  
 e-mail: danilo\_non@yahoo.com  
 mob: 070 629 249

Medicus 2023, Vol. 28 (3): 417-421

## ABSTRACT

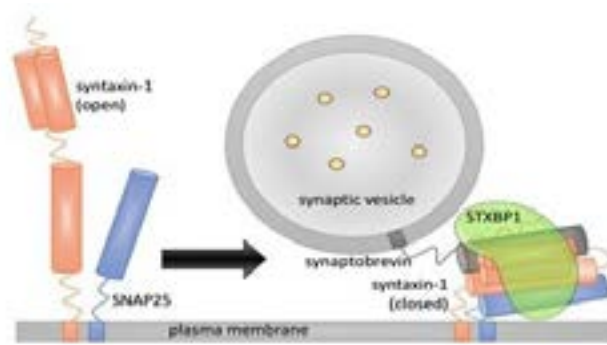
Developmental and epileptic encephalopathy 4 is a neurological disorder characterized by the appearance of tonic seizures in early childhood, usually in the first months of life. clinically manifested by impaired psychomotor development with poor head control, limited or no ability to walk, spastic quadriplegia and weak or absent speech. The examination of the parents did not show the presence of the variant c.784G> T, indicating that it arose de novo. Pathogenic changes in the STXBP1 gene are associated with developmental and epileptic encephalopathy 4, which is inherited in an autosomal dominant manner. The biological connection of the parents with the child was confirmed by a complementary analysis. Early diagnosis of developmental and epileptic encephalopathy 4 and introduction of new therapy will enable a better quality of life for children.

Keywords: epileptic encephalopathy 4, generalized tonic-clonic seizures, STXBP1 gene

## INTRODUCTION

Developmental and epileptic encephalopathy 4 is a neurological disorder characterized by the appearance of tonic seizures in early childhood, usually in the first months of life. clinically manifested by impaired psychomotor development with poor head control, limited or no ability to walk, spastic quadriplegia and

weak or absent speech [1,2]. Pathogenic changes in the STXBP1 gene are associated with developmental and epileptic encephalopathy 4 which is characterized by the appearance of tonic seizures in early childhood. The purpose of this study is to use early genetic examination for diagnosis (Picture 1).



Picture 1. Cartoon representation of the role of STXBP1 in priming vesicle fusion, showing binding to syntaxin 1 (closed conformation)

Figure from Suri et al 2017.

STXBP1 encephalopathy is a disease characterized by abnormal brain function (encephalopathy) and intellectual disability [3]. STXBP1 encephalopathy is caused by mutations in the STXBP1 gene [4]. This gene provides instructions for making syntaxin-binding protein 1. In nerve cells (neurons), this protein helps regulate the release of chemical messengers called neurotransmitters from compartments known as synaptic vesicles. Many affected people also experience seizures (seizures). Signs and symptoms of this condition usually begin in infancy but may also begin in childhood or early adulthood. For many people with epilepsy, seizures stop after a few years, while other neurological problems are present throughout their lives [5,6]. However, some patients with STXBP1 encephalopathy experience persistent seizures. Intellectual disability in patients with STXBP1 brain lesions is often severe. Additionally, there may be delays in speech and motor skills (such as sitting, crawling, walking). Many children with this problem are able to walk independently by age 5, although they may be too late to master this skill. Affected people often learn their first words later than their peers, sometimes not until late childhood [7]. Some people can communicate using simple sentences, while others never develop this skill. STXBP1-associated diabetic encephalopathy is characterized by early-onset encephalopathy with seizures, moderate to severe intellectual disability, seizures, and regular function. About 85 percent of people with STXBP1 encephalopathy develop epilepsy. The average age of onset of epilepsy is six weeks. Seizures may include infantile spasms; generalized tonic-clonic, clonic or tonic seizures; and myoclonic, focal, atonic, and seizures. Epilepsy syndromes may include Ohtahara syndrome, West syndrome, Lennox-Gaustaut syndrome

and Dravet syndrome (not associated with SCN1A), classical Rett syndrome (not associated with MECP2), and atypical Rett syndrome (not associated with CDKL5). The electroencephalogram is characterized by focal epileptic activity, bursts, dysrhythmias, or generalized spikes and waves. Other findings include voice abnormalities, movement disorders (especially ataxia and dystonia), and behavioral disorders (such as autism spectrum disorder) [8,9]. Feeding difficulties are common. Other types of seizures that may occur in people with this condition include uncontrollable muscle twitching (myoclonic seizures), muscle weakness (atonic seizures), partial or complete loss of consciousness (seizure-free), or loss of consciousness with myotonia and muscle stiffness. Convulsions (tonic-clonic seizures). Most patients with STXBP1 syndrome have more than one type of seizure. Seizures in about a third of affected people are described as untreatable because they do not respond to antiepileptic drugs. Other neurological problems seen in people with STXBP1 brain disorder include features of autism spectrum disorder; poor muscle tone (hypotonia); and movement problems such as difficulty with coordination (ataxia), involuntary shaking (tremor) and stiffness (spasticity). In some cases, areas of nerve loss (atrophy) are shown in the treatment [10].

STXBP1 epileptic encephalopathy is an autosomal dominant genetic disease usually caused by de novo pathogenic variants. Genetic analyses of the samples from the parents didn't show any abnormalities. Most of the individuals reported to date are singleton patients (i.e., the only affected person in the family) and are infected with de novo STXBP1 pathogenic variant [11]. It is unclear whether people with STXBP1 brain disorders with epilepsy can regenerate. Prenatal and preimplantation genetic testing can be performed when STXBP1 variants are identified in affected family members.

#### CASE DESCRIPTION

We describe a case of 5 years old female child born 39th gestation week, from an uneventful, regularly followed up pregnancy and partus. The baby was delivered spontaneously and her APGAR score was 8/9. Thirty eight days after delivery the neonate started presenting generalized seizure at first while awake and after that while sleeping. The seizures become repetitive and the neonate was administered at University Children's Hospital for further investigations and therapeutical approach. Transfontanell ultrasonography of the brain



was performed that showed normal findings. Screening for metabolic diseases was also performed that showed normal profile of aminoacids. The EEG finding is characterized by focal epileptic activity, generalized Spike-Wave complexes lasting 20 seconds. EEG demonstrating basic brain activity with the appearance of an alpha rhythm, periods with extended brain activity and the presence of a bihemispheric focus (Picture 2,3).

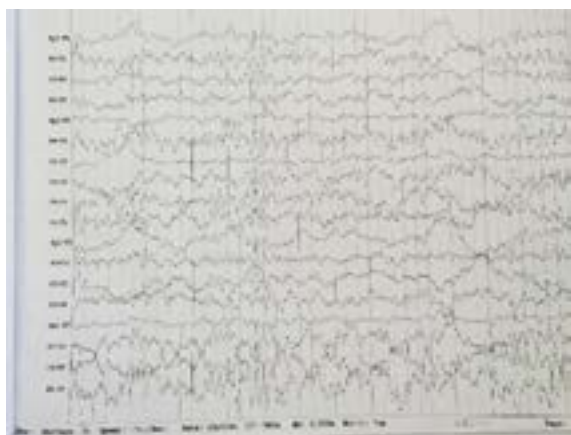
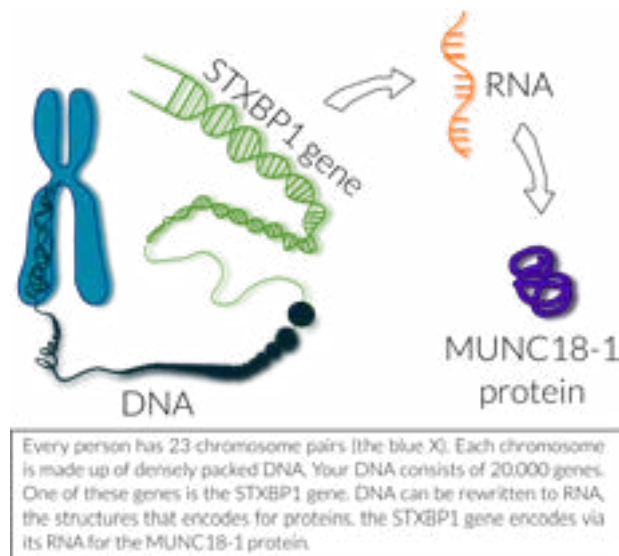


Figure 1,2 EEG demonstrating basic brain activity with the appearance of an alpha rhythm, periods with extended brain activity and the presence of a bihemispheric focus.

The final diagnosis of this rare condition is established with Whole Exome Sequencing (WES) that is a comprehensive genetic test that identifies changes in a patient's DNA that are causative or related to their medical concerns. WES analyses 24000 genes related to complex genetic problems. By focusing on the entire protein-coding regions of the genome – the exome – WES offers the coverage you need to diagnose patients with rare pathogenic variants rapidly and reliably. In our case, early onset seizures, with repetitive character were indicative for performing the test. The results explained the clinical condition.

The STXBP1 gene (MUNC18-1) is located on chromosome 9 and provides instructions for the creation of syntaxin-binding protein 1. In nerve cells, this protein helps regulate the release of neurotransmitters from synaptic vesicles (Picture 4).



Picture 4. Syntaxin-binding protein 1 (also known as MUNC18-1) STXBP1 gene

#### Genetics behind the disease

In the genetic analysis showed the presence of a pathogenic variant of c.784G>T, p.(Asp262Tyr) in exon 9 of the STXBP1 gene in a heterozygous form. It is a missense change that causes the amino acid aspartic acid at position 262 to be replaced by the amino acid tyrosine. The examination of the parents did not show the presence of the variant c.784G> T, indicating that it arose de novo. Pathogenic changes in the STXBP1 gene are associated with developmental and epileptic encephalopathy 4 , which is inherited in an autosomal dominant manner. The biological connection of the parents with the child was confirmed by a complementary analysis.

Levetiracetam was the drug of choice for the polymorph type of seizures. The child is not seizure free but with reduced seizures after the antiepileptic therapy. Despite the seizures, developmental delay was noted within the years. Motor delay with axial hipotonia and reduced muscle strength were noted since the earliest months of life, persisting through the years. The child didn't achieve the predicted developmental milestones neither.

#### DISCUSSION

The gene STXBP1 (MUNC18-1) is located on chromosome

9 and provides instructions for making syntaxin-binding protein1. In nerve cells, this protein helps regulate the release of neurotransmitters from synaptic vesicles. With the help of neurotransmitters, the signal between neurons is transmitted, which is necessary for normal functioning of the brain [11,12]. Pathogenic changes in the STXBP1 gene are associated with developmental and epileptic encephalopathy 4 that is inherited in an autosomal dominant manner. Developmental and epileptic encephalopathy 4 is a neurological disorder characterized by the appearance of tonic seizures in early childhood, usually in the first months of life [13,14]. The disease is characterized by impaired psychomotor development with poor head control, limited or no ability to walk, spastic quadriplegia, and weak or absent speech. In milder forms of the disease, attacks appear later. The c784G>T,p(Asp 262Tyr) variant in exon 9 of the STXBP1 gene represents a missense change that causes the substitution of the amino acid aspartic acid at position 262 with the amino acid tyrosine. We classify the variant c784G>T as a pathogenic variant according to the criteria of the American College of Medical Genetics and Genomics. This variant has been presented in the literature as de novo in an individual with STXBP1-associated early-onset epileptic encephalopathy [15].

According to literature, a few cases are described with this pathogenic variant as a cause of developmental delay and epileptic encephalopathy. Treatment options include antiepileptic drugs as a monotherapy or combined in order to treat the different types of seizures. Treatment for STXBP1-related disorders will depend on the type and severity of the seizures and associated neurological features [16]. Dyskinesia severe dystonia and choreoathetosis can be treated with monoamine-depleting or dopaminergic agents. Also, physical therapy is necessary to improve the motor neurological impairment. Feeding difficulties and constipation are managed per standard protocols. The future investigations are concentrated on gene therapy. Children affected with this condition usually learn their first words later than their peers, sometimes not until late childhood and speech therapy is also required. Unfortunately, curative treatment is not available, and further investigations are concentrated on developing gene therapy for better life quality of the affected children [17].

## CONCLUSION

Early diagnosis of developmental and epileptic

encephalopathy 4 and introduction of new gene therapy will enable a better quality of life for children. An EEG must be performed when necessary. Monitoring developmental and educational needs, seizures, voice changes, mobility, behavioral problems, growth and feeding, evidence of constipation, and family needs at each visit.

## REFERENCES

1. Abramov D, Guiberson NGL, Burre J. STXBP1 encephalopathies: Clinical spectrum, disease mechanisms, and therapeutic strategies. *J Neurochem*. 2021 Apr;157(2):165-178. doi: 10.1111/jnc.15120. Epub 2020 Aug 4. Citation on PubMed.
2. Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, Delanty N, Dlugos D, Eichler EE, Winawer MR (2013). De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*, 501, 217–221. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
3. Barcia G, Barnerias C, Rio M, Siquier-Pernet K, Desguerre I, Colleaux L, Munnich A, Nabbout R (2013). A novel mutation in STXBP1 causing epileptic encephalopathy (late onset infantile spasms) with partial respiratory chain complex IV deficiency. *European Journal of Medical Genetics*, 56, 683–685. [PubMed] [Google Scholar].
4. Barcia G, Chemaly N, Gobin S, Milh M, Van Bogaert P, Barnerias C, Kaminska A, Dulac O, Desguerre I, Cormier V, Boddaert N, Nabbout R. Early epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations: Could we better delineate the phenotype? *Eur J Med Genet*. 2014;57:15–20. [PubMed].
5. Deprez L, Weckhuysen S, Holmgren P, Suls A, Van Dyck T, Goossens D, Del-Favero J, Jansen A, Verhaert K, Lagae L, Jordanova A, Van Coster R, Yendle S, Berkovic SF, Scheffer I, Ceulemans B, De Jonghe P. Clinical spectrum of early-onset epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations. *Neurology*. 2010;75:1159–65. [PubMed].
6. Di Meglio C, Lesca G, Villeneuve N, Lacoste C, Abidi A, Cacciagli P, Altuzarra C, Roubertie A, Afenjar A, Renaldo-Robin F, Isidor B, Gautier A, Husson M, Cances C, Metreau J, Laroche C, Chouchane M, Ville D, Marignier S, Rougeot C, Lebrun M, de Saint Martin A, Perez A, Riquet A, Badens C, Missirian C, Philip N, Chabrol B, Villard L, Milh M. Epileptic patients with de novo STXBP1 mutations: Key clinical features based on 24 cases. *Epilepsia*. 2015;56:1931–40. [PubMed].
7. Gupta A. STXBP1-Related EOEE - Early Onset Epilepsy

- AND Encephalopathy, or is it Early Onset Epileptic Encephalopathy? *Epilepsy Curr.* 2016 Sep-Oct;16(5):302-304. doi: 10.5698/1535-7511-16.5.302. No abstract available. Citation on PubMed or Free article on PubMed Central
8. Hamdan FF, Gauthier J, Dobrzyniecka S, Lortie A, Mottron L, Vanasse M, D'Anjou G, Lacaille JC, Rouleau GA, Michaud JL. Intellectual disability without epilepsy associated with STXBP1 disruption. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:607-9. [PMC free article] [PubMed].
  9. Mastrangelo M, Peron A, Spaccini L, Novara F, Scelsa B, Introvini P, Raviglione F, Faiola S, Zuffardi O. Neonatal suppression-burst without epileptic seizures: expanding the electroclinical phenotype of STXBP1-related, early-onset encephalopathy. *Epileptic Disord.* 2013;15:55-61. [PubMed].
  10. Matsumoto H, Zaha K, Nakamura Y, Hayashi S, Inazawa J, Nonoyama S. Chromosome 9q33q34 microdeletion with early infantile epileptic encephalopathy, severe dystonia, abnormal eye movements, and nephroureteral malformations. *Pediatr Neurol.* 2014;51:170-5. [PubMed].
  11. Scheffer I.E., Liao J. Deciphering the concepts behind "Epileptic encephalopathy" and "Developmental and epileptic encephalopathy". *Eur J Paediatr Neurol.* 24 2020; 11- 14.
  12. Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen MH, Accorsi P, Angriman M, Baier H, Benkel-Herrenbrueck I, Benoit V, Budetta M, Caliebe A, Cantalupo G, Capovilla G, Casara G, Courage C, Deprez M, Destrée A, Dilena R, Erasmus CE, Fannemel M, Fjær R, Giordano L, Helbig KL, Heyne HO, Klepper J, Kluger GJ, Lederer D, Lodi M, Maier O, Merckenschlager A, Michelberger N, Minetti C, Muhle H, Phalin J, Ramsey K, Romeo A, Schallner J, Schanze I, Shinawi M, Slegers K, Sterbova K, Syrbe S, Traverso M, Tzschach A, Uldall P, Van Coster R, Verhelst H, Viri M, Winter S, Wolff M, Zenker M, Zoccante L, De Jonghe P, Helbig I, Striano P, Lemke JR, Møller RS, Weckhuysen S. STXBP1 encephalopathy: a neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology.* 2016;86:954-962. doi: 10.1212/WNL.0000000000002457. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  13. Sutter R., Kaplan P.W. Electroencephalographic criteria for nonconvulsive status epilepticus: synopsis and comprehensive survey. *Epilepsia.* 53 3 2012; 1- 51.
  14. Schubert J, Siekierska A, Langlois M, May P, Huneau C, Becker F, Muhle H, Suls A, Lemke JR, de Kovel CG, Thiele H, Konrad K, Kawalia A, Toliat MR, Sander T, Rüschen-dorf F, Caliebe A, Nagel I, Kohl B, Kecskés A, Jacmin M, Hardies K, Weckhuysen S, Riesch E, Dorn T, Brilstra EH, Baulac S, Møller RS, Hjalgrim H, Koeleman BP, Jurkat-Rott K, Lehman-Horn F, Roach JC, Glusman G, Hood L, Galas DJ, Martin B, de Witte PA, Biskup S, De Jonghe P, Helbig I, Balling R, Nürnberg P, Crawford AD, Esguerra CV, Weber YG, Lerche H, EuroEPINOMICS RES Consortium Mutations in STX1B, encoding a presynaptic protein, cause fever-associated epilepsy syndromes. *Nature Genetics.* 2014;46:1327-1332. doi: 10.1038/ng.3130. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  15. Mohnish Suri et al. Protein structure and phenotypic analysis of pathogenic and population missense variants in STXBP1. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* June 2017 5(Suppl 2). [PubMed]
  16. Vatta M, Tennison MB, Aylsworth AS, Turcott CM, Guerra MP, Eng CM, & Yang Y (2012). A novel STXBP1 mutation causes focal seizures with neonatal onset. *Journal of Child Neurology*, 27, 811-814. [PubMed] [Google Scholar]
  17. Weckhuysen S, Holmgren P, Hendrickx R, Jansen AC, Hasaerts D, Dielman C, de Bellescize J, Boutry-Kryza N, Lesca G, Von Spiczak S, Helbig I, Gill D, Yendle S, Møller RS, Klitten L, Korff C, Godfraind C, Van Rijckevorsel K, De Jonghe P, Hjalgrim H, Scheffer IE, Suls A. Reduction of seizure frequency after epilepsy surgery in a patient with STXBP1 encephalopathy and clinical description of six novel mutation carriers. *Epilepsia.* 2013;54:e74-e80. doi: 10.1111/epi.12124. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

## UDHËZIME PËR AUTORET

Këto të dhëna janë në pajtim me  
“Kërkesat uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në  
Revistat Biomjekësore”

Dokumentin komplet mund ta gjeni në [www.icmje.org](http://www.icmje.org)

**Medicus** është revistë ndërkombëtare që boton punime origjinale shkencore, vështrime revijale, punime profesionale, prezente rasti, kumtesa të shkurtra, recensione librash, raporte nga tubime shkencore, letra dhe editoriale nga fusha e mjekësisë, stomatologjisë, farmakologjisë si dhe nga fusha tjera të përaferta biomjekësore.

Revista është organ i “Shoqatës së Mjekëve Shqiptarë në Maqedoni.”

**Gjuha** e botimeve është në Gjuhë Shqipe dhe Angleze (këshilli redaktues mund të vendosë nëse botimet do të jenë edhe në gjuhë tjera). Autorëve u kërkohet të lektorojnë dhe të redaktojnë punimin e tyre vetë, në gjuhën përkatëse.

Ju lutemi përdoreni madhësinë standarde të punimit në format: Word për Windows, Times New Roman 12.

**Dorëshkrimet** dërgohen në format elektronik, qoftë me

CD ose përmes e-mailit tek Kryeredaktori,  
Prof. Dr. Nevzat Elezi,  
Zyra e Redaksisë, rr. Mehmed Pashë Deralla  
nr.16, 1200 Tetovë, apo në  
e-mail: [shmshm@live.com](mailto:shmshm@live.com)

Revista për një numër pranon jo më shumë se një artikull nga një autor, dhe jo më shumë se dy si ko-autor.

Autorët duhet të deklarojnë se kontributi i tyre nuk është publikuar apo pranuar për publikim diku tjetër, përderisa nuk përfundon procedura vlerësuese në Revistën tonë.

Autorët gjatë aplikimit duhet të përmbushin formën e kërkuar nga Komiteti Ndërkombëtar i Redaktorëve të Revistave Mjekësore (ICMJE) për **kriteret e autorësisë**, respektivisht “Kërkesave uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në Revistat Biomjekësore”, cilën mund ta gjeni në [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

Revista do të **njoftojë pranimin** e artikullit tuaj brenda shtatë ditësh dhe do t’ju bëjë me dije se kur do të informoheni për vendimin e këshillit redaktues.

Artikujt për t’u botuar në **Medicus do të recensohen**. Këshilli redaktues do të marrë parasysh komentet e recensuesit dhe pastaj mund të kërkojë nga autori ndryshime apo plotësim të punimit.

## INFORMATION FOR AUTHORS

These guidelines are in accordance with the  
“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted  
to Biomedical Journals”

(The complete document appears at [www.icmje.org](http://www.icmje.org))

**Medicus** is an international journal of that publishes papers from all areas of medical research. Furthermore, the journal intends to bring educational material of high quality to its members for continuous medical education (CME), by publishing original research, professional and review papers, case reports, brief communications, literature summary articles and editorials.

The Journal is official organ of the »Association of Albanian Medical Doctors from Macedonia«.

**The language** of publication is Albanian and English (the editorial board may decide whether other language will be used for publications). Authors are requested to have their paper proof-read and edited for the respective language.

Please use standard-sized paper and submit your article in the following format: Word for Windows, Times New Roman 12.

**Manuscripts** should be submitted in electronic format, either on disc or by e-mail to the Editor-in-Chief,

Nevzat Elezi, MD, PhD  
Editorial Office, Str. Mehmed Pashe Deralla,  
No 16, 1200 Tetovo,  
Email: [shmshm@live.com](mailto:shmshm@live.com)

The Journal allows submission of no more than one article as an author, and at most two, being a co-author per issuance.

The authors attest that their contribution has neither been published nor submitted for publication elsewhere, until the editorial procedure is over.

Authors should adhere to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) **authorship criteria** in so far as they apply. These can be found at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

The Journal will **acknowledge receipt** of your article within seven days and let you know when you will be informed of the editorial board’s decision.

Articles to be published in **Medicus** will be **peer-reviewed**. The editorial board will take into account the reviewer’s comments and may then prompt the author for changes or further work.

Numri i faqeve (përfshirë tabelat dhe/ose figurat/ilustrimet) varet nga lloji i artikullit:

**punim origjinal hulumtues** –deri ne12 faqe dhe jo më shumë se 6 tabela dhe/ose grafikone/fotografi;

**punim profesional ose punim revyjal** – deri ne 8 faqe dhe jo më shumë se 4 tabela dhe/ose figura/imazhe;

**prezantim rasti apo kumtesë e shkurtër** – deri 6 faqe dhe maksimum 3 tabela dhe/ose figura/imazhe.

**Letër redaksisë** - deri 2 faqe

Së bashku me dorëshkrimin, dorëzoni një faqe me **titullin** e artikullit; **emrin/at e autorit/ve**, duke përfshirë emrin me jo më shumë se dy tituj shkencor; emrin e departamentit dhe institucionit në të cilin është bërë punimi; institucioni ku punon ( për secilin autor); si dhe emri dhe adresa e autorit të cilit do ti adresohen kërkesat nga ana e Redaksisë (shihni Informacionet plotësuese për autorët)

**Abstrakti** duhet te jete me jo më shumë se 250 fjalë. Duhet të konsistojë në katër paragrafë, i klasifikuar në Hyrje, Metodot, Rezultatet dhe Diskutimi (Përfundimet). Ato duhet të përshkruhen shkurt, respektivisht, problem qenësor i studimit, se si është kryer studimi, rezultatet e fituara, dhe perfundimi.

**Tabelat, figurat dhe legjendat** (shihni Informacionet plotësuese për autorët)

**Fjalët kyqe** -Tri deri pesë flaje apo fraza te shkurtëra duhet t'i shtohen pjesës së fundme të faqes së abstraktit.

**Citatet** e referencave në tekst duhet fillimisht të jenë nga revistat e indeksuara në **PubMed**. Stili i referencave që kërkohet nga Medicus është i formatit Vancouver (shihni Informacionet plotësuese për autorët).

**Shkurtimet (akronimet)** përdoren për njësitë matëse, kurse në raste tjera kur përmendet për herë të parë, ai duhet të jetë i sqaruar me fjalën bazë bashkangjitur.

Për të gjitha barnat duhet të përdoren **emrat gjenerik** ndërkombëtar. Nëse në hulumtim janë të përdorura brendet e patentuara, përfshini emrin e brendit në kllapa në paragrafin e Metodave.

Dorëshkrimi i dërguar tek botuesi duhet të shënohet nga autorët , nëse janë në seksionin e “punimeve origjinale shkencore” apo në pjeset tjera përmbajtësore të revistës.

Autorët marrin dy kopje të botimit përkatës.

The number of pages (including tables and/or figures/illustrations) is dependent upon the type of the article:

**original research paper** - up to 12 pages and no more than 6 tables and / or graphs / pictures;

**professional or review paper** - up to 8 pages and no more than 4 tables and / or figures / images;

**case report or brief communication** - up to 6 pages and a maximum of 3 tables and / or figures/images.

**Letter** up to 2 pages

With the manuscript, provide a page giving the title of the paper; the name(s) of the author(s), including the first name(s) and no more than two graduate degrees; the name of the department and institution in which the work was done; the institutional affiliation of each author; and the name and address of the author to whom reprint requests should be addressed. (see Additional Information for Authors)

Provide an **abstract** of not more than 250 words. It should consist of four paragraphs, labeled Background, Methods, Results and Conclusions. They should briefly describe, respectively, the problem being in the study, how the study was performed, the salient results, and what the authors conclude from the results.

**Tables, figures and legends** (see Additional Information for Authors)

Three to five **key words** or short phrases should be added to the bottom of the abstract page.

**Quotations of references** in the text should primarily be from journals indexed in **PubMed** which have proven their significance. The style of references required by **Medicus** is the Vancouver format (see Additional Information for Authors).

Except for units of measurement, abbreviations are discouraged. The first time an abbreviation appears it should be preceded by the words for which it stands.

The international **generic names** should be used for all drugs. When proprietary brands are used in research, include the brand name in parentheses in the Methods section.

All manuscript sent to the editor should be noted by the authors whether they are meant for the “original research papers” section or the rest of the journal’s content.

The authors receive two copies of the relevant issue.

## Informacione plotësuese për autorët

**I. Faqja e parë** – ballina: Duhet të përmbajë: (a) titullin e punimit, të shkurtër, por informativ; (b) emri, inicialet e emrit të mesëm dhe mbiemrit të secilit autor; (c) institucioni; (d) emri i departamentit që i atribuohet punës shkencore; (e) emri dhe adresa e autorit për t'iu përgjigjur në lidhje me dorëshkrimin; (f) burimi/përkrhaja në formë të granteve, paisjeve, barnave dhe në përgjithësi.

**II. Faqja e dytë** – abstrakti dhe fjalët kyçe: Abstrakti duhet të shkruhet me maksimum prej 150 fjalësh për abstraktet e pastrukturuara, dhe me 250 fjalë për abstraktet e strukturuara (pjesët përmbajtësore: objekti/ete studimit ose hulumtimit, procedurat bazë, siç është përzgjedhja e subjekteve apo kafshët laboratorike, metodat vrojtuese dhe analitike, pastaj, rezultatet/gjetjet përfundimtare (të dhënat dhe rëndësia e tyre statistikore, nëse është e mundur), dhe konkluzionet kryesore. Vini theksin mbi aspektet e reja dhe të rëndësishme të studimit apo vrojtimit. Nën abstraktin identifikoni dhe shkruani fjalët kyçe: 3-5 fjalë apo fraza të shkurtëra që do të ndihmojnë në paisjen me tregues të punimit dhe publikimit të abstraktit. Përdorni terme nga lista e Index Medicus për Nëntituj Mjekësor (Medical Sub-Headings [MeSH]); nëse nuk ka term të përshtatshëm në MeSH për disa terme të reja, mund të përdorni termet e dhëna.

**III. Faqja e tretë dhe të tjerat** – teksti i plotë i artikullit: Teksti i plotë i artikujve hulumtues ose vrojtues normalisht, por jo domosdoshmërisht, duhet të jetë i ndarë në paragraf me këta nëntituj: hyrja, metodat dhe materialet, rezultatet dhe diskutimi.

**1. Hyrja:** Krijoni një kontekst apo prapavijë (truallë) të studimit (që në fakt është natyra e problemit dhe rëndësia e tij). Për të bërë këtë duhet të bëni një hulumtim të literaturës – duke kërkuar, gjetur dhe lexuar punimet përkatëse, që duhet të jenë si referencë në dorëshkrimin tuaj. Sqaroni hipotezat tuaja dhe planifikoni t'i testoni ato, si dhe përshkruani qëllimet tuaja. Kini qëndrim të qartë se çka prisni të gjeni dhe arsyet që ju udhëhoqën tek hipotezat që keni krijuar. Objekti i hulumtimit më së shpeshti fokusohet kur parashtrohet si pyetje. Mos përfshini të dhëna apo rezultate nga puna që do të raportohet.

**2. Metodat & Materialet:** Ky paragraf duhet të përfshijë atë informacion që ishte në dispozicion në kohën që plani apo protokoli i studimit po shkruhej. Të gjitha informacionet e marra gjatë studimit i takojnë paragrafit të Rezultateve.

Përshkruani përzgjedhjen tuaj të pjesëmarrësve së vrojtimit ose eksperimentit (pacientët ose kafshët laboratorike, përfshirë kontrollat) qartë, duke përfshirë kriteret e përshtatshme (inkluzive) dhe përjashtuese (ekskluzive).

Parimi udhëheqës duhet të jetë i qartë se si dhe pse studimi është bërë në një mënyrë të caktuar. Jepni detaje të mjaftueshme për metodat, mjetet dhe materialet (jepni emrin dhe adresën e prodhuesit në kllapa), dhe procedurat për të lejuar të tjerët të kuptojnë dhe riprodhojnë rezultatet tuaja.

Nëse një metodë e caktuar që është përdorur është e njohur, atëherë nuk është e nevojshme të jepet përshkrim komplet i saj. Mund t'i referoheni punimit në të cilin së pari herë është përshkruar dhe të

## Additional Information for Authors

**I. First page** - front page: It should contain: (a) title of paper, a short, but informative; (b) the first name, initials of middle name and last name of each author; (c) the institution; (d) the name of the department that is attributable to the scientific work; (e) the name and address of the author with whom to correspond about the manuscript (f) source/support in the form of grants, equipment, drugs, or all.

**II. Second page** - abstract and keywords: The abstract should be written with a maximum of 150 words for unstructured abstracts and 250 words for structured abstracts (containing parts: objective(s) of study or research, basic procedures, such as selection of subjects or laboratory animals, observational and analytical methods, then, the main findings/results (data and their statistical significance, if possible), and the main conclusions. Emphasize the new and important aspects of the study or observation.

Below the abstract identify and write the keywords: 35 words or short phrases that will assist in indexing the paper and publication of the abstract.

Use terms from the list of Index Medicus for Medical Sub-Headings (MeSH); if there is no appropriate MeSH term for some newly introduced terms, we can use the given terms.

**III. Third and further pages** – full text of the article: The full text of research or observational articles should normally be, but not necessarily, divided into sections with the following headings: introduction, material and methods, results and discussion.

**1. Introduction:** Provide a context or background for the study (that is, the nature of the problem and its significance). To do this you must complete a literature review – searching for, finding and reading relevant papers, which must be referenced in your manuscript. Explain your hypotheses and the plan to test them, and describe your aims. Clearly state what you expect to find and the reasoning that led you to the hypotheses that you have made. The research objective is often more sharply focused when stated as a question. Do not include data or conclusions from the work being reported.

**2. Methods & Material:** This section should include only information that was available at the time the plan or protocol for the study was being written. All information obtained during the study belongs in the Results section.

Describe your selection of the observational or experimental participants (patients or laboratory animals, including controls) clearly, including eligibility and exclusion criteria. The guiding principle should be clarity about how and why a study was done in a particular way.

Give sufficient details of the methods, apparatus and materials (give the manufacturer's name and address in parentheses), and procedures to allow others to understand and reproduce your results.

If a particular method used is well known then there is no need to give a complete description. You can reference the paper in

përmendni ndonjë modifikim/ndryshim që keni bërë. Jepni arsytet për përdorimin e tyre dhe vlerësoni kufizimet e tyre. Në fund, përshkruani se si i keni analizuar të dhënat tuaja, duke përfshirë metodat statistikore dhe pakon programore që keni përdorur.

Autorët e dorëshkrimeve të rishqyrtuara duhet të përfshijnë një paragraf që përshkruajnë metodat që kanë përdorur për lokalizimin, përzgjedhjen, ekstrahimin dhe sintetizimin e të dhënave. Përdorni formën joveprore të foljes, në vetën e tretë, kur dokumentoni metodat, gjë që do të fokusonte vëmendjen e lexuesit tek puna që është bërë e jo tek hulumtuesi (P.sh. Janë marrë, janë realizuar, janë prezantuar etj.)

**2. a) Statistikat:** Përshkruani metodat statistikore me detaje të mjaftueshme për t'ia mundësuar një lexuesi me njohje në atë fushë t'i qaset të dhënave origjinale për të verifikuar rezultatet e raportuara. Kur është e mundur, përcaktoni sasinë e zbulimeve dhe prezantoni ato me indikatorë përkatës të gabimeve në matje apo pasiguri (siç janë inter-valet e besueshmërisë). Evitoni mbështetjen vetëm në testet statistikore të hipotezave, siç janë vlerat p, që dështojnë të transmetojnë informacion të rëndësishëm mbi madhësinë e efektit. Jepni detaje rreth përzgjedhjes së rasteve (randomizimi) dhe përshkruani metodat dhe sukseset e vrojtimit gjatë realizimit të studimeve të verbuara. Definoni termet statistikore, shkurtesat dhe më së shumti simbolet. Specifikoni programin kompjuterik që është përdorur.

**3. Rezultatet:** Ky paragraf duhet t'i bëjë gjetjet tuaja të qarta. Prezantoni rezultatet tuaja në rend logjik në tekst, tabela dhe ilustrime, duke dhënë së pari rezultatet kryesore ose më të rëndësishme. Mos i përsërisni të gjitha të dhënat në tabela apo ilustrime, në tekst. Nënvizoni ose përmbledhni shkurtimisht vetëm vrojtimit më të rëndësishme.

Kur të dhënat përmbledhen në paragrafin e Rezultateve, jepni rezultate numerike jo vetëm si derivate (për shembull, përqindja) por gjithashtu si numra absolut nga të cilët derivatet janë llogaritur, dhe specifikoni metodat statistikore që janë përdorur për t'i analizuar ato.

Kufizoni tabelat dhe figurat në atë sa janë të nevojshme për të sqaruar argumentin e punimit dhe për të vlerësuar të dhënat ndihmëse. Duke përdorur grafikonet për të reprezentuar të dhënat tuaja si alternativë e tabelave, do të rrisë kuptueshmërinë e lexuesit. Mos i dyfishoni të dhënat në grafikone dhe tabela. Duhet të jeni të qartë se cili lloj i grafikoneve është i përshtatshëm për informacionet tuaja. Për shembull, për të reprezentuar korelimin mes dy ndryshoreve, preferohet grafiku vijëzor, krahasuar me grafikun rrethor apo në formë shtyllash.

Sa i përket të gjitha paragrafeve, qartësia dhe të qëniti i thuktë është kyç. Mos prezantoni në njëjtat të dhëna më shumë se një herë. Kufizojeni veten në të dhënat që ndihmojnë në adresimin e hipotezave tuaja. Kjo është e rëndësishme edhe nëse të dhënat i aprovojnë ose nuk i pranojnë ato. Nëse keni bërë analiza statistikore, duhet të jepni vlerën e probabilitetit (p) dhe të tregoni se është shprehës (sinjifikant në nivelin që ju po testoni. Varësisht nga analizat e përdorura, gjithashtu mund të jetë e rëndësishme të jepni intervalet e besueshmërisë së rezultateve (Confidence

which it was first described and mentioned any modifications you have made. Give the reasons for using them, and evaluate their limitations. Finally,, describe how you analysed your data, including the statistical methods and software package used.

Authors submitting review manuscripts should include a section describing the methods used for locating, selecting, extracting, and synthesizing data.

Use the third person passive voice when documenting methods which would focus the readers' attention on the work rather than the investigator.(e.g. Were taken, was performed, were presented itd.)

**2. a) Statistics:** Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as p values, which fail to convey important information about effect size. Give details about the randomization and describe the methods and success of observations while using blinded trials. Define statistical terms, abbreviations, and most symbols. Specify the computer software used.

**3. Results:** This section should make your findings clear. Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations, giving the main or most important findings first. Do not repeat all the data in the tables or illustrations in the text. Emphasize or summarize only the most important observations.

When data are summarized in the Results section, give numeric results not only as derivatives (for example, percentages) but also as the absolute numbers from which the derivatives were calculated, and specify the statistical methods used to analyze them.

Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess supporting data. Using graphs to represent your data as an alternative to tables will improve the reader's understanding. Do not duplicate data in graphs and tables. You need to be clear what type of graphs is suitable for your information. For example, to represent the correlation between two variables, a line graph is preferred to a pie chart or a bar chart.

As with all sections, clarity and conciseness is vital. Don't present the same data more than once. Restrict yourself to the data that helps to address your hypotheses. This is important whether the data supports or disproves them. If you have carried out a statistical analysis, you should give the probability (P) value and state it is significant at the level you are testing. Depending on the analysis used, it may also be important to give the confidence intervals of the results, or the statistical parameters such as the odds ratios. Provide a caption for each figure making the general meaning clear without reference to the main text, but don't discuss the results. Let the readers decide for themselves what they think of the data. Your chance to say what you think comes next, in the discussion.

**3. Tables:** Each table should be inserted at the point of the text where they have to be placed logically, typed by the same rules

Interval - CI), ose parametrat statistikore si proporcionet e rastit (odds ratio). Beni pershkrimin tek secila figurë duke bërë të qartë domethënien e përgjithshme pa referencë në tekstin kryesorë, por mos diskutoni rezultatet në të. Lëreni lexuesin të vendosë vetë se çfarë mendon për të dhënat. Mundësia juaj për të thënë se çfarë mendoni, është në vazhdim, tek diskutimi.

**3. Tabelat:** Secila tabelë duhet të vendoset në vendin e tekstit ku duhet të vihet logjikisht, e plotësuar me të njëjtat rregulla sikur teksti i plotë. Mos i dërgoni tabelat si fotografi. Secila tabelë duhet të citohet në tekst. Tabelat duhet të jenë me numra ashtu që të jenë në koordinim me referencat e cituara në tekst. Shkruani një përshkrim të shkurtër të tabelës nën titullin. Çdo sqarim shtesë, legjendë ose sqarim i shkurtësuar jostandard, duhet të vendoset menjëherë poshtë tabelës.

**4. Diskutimi:** Ky paragraf është pjesa ku ju mund të interpretoni të dhënat tuaja dhe të diskutoni duke ballafaquar dhe krahasuar gjetjet tuaja me ato të hulumtuesve të mëparshëm. Rishikoni referencat e literaturës dhe shihni nëse mund të përfundoni se si të dhënat tuaja përkohë me atë që keni gjetur.

Ju gjithashtu duhet të llogarisni rezultatet, duke u fokusuar në mekanizmat në prapavij të vrotimit. Diskutoni nëse rezultatet tuaja mbështesin hipotezat tuaja origjinale. Gjetjet negative janë aq të rëndësishme në zhvillimin e ideve të ardhshme sikur gjetjet pozitive.

E rëndësishme është se, nuk ka rezultate të këqija. Shkenca nuk të bëjë me të drejtën dhe të gabuarën, por merret me zgjerimin e njohjeve të reja.

Diskutoni si janë paraqitur gabimet në studimin tuaj dhe çfarë hapa keni ndërmarrë për të minimizuar ato, kështu duke treguar se ju çmoni ku-fizimet e punës tuaj dhe fuqinë e përfundimeve tuaja. Duhet gjithashtu të merrni në konsideratë ndërlikimet e gjetjeve për hulumtimet në të ardhmen dhe për praktikën klinike. Lidhni përfundimet me qëllimet e studimit, por evitoni qëndrimet dhe përfundimet e pakualifikuara, që nuk mbështeten në mënyrë adekuate nga të dhënat. Shmangni prioritetet deklarative apo të aludoni në punën që nuk është krahasuar.

**5. Referencimi:** Referencat janë baza mbi të cilën është ndërtuar raporti juaj. Shqyrtimi i literaturës dhe leximi i referencave gjithmonë duhet të jetë pikë fillestare e projektit tuaj. Ky paragraf duhet të jetë i saktë dhe të përfshijë të gjitha burimet e informacionit që keni përdorur.

Në formatin "Vancouver", referencat numërohen një nga një, sikur që shfaqen në tekst dhe identifikohen me numra në bibliografi..

**Një punim mund të ketë më së shumti një autor dhe 4 koautor. Koautori i fundit duhet të jetë mentori ose koautori më i afërt me punimin. Pas emrave të autorëve shkruhet titulli i artikullit; emri i revistës i shkurtuar sipas mënyrës së Index Medicus; viti i botimit; numri i vëllimit; dhe numri i faqes së parë dhe të fundit.**

**Referencat e librave duhet të jepen sipas emrit të autorit, titulli i librit (mund të citohet edhe titulli i kapitullit para titullit), vendi i botimit, botuesi dhe viti.**

as for the full text. Do not send tables as photographs. Each table should be cited in the text. Tables should be numbered so that they will be in sequence with references cited in the text. Provide a brief explanation of the table below the title. Any additional explanations, legends or explanations of non-standard abbreviations, should be placed immediately below the table.

**4. Discussion:** This section is where you interpret your data and discuss how your findings compare with those of previous researchers. Go over the references of your literature review and see if you can determine how your data fits with what you have found.

You also need to account for the results, focusing on the mechanisms behind the observation. Discuss whether or not your results support your original hypotheses. Negative findings are just as important to the development of future ideas as the positive ones.

Importantly, there are not bad results. Science is not about right or wrong but about the continuing development of knowledge.

Discuss how errors may have been introduced into your study and what steps you took to minimise them, thus showing that you appreciate the limitations of your work and the strength of your conclusions. You should also consider the implications of the findings for future research and for clinical practice. Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statements and conclusions not adequately supported by the data. Avoid claiming priority or alluding to work that has not been compared.

**5. Referencing:** The references are the foundation on which your report is built. Literature searches and reading of references should always be the starting point of your project. This section must be accurate and include all the sources of information you used.

In the Vancouver format, references are numbered consecutively as they appear in the text and are identified in the bibliography by numerals.

**One article can have one author and 4 co-author. Last co-author is the mentor of the article or closest co-author of the paper." The authors' names are followed by the title of the article; the title of the journal abbreviated according to the style of Index Medicus; the year of publication; the volume number; and the first and last page numbers.**

**References to books should give the names of any editors, place of publication, editor, and year.**

In the text, reference numbers are given in superscript. Notice that issue number is omitted if there is continuous pagination throughout a volume, there is space between volume number and page numbers, page numbers are in elided form (51-4 rather than 51-54) and the name of journal or book is in italics. The following is a sample reference:



Në tekst, numrat e referencave jepen me indeks të sipërm. Vëreni se çështja e numrave neglizhohet nëse ka numërtim të vazhdueshëm përgjatë gjithë vëllimit, ka hapësirë mes numrit të vëllimit dhe numrit të faqes, numrat e faqeve janë në këtë formë: 51-4 në vend të 51-54, dhe emri i revistës ose librit është në italic. Në vazhdim është një shembull i referencës:

#### Artikujt e revistave:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979;301:1382-5.
2. Nantulya V, Reich M. The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries. *BMJ* 2002;324: 1139.
3. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349: 1498-504.

#### Librat dhe tekste tjera:

4. Colson JH, Tamour NJJ. Sports in injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul, 2006.
5. Department of Health. *National service framework for coronary heart disease*. London: DoH, 2000.  
www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm (accessed 6 Jun 2003).
6. Kamberi A, Kondili A, Goda A, dhe bp; *Udhërrëfyes i shkurtër i Shoqatës Shqiptare të Kardiologjisë për parandalimin e Sëmundjes Aterosklerotike Kardiovaskulare në praktikën klinike*, Tiranë, 2006
7. Azemi M, Shala M, dhe bp. *Pediatrica sociale dhe mbrojtja shëndetësore e fëmijëve dhe nënave*. Pediatrica, Prishtinë 2010; 9-25

Shmangni përdorimin e abstrakteve si referenca; “të dhëna të papublikuara” dhe “komunikime personale”. Referencat e pranueshme, por ende të papublikuara lejohet të merren, vetëm nëse shënoni se janë “në shtyp”.

**6. Mirënjohjet:** Ju mund të keni dëshirë të falënderoni njerëzit që ju kanë ndihmuar. Këto mund të rangohen prej atyre që ju kanë përkrahur me teknika eksperimentale deri tek ata që ju kanë këshilluar deri në bërjen e dorëshkrimit final.

#### 7. Format i fajllit të të dhënave për ilustrimet (figurat): JPG

Nëse përdoren fotografitë e pacientëve, qoftë subjekti, qoftë fotografitë e tyre nuk duhet të jenë të identifikuara, ato duhet të shoqërohen me lejen e shkruar nga ta për përdorimin e figurës. Format e lejuara janë në dispozicion nga redaksia.

Nëse fajllet e të dhënave janë shumë të mëdha për t'u dërguar me e-mail, rekomandohet dërgimi me CD në adresën tonë.

#### 8. Legjendat për Ilustrimet (Figurat)

Legjenda e tabelës duhet të vendoset mbi tabelë. Referenca e një tabeleje, e cila është marrë nga ndonjë publikim tjetër, duhet të vendoset poshtë tabelës. (Është përgjegjësi e autorit të sigurojë lejen e ribotimit nga botuesit e atij botimi) Legjenda e figurës duhet të vendoset në fund të faqes. Referenca e figurës e marrë nga ndonjë tjetër publikim vendoset në fund të legjendës. (Leja e ribotimit duhet të sigurohet nga botuesi i këtij botimi).

#### Journal articles:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979;301:1382-5.
2. Nantulya V, Reich M. The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries. *BMJ* 2002;324: 1139.
3. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349: 1498-504.

#### Books and other monographs:

4. Colson JH, Tamour NJJ. Sports in injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul, 2006.
5. Department of Health. *National service framework for coronary heart disease*. London: DoH, 2000.  
www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm (accessed 6 Jun 2003).

6. Osler AG. *Complement: mechanisms and functions*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1976.

Avoid using as references abstracts; “unpublished data” and “personal communications”. References to accepted but yet unpublished articles are allowed to be made, only if you note “in press”.

**6. Acknowledgements:** You may wish to acknowledge people who have helped you. These can range from those who supported you with experimental techniques to those who read or offered advice on your final manuscript.

#### 7. Data file format for illustrations (figures): JPG

If photographs of patients are used, either the subjects should not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the figure. Permission forms are available from the Editor.

If data files are too big for transmission as an Email attachment submission of a CD to our address is recommended.

#### 8. Legends for Illustrations (Figures)

The legend of a table has to be placed above the table. The reference of a table, which has been taken from another publication, must be placed below the table. (It is the author's responsibility to obtain the permission of reproduction from the publishers of the publication.) Figure legends are to be placed at the end of the paper. The reference of a figure taken from another publication stands at the end of the legend. (Permission of reproduction must be obtained from the publishers of this publication).





