

MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 28 (1) · 2023

Original scientific paper

- 7** **ЛИПИДНИОТ МАРКЕР АПОЛИПОПРОТЕИН Б КАКО ПРЕДИКТОР ЗА КОРОНАРНАТА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ КАЈ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 ПАЦИЕНТИ СО И БЕЗ ДИЈАБЕТИЧНА НЕФРОПАТИЈА**
Вера Пеншовска Николова, Христијан Николов
- 16** **КОРЕЛАЦИЈА НА СЕРУМСКИТЕ ИМУНОГЛОБУЛИНСКИ ЛЕСНИ ЛАНЦИ-SFLC СО МАРКЕРИТЕ ЗА ТУМОРСКО ОПТЕРЕТУВАЊЕ КАЈ МУЛТИПНИОТ МИЕЛОМ**
Оливер С. Георгиевски, Сефедин Биљали, Светлана Цековска, Жаклина Трајковска-Анчевска, Никола Оровчанец
- 22** **THE EFFECTS OF COENZYME Q10 MICELLAR SOLUTION AND**
- 29** **NANOLIPOSOMES ON SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD) ACTIVITY IN CISPLATIN-INDUCED OXIDATIVE STRESS IN RATS**
Emilija Shikole, Icko Gjorgoski, Marija Glavash Dodov, Jasmina Trojchanec, Dimche Zafirov
- 35** **PREVALENCE AND PREDICTORS OF OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE IN SUSPECTED PATIENTS REFERRED FOR CORONARY ANGIOGRAPHY. REVIEW OF 100 PATIENTS**
Atilla Rexhepi, Valon Asani, Fisnik Demiri, Vlora Ibrahim, Amela Dobjani
- 35** **ANTIOXIDANT ACTIVITY OF THE IONIZED WATER AND ITS IMPACT ON THE CONCENTRATION OF UREA IN RATS SERUM DURING HYPERTHERMIC STRESS**
Majlinda Ademi

Profesional paper

- 41** **CORRELATION OF CLINICAL AND INFLAMMATORY PARAMETERS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**
Angelja Debreshlioska, Irfan Ismaili, Irina Angelovska, Venco Vuinov, Marija Karakostova
- 47** **ATTITUDES TOWARD SUPPLEMENTATION AND PRACTICE OF VITAMIN C USE AMONG ADULTS BEFORE AND DURING COVID-19**
Ibadete Bucalija, Isjanovski Igor, Valza Ismajli, Veron Ismajli
- 58** **EXTENDED HIGH-FREQUENCY HEARING LOSS IN TINNITUS PATIENTS WITH NORMAL HEARING AT STANDARD AUDIOMETRIC FREQUENCIES**
Lidija Ristovska, Zora Jachova
- 64** **FRAKTURAT E GISHTËRINJËVE -PËRVOJAT TONA**
Ilber Besimi, Bekim Ismaili, Rron Elezi, Katarina Vidoevska, Nagip Rufati
- 67** **SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH SCHIZOPHRENIA IN PSYCHIATRIC HOSPITAL, „SKORJE”, SKORJE, FROM 2019 TO 2022**
Sabani S., Miloseva L.
- 73** **MENTAL HEALTH AMONG CHILDREN AND YOUTH IN THE SKORJE REGION FOR THE YEAR 2021**
Besim Zeqiri, Valentina Simonovska, Lençe Miloševa
- 79** **PREDICTIVE VALUE OF TIME FROM VACCINATION TO DELIVERY AT PERINATAL OUTCOME IN PATIENTS PREVIOUSLY VACCINATED AGAINST COVID-19**
Ajla Shabani, Viktorija Jovanovska, Aleksandra Boshku, Nezhla Sh. Islami, Nikola Orovchanec
- 83** **VITAMIN D STATUS IN PATIENTS WITH COVID-19 – SEX DIFFERENCES ASSOCIATED WITH SEVERITY OF THE DISEASE.**
Ankica Pop-Kostova, Tatjana Ruskovska
- 90** **VLERA PREDIKTIVE E GJATESISE SE QAFES SE MITRES PER TE PARASHIKUAR LINDJEN PARAKOHE NE PACIENTE ME RREZIK PER LINDJE PARAKOHE**
Rozeta Shahinaj
- 95** **ФОРЕНЗИЧКА ЕПИДЕМИОЛОШКА АНАЛИЗА НА САМОУБИСТВОТА ВО РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА ВО ПЕРИОДОТ ПРЕД И ЗА ВРЕМЕ НА ЕПИДЕМИЈАТА СО КОВИД 19 ВИРУСОТ**
Ивчева А, Павловски Г, Чакар Љ, Битољану Н, Белакапоска Српанова В
- 100** **ТРЕНДОВИ НА РАСТ: РАЗЛИКИ ВО ЕТНИКУМИ, ПОЛ И ВОЗРАСТ**
Арјета Рауфи, Марина Крстевска Константинова, Авди Муртезани

Review

- 107** **ШТО ТРЕБА ДА ЗНАЕМЕ ЗА АВТОАНТИТЕЛАТА КАЈ РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ?**
Љиндита Џемали Јакупи, Мимоза Николовска Котевска, Артон Јакупи, Нусрет Исџфи, Башким Османи
- 113** **РЕТИНАЛНА МИГРЕНА: ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА**
Денова А, Гошевска Даштевска Е, Петрушевска А
- 119** **DIABETIC MACULAR EDEMA (DME)**
Gazmend Mehmeti, Vesna Cheleva, Jana Nivicka Kjaeva, Hristian Duma
- 124** **МОЗОЧНИ УДАРИ ПОВРЗАНИ СО SARS-COV-2 ВО УСЛОВИ НА ПАНДЕМИЈАТА КОВИД-19: СИСТЕМАТСКИ ПРЕГЛЕД**
Наим Скендери, Бети Зафиров-Ивановска, Арта Хисени Скендери

Case report

- 130** **ПОЛИФАРМАЦИЈАТА КАЈ ИНСТИТУЦИОНАЛИЗИРАНИ АДУЛТИ КАКО РИЗИК ФАКТОР ЗА КОГНИТИВНИ НАРУШУВАЊА-ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ**
Марта Тунчева, Катарина Ставриќ, Ирена Коидова Топузовска, Катерина Ковачевиќ, Беким Исмаили
- 136** **ХОЛИСТИЧКИ ПРИСТАП ВО ТРЕТМАН НА ПАЦИЕНТ СО ХОВБ И КОМОРБИДИТЕТИ – ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ.**
Гициќ Азра, Ковачевиќ Катарина, Ангелеска Ружица, Сашка Јаневска
- 141** **CONGENITAL CARDIAC RHABDOMYOMA AND EPILEPSY IN A PATIENT WITH TUBEROUS SCLEROSIS: A CASE REPORT**
Danilo Nonkulovski, Ljelja Muaremoska-Kanzoska, Teodora Spasovska, Ilija Kirovski, Natasha Damjanovska
- 145** **CASE STUDY: 4-YEAR OLD MALE PRESENTS CHRONIC COUGH, AFTER PREVIRAL INFECTION OF ADENOVIRUS**
Ljubica Proeska Stojanovski, Katerina Grabuloska
- 148** **DOBRAVA-BELGRADE HANTAVIRUS INFECTION MIMICKING ACUTE APPENDICITIS: DIAGNOSTIC CHALLENGE**
Shkelqim Muharremi, Arlind Sejdimi, Selami Zhaku, Jetmir Ziba, Gjulsen Selim
- 152** **INTRASPINAL HEMOPHILIA BLEEDING WITH SUCCESSFUL TREATMENT WITH FACTOR IX CONCENTRATE. A CASE REPORT**
Teuta Dalipi, Rezeart Dalipi, Danica Popovska
- 155** **DISTAL LEG RECONSTRUCTION WITH REVERSE ISLAND SURAL FLAP AFTER A PATHOLOGIC TIBIAL FRACTURE: A POST BURNED CASE REPORT**
Gëzim XHEPA, Rezart ÇIPI, Gentian ZIKAJ, Sokol ISARAJ
- 161** **A RARE, AGGRESSIVE AND DIFFICULT TO DIAGNOSE MALIGNANT MELANOMA OF RECTUM; CASE REPORT**
Rexhep Selmani, Vladimir Joksimovic, Fesih Shehu, Fatjona Mislimi, Arian Selmani
- 165** **RADIOLOGICAL FINDINGS OF A LARGE RETROPERITONEAL LEIOMYOSARCOMA: A CASE REPORT**
Trajculeska T, Ogenoska B, Jovanovska Stojovska E, Pasoska M, Stojkovski A



Original scientific paper

- 7** **ЛИПИДНИОТ МАРКЕР АПОЛИПОПРОТЕИН Б КАКО ПРЕДИКТОР ЗА КОРОНАРНАТА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ КАЈ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 ПАЦИЕНТИ СО И БЕЗ ДИЈАБЕТИЧНА НЕФРОПАТИЈА**
Вера Пеншовска Николова, Христијан Николов
- 16** **КОРЕЛАЦИЈА НА СЕРУМСКИТЕ ИМУНОГЛОБУЛИНСКИ ЛЕСНИ ЛАНЦИ-SFLC СО МАРКЕРИТЕ ЗА ТУМОРСКО ОПТЕРЕТУВАЊЕ КАЈ МУЛТИПНИОТ МИЕЛОМ**
Оливер С. Георгиевски, Сефедин Биљали, Светлана Цековска, Жаклина Трајковска-Анчевска, Никола Оровчанец
- 22** **THE EFFECTS OF COENZYME Q10 MICELLAR SOLUTION AND**
- 29** **PREVALENCE AND PREDICTORS OF OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE IN SUSPECTED PATIENTS REFERRED FOR CORONARY ANGIOGRAPHY. REVIEW OF 100 PATIENTS**
Atilla Rexhepi, Valon Asani, Fisnik Demiri, Vlora Ibrahim, Amela Dobjani
- 35** **ANTIOXIDANT ACTIVITY OF THE IONIZED WATER AND ITS IMPACT ON THE CONCENTRATION OF UREA IN RATS SERUM DURING HYPERTHERMIC STRESS**
Majlinda Ademi
- 50** **NANOLIPOSOMES ON SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD) ACTIVITY IN CISPLATIN-INDUCED OXIDATIVE STRESS IN RATS**
Emilija Shikole, Icko Gjorgoski, Marija Glavash Dodov, Jasmina Trojachanec, Dimche Zafirov

Profesional paper

- 41** **CORRELATION OF CLINICAL AND INFLAMMATORY PARAMETERS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**
Angela Debreshlioska, Irfan Ismaili, Irina Angelovska, Venco Vuinov, Marija Karakostova
- 47** **ATTITUDES TOWARD SUPPLEMENTATION AND PRACTICE OF VITAMIN C USE AMONG ADULTS BEFORE AND DURING COVID-19**
Ibadete Bucalija, Isjanovski Igor, Valza Ismajli, Veron Ismajli
- 58** **EXTENDED HIGH-FREQUENCY HEARING LOSS IN TINNITUS PATIENTS WITH NORMAL HEARING AT STANDARD AUDIOMETRIC FREQUENCIES**
Lidija Ristovska, Zora Jachova
- 64** **ФРАКТУРАТ Е ГИШТЕРИЊЕВЕ - ПЕРВОЈАТ ТОНА**
Iber Besimi, Bekim Ismaili, Rron Elezi, Katarina Vidoevska, Nagip Rufati
- 67** **SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH SCHIZOPHRENIA IN PSYCHIATRIC HOSPITAL, „SKOPJE”, SKOPJE, FROM 2019 TO 2022**
Sabani S., Miloseva L.
- 73** **MENTAL HEALTH AMONG CHILDREN AND YOUTH IN THE SKOPJE REGION FOR THE YEAR 2021**
Besim Zeqiri, Valentina Simonovska, Lençe Miloševa
- 79** **PREDICTIVE VALUE OF TIME FROM VACCINATION TO DELIVERY AT PERINATAL OUTCOME IN PATIENTS PREVIOUSLY VACCINATED AGAINST COVID-19**
Aja Shabani, Viktorija Jovanovska, Aleksandra Boshku, Nezhla Sh. Islami, Nikola Orovchanec
- 83** **VITAMIN D STATUS IN PATIENTS WITH COVID-19 – SEX DIFFERENCES ASSOCIATED WITH SEVERITY OF THE DISEASE.**
Ankica Pop-Kostova, Tatjana Ruskovska
- 90** **VLERA PREDIKTIVE E GJATESISE SE QAFES SE MITRES PER TE PARASHIKUAR LINDJEN PARAKOHE NE PACIENTE ME RREZIK PER LINDJE PARAKOHE**
Rozeta Shahinaj
- 95** **ФОРЕНЗИЧКА ЕПИДЕМИОЛОШКА АНАЛИЗА НА САМОУБИСТВОТА ВО РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА ВО ПЕРИОДОТ ПРЕД И ЗА ВРЕМЕ НА ЕПИДЕМИЈАТА СО КОВИД 19 ВИРУСОТ**
Ивчева А, Павловски Г, Чакар Љ, Битољану Н, Белакапоска Српанова В
- 100** **ТРЕНДОВИ НА РАСТ: РАЗЛИКИ ВО ЕТНИКУМИ, ПОЛ И ВОЗРАСТ**
Аријета Рауфи, Марина Крстевска Константинова, Авди Муртезани

Review

- 107** **ШТО ТРЕБА ДА ЗНАЕМО ЗА АВТОАНТИТЕЛАТА КАЈ РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ?**
Љиндита Џемали Јакупи, Мимоза Николовска Котевска, Артон Јакупи, Нусрет Исуфи, Башким Османи
- 113** **РЕТИНАЛНА МИГРЕНА: ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА**
Денова А, Гошевска Даштевска Е, Петрушевска А
- 119** **DIABETIC MACULAR EDEMA (DME)**
Gazmend Mehmeti, Vesna Cheleva, Jana Nivicka Kjaeva, Hristian Duma
- 124** **МОЗОЧНИ УДАРИ ПОВРЗАНИ СО SARS-COV-2 ВО УСЛОВИ НА ПАНДЕМИЈАТА КОВИД-19: СИСТЕМАТСКИ ПРЕГЛЕД**
Наим Скендери, Бети Зафиров-Ивановска, Арта Хисени Скендери

Case report

- 130** **ПОЛИФАРМАЦИЈАТА КАЈ ИНСТИТУЦИОНАЛИЗИРАНИ АДУЛТИ КАКО РИЗИК ФАКТОР ЗА КОГНИТИВНИ НАРУШУВАЊА-ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ**
Марта Туњева, Катарина Ставриќ, Ирена Кондова Топузовска, Катерина Ковачевиќ, Беким Исмаили
- 136** **ХОЛИСТИЧКИ ПРИСТАП ВО ТРЕТМАН НА ПАЦИЕНТ СО ХОББ И КОМОРБИДИТЕТИ – ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ.**
Гициќ Азра, Ковачевиќ Катарина, Ангелеска Ружица, Сашка Јаневска
- 141** **CONGENITAL CARDIAC RHABDOMYOMA AND EPILEPSY IN A PATIENT WITH TUBEROUS SCLEROSIS: A CASE REPORT**
Danilo Nonkulovski, Ljela Muaremoska-Kanzoska, Teodora Spasovska, Ilija Kirovski, Natasha Damjanovska
- 145** **CASE STUDY: 4-YEAR OLD MALE PRESENTS CHRONIC COUGH, AFTER PREVIOUS INFECTION OF ADENOVIRUS**
Ljubica Proeska Stojanovski, Katerina Grabuloska
- 148** **DOBRAVA-BELGRADE HANTAVIRUS INFECTION MIMICKING**
- ACUTE APPENDICITIS: DIAGNOSTIC CHALLENGE**
Shkelqim Muharremi, Arlind Sejdi, Selami Zhaku, Jetmir Ziba, Gjulsen Selim
- 152** **INTRASPINAL HEMOPHILIA BLEEDING WITH SUCCESSFUL TREATMENT WITH FACTOR IX CONCENTRATE. A CASE REPORT**
Teuta Dalipi, Rezeart Dalipi, Danica Popovska
- 155** **DISTAL LEG RECONSTRUCTION WITH REVERSE ISLAND SURAL FLAP AFTER A PATHOLOGIC TIBIAL FRACTURE: A POST BURNED CASE REPORT**
Gëzim XHEPA, Rezart ÇIPI, Gentian ZIKAJ, Sokol ISARAJ
- 161** **A RARE, AGGRESSIVE AND DIFFICULT TO DIAGNOSE MALIGNANT MELANOMA OF RECTUM; CASE REPORT**
Rexhep Selmani, Vladimir Joksimovic, Fesih Shehu, Fatjona Mislimi, Arian Selmani
- 165** **RADIOLOGICAL FINDINGS OF A LARGE RETROPERITONEAL LEIOMYOSARCOMA: A CASE REPORT**
Trajculeska T, Ognenoska B, Jovanovska Stojovska E, Pasoska M, Stojkovski A

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 (1) · 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

Prof. Dr. Nevzat Elezi, Tetovë Maqedoni - Ud. Dekan i

Fakultetit të Shkencave Mjekësore - Tetovë

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

Nevzat Elezi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia - Dean of

Faculty of Medical Sciences - Tetovo

Rexhep Selmani, MD, PhD, Skopje, Macedonia

Këshilli Redaktues

Nobelisti Prof. Dr. Ferid Murad, Hjuston, SHBA

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

Nobel Laureate Ferid Murad, MD, PhD, Houston, USA

Rifat Latifi, MD, PhD, Arizona, USA

Alex Leventa, MD, PhD Jerusalem, Israel

Sedat Ustündağ, 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
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
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.

ЛИПИДНИОТ МАРКЕР АПОЛИПОПРОТЕИН Б КАКО ПРЕДИКТОР ЗА КОРОНАРНАТА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ КАЈ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 ПАЦИЕНТИ СО И БЕЗ ДИЈАБЕТИЧНА НЕФРОПАТИЈА

Вера Пеншовска Николова, Христијан Николов

ЈЗУ Здравствен Дом Скопје

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 7-15

АПСТРАКТ

Коронарната артериска болест (КАБ) е водечка причина за морталитет и морбидитет кај пациенти со Дијабетес мелитус тип2 (ДМт2). Една од дијагностичките методи за проценка на КАБ е лабораториска анализа на крв. Аполипопротеин Б е липиден биомаркер кој корелира со атеросклероза и е фактор за кардиоваскуларни настани. Дијабетичната нефропатија е хронична компликација на ДМ која води до терминален стадиум на хронична бубрежна инсуфициенција (ХБИ) и е силно асоцирана со присуство на КАБ.

Целта на оваа студија е да се утврди асоцираност на липидниот маркер Аполипопротеин Б со присуството на КАБ кај пациенти со и без дијабетична нефропатија, асоцираност со времетраењето на КАБ и со други параметри како гломеруларната филтрациска стапка (ГФР), ХБА1Ц, протеинуријата, времетраењето на дијабетесот, возраста, полот, пушењето, хипертензијата итн. Исто така целта на студијата е да се одредат евентуално Cut-off вредности на липидниот биомаркер аполипопротеин Б кои би биле значајно сензитивни и специфични за да послужат како предиктори на КАБ.

Материјали и методи: Оваа проспективна, кохортна, опсервациска студија обработува 150 пациенти со Дијабетес мелитус од 30 до 86 годишна возраст во период од 12 месеци. Пациентите се поделени во 2 групи од кои првата е група со дијабетична нефропатија, а втората е без дијабетична нефропатија. Испитаниците беа повикувани за лабораториски иследувања секои 3 месеци во првата година. Се следеше промената на Аполипопротеин Б.

Резултатите го покажаа следното: а)Кај пациентите со дијабетична нефропатија беше утврден зголемен број на коронарни збиднувања во групата со покачени вредности на испитуваниот биомаркер.

б) Покачениот иследуван биомаркер беше асоциран со времетраењето на КАБ во двете групи на испитаници.

в)Постоеше значајна корелација и асоцираност на покачениот липиден биомаркер со некои од параметрите - glomerular filtration rate(GFR), HBA1C, proteinuria, времетраење на дијабетот, возраста, полот, пушењето, хипертензија итн., поодделно во двете групи.

Заклучок: липидниот биомаркер Аполипопротеин Б е значајно сензитивен и специфичен за да послужи како предиктор на КАБ.

Клучни зборови: Коронарна артериска болест; Дијабет мелитус; аполипопротеини; нефропатија; предиктори; квалитет на животот;

ВОВЕД

Коронарната артериска болест (КАБ) е збирна симптоми и знаци кои се последица на акутна миокардна исхемија или хронични облици на миокардна исхемија и представува животно загрозувачка манифестација на атеросклерозата на коронарните артерии. Таа е водечка причина за морбидитет и морталитет (опфаќа и до 30% од општата смртност во развиените земји во светот). Водечка причина за смртност е и кај болните од Дијабетес мелитус. (1)

Дијабет мелитус е еден од главните ризик фактори за КАБ (ААС). Според најновите податоци на Меѓународната Федерација за дијабетес (IDF) бројот на болни од Дијабетес изнесува 463 милиони т. е. 9,3 % од светската популација на возраст од 20 до 79 години. (2)

Клинички КАБ кај пациенти со Дијабетес се манифестира со одредени специфичности:

а.) Атеросклеротичните промени на коронарните артерии кај пациенти со Дијабет се поизразени, дифузно распоредени на малите крвни садови и непогодни за дилатација; б.) диспнеа (еквивалент на Ангина) (3); в.) "нема исхемија"- е последица на автономна денервација на срцето која е причинета со пореметување на нормалната врска помеѓу аферентните и еферентните патишта на автономниот нервен систем, поради што нема карактеристична болка или е со послаб интензитет; г.) "нем инфаркт" на миокардот (4)

Дијабетичната нефропатија е хронична микроваскуларна компликација на ДМ која води до терминален стадиум на хронична бубрежна инсуфициенција (ХБИ) и е силно асоцирана со присуство на КАБ. (4)

Една од дијагностичките методи за проценка на КАБ е лабораториска анализа на крвта во која спаѓаат: липиден статус, срцеви маркери, микроалбуминурија и коагулационен статус.

Во липидниот статус спрема препораките на ESC (European society of cardiology) и EAS (European society of Atherosclerosis-EAS) од 2019 год. (класа 1, ниво С) Аполипопротеин Б е ставен во препораките и е препорачан за risk assesment (проценка на ризик) кај пациенти во главно со: високи нивоа на триглицериди, Дијабет мелитус, обезност, метаболен синдром или многу ниски ЛДЛ нивоа.(5)

Аполипопротеин Б (АпоБ -100) е главна протеинска компонента на VLDL, LDL. Тој се синтетизира во хепарот и е единствен кој не се пренесува од еден на друг липопротеин.(6) Неговите референтни вредности се од 0,7 до 1,3g/l. Нивото на АпоБ е повисоко кај мажи и има тенденција да се зголемува со возраста.(7) Аполипопротеин Б заедно со Аполипопротеин А1, се користи за проценка на ризик од развој на КВБ посебно кај лица со лична или семејна историја на срцеви заболувања и / или абнормални нивоа на липиди, особено триглицериди и за следење на третман за висок холестерол. Исто така тој е и предиктор за цереброваскуларни и кардијални компликации. (8) Резултатите од одредени студии покажаа дека аполипропротеинот Б (АпоБ), аполипротеинот А1 (АпоА1) и односот АпоВ / АроА1 се подобри во предвидувањето на КВБ и смртноста во споредба со вкупниот холестерол, HDL и LDL. (9,10)

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Оваа проспективна, кохортна, опсервациска, пресечна студија се изведуваше во Центар за Дијабет-Поликлиника Јане Сандански при ЈЗУ Здравствен Дом Скопје во соработка со Институт за Кардиоваскуларни заболувања и Институт за Клиничка Биохемија при Клинички Центар Скопје во текот на една година.

Обработени се вкупно 150 пациенти со ДМ2 на возраст од 30 до 86 години од двата пола, од кои подгрупа на 75 пациенти со дијабетична нефропатија и подгрупа на 75 пациенти без дијабетична нефропатија. Испитаниците беа повикани за лабораториски и останати иследувања секои 3 месеци во првата година. Се следеше промената на нивото и корелацијата помеѓу зголемените вредности на липидниот биомаркер Аполипопротеин Б со предиктибилноста за КАБ. Сите пациенти со новооткриени покачени вредности на липидниот маркер Аполипопротеин Б беа испратени на додатни иследувања за коронарна артериска болест. КАБ беше дефинирана како симптоматска со докажан позитивен КСТ, МПС или коронарна ангиографија. Двете главни групи пациенти со и без дијабетична нефропатија понатаму беа поделени на две подгрупи во зависност од присутна или отсутна КАБ.

РЕЗУЛТАТИ

Двете групи пациенти имаа сигнификантно различни вредности на липидниот маркер АроВ ($p=0.00025$), и

истите беа значајно повисоки во групата со ДН. (Табела 5.10) Во групата со ДН сигнификантно почесто од групата без ДН беа измерени и покачени вредности на АроВ, односно вредности повисоки од 1.3 g/l (60% vs 36%, $p=0.0033$). (5.76 и 57в)

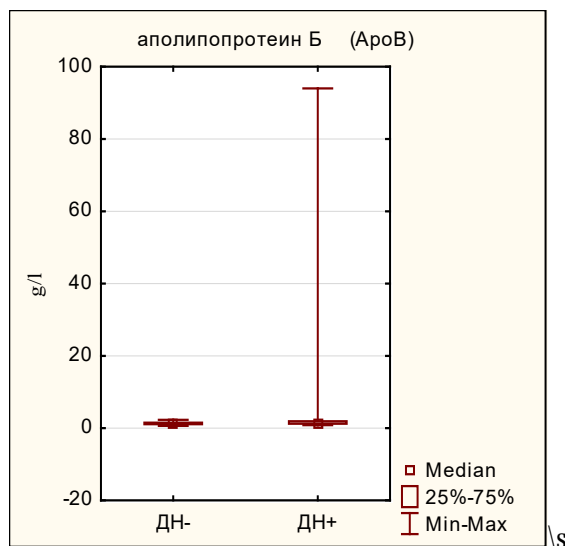
Табела 5.10. Статистички разлики помеѓу двете групи во однос на липопротеинскиот маркер

варијабла	ДМ тип 2			p-level	
	n	ДН+	ДН-		
аполипопротеин Б (АроВ) (g/l)					
mean \pm SD		2.80 \pm 10.7	1.31 \pm 0.4	Z=3.7	
median (IQR)		1.5 (1.2 - 1.9)	1.3 (1.08 - 1.5)	***p=0.00025	
0.7 - 1.3	n (%)	78	30 (40)	48 (64)	X ² =8.65
>1.3	n (%)	72	45 (60)	27 (36)	**p=0.0033

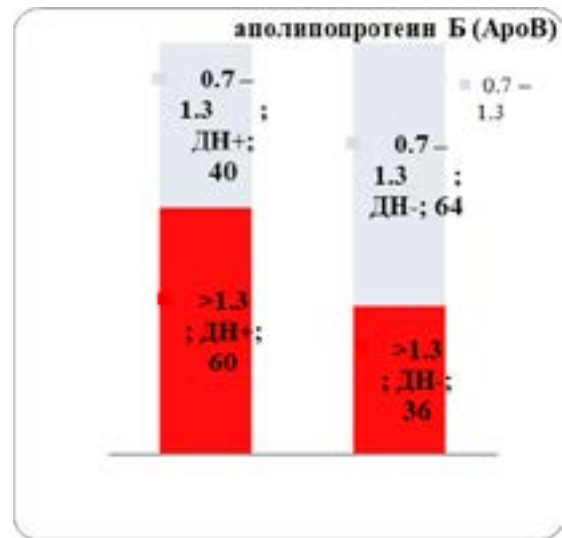
Z(Mann-Whitney U Test); X²(Chi-square test)

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.0001$

Слика 5.76. Медијана на вредности на АпоБ во групите со и без ДН



Слика 5.7в. Дистрибуција на вредности на АпоБ во групите со и без ДН



Во дијабетичната група со нефропатија, липидниот маркер аполипопротеин В сигнификантно негативно корелираше со мокрачна киселина ($R= -0.246$, $p=0.033$), сигнификантно позитивно корелираше со ароА1 ($R=0.568$, $p<0.0001$), сигнификантно позитивно корелираше со ProBNPNT ($R=0.448$, $p=0.0000561$), и сигнификантно негативно корелираше со протеинуријата ($R= -0.239$, $p=0.038$).

Параметрите кои во униваријантната анализа се покажаа како сигнификантно асоцирани со АроВ (со сигнификантност од $p<0.05$) беа вклучени во Мултиваријантен регресионен модел.

Мултиваријантната регресиона анализа како сигнификантни предиктори за АроВ кај пациентите со ДМ тип2 и нефропатија ги потврди: серумскиот креатинин ($p=0.048$), протеинуријата ($p=0.034$) и односот ароВ/аро-А1 ($p<0.0001$)

Табела 5.24. Линеарна регресиона анализа за предиктори за ароВ /група ДН+

Adjusted R square = 0.671

	Униваријантна				Мултиваријантна			
	B	p	95% CI for Exp (B)		B	p	95% CI for Exp (B)	
			Lower	Upper			Lower	Upper
возраст	-0.006	0.117	-0.013	0.002				
пол(реф.мажи) жени	-0.008	0.892	-0.120	0.104				
врем.тра.дијабет	0.003	0.570	-0.008	0.015				
време КАВ	-0.013	0.197	-0.032	0.007				
гликемија	0.009	0.407	-0.013	0.031				
hba1c	0.017	0.365	-0.020	0.053				
инсулин								
уреа	-0.002	0.551	-0.007	0.004				
креатинин	0.001	*0.018	0.000	0.001	-0.019	*0.048	-0.03	-0.001
ацидум	-2.51E6	0.993	-0.001	0.001				
коф. атеросклероза	-0.004	0.890	-0.066	0.057				
холестерол	-0.015	0.574	-0.067	0.037				
триглицериди	-0.052	0.097	-0.114	0.010				
ast	-0.001	0.770	-0.007	0.008				
alt	0.001	0.717	-0.005	0.007				
hdl	0.005	0.862	-0.056	0.066				
ldl	-0.033	0.326	-0.098	0.033				
lp	0.001	0.558	-0.003	0.005				
амилаза	0.000	0.924	-0.003	0.003				
липаза	-0.002	0.261	-0.005	0.001				
протеинурија	-0.046	*0.046	-0.091	-0.001	-0.025	*0.034	-0.049	-0.002
цк	0.000	0.647	-0.001	0.002				
лдх	-0.001	0.381	-0.002	0.001				
BMI	0.002	0.782	-0.012	0.016				
GFR	-0.001	0.498	-0.003	0.002				
црп	-0.003	0.560	-0.014	0.007				
притисок	-0.095	0.114	-0.214	0.024				
КАБ	0.053	0.423	-0.079	0.186				
ТгароВ								
trBNPT	0.184	0.322	-0.184	0.552				
пушач	0.112	0.063	-0.006	0.229				
ароВ/аро-А1	0.784	***0.000	0.659	0.910	0.023	***0.000	0.020	0.026

зависна варијабла АроВ

*p<0.05;***p<0.0001

Во дијабетичната група без нефропатија, липидниот маркер аполипопротеин В сигнификантно негативно корелираше со АСТ и ЛДХ (R= -0.276, p=0.016; R= -0.261, p=0.024,соодветно). Во оваа група беше регистрирана сигнификантна позитивна корелација меѓу АроВ и ГФР (R=0.236, p=0.041).

Параметрите кои во униваријантната анализа се покажаа како сигнификантно асоцирани со АроВ (со сигнификантност од p<0.05) беа вклучени во Мултиваријантен регресионен модел.

Мултиваријантната регресиона анализа како сигнификантни предиктори за АроВ кај пациентите со

ДМ тип2 без нефропатија ги потврди сите варијабли присуство на КАБ ($p=0.007$) и односот ароВ/аро-А1 кои во униваријантната анализа беа сигнификантно ($p<0.0001$) асоцирани со овој маркер : АЛТ ($p=0.042$), ГФР ($p=0.049$),

Табела 5.26. Линеарна регресиона анализа за предиктори за ароВ /група ДН-

Adjusted R square = 0.369

	Униваријантна				Мултиваријантна			
	B	p	95% CI for Exp (B)		B	p	95% CI for Exp (B)	
			Lower	Upper			Lower	Upper
возраст	-0.002	0.231	-0.004	0.001				
пол(реф.мажи) жени	-0.018	0.524	-0.074	0.038				
врем.тра.дијабет	0.001	0.681	-0.003	0.005				
време КАБ	-0.004	0.645	-0.021	0.013				
гликемија	3.85E5	0.994	-0.011	0.011				
hba1c	0.014	0.255	-0.010	0.038				
инсулин	-0.001	0.458	-0.003	0.001				
уреа	0.006	0.271	-0.005	0.018				
креатинин	-0.001	0.146	-0.003	0.000				
ацидум	-3.71E5	0.759	0.000	0.000				
коф. атеросклероза	0.020	0.095	-0.004	0.044				
холестерол	0.001	0.915	-0.026	0.029				
триглицериди	0.002	0.913	-0.037	0.042				
ast	-0.001	0.099	-0.002	0.000				
alt	-0.002	*0.045	-0.005	0.000	-0.002	*0.042	-0.004	0.000
hdl	0.030	0.307	-0.028	0.087				
ldl	-0.008	0.592	-0.039	0.022				
lp	0.000	0.322	0.000	0.001				
амилаза	-0.001	0.069	-0.002	0.000				
липаза	0.000	0.341	0.000	0.001				
протеинурија	-0.014	0.571	-0.063	0.035				
цк	9.08E5	0.528	0.000	0.000				
лдох	0.000	0.156	-0.001	0.000				
ВМI	0.001	0.870	-0.008	0.010				
GFR	0.001	**0.007	0.000	0.002	0.001	*0.049	0.000	0.002
црп	0.006	0.203	-0.003	0.015				
притисок	0.039	0.202	-0.021	0.100				
КАБ	0.070	*0.014	0.014	0.126	0.069	**0.007	0.020	0.119
trароА	-0.001	0.984	-0.140	0.137				
trBNPT	0.070	0.241	-0.048	0.187				
пушач	0.036	0.206	-0.02	0.092				
trароВароА	0.261	***0.000	0.159	0.363	0.254	***0.000	0.155	0.352

зависна варијабла АроВ

* $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.0001$

За остварување на целите на истражувањето, двете глави групи, пациенти со и без дијабетична нефропатија понатаму беа поделени на две подгрупи во зависност од присутна или отсутна коронарна артериска болест. Во оваа кохорта на пациенти кај 30.7%(45) пациенти беше дијагностицирана коронарна артериска болест (КАБ).

За $p < 0.0001$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во липидниот маркер АроВ меѓу 4-те подгрупи. Покачени вредности на АроВ, повисоки од 1.3 g/l, сигнификантно почесто беа регистрирани кај пациентите без ДН со КАБ наспроти пациентите без ДН и без КАБ (51.72% vs 26.09%, $p=0.024$) (слика 5.34)

Табела 5.53. Анализа на липидниот маркер (АроВ) меѓу четирите подгрупи

варијабла	групи ДМ				
	n	ДН-КАБ-	ДН-КАБ+	ДН+КАБ-	ДН+КАБ+
аполипопротеин Б (АроВ) (g/l)					
mean ±SD	1.25 ± 0.4	1.43 ± 0.3	3.10 ± 12.15	1.78 ± 0.2	
median (IQR)	1.22 (1.03 - 1.4)	1.4 (1.2 - 1.6)	1.39 (1.2 - 1.8)	1.88 (1.8 - 1.9)	
p-level	H=25.43 *** $p=0.0000$ бр=0.008, вр=0.0000, др=0.032, гр=0.044				
0.7 - 1.3 n (%)	78	34 (73.91)	14 (48.28)	28 (48.28)	2 (11.76)
>1.3 n (%)	72	12 (26.09)	15 (51.72)	30 (51.72)	15 (88.24)
p-level	ар=0.024, бр=0.0008, вр=0.0000097, др=0.012, гр=0.0069				

H (Kruskal-Wallis test), X²(Chi-square test)

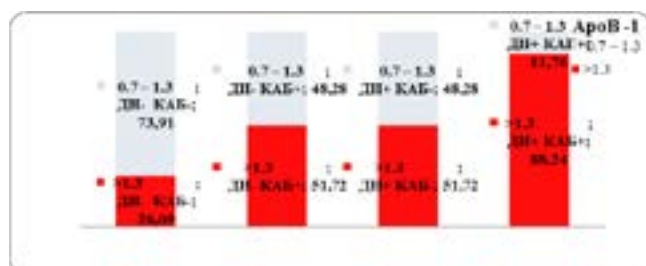
^а p (ДН- КАБ- vs ДН- КАБ+);^б p (ДН- КАБ- vs ДН+ КАБ-);

^в p (ДН- КАБ- vs ДН+ КАБ+);

^г p (ДН- КАБ+ vs ДН+ КАБ-);^д p (ДН- КАБ+ vs ДН+ КАБ+);

^е p (ДН+ КАБ- vs ДН+ КАБ+);

Слика 5.34. Дистрибуција на вредности на Апо В во четирите подгрупи



Липидниот маркер АроВ имаше сигнификантно повисоки вредности кај пациентите со КАБ, споредено со пациентите без КАБ ($p=0.0065$). Пациентите со КАБ сигнификантно почесто од пациентите без КАБ имаа покачени вредности на АроВ (65.22% vs 40.38%; $p=0.0049$). (слика 5.45б и 5.45в)

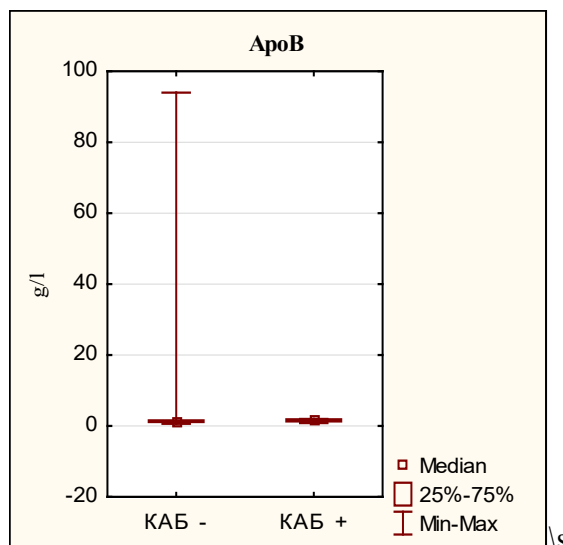
Табела 5.56. Анализа на вредности на липидниот маркер АроВ меѓу иследуваните четири подгрупи

варијабла				p-level
	n	КАБ+	КАБ-	
АроВ (g/l)				
mean ±SD		2.28 ± 9.1	1.56 ± 0.3	Z=2.72
median (IQR)		1.6 (1.3 - 1.89)	1.3 (1.1 - 1.6)	** $p=0.0065$
0.7 - 1.3 n(%)	78	16 (34.78)	62 (59.62)	X ² =7.88 ** $p=0.0049$
>1.3 n(%)	72	30 (65.22)	42 (40.38)	
>125 n(%)	84	42 (91.3)	42 (40.38)	

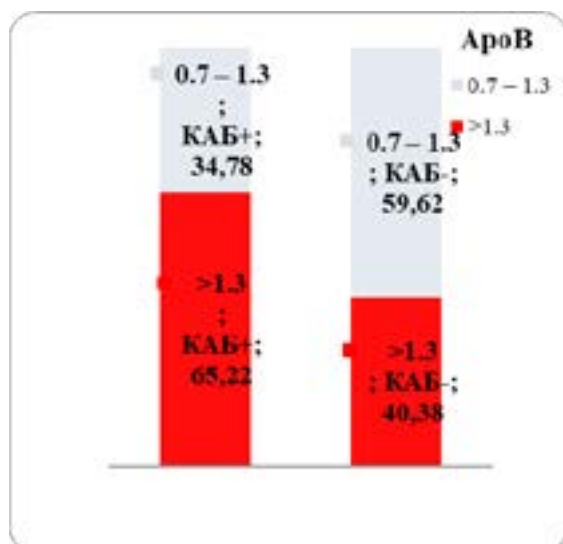
X² (Pearson Chi-square), Z(Mann-Whitney U Test)

** $p < 0.01$, *** $p < 0.0001$

Слика 5.45б. Медијана на АроВ во Групите со и без КАБ



Слика 5.45в. Дистрибуција на вредности на АроВ во групите со и без КАБ



Биваријантна Логистичка регресиона анализа беше направена за да се утврди дали маркерот Аполипопротеин Б е сигнификантно асоциран со појавата на КАБ.

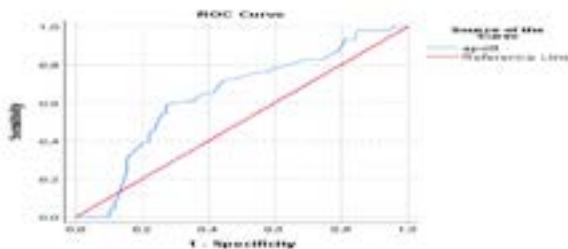
Во истражувањето беше користена ROC анализата за да се одреди дискриминаторската способност на АроВ, како маркер односно тест за детекција на КАБ.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за липидниот маркер АроВ има вредност од 0.6405 (AUC=0.640, CI 95% 0.545-0.734), што укажува дека овој маркер е доволно дискриминаторен во разграничување на пациенти со и без КАБ. (табела бр.5.59.)

Најдобрата гранична вредност (cut off) за АроВ, од која почнува детекција на пациенти со КАБ за оваа кохорта на пациенти е 1.405g/l, со сензитивност од 63%, специфичност од 63.5%.(слика 5.47)

Табела 5.59. Анализа за одредување дискриминаторска способност на Аро-В за детекција на КАБ

варијабла	AUC	Std. Error	Asymptotic Sig.b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
АроВ	0.640	0.048	0.006	0.545	0.734



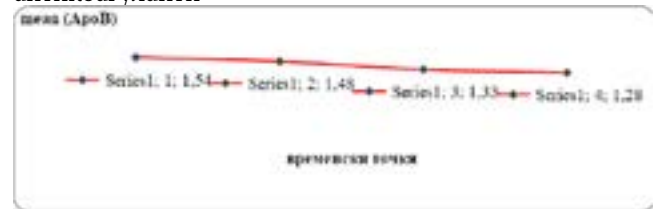
Слика 5.47. ROC крива за АроВ во детекција на КАБ

Беше утврдена корелација со времетраење на КАБ и тоа :

- Времетраењето на КАБ беше пократко во групата со дијабетична нефропатија($p=0.28$).
- Исто така се утврди и асоцираност на нивото на липидните маркери со времетраење на КАБ.

Секундарна цел - Вредностите на АроВ беа покачени кај 63.83% пациенти, 59.57% пациенти, 34.04% пациенти и 27.66% пациенти, соодветно во анализираниите временски точки. По 3 месеци од терапијата со статини и антикоагуланти беше регистрирано сигнификантно намалување на пациенти со покачен АроВ, споредено со пред почеток на терапија (MnNemar=9.5 $p=0.002$).

Слика 5. 58. Линиски дијаграм за вредностите на АроВ во групата со КАБ третирана со статини и антикоагуланти



- Во анализираниот временски период беше регистрирана значајна разлика во вредностите на маркерите Аро-А1, АроВ и NT-proBNP ($p=0.00014$, $p=0.017$, $p<0,0001$ соодветно за разликата на вредностите на Аро-А1, АроВ и NT-proBNP. Пациентите со КАБ по веќе 3 месеци од терапијата со статини и антикоагуланти имаа сигнификантно пониски вредности за Аро-А1, АроВ и NT-proBNP, споредено со базичните вредности, измерени пред почеток на терапијата со статини и антикоагуланти ($p=0.01$, $p=0.00073$, $p<0,0001$ соодветно за разликата во вредностите на Аро-А1, АроВ и NT-proBNP).

ДИСКУСИЈА

Сигнификантноста на аполипопротеин Б (АпоБ) кај повозрасни пациенти како предиктивен фактор за срцеви и цереброваскуларни компликации. (8)

И во нашата студија докажавме дека липидниот маркер АроВ имаше сигнификантно повисоки вредности кај пациентите со КАБ, споредено со пациентите без КАБ ($p=0.0065$). Пациентите со КАБ сигнификантно почесто од пациентите без КАБ имаа покачени вредности на АроВ (65.22% vs 40.38%; $p= 0.0049$). Што се однесува до возраста, статистичка сигнификантна разлика се потврди во просечната возраст на пациентите од 4-те подгрупи ($p=0.01$).

Постои корелација меѓу нивото на Аро В и дијабетичните микроваскуларни компликации и тоа нефропатија и ретинопатија. Беа иследувани нивоата на серумскиот creatinine, estimated glomerular filtration rate, urine albumin/ creatinine ratio (A/C ratio), и нивоата на Аро В. Ова укажува на можната употреба на Аро В како сензитивен маркер за присуство на дијабетични компликации. (11)

И во нашата студија АпоБ корелираше со дијабетичните микроваскуларни и макроваскуларни компликации

и тоа што се однесува до микроваскуларните компликации во групата со дијабетична нефропатија беа поголеми вредностите на АпоБ, а што се однесува до макроваскуларните компликации докажавме дека липидниот маркер АроВ имаше сигнификантно повисоки вредности кај пациентите со КАБ, споредено со пациентите без КАБ ($p=0.0065$). Пациентите со КАБ сигнификантно почесто од пациентите без КАБ имаа покачени вредности на АроВ (65.22% vs 40.38%; $p=0.0049$).

Неколку студии утврдија асоцијација на аполипропротеин В (АроВ) со прогресијата на дијабетична нефропатија и ризикот од renal replacement therapy (RRT). Во оваа ретроспективна кохортна студија, група со 258 DKD пациенти со стадиум 3-5на ХБИ беа поделени според АроВ (< 0.001). Присуството на висок АроВ го зголеми ризикот од RRT. Покачените вредности на АроВ беа независен предиктор за прогресија на risk of renal replacement therapy (RRT). (12)

Слично на оваа студија во нашата студија презентирани беа покачени вредности на Апо Б во подгрупата со низок ГФР на групата со ДН што индиректно го посочи АпоБ како предиктор и за прогресија на дијабетична нефропатија, како и на risk of renal replacement therapy (RRT). Во оваа група беше регистрирана сигнификантна позитивна корелација меѓу АроВ и ГФР ($R=0.236$, $p=0.041$).

Во шведската AMORIS (Apolipoprotein-related MOrtality RiSk) кохортна студија, 137,100 мажи и жени на 25-84 годишна возраст беа следени 17.8 години. Беше анализирана асоцијацијата меѓу АроВ и ароА-1 со развојот на MACEs (non-fatal MI, stroke, и cardiovascular [CV] mortality). Покачени нивоа на ароВ и ароВ/ароА-1 ratio беа асоцирани со ризик од MACE кај мажи и жени во сите возрасти. Едноставни cut off вредности треба да се земат во предвид во идните кардиоваскуларни водичи. (13)

И во нашата студија покачени вредности на АроВ, повисоки од 1.3 g/l, сигнификантно почесто беа регистрирани кај пациентите без ДН со КАБ наспроти пациентите без ДН и без КАБ (51.72% vs 26.09%, $p=0.024$). Најдобрата гранична вредност (cut off) за АроВ, од која почнува детекција на пациенти со КАБ за оваа кохорта на пациенти е 1.405g/l, со сензитивност од 63%, специфичност од 63.5%.

Една попречна (cross-sectional) студија ја следеше асоцијацијата помеѓу нивото на Apolipoprotein B

(Аро-В) и нефропатијата. Сигнификантната асоцијација помеѓу Аро-В и СКД дефинираа со eGFR дури и после adjusting кој вклучи демографски карактеристики, нутриционен статус, коморбидитети. Анализите покажаа дека младите индивидуи (< 65 years), се со прекумерна телесна тежина (body mass index [BMI] > 25 kg/m²), и хиперурикемијата беше асоцирана со повисок ризик за ХБИ стадиуми. Заклучок е: резултатите од студијата докажаа позитивна корелација помеѓу Аро-В и ХБИ стадиумите. (14)

Исто и нашата студија ја проследи асоцијацијата помеѓу нивото на Апо Б и групите со и без дијабетичната нефропатија. Двете групи пациенти имаа сигнификантно различни вредности на липидниот маркер АроВ ($p=0.00025$), и истите беа значајно повисоки во групата со ДН каде ГФР е помало од 60мл/мин. Во групата со ДН сигнификантно почесто од групата без ДН беа измерени и покачени вредности на АроВ, односно вредности повисоки од 1.3 g/l (60% vs 36%, $p=0.0033$).

ЗАКЛУЧОЦИ

Пациентите со Дијабетична нефропатија имаа повисоки вредности на липиден маркер Аро В. Во дијабетичната група со нефропатија, липидниот маркер аполипопротеин В сигнификантно негативно корелираше со мочната киселина и со протеинуријата, сигнификантно позитивно корелираше со АроА1, и со ProBNPNT.

Мултиваријантната регресиона анализа како сигнификантни предиктори за АроВ кај пациентите со ДМ тип2 и нефропатија ги потврди: серумскиот креатинин, протеинуријата и односот ароВ/ароА-1.

Во дијабетичната група без нефропатија, липидниот маркер аполипопротеин В сигнификантно негативно корелираше со АСТ и ЛДХ, а сигнификантно позитивно корелираше со ГФР.

Мултиваријантната регресиона анализа како сигнификантни предиктори за АроВ кај пациентите со ДМ тип2 без нефропатија ги потврди сите варијабли кои во униваријантната анализа беа сигнификантно асоцирани со овој маркер : АЛТ, ГФР, присуство на КАБ ($p=0.007$) и односот ароВ/ароА-1.

Во оваа кохорта од 150 пациенти кај 30.7% (45) пациенти беше дијагностицирана коронарна артериска болест (КАБ).

Пациентите со ДН и КАБ имаа сигнификантно повисоки вредности на АроВ од другите подгрупи.

Липидниот маркер АроВ имаше сигнификантно повисоки вредности кај пациентите со КАБ, споредено со пациентите без КАБ ($p=0.0065$).

Најдобрата гранична вредност (cut off) за АроВ, од која почнува детекција на пациенти со КАБ за оваа кохорта на пациенти е 1.405g/l , со сензитивност од 63%, специфичност од 63.5%.

При изборот на тераписките употреби на антилипемии (статици) и антикоагуланти (Ацетилсалицилна киселина), се подобрува, намалува и нормализира нивото на покачените вредности на срцевите и липидните биомаркери што беше докажано при следењето низ кварталите (4) во текот на едногодишната студија (секундарна цел).

ЛИТЕРАТУРА

- Kasper D.L, Hauser S.L, Fauci A.S. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Education. 19th edition, 2015.str 2286
- [Guideline] ADA (American Diabetes Association). Standarts of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care 2019;42(1):S1-S193. DOI:10.2337/dc19-S007
- Богоев М. Diabetes Mellitus: етиопатогеназа, микроваскуларни компликации и Терапија. ЗД-Проект Студио. Скопје. 2003
- Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology, Elsevier Saunders: 12 th edition, 2011.
- The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Journal, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111-188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Lenindxer, Dejvid L.Nelson, Majkl M. Koks Principi na biohemija, 5-to izdanie, 2011.
- Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Weisgraber KH. Plasma Lipoproteins: apolipoprotein structure and function. J Lipid Res. 1984;25:1277-1294
- Massimo Motta, Ettore Bennati, Elisabeth Cardillo, Laura Ferlito, Michela Passamonte, Mariano The significance of apolipoprotein-B (Apo-B) in the elderly as a predictive factor of Cardio-cerebrovascular complications, Jul-Aug009; 49 (1):162-4. Doi: 10.1016/j.arch-ger.2008.07.001. Epub 2008 Aug 13.
- Min Lu, Qun Lu, Yong Zhang, and Gang Tian. ApoB/apoA1 is an effective predictor of Coronary heart disease risk in overweight and obesity. J Biomed Res. 2011 Jul; 25(4): 266-273.doi: 10.1016/S1674-8301(11)60036-5
- Liting Pan, Guoping Lu, Zhenyue Chen et al. Combined use of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and non-high-density lipoprotein cholesterol before routineClinical lipid measurement in predicting coronary heart disease2014 Aug; 25(5):433-8. Doi: 10.1097/MCA.000000000000100 PMID: 24608795
- Jin Ook Chung, MD, PhDa, Seon-Young Park, MD, PhDb, Dong Hyeok Cho, MD, PhDa, Dong Jin Chung, MD, PhDa, Min Young Chung, MD, PhDa, Associations between serum apolipoproteins, urinary albumin excretion rate, estimated glomerular filtration rate, and diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes, Medicine (2019) 98:20(e15703) Received: 30 December 2018 / Received in final form: 23 April 2019 / Accepted: 24 April 2019 <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015703>.
- Wen-bo Zhaoa, Lin Zhub and Tohty Rahmanc, a Department of Nephrology, Increased serum concentration of apolipoprotein B is associated with an increased risk of reaching renal replacement therapy in patients with diabetic kidney disease, RENAL FAILURE 2020, VOL. 42, NO. 1, 323-328 <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1745235>
- Göran Walldius, Ulf de Faire, Lars Alfredsson, Karin Leander, Peter Westerholm, Håkan Malmström, Torbjörn Ivert, Niklas Hammar Long-term risk of a major cardiovascular event by apoB, apoA-1, and the apoB/apoA-1 ratio—Experience from the Swedish AMORIS cohort: A cohort study, Published: December 1, 2021, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003853>
- Wenbo Zhao, Junqing Li, Xiaohao Zhang, Xiaomei Zhou, Junyi Xu, Xun Liu and Zifeng Liu, Apolipoprotein B and renal function: across-sectional study from the China health and nutrition survey, Zhao et al. Lipids in Health and Disease (2020) 19:110 <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01241-7>

КОРЕЛАЦИЈА НА СЕРУМСКИТЕ ИМУНОГЛОБУЛИНСКИ ЛЕСНИ ЛАНЦИ-SFLC СО МАРКЕРИТЕ ЗА ТУМОРСКО ОПТЕРЕТУВАЊЕ КАЈ МУЛТИПНИОТ МИЕЛОМ

Оливер С. Георгиевски¹, Сефедин Биљали¹, Светлана Цековска², Жаклина Трајковска-Анчевска³, Никола Оровчанец⁴

¹ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биохемија – Скопје

²Институтот за медицинска и експериментална биохемија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје

³ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија – Скопје

⁴Институт за епидемиологија и биостатистика со медицинска информатика, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје

*Corresponding Author: Др. Оливер С. Георгиевски

ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биохемија – Скопје

address: ул. Мајка Тереза број 17-Скопје

e-mail: georgievskio@gmail.com

mob: 071 210 105

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 16-21

АПСТРАКТ

Вовед: Мултипниот миелом како најчеста моноклонална гамапатија се карактеризира со пролиферација на абнормални плазма клетки што продуцираат моноклонален М-протеин. Дијагнозата се заснова на негово одредување во серумот или урината со електрофореза и имунофисациска електрофореза. Од 2006 год. тестот за одредување на слободните лесни ланци во серумот- sFLC е внесен во критериумите за дијагноза на моноклоналните гамапатии. **Цели:** Да се испита делувањето на sFLC-ratio, TP, SPEP на B2M и ALB при иницијална дијагноза на мултиплен миелом. **Материјал и методи:** Изведена е студија на пресек (cross sectional study / студија на преваленца) со проспективен пристап, која е спроведена во периодот од 15.08.2022 до 15.10.2022 година. Испитуваната група ја сочинуваат новодијагностицирани болни со мултиплен миелом кај кои не е отпочнато лекување. Контролната група се здрави испитаници. **Резултати:** За $R = 0,99$ утврдена е многу јака значајна ($p < 0,01$) корелација помеѓу B2M како маркер за туморско оптеретување и sFLC-ratio, TP, SPEP, како иницијален пакет за дијагноза на болеста. За $R = 0,98$ утврдена е многу јака значајна ($p < 0,05$) корелација помеѓу албумини и sFLC-ratio, TP, SPEP. **Заклучок:** Резултатите покажуваат дека постои значајна корелација помеѓу иницијалниот пакет за дијагноза на мултипниот миелом и маркерите за туморско оптеретување и прогноза.

Клучни зборови: Слободни лесни ланци во серум

ВОВЕД

Мултипниот миелом (ММ) е малигно плазма-клеточно нарушување што се карактеризира со клонална пролиферација на плазма клетиките во коскената

срцевина, присуство на моноклонален протеин во крвта и/или урината и асоцирани органски дисфункции.¹ ММ е најчеста малигна моноклонална гамапатија и втора најчеста малигна хематолошка болест по нон-Хочкиновиот лимфом.²

Не постои единствен тест со кој може ефикасно да се дијагностицираат и следат плазма пролиферативните заболувања.³

Дијагнозата на моноклоналните гамапатии се заснова на одредување на М-протеинот, во серумот или урината, со електрофоретски постапки како што се електрофореза или имунофискациска електрофореза.⁴

Во 2001 год.е воведен тестот за слободните лесни ланци во серумот (sFLC) што придонесе до значаен напредок во дијагнозата и следењето на ефектите од третманот на плазма-клеточните нарушувања, особено болестите на моноклоналните лесни ланци.

До неодамна ММ се дефинираше и дијагностицираше со утврдување на присуство на оштетувања на целните органи, а особено преку хиперкалцемија, бубрежна слабост, анемија и коскени лезии (CRAB карактеристики) што е резултат на клоналниот процес.

Во 2014 година Интернационалната работна група за ММ ги обнови дијагностичките критериуми за ММ со додавање на три специфични биомаркери што може да се употребат во дијагноза на болеста кај пациенти кои немаат развиено CRAB карактеристики.⁵ Тие три биомаркери се клоналната пролиферација на плазма клетките во коскената срцевина $\geq 60\%$, sFLC однос (sFLC ratio κ/λ) ≥ 100 при што вклучениот слободен серумски лесен ланец-FLC да има апсолутна серумска концентрација >100 mg/L и повеќе од една фокална лезија на магнетна резонанца-MRI. Со тоа се овозможува рана дијагноза и почеток на ефикасна терапија за превенција на развој на трајни оштетувања на целните органи кај високо ризичните пациенти.

Секој од новите специфични биомаркери е асоциран со прогресија кон симптоматско органско оштетување од приближно 80% докажано во две или повеќе независни студии.⁵

Од досегашните истражувања во оваа област најголемиот број студии и сознанијата од нив се оденесуваат на улогата на слободните лесни ланци во дијагнозата и следењето на ефектот од терапијата кај мултипниот миелом ММ, особено кај олигосекреторниот и нон-секреторниот ММ 6 и сродните моноклонални гамапатии. Кај Waldenstrom-овата макроглобулинемија-WM правени се истражувања за асоцираноста на маркерите за туморско оптеретување и прогностичките фактори (B2M, LDH) со концентрацијата на слободните лесни ланци-sFLC.⁷

Неколку студии покажале дека одредувањето на sFLC има значајна корелација со туморското оптеретување споредено со Bence Jones-протеинуријата.⁸

ЦЕЛИ

Да се испита делувањето на sFLC-ratio, TP и SPEP на B2M и ALB при иницијална дијагноза на ММ.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Се работи за студија на пресек (cross sectional study / студија на преваленца) со проспективен пристап, која е спроведена во периодот од 15.08.2022 до 15.10.2023 година.

Во критериуми за вклучување се опфатени сите новодијагностицирани пациенти со мултипен миелом на возраст од 18 до 80 години, од машки и од женски пол кои не се вклучени на тераписки протокол. Во критериуми за исклучување се опфатени сите воспалителни состојби покрај мултипниот миелом.

Сите испитаници се вклучени во истражувањето по претходна писмена информирана согласност.

Испитуваната група ја сочинуваат 7 (N=7) испитаници, а контролната група ја сочинуваат 10 (N=10).

Испитуваната група ја сочинуваат сите новодијагностицирани болни со мултипен миелом, а кај кои не е отпочната примена на терапија за лекување на болеста.

Контролната група ја сочинуваат здрави испитаници од машки и од женски пол. Во моментот на земањето на примерокот од крв тие немаат друго воспалително заболување.

Здравите доброволци од женски пол не треба да бидат во период на менструално крварење и не треба да се бремени.

Новодијагностицираните болни од ММ и здравите контроли се анализирани со моноклоналниот протеински пакет (вкупни протеини во серум-TP, електрофореза на протеини во серум-SPEP и слободни лесни ланци во серум-sFLC, односно нивниот однос FLC ratio), а туморското оптеретување е проценето со одредување на концентрацијата на бета 2 микроглобулин-B2M и албумин-ALB.

Електрофоретското испитување на протеините во серум е изведено со градиентна (4-22%) содиум додецил сулфат полиакриламидна гел електрофореза SDS-PAGE. Вкупните протеини во серумот-TP се одредувани

фотометриски (Biuret-метода). Албумините во серумот-ALB се одредувани фотометриски (Bromcresol Green-BCG-метода).

Вкупните протеини во серумот и албумините во серумот се одредувани на биохемискиот анализатор Cobas c501 (Roche Diagnostics).

Концентрацијата на sFLC (N-Latex FLC) и бета 2 микроглобулинот- B2M се одредувани нефелометриски на плазма протеинскиот анализатор BN II proSpec-Siemens (Siemens Medical Systems).

rFLC е пресметан математички од самиот софтвер на анализаторот. За патолошки се смета секој однос на слободните лесни ланци rFLC <0,26 и >1,65 во зависност од инволвираната компонента.

За потребите на истражувањето е користена венска крв што е собирана во епрувета без антикоагуланс (6 ml) или со гел за добивање на серум.

Потврдата за дијагнозата на мултиплиниот миелом кај пациентите е добиена од информациониот систем на Клиниката за хематологија во Скопје.

Електрофоретското испитување на протеините во серум е изведувано на Институтот за медицинска и експериментална биохемија при Медицинскиот факултет во Скопје.

Биохемиските анализи за sFLC, FLC ratio, бета 2 микроглобулин-B2M, албумини во серум-ALB, вкупни протеини во серум-TP се изведувани во Универзитетскиот институт за клиничка биохемија-Скопје.

СТАТИСТИКА

Анализата на податоците изведена е во статистички програм STATISTICA 7.1.

Применет е следниот метод:

Во релациите: B2M како зависна варијабла & sFLC-ratio, TP, SPEP како независни варијабли; албумини (серум) како зависна варијабла & sFLC-ratio, TP, SPEP како независни варијабли применета е Multiple Regression (R / p).

Сигнификантноста е одредувана за $p < 0,05$.

Податоците се прикажани табеларно.

РЕЗУЛТАТИ

1. Корелација

1.1 sFLC-ratio, TP, SPEP & B2M

Резултатите прикажани на табела 1. се однесуваат на мултиплата регресија помеѓу B2M како зависна варијабла & sFLC-ratio, TP, SPEP како независни варијабли.

Помеѓу B2M како зависна варијабла & sFLC-ratio, TP, SPEP, како независни варијабли за $R = 0,99$ утврдена е многу јака значајна ($p < 0,01$) корелација.

Најголемо влијание на B2M има SPEP (1) (Beta = - 1,84) / $p < 0,01$ ($p = 0,004$), потоа sFLC-ratio (Beta = - 1,26) / $p < 0,01$ ($p = 0,004$) а најслабо е влијанието на вкупните протеини (серум) (Beta = 0,21) / $p > 0,05$ ($p = 0,33$).

Пациентите кои имаат патолошки наод SPEP (1) имаат просечно 50,60 mg/L (B = - 50,60) помала вредност на B2M компарирано со пациентите кои имаат нормален наод, значајно за $p < 0,01$ ($p = 0,004$), при непроменети вредности на останатите параметри.

Со секое зголемување на вредноста на sFLC-ratio за единечна вредност, B2M (просечно) се намалува за 0,11 mg/L (B = - 0,11), значајно за $p < 0,01$ ($p = 0,004$), при непроменети вредности на останатите параметри.

Со секое зголемување на вкупните протеини за единечна вредност (1 g/L), B2M (просечно) се зголемува за 0,16 mg/L (B = 0,16), незначајно за $p > 0,05$ ($p = 0,33$), при непроменети вредности на останатите параметри.

Табела 1. Мултипла регресија / sFLC-ratio, TP, SPEP & B2M

Regression Summary for Dependent Variable: B2M						
R= 0,99; F(3,3)=38,979 p<0,007						
N=7	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(3)	p-level
Intercept			41,50	8,92	4,65	0,02
sFLC-ratio	-1,26	0,16	-0,11	0,01	-8,05	0,004
Вкупни протеини (серум)	0,21	0,18	0,16	0,14	1,15	0,35
SPEP (1)	-1,84	0,24	-50,60	6,47	-7,82	0,004

1.2. sFLC-ratio, TP, SPEP & Албумини (серум)

Резултатите прикажани на табела 2. се однесуваат на мултиплата регресија помеѓу албумини (серум) како зависна варијабла & sFLC-ratio, TP, SPEP како независни варијабли.

Помеѓу албумини (серум) како зависна варијабла & sFLC-ratio, TP, SPEP, како независни варијабли за $R =$

0,98 утврдена е многу јака значајна ($p < 0,05$) корелација.

Најголемо влијание на албумините (серум) има SPEP (1) ($Beta = 2,05$) / $p < 0,01$ ($p = 0,007$), потоа вкупните протеини (серум) ($Beta = -1,90$) / $p < 0,01$ ($p = 0,004$), а најслабо е влијанието на sFLC-ratio ($Beta = 0,59$) / $p > 0,05$ ($p = 0,07$).

Пациентите кои имаат патолошки наод SPEP (1) имаат просечно 31,34 g/L ($B = 31,34$) поголема вредност на албумини (серум) компарирано со пациентите кои имаат нормален наод, значајно за $p < 0,01$ ($p = 0,007$), при непроменети вредности на останатите параметри.

Со секое зголемување на вкупните протеини за единечна вредност (1 g/L), албумините (серум) (просечно) се намалуваат за 0,81 g/L ($B = -0,81$), значајно за $p < 0,01$ ($p = 0,004$), при непроменети вредности на останатите параметри.

Со секое зголемување на вредноста на sFLC-ratio за единечна вредност, албумините (серум) (просечно) се зголемуваат за 0,03 g/L ($B = 0,03$), незначајно за $p > 0,05$ ($p = 0,07$), при непроменети вредности на останатите параметри.

Табела 2. Мултипла корелација / sFLC-ratio, TP, SPEP & Албумини (серум)

Regression Summary for Dependent Variable: Албумини (серум)						
R= 0,98; F(3,3)=21,324 p<0,02						
N=7	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(3)	p-level
Intercept			84,75	6,64	12,77	0,001
sFLC-ratio	0,59	0,21	0,05	0,01	2,85	0,07
Вкупни протеини (серум)	-1,90	0,24	-0,81	0,10	-7,89	0,004
SPEP (1)	2,05	0,31	31,34	4,82	6,51	0,007

ДИСКУСИЈА

Во нашето истражување е испитувана корелацијата помеѓу некои вообичаени

лабораториски параметри со основниот панел за дијагноза на MM: sFLC-ratio, TP и SPEP.

1. При тоа резултатите најпрво се однесуваат на мултиплата регресија помеѓу B2M како зависна варијабла и sFLC-ratio, TP, SPEP како независни варијабли и во тој случај е утврдено за $R = 0,99$ многу јака значајна ($p < 0,01$) корелација. Имено, најголемо влијание на B2M има SPEP за $p < 0,01$ ($p = 0,004$), потоа sFLC-ratio $p < 0,01$ ($p = 0,004$), а најслабо е влијанието на вкупните протеини-TP (серум) $p > 0,05$ ($p = 0,33$).

2. Понатаму направена е анализа на корелација на sFLC-ratio, TP, SPEP како независни варијабли и

албумините (серум) како зависна варијабла со примена на мултиплата регресија.

Помеѓу албумините (серум) како зависна варијабла и sFLC-ratio, TP, SPEP, како независни варијабли, за $R = 0,98$ утврдена е многу јака значајна ($p < 0,05$) корелација. Најголемо влијание на албумините (серум) има SPEP каде за $p < 0,01$ ($p = 0,007$), потоа вкупните протеини-TP (серум) $p < 0,01$ ($p = 0,004$), а најслабо е влијанието на sFLC-ratio $p > 0,05$ ($p = 0,07$).

Објаснувањето за ваквата поврзаност на овие биолошки параметри е резултат пред се на биолошкиот квалитет на овие параметри (нивото се зголемува во случај на бубрежна инсуфициенција, полимеризација), но секако и на големината на туморската маса што особено е поврзано со покачените вредности на лесните ланци и нивниот однос, како и покачените концентрации на B2M. B2M припаѓа на фамилијата бета глобулини и е асоциран со хуманиот леукоцитен антиген I, при тоа е вклучен во презентација на антигените, мукозниот имунитет и контролата над туморските клетки.⁹ Затоа овој глобулин е маркер за туморско оптеретување кај малигнитетите на лимфоидното ткиво и кај мултиплиниот миелом. При тоа, покачени вредности на B2M и високи концентрации на LDH одат во прилог на слабо преживување и зголемен ризик од прогресија на болеста. Но, главен недостаток на B2M е тоа што тој е неспецифичен за мултиплиниот миелом и неговите концентрации во крвта се условени од резидуалната функција на бубрезите така што тој е маркер и за бубрежно оштетување.⁹

Во случајот на слабата корелација на албумините со sFLC-ratio ($p > 0,05$) ($p = 0,07$), објаснувањето е веројатно поврзано со малиот број на обработени испитаници иако нашите резултати се потврдуваат со некои од резултатите добиени од цитираната литература. Второ, слабата асоцираност е исто така условена и од стадиумот во кој е дијагностицирана болеста, па така веројатно се работи за пациенти во рана фаза на заболувањето каде сеуште нема генерална детериоризација на метаболичните капацитети на организмот со оглед на тоа дека и капацитетот на синтетската функција на црниот дроб е сеуште зачуван. Би се очекувало да се утврди значајна корелација, ако се има во предвид значењето на sFLC-ratio како туморски маркер кај моноклоналните гамапатии и улогата на албумините во прогноза на заболувањето кога болеста би била детектирана во поодмината фаза, но тоа не е предмет на нашето истражување.

- Во студијата на Scudla V. истражувана е корелација помеѓу sFLC-ratio и нивото на B2M во серум од аспект на каппа и ламбда секретори, па е најдено дека во групата на каппа секретори за $r = 0.316$, $p < 0.01$, а во групата на ламбда секретори асоцијацијата помеѓу sFLC-ratio и нивото на B2M е за $r = -0.473$, $p = 0.003$.10

- Во студијата на Sthaneshwar P, најдена е значајна корелација на FLC ratio со B2M, $p < 0.001$, но не е и со албумините $p > 0.05$.11 Абнормалните иницијални вредности на FLC ratio што корелираат значајно со B2M укажуваат на поагресивна форма на заболувањето и високо туморско оптеретување.

- Во студијата на D. De Novellis потврдена е значајна корелација помеѓу sFLC ratio и B2M ($r = 0.7549$; $p < 0.0001$), а не е пронајдена асоцијација на sFLC ratio со албумините ($p = 0.9638$), LDH ($p = 0.6308$).12

- Kyriakou, E. утврдува во својата студија корелација помеѓу sFLC ratio и LDH ($p < 0,02$) при иницијална дијагноза на MM. Но, во тоа истражување не е утврдено постоење на корелација на sFLC ratio и B2M и албумините што е пак во прилог на истражувањето на (Mead et al, 2004). Од друга страна пак Cavallo et al, (2005) го потврдуваат спротивното (корелација помеѓу sFLC ratio и B2M).13

- Интересно е истражувањето на Fu кој правел корелација на вредностите на каппа и ламбда лесните ланци со концентрациите на B2M, креатинин и бројот на плазма клетки од коскената срцевина при што дошол до заклучок дека покачените вредности на ламбда лесните ланци значајно корелираат со овие параметри додека тоа не е случај со каппа ланците.14

За сега имаме основни податоци за некои лабораториски карактеристики на болеста што би помогнало во дијагнозата и прогнозата на болеста.

ЗАКЛУЧОК

Од досегашните резултати можеме да заклучиме дека се потврдува асоцираноста на вредностите на односот на слободните лесни ланци во серумот- sFLC ratio и вредностите за концентрацијата на B2M во серумот како показател за туморската маса (оптеретување) кај мултипниот миелом како и со биолошките карактеристики на миелома клетките.

ЛИТЕРАТУРА

1. Palumbo A, Anderson K . Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-60
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29
3. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009;55:1517-22
4. Willrich M, Katzmann J. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):907-19
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:538-48
6. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child JA, Bradwell AR. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004;126:348-54
7. Leleu X, Moreau AS, Weller E, Roccaro AM, Coiteux V, Manning R, Nelson M, Leduc R, Robu D, Dupire S, Hatjiharissi E, Burwick N, Darre S, Hennache B, Treon SP, Facon T, Gertz MA, Ghobrial IM. Serum immunoglobulin free light chain correlates with tumor burden markers in Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(6):1104-7
8. Bradwell A, Carr-Smith H, Mead G, Harvey T, Drayson M. (2003) Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 361: 489-91
9. Argyropoulos C.P, Chen S.S, Ng Y.H, Roumelioti M.E, Shaffi K, Singh P.P, Tzamaloukas A.H. Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases. *Front. Med.* 2017, 4, 73.
10. Pika T, Minarik J, Schneiderka P, Budikova M, Langova K, Lochman P, Bacovsky J, Farbiakova V, Scudla V. The correlation of serum immunoglobulin free light chain levels and selected biological markers in multiple myeloma. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008 Jun;152(1):61-4.
11. Sthaneshwar P, Nadarajan V, Maniam JA, Nordin N, Gin Gin G. Serum free light chains: diagnostic and prognostic value in multiple myeloma. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(9):1101-7.
12. De Novellis D, Fontana R, Carobene A, Serio B, Ferrara I, Martorelli MC, Mettivier L, Guariglia R, Luponio S, Ruggiero I, D'Addona M, Di Leo T, Giudice V, Selleri C. Serum

Free Light-Chain Ratio at Diagnosis Is Associated with Early Renal Damage in Multiple Myeloma: A Case Series Real-World Study. *Biomedicines*. 2022; 10(7):1657.

13. Kyriakou, E. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 2007. 137,240-3
14. Chengcheng Fu, Panfeng Wang, Feiran Gong, Jiazi Zhou, Ying Yao, Yun Xu, Yang Xu, Huirong Chang, Depei Wu; Evaluating Prognostic Value of Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma By Serum Free Light Chain κ/λ Ratio in Combination with LDH. *Blood* 2016; 128 (22): 5623.

THE EFFECTS OF COENZYME Q10 MICELLAR SOLUTION AND NANOLIPOSOMES ON SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD) ACTIVITY IN CISPLATIN-INDUCED OXIDATIVE STRESS IN RATS

Emilija Shikole^{1*}, Icko Gjorgoski², Marija Glavas Dodov³, Jasmina Trojachanec¹, Dimche Zafirov¹

¹Institute for Preclinical and Clinical Pharmacology with Toxicology, Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, 50th Divizija No. 6, 1000, Skopje, North Macedonia

²Institute of Biology, Faculty of Natural Sciences and Mathematics, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Arhimedova St. 5, 1000, Skopje, North Macedonia

³Center of Pharmaceutical nanotechnology, Faculty of Pharmacy, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Mother Theresa 47, 1000 Skopje, North Macedonia

Corresponding author:

Emilija Shikole MD, Institute for Preclinical and Clinical Pharmacology with Toxicology, Faculty of Medicine, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, North Macedonia

e-mail: emilijasikole@gmail.com

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 22-28

ABSTRACT

Introduction: CoenzymeQ10 (CoQ10) is a lipid-soluble antioxidant that plays a key role in the mitochondria respiratory chain in the synthesis of adenosine triphosphate (ATP). It combats the oxidative stress in the body via increasing endogenous cellular defense system represented by superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) and glutathione reductase (GR) activity. Cisplatin is an antineoplastic drug used for treatment of various human malignancies but because of its cytotoxicity, the therapeutic outcome of this drug is limited. Namely, it causes oxidative stress in the body by reducing the levels for glutathione (GSH), SOD, GPx, CAT and GR. Therefore, the aim of this study was to evaluate the influence of the CoQ10 supplementation (in a form of micellar solution or encapsulated into nanoliposomes) on SOD activity in oxidative stress, induced by the treatment with Cisplatin on rats.

Materials and methods: 90 normotensive Wistar rats (250-300 g) were included in this study. The animals were divided in 6 groups, each consisting of 15 rats. Cisplatin (5 mg/kg) and different formulations/combinations with CoQ10 (micellar solution or nanoliposomes dispersion, 10 mg/kg) were administered i.p.

After 12 days, both kidneys were removed for measuring of SOD activity in the tissue. SOD activity was determined by the autoxidation of pyrogallol spectrophotometrically at 420 nm.

Statistical analysis was performed using Statistica 7.1 for Windows. Significance was determined at $p < 0.05$

Results: CoQ10 nanoliposome treated group showed significantly increased SOD activity, compared to all other five groups. CoQ10 nanoliposome/Cisplatin treated group showed significantly increased SOD activity compared to the Cisplatin group. Additionally, CoQ10/Cisplatin group showed increased kidney SOD activity, compared to the Cisplatin group.

Conclusion: According to these results, CoQ10, as a potent antioxidant and encapsulated into nanoliposomes could be one of the possible solutions to reduce the oxidative stress and nephrotoxicity caused by the cisplatin treatment as a side effect, which is a common reason for reducing or discontinuing therapy.

Keywords: SOD activity, oxidative stress, cisplatin, coenzyme Q10, micellar solution, nanoliposomes.

INTRODUCTION

Cisplatin is one of the most effective chemotherapeutic agents, widely used in the treatment of several malignant diseases of the testes (1), head and neck (2), esophagus (3), bladder (4), ovaries (5), uterus (6), breast (7), small cell lung cancer (8), as monotherapy or in combination with other chemotherapeutic agents. However, it has limited use in clinical practice due to severe side effects, particularly nephrotoxicity, which causes acute renal failure in 20 to 35% of cisplatin-treated patients (9). Cisplatin-induced nephrotoxicity is dose-dependent and involves necrosis and apoptosis of cells in the renal tubules. In vitro studies have shown that apoptosis is caused by lower concentrations of Cisplatin, while cell necrosis is caused by higher concentrations of Cisplatin (10, 11). An increased concentration of $TNF\alpha$ has been observed, accompanied by an increase in IL-8, IL-1 β , and IL-18 in the renal parenchyma of Cisplatin-treated animals. The high concentration of these cytokines further exacerbates the inflammation caused by TNF and by the use of Cisplatin (12). Cisplatin nephrotoxicity is associated with structural and functional impairment of mitochondria (13). Cisplatin accumulates in the mitochondria of renal cells, inducing the production of reactive oxygen species (ROS), and at the same time, reducing the absorption of Calcium in the mitochondria, thus resulting in the release of proapoptotic factors that ultimately lead to tubular renal cell death (14). Literature data show that mitochondrial DNA is more affected by cisplatin damage than nuclear DNA. Cisplatin generates positively charged metabolites that accumulate predominantly in negatively charged mitochondria. Consequently, the sensitivity of cells to Cisplatin correlates with the number of mitochondria as well as the potential of the mitochondrial membrane. This explains the toxicity of Cisplatin predominantly on cells in the proximal renal tubules, relative to other parts of the body, mainly because the kidneys are the site of a large number of mitochondria, the so-called mitochondrial density (15).

Oxidative stress, i.e., ROS production and accumulation of lipid peroxidation products, causes Cisplatin nephrotoxicity and myelosuppression (16). Mitochondrial activation activates oxidative metabolism by producing ROS (superoxide anion O_2^-), hydrogen peroxide H_2O_2 , and hydroxyl radicals-OH), which reduce the defense capacity of antioxidants such as GSH, SOD, CAT, and GPx. The cellular effect of ROS is enhanced by high levels of nitric oxide, which in turn is produced by the activation

of nitric oxide synthetase (iNOS). This leads to forming nitrogen metabolites that react with free oxygen anions, contributing to even more significant deterioration of cisplatin nephrotoxicity. The production of free oxygen and nitrogen radicals causes enzyme inactivation, lipid peroxidation, and irreversible DNA damage (17). Recently, a series of research have been done on the topic of herbal products, etc. dietary supplements that would act to reduce oxidative stress in the body during treatment with antineoplastic drugs that cause nephrotoxicity. One of them is Coenzyme Q10 (CoQ10), a liposoluble provitamin, which is present in many eukaryotic cells, mainly in the mitochondria of cells and is responsible for energy production, as well as for the exchange of electrons in redox processes. This substance in nutritional supplements, as monotherapy or in combination with others, is a potential solution for dealing with nephrotoxicity caused by antineoplastic drugs (18, 19). Wide spectrum of pathogenic processes in the body are closely linked to free radicals. SOD has attracted a lot of interest for therapeutic usage because of its capacity for scavenging (20). Therefore, the aim of this study was to evaluate the influence of the supplementation with CoQ10 prepared as micellar solution or as nanoliposomal dispersion on SOD activity in oxidative stress, induced by the treatment with Cisplatin on rats.

MATERIALS AND METHODS

MATERIALS

A "ready to use" Cisplatin solution (1 mg/mL) was purchased from Accord, Latvia and used as received. CoQ10 standard was supplied from Sigma-Aldrich, Germany. Tween 80 and ascorbic acid were obtained from Merck, Germany. The anesthetic agent (thiopental sodium 500 mg) was purchased from Ciron Drugs & Pharmaceuticals, India.

All other chemicals were of pharmaceutical/chemical grade and were used without further modifications.

Preparation of CoQ10 micellar solution for i.p. administration

The weight of each rat was reevaluated before preparing the CoQ10 micellar solution and the dose was adjusted accordingly. CoQ10 powder was solubilized in saline solution (0.9% NaCl) containing 1% Tween 80 in order to prepare CoQ10 micellar solution (5 mg/ml). Final micellar solution was obtained after continuous mixing and

heating (200 rpm, 65 °C, 15 min). Afterwards, ascorbic acid (0.1% w/v) was added to maintain the antioxidant capacity of the prepared solution.

Preparation of nanoliposomes with CoQ10 for i.p administration

Nanoliposomal formulation with CoQ10 (final conc. 5 mg CoQ10/ml of liposomal dispersion) was prepared by a modified dry lipid film hydration method (21), previously designed and optimized at the Center for Pharmaceutical Nanotechnology, Faculty of Pharmacy, UKIM, Skopje. Prepared nanoliposomes were of uniform size distribution (PDI 0.26), with average size of 125 nm and prolonged release of the encapsulated CoQ10 (~50% within 24 hours (data not presented) (21).

For the control group of rats, saline solution (0.9% NaCl) containing 1% Tween 80 and 0.1% ascorbic acid was administered to rats every day of the study.

METHODS

This experiment involved ninety male, normotensive Wistar rats (250-300 g), obtained from the animal house of Faculty of Natural Science and Mathematics, UKIM Skopje and kept in wire polypropylene cages under typical laboratory environment (temperature 25±2 °C and artificial 12 h light/12 h dark cycle). The rats were fed with animal standard pellet diet and water ad libitum and allowed to acclimatize 1 week prior to the study. The animals were divided into 6 groups, each consisting of 15 rats. Rats in group 0 (control group) received a physiological solution containing Tween 80 and ascorbic acid, i.p. (22). Rats in group 1 (Cisplatin treatment) received Cisplatin 5 mg/kg i.p, on the 4-th day of the experiment. Group 2 (CoQ10 treatment) included rats that received only CoQ10, 10 mg/kg i.p for 11 days, each day of the experiment. The rats in group 3 (Cisplatin/CoQ10 treatment) received Cisplatin 5 mg/kg i.p, on the 4th day and CoQ10 10 mg/kg i.p, for 11 days, each day of the experiment. In the nanoliposome-treated groups, the dosage regimen was reduced considering the results of the in vitro release rate of CoQ10 (~50% during 24 hours) (21). Namely, the rats in group 4 (nanoliposomal CoQ10 treatment) received dispersion of nanoliposomes with encapsulated CoQ10 (equivalent to 10 mg/kg/ tt CoQ10 micellar solution) i.p. on days: 1, 3, 5, 7, 9, 11 of the study. The rats in group 5 (Cisplatin/nanoliposomal CoQ10 treatment), received Cisplatin 5 mg/kg i.p. on the 4-th day and nanoliposomal CoQ10 i.p. on days: 1, 3, 5, 7, 9, 11

of the study (equivalent to 10 mg/ kg/ tt CoQ10 micellar solution).

After the completion of the treatment of all groups, on the 12th day, under general anesthesia with thiopental, the abdomen of the rats was opened and both kidneys were removed for examination of SOD activity in kidney tissue by the method of Marklund and Marklund (23). A 3 ml assay mixture containing 0.2 mM of pyrogallol, 1 mM of EDTA and 50 mM of Tris-HCL buffer pH 8.2 was used for SOD evaluation. Pyrogallol autoxidation was monitored at 420 nm for 3 min spectrophotometrically (Cary 60 UV-VIS, Agilent Instruments, Germany), with or without the enzyme. The inhibition of pyrogallol oxidation was linear with the activity of the enzyme present. Inhibition of 50% in pyrogallol autoxidation/mg protein/min is expressed as one unit of the enzyme activity (24).

The data analysis was performed in a statistical program Statistica 7.1 for Windows. Significance was determined at $p < 0.05$. The following methods were applied: 1. Descriptive statistics (Mean; Std. Deviation; ±95.00% CI; Median; Minimum; Maximum) were made for the series with numerical marks (kidney protein activity/day 12) and 2. The difference in kidney protein activity/day 12 between the six groups of experimental rats using Analysis of variance (F / p) /Post-hoc/LSD Test.

All obtained data are tabulated and graphically presented.

RESULTS

Table 1 and Figure 1 show descriptive statistics of kidney protein activity on day 12 in the six groups of experimental rats. The activity of proteins in the kidney/day 12 in the control group (0) varies in the interval 6413.54±857.72 kU/mg; ±95.00% CI:5918.31-6908.78; the median is 6398.30 kU/mg, the minimum value is 4487.10 kU/mg and the maximum value is 7826.65 kU/mg.

Protein activity in kidney/day 12 in group 1 varies in the interval 1492.62±377.92 kU/mg; ±95.00% CI:1238.73-1746.52; the median is 1512.10 kU/mg, the minimum value is 1011.55 kU/mg and the maximum value is 1919.23 kU/mg.

Protein activity in kidney/day 12 in group 2 varies in the interval 8144.22±1480.56 kU/mg; ±95.00% CI:7149.57-9138.88; the median is 8293.31 kU/mg, the minimum value is 5931.29 kU/mg and the maximum value is 11170.72 kU/mg.

Protein activity in kidney/day 12 in group 3 varies in

the interval 2397.38 ± 611.18 kU/mg; $\pm 95.00\%$ CI:1960.17-2834.59; the median is 2563.45 kU/mg, the minimum value is 1221.73 kU/mg and the maximum value is 3212.45 kU/mg.

Protein activity in kidney/day 12 in group 4 varies in the interval 8882.46 ± 1477.01 kU/mg; $\pm 95.00\%$ CI:7647.65-10117.28; the median is 9325.18 kU/mg, the minimum

value is 5571.45 kU/mg and the maximum value is 10252.19 kU/mg.

Protein activity in kidney/day 12 in group 5 varies in the interval 3583.33 ± 360.52 kU/mg; $\pm 95.00\%$ CI:3281.93-3884.73; the median is 3642.02 kU/mg, the minimum value is 2985.76 kU/mg and the maximum value is 4191.05 kU/mg.

Table 1. Protein activity in kidney/day 12 in different treatment groups

Variable	Valid N	Mean	Confidence -95.00%	Confidence +95.00%	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
SOD (0) day 12 kidney	14	6413.54	5918.31	6908.78	6398.30	4487.10	7826.65	857.72
SOD (1) day 12 kidney	11	1492.62	1238.73	1746.52	1512.10	1011.55	1919.23	377.92
SOD (2) day 12 kidney	11	8144.22	7149.57	9138.88	8293.31	5931.29	11170.72	1480.56
SOD (3) day 12 kidney	10	2397.38	1960.17	2834.59	2563.45	1221.73	3212.45	611.18
SOD (4) day 12 kidney	8	8882.46	7647.65	10117.28	9325.18	5571.45	10252.19	1477.01
SOD (5) day 12 kidney	8	3583.33	3281.93	3884.73	3642.02	2985.76	4191.05	360.52

*Control group (0); Treatment groups: (1(Cisplatin); 2(micellar solution CoQ10); 3(Cisplatin+ micellar solution CoQ10); 4(nanoliposomal CoQ10); 5(Cisplatin+nanoliposomal CoeQ10))

Table 2. Protein activity in kidney (day 12)/Difference between groups

Variable	SS Effect	Df Effect	MS Effect	SS Error	Df Error	MS Error	F	p
Protein activity / day 12 kidney	474965493	5	94993099	52455470	56	936704.8	101.41	0.000

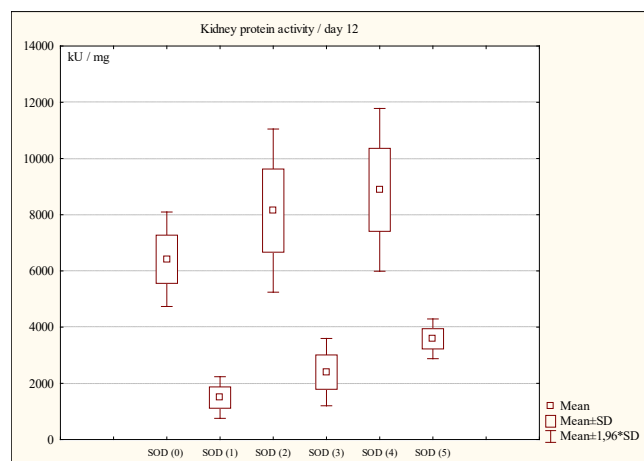


Fig. 1. Graphical presentation of descriptive statistics of kidney protein activity on day 12 in the six groups of experimental rats.

For $F = 101.41$ and $p < 0.001$ ($p = 0.000$) there is a significant difference in protein activity in kidney (day 12) between the six groups of experimental rats (Table 2).

The results shown in Table 3 refer to the Post-hoc/LSD Test analysis of protein activity in the kidney (day 12) between the six groups of experimental rats.

The highest protein activity in the kidney (day 12) was observed in group 4 (experimental group of animals treated with nanoliposomal dispersion of CoQ10)/ $M = 8882.5$ kU/mg, which for $p < 0.001$ ($p = 0.000$) is significantly higher than the activity of proteins in kidney (day 12) in control group 0 ($M = 6413.5$ kU/mg), in group 1 ($M = 1492.6$ kU/mg), in group 3 ($M = 2397.4$ kU/mg), in group 5 ($M = 3583.3$ kU/mg) and for $p > 0.05$ ($p = 0.11$) it is insignificantly higher than the activity of proteins in the kidney (day 12) in group 2 ($M = 8144.2$ kU/mg) ($p < 0.001$ ($p = 0.000$)).

The lowest protein activity in the kidney (day 12) was observed in group 1 (experimental group of animals treated with Cisplatin)/ $M = 1492.6$ kU/mg, which for $p < 0.001$ ($p = 0.000$) is significantly lower than the activity of proteins in kidney (day 12) in control group 0 ($M = 6413.5$ kU/mg), in group 2 ($M = 8144.2$ kU/mg), in group 4

(M=8882.5 kU/ mg), in group 5 (M=3583.3 kU/mg.), and for $p < 0.05$ ($p=0.03$) it is significantly lower than the activity of proteins in the kidney (day 12) in group 3 (M=2397.4 kU/ mg).

Table 3. Protein activity in kidney (day 12)/Post-hoc/LSD Test

Group	{1} M=6413,5	{2} M1492,6	{3} M=8144,2	{4} M=2397,4	{5} M=8882,5	{6} M=3583,3
0 {1}		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1 {2}	0.000		0.000	0.05	0.000	0.000
2 {3}	0.000	0.000		0.000	0.11	0.000
3 {4}	0.000	0.03	0.000		0.000	0.01
4 {5}	0.000	0.000	0.11	0.000		0.000
5 {6}	0.000	0.000	0.000	0.01	0.000	

*Control group (0); Treatment groups: 1(Cisplatin); 2(micellar solution CoQ10); 3(Cisplatin+ micellar solution CoQ10); 4(nanoliposomal CoQ10); 5(Cisplatin+nanoliposomal CoeQ10))

DISCUSSION

Oxidative stress is a serious pathological process and plays an important role in Cisplatin- induced nephrotoxicity. According to experimental data, cisplatin- induced nephrotoxicity is caused by increased ROS and MDA levels as well as decreased activity of the antioxidant enzymes SOD and CAT (25-27). These findings agreed with the findings of the current investigation.

CoQ10 serves as an endogenous antioxidant as well as an important cofactor of the electron transport chain (28, 29).

CoQ10 increases the SOD activity in kidney tissue in rats. While SOD neutralizes superoxide radicals produced in tissues, glutathione prevents the production of ROS by scavenging superoxide radicals inside tissue (30). SOD, as an antioxidant enzyme, removes superoxide anions by converting it to oxygen and hydrogen peroxide. This stops the generation of peroxy nitrite and other damage-causing processes. In a study performed on experimental animals where the administration of cisplatin-induced nephrotoxicity, co-administration of CoQ10 decreased serum urea (BUN) and creatinine levels, increased glutathione GSH and SOD dismutase activity, followed by reduced lipid peroxide and of TNF concentrations (22). CoQ10 applied as a monotherapy or combined with other supplements significantly reduces Malondialdehyde (MDA) levels and raises SOD, CAT, and GSH concentrations in diabetic nephropathy (31). In an experimental study with rats (Wistar strain), where lead-induced nephrotoxicity

was induced by administration of 20 mg/kg/tt., lead, subsequent co-administration of CoQ10 at a dose of 10 mg/kg/tt. had shown an improvement in all blood parameters and a reduction in values of proinflammatory cytokines TNF and IL-1. Oxidative status (SOD, CAT, GPx) was significantly improved in the group where CoQ10 was given compared to the group in which lead (PbAc) was administered without the presence of the supplement (32). Nevertheless, this supplement is a potential solution to improve oxidative stress due to many pathological conditions such as ischemic retinal injury and coronary artery disease. The supplement's effects are directly proportional to the dose of CoQ10 applied (33, 34).

Concerning the treatment with CoQ10 nanoliposomes, the current study demonstrated that CoQ10 prepared as nanoliposomal dispersion administrated at a dose of 10 mg CoQ10/kg, significantly improves the oxidative stress caused by the treatment with cisplatin than the micellar solution. This might be owing to the extended circulation duration of nanoliposome-encapsulated CoQ10 in the blood and increased supplement distribution in the kidney with prolonged release of CoQ10. Namely, liposomal carrier systems have many advantages in the direction of their potential to increase pharmacological features such as stability (by encapsulation), bioavailability, tissue targeting and facilitating the intracellular uptake of different actives (35). So far, liposomes with encapsulated CoQ10 had shown improving IL-6, CRP and phospho-NF- κ B after the acute exposure to paracetamol overdose, improving oxidative enzyme SOD, CAT, GPx in diabetic rats and improving the morphological and histopathological kidney tissue in diabetic rats (36, 37) probably due to the fact that liposomes can penetrate the membrane easily and transport CoQ10 directly to the mitochondria thanks to their unique bilayer membrane structure (38).

CONCLUSION

Coenzyme Q10 shows vigorous antioxidant activity in many diseases in which oxidative stress is the cause of the illness or is a consequence of toxicity caused using certain antineoplastic drugs, such as Cisplatin. Despite its nephrotoxicity as a side effect, Cisplatin remains at the forefront in treating many malignancies due to its efficacy. Coenzyme Q10 designed as micellar solution or nanoliposome dispersion, as a potent antioxidant, could be one of the possible solutions to reduce the oxidative stress and nephrotoxicity caused by the cisplatin treatment as a side effect, which is a common reason for

reducing or discontinuing therapy.

REFERENCES

1. Chauhary UN, Haldas JR et al. Long-term Complications of Chemotherapy for Germ Cell Tumors. *Drug* 2003; 63: 1565-77.
2. Vokes EE, et al. Induction chemotherapy for head and neck cancer: recent data. *Oncologist* 2010; 15: 3-7.
3. Geoffrey Y Ku, et al. Systemic therapy for esophageal cancer: chemotherapy. *Chinese Clinical Oncology CCO* 2017; 7: 1-10.
4. Ismailii N, Amzerin M, et al. Chemotherapy in advanced bladder cancer: current status and future. *J. Hematol Oncol* 2011; 35: 1-11.
5. Gao J, Wang Z, Fu J, et al. Combination treatment with Cisplatin, Paclitaxel and Olaparib has synergetic and dose reduction potential in ovarian cancer cells. *Exp Ther Med* 2021; 22: 1-9.
6. Moxley KM, McMeekin DS, et al. Endometrial carcinoma: a review of chemotherapy, drug resistance and search for new agents. *Oncologist* 2010; 15: 1026-1033.
7. Gronwald J, Byrski T, Lubinski J, et al. Cisplatin in breast cancer treatment in BRCA1 carriers. *Hered Cancer in Clinical Practice* 2012; 10: 17.
8. Chan BA, Coward JIG, et al. Chemotherapy advances in small-cell lung cancer. *J. Thorac. Dis* 2013; 5: 565-578.
9. Pierson-Marchandise M, Gras V, Morgemy J, et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case-nonsense study of a pharmacovigilance database. *Br. J Clin Pharmacol* 2017; 83: 1341-1349.
10. Lieberthal W, Triaca V, Levine J, et al. Mechanisms of death induced by Cisplatin in PETECs: apoptosis vs. necrosis. *Amj Phys* 1996; 270: 700-708.
11. Ozkok A, Edelstein CL, et al. Pathophysiology of Cisplatin-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int* 2014; 967826: 1-17.
12. Peres LA, Cunha AD, et al. Acute nephrotoxicity of Cisplatin: molecular mechanisms. *J Bras Nefrol* 2013; 35: 332-340.
13. Zsengeller KZ, et al. Cisplatin Nephrotoxicity involves Mitochondrial Injury with Impaired Tubular Mitochondrial Enzyme Activity. *J. Histochem* 2012; 60: 521-529.
14. Santos NA, et al. Hydroxyl radical scavenger ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by preventing oxidative stress, redox stat unbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 2008; 61: 145-155.
15. Cullen KJ, et al. Mitochondria as a critical target of the chemotherapeutic agent Cisplatin in head and neck cancer. *J. Bioenerg. Biomembr* 2007; 39: 43-50.
16. Shikole E, et al. The effect of Coenzyme Q10 in Cisplatin induced myelosuppression in rats. *Macedonian pharmaceutical bulletin* 2022; 68: 385-386.
17. Santos NA, et al. Cisplatin-induced nephrotoxicity is associated with oxidative stress redox state unbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Arch Toxicol* 2007; 81: 495-504.
18. Nematbakhsh M, et al. Cisplatin- Induced Nephrotoxicity; Protective Supplements and Gender Differences. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18: 295-314.
19. Sarmiento A, et al. CoenzymeQ10 Supplementation and Exercise in Healthy Humans. *Curr Drug Metab* 2016; 17: 345-58.
20. Corvo L.M., et al. Superoxide dismutase entrapped in long-circulating liposomes formulation design and therapeutic activity in rat adjuvant arthritis. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1564: 227-36.
21. Shalabalia, D, et al. Formulation and optimization of bioinspired rosemary extract loaded PEGylated nanoliposomes for potential treatment of Alzheimer's disease using design of experiments. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2021; 63: 102434.
22. Fouad A, et al. Coenzyme Q10 treatment ameliorates acute cisplatin nephrotoxicity in mice. *Toxicology* 2010; 274: 49-56.
23. Marklund S, et al. Involvement of the Superoxide Anion Radical in the Autoxidation of Pyrogallol and a Convenient Assay for Superoxide Dismutase. *Eur J Biochem* 1974; 47: 469-474.
24. Caio-Silva W, et al. Characterization of the Oxidative Stress in Renal Ischemia/ Reperfusion-Induced Cardio-renal Syndrome Type 3. *Biomed Res Int* 2020; 1605358: 1-11.
25. Eslamifar Z, et al. Ameliorative Effects of Gallic Acid on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rat Variations of Biochemistry, Histopathology and Gene Expression. *BioMed Research International* 2021; 2195238: 1-11.
26. Ma X, et al. Puerarin attenuates cisplatin-induced rat nephrotoxicity: The involvement of TLR4/NF-kB signaling pathway. *Open Access PLOS* 2017; 017612: 1-15.
27. Alhoshani AR, et al. Protective effect of rutin supple-

- mentation against cisplatin-induced Nephrotoxicity in rats. *BMC Nephrol* 2017; 18: 194.
28. Beyer RE, et al. An analysis of the role of coenzyme Q in free radical generation and as an antioxidant. *Biochem Cell Biol* 1992; 70: 390-403.
 29. Frei B, et al. Ubiquinol- 10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *National Acad Sciences* 1990; 87: 487-83.
 30. Malik V, et al. Protective effect of coenzyme Q10 nanoparticles against monocrotophos induced oxidative stress in kidney tissue of rats. *J Biologia* 2021; 76: 1849-1857.
 31. Manojkumar MS, et al. Nephroprotective Effect of CoenzymeQ10 alone and in Combination with N-acetylcysteine in Diabetic Nephropathy. *EPJ* 2021; 68: 30-39.
 32. Al-Mergin WA, et al. CoenzymeQ10 Activates the Antioxidant Machinery and Inhibits the Inflammation and Apoptotic Cascades Against Lead Acetate- Induced Renal Injury in Rats. *Front. Physiol* 2020; 64: 1-21.
 33. Lee D, et al. CoenzymeQ10 ameliorates Oxidative stress and prevents mitochondrial alterations in ischemic retinal injury. *Apoptosis* 2013; 19: 603-614.
 34. Lee BJ, et al. The relationship between CoenzymeQ10, oxidative stress, and antioxidant enzymes activities and coronary arterie disease. *Scientific World Journal* 2012; 792756: 1-8.
 35. Pastor- Maldonado CJ, et al. Coenzyme Q10: Novel Formulations and Medical Trends. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 8432: 1-40.
 36. Alhusaini A, et al. Liposomal coenzyme Q10 abates inflammation apoptosis and DNA damage induced by an overdose of paracetamol in rat's liver. *Journal of King-Saud University-Science* 2022; 34: 1-8.
 37. Chen PP, et al. CoQ10- loaded liposomes combined with UTMD prevented early nephropathy of diabetic rats. *Oncotarget* 2018; 9: 11767-782.
 38. Zhang Y. A review of the Delivery System of Coenzyme-Q10 Based on Nanotechnology. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci* 2019; 242: 1-6.

PREVALENCE AND PREDICTORS OF OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE IN SUSPECTED PATIENTS REFERRED FOR CORONARY ANGIOGRAPHY. REVIEW OF 100 PATIENTS

Atilla Rexhepi¹, Valon Asani¹, Fisnik Demiri², Vlora Ibrahimimi², Amela Dobjani²

¹Faculty of Medicine, University of Tetovo-Tetovo, R.N. Macedonia

²Clinical Hospital Tetovo-Tetovo, R.N. Macedonia

Corresponding author:

Atilla Rexhepi, Faculty of Medicine, UT, Tetovo-R.N. Macedonia

email: atilla.rexhepi@unite.edu.mk

cell: +389 70209156

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 29-34

ABSTRACT

Objectives: We aimed to determine the prevalence of angiographically significant coronary disease and associated risk factors in suspected patients referred for coronary angiography(CA). **Methods:** We retrospectively studied 100 consecutive patients who underwent CA for diagnostic purpose for coronary disease at the Clinical Hospital in Tetovo in the period from December 2022 to February 2023. Coronary disease as a narrowing of the artery with stenosis of 50% or more in any coronary vessel was considered to be angiographically significant. Classical risk factors, were compared between the group with and without significant stenosis. **Results:** Of the risk factors the most prevalent was hypertension with 70%, then smoking 60% and diabetes 45%. Obstructive coronary artery disease (CAD) was seen in 49% of the patients. Participants with OCD, compared to patients without OCD, were older (age 58.34 vs. 42.97, $p=0.002$), there were more men (60.3% vs. 33.3%, $p=0.008$), more likely to be smokers (58.3% vs. 41.7%, $p=0.022$), to have diabetes (66.7% vs. 33.3%, $p=0.001$), to have higher mean HbA1c values (7.11vs. 6.43, $p=0.048$) and have lower HDL values (1.13 compared to 1.39, $p=0.00$). In logistic-regression analysis, presence of diabetes (OR: 0.242; CI: 0.075-0.785, $p=0.018$), the older age (OR: 1.13; 95% CI: 1.047 - 1.2220, $p=0.002$), and low values of HDL (OR: 0.087; 95% CI: 0.013-0.564, $p=0.010$) were significant independent predictors of obstructive CAD. **Conclusion:** In our study, 49% of patients who underwent CA had obstructive CAD. In addition to age and gender, diabetes and smoking were the most important factors associated with the appearance of significant CAD in CA. The approach for wider application of preliminary non-invasive tests can contribute to the optimization of CA, while the intervention of the public health sector can contribute to the reduction of smoking as well as the reduction of the prevalence of diabetes mellitus.

Key Words: Obstructive coronary artery disease, Risk factors, Coronary angiography.

INTRODUCTION

It is estimated that 40-75% of patients undergoing elective coronary angiography for suspected coronary artery disease will have obstructive disease[1,2,3,4]. However, this number can vary widely depending on the population being studied and the criteria used to define obstructive disease as well as the noninvasive exercise testing used

to determine the need for cardiac catheterization[5,6,7]. In a report based on the national cardiovascular data registry of the American College of Cardiology, only 41% of patients undergoing elective procedures of catheter based coronary angiographies are diagnosed with obstructive coronary artery disease (CAD) [1]. In another study of Petel et al. patients undergoing elective angiography, 58.4% had

nonobstructive CAD[8]. A recent study by Peerwani et al. of 2985 patients who underwent coronary angiography, 24.4% had nonobstructive CAD[9].

In general, a stenosis > 50% is considered a significant stenosis of obstructive CAD, because it can significantly reduce blood flow to the heart and increase the risk of heart disease, including angina (chest pain), heart attack, and sudden cardiac death. The presence of stenosis > 50% in coronary angiography can be influenced by multiple risk factors, but some factors are stronger predictors than others. People who are older and have a family history of heart disease or stroke are at an increased risk of developing stenosis >50%. Smoking, high blood pressure, high cholesterol, diabetes, and obesity are also significant risk factors for stenosis > 50%[4,8,10,11]. The severity and duration of these risk factors can also impact the likelihood of stenosis[12].

In previous studies, it has been attempted to identify the indicators that would contribute to the rationalization of the use of invasive and non-invasive tests in order to optimize the diagnosis of obstructive CAD[13,14]. It is important to minimize the number of cases that turn out to be normal during this invasive procedure, taking into account the possible risk (although small) from the invasive intervention as well as the cost of this procedure[15].

In this function is the recommendation of the American College of Cardiology Foundation ACC, for the evaluation of stable patients for the presence of coronary disease with the aim of reducing the number of people without coronary disease who undergo coronary angiography. It recommends clinical observation for low-risk patients, indicative ischemia testing for intermediate-risk patients, and coronary angiography for high-risk individuals [16]. The impact of specific risk factors on the occurrence of obstructive CAD varies depending on geographic areas, countries, and certain populations due to different socioeconomic conditions or racial and cultural characteristics in those countries. [17,18,10].

For the region of the western part of North Macedonia, which has a population of about 400,000 inhabitants, until now, there have been no studies on the prevalence of obstructive CAD, nor the influence of risk factors for the occurrence of obstructive CAD in patients undergoing coronary angiography for diagnostic purposes.

The aim of this study was to determine the prevalence of cases with obstructive coronary disease, as well as the

factors and variables that determine significant coronary stenosis in the contingent of patients who underwent coronary angiography for diagnostic purposes at the Tetovo Clinical Hospital.

METHOD

This single-center retrospective study includes 100 consecutive patients who underwent coronary angiography at the Clinical Hospital in Tetovo, from December 2022 to February 2023, with the aim of diagnosing suspected cases of coronary disease, with a suspicious history of angina, as well as patients with a positive coronary stress test. Patients with acute coronary syndrome, previous myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass surgery or valvular surgery, congenital heart disease and coronary artery abnormalities were excluded from the study. Clinical data as well as personal and family history of cardiovascular disease, diabetes mellitus, arterial hypertension and related diseases were obtained by interview and medical examination by a member of the research team.

Blood for examination was taken according to the protocol during the admission and after overnight fasting.

Laboratory assessment included values for serum blood glucose, Hemoglobin A1c (HbA1c), total cholesterol (TCH), low density cholesterol (LDL), high density cholesterol (HDL) and triglycerides (TR). All patients underwent coronary angiography by trans radial route using standard percutaneous techniques. Coronary disease as a narrowing of the artery with stenosis of 50% or more in any coronary vessel was considered to be angiographically significant CAD.

Statistical Analysis

We compared data for patients with obstructive coronary artery disease with those for patients without obstructive coronary artery disease. Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation medians, and categorical variables as percentages. The non-parametric Mann-Whitney U test was used for the comparison of continuous variables and the chi-square test for the comparison of categorical variables.

The Logistic regression analysis was used to determine significant predictors of obstructive coronary artery disease. P values of less than 0.05 were considered to indicate statistical significance for all tests.

RESULTS

Of the total number of patients who underwent coronary angiography, 100 of them met the inclusion criteria. Table 2 shows demographic and clinical data for the obstructive CAD and non-obstructive CAD patient groups. The mean age of patients included in the study was 62.08 ± 8.2 years. Of the total number, 42% were women. Of the risk factors in the studied sample, the most prevalent was hypertension with 70%, then smoking with 60% and diabetes with 45%. Obstructive coronary artery disease was seen in 49% of the patients.

Patients with obstructive coronary disease, compared to patients without obstructive coronary disease, were older (age 58.34 vs. 42.97, $p=0.002$), were more men (60.3% vs. 33.3%, $p=0.008$), were more likely to be smokers (58.3% vs. 41.7%, $p=0.022$), to have diabetes (66.7% vs. 33.3%, $p=0.001$), to have higher mean HbA1c values (7.11 vs. 6.43, $p=0.048$) and to have lower HDL values (1.13 compared to 1.39, $p=0.00$).

Also patients with typical angina symptoms (93.9% vs. 6.1%, $p=0.00$) and a positive non-invasive test (85.7% vs. 14.3% $p=0.033$), were significantly associated with obstructive coronary disease in arterial coronarography. But the values of total cholesterol, low density cholesterol and triglycerides were not significantly associated with obstructive coronary disease in coronary angiography.

Table 2. Baseline characteristics and univariate analysis according to the presence or absence of CAD

	Total	OCD	Non - OCD	p-value
Age (mean)	62.08	58.34	42.97	0.002*
Gender				
Male (n)	58	35 (60.3%)	23 (39.7%)	0.008*
Female (n)	42	14 (33.3%)	28 (66.7%)	
Diabetes (n)	45	30 (66.7%)	15 (33.3%)	0.001*
Smoker (n)	60	35 (58.3%)	25 (41.7%)	0.022*
Hypertension (n)	70	35 (50%)	35 (50%)	0.466
Noninvasive Test + (n)	7	6 (85.7%)	1(14.3%)	0.033*
Typical symptoms (n)	49	46 (93.9%)	3 (6.1%)	0.00**
HbA1c (mean)	6.819	7.11	6.43	0.048*
TCH (mean)	4.337	4.2571	4.413	0.103
TG (mean)	1.661	1.7702	1.5576	0.258
LDL (mean)	2.345	2.2843	2.4055	0.058
HDL (mean)	1.265	1.1333	1.3918	0.00**

TCH: Total cholesterol; TG: Triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol;

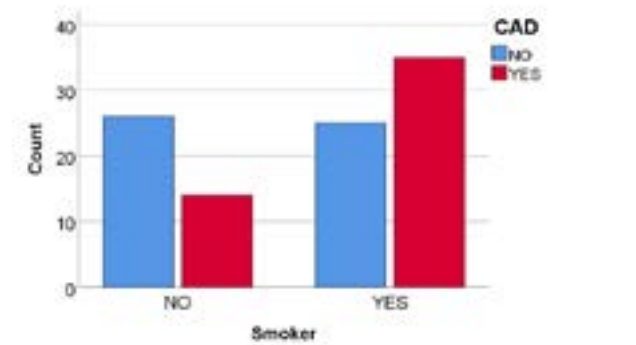
LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HbA1C: Hemoglobin A1C.

In multivariate logistic-regression analysis, the older age (OR: 1.13; 95% CI: 1.047 - 1.2220, $p=0.002$) was the most significant independent predictor of obstructive CAD. Presence of diabetes (OR: 0.242; CI: 0.075-0.785, $p=0.018$), and low values of HDL (OR: 0.087; 95% CI: 0.013-0.564, $p=0.010$) were also significant independent predictors of obstructive CAD. But smoking and male gender, although associated with a higher likelihood of coronary artery disease, these findings were not statistically significant. (Table 2 and Figure 1).

Table 2. Predictors of obstructive coronary artery disease

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Age	0.122	0.039	9.824	1	0.002	1.130	1.047	1.220
Gender	-0.848	0.632	1.800	1	0.180	0.428	0.124	1.478
Smoker	-1.113	0.606	3.373	1	0.066	0.328	0.100	1.078
Diabetes	-1.418	0.600	5.591	1	0.018	0.242	0.075	0.785
HT	-0.036	0.601	0.004	1	0.953	0.965	0.297	3.132
HbA1c	0.185	0.181	1.054	1	0.305	1.204	0.845	1.714
HDL	-2.447	0.956	6.550	1	0.010	0.087	0.013	0.564
Constant	-4.385	2.912	2.267	1	0.132	0.012		

Logistic regression analysis. HDL: High density lipoprotein; HT: Hypertension



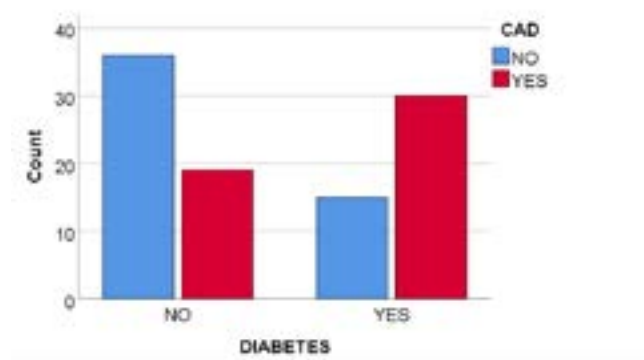


Figure 1. The influence of gender, smoking and diabetes on the occurrence of obstructive coronary disease (CAD) in patients undergoing coronary angiography.

DISCUSSION

In order to analyze the proportion of cases with significant obstructive disease and predictive factors for its occurrence, we retrospectively studied 100 consecutive patients who underwent coronary angiography for the purpose of diagnosing coronary disease at the clinical hospital in Tetovo in the period from December 2022 to February 2023. In our study, out of 100 patients without prior knowledge of coronary disease, who underwent coronary angiography for diagnostic purposes, the prevalence of positive findings for obstructive CAD was 49%. Patients with significant coronary artery disease in our sample were considered those with >50% coronary stenosis in any major coronary artery. This percentage has different values in different studies. The reason lies in the methodology used, patient inclusion criteria and threshold value for evaluating coronary lesions as significant. The report based on the national cardiovascular data registry of the American College of Cardiology, which included a large number of nearly 400,000 patients, only 37.6% had obstructive coronary disease, when stenosis greater than 50% of the diameter of the left main coronary artery or stenosis of 70% or more of the diameter of a major epicardial vessel is defined as significant obstructive disease. When the cut off for coronary disease was set at a stenosis of more than 50%, then the prevalence of obstructive CAD increases to 41% [1]. An old study from 1986, which included data from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry, with 21,487 consecutive patients who underwent coronary angiography, only 18.8% had coronary stenosis with less than 50% stenosis in all coronary arteries [19]. Another

study from 1993 with data from the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCAI) Registry, reports a prevalence of 30 to 35% with stenosis over 50%[20]. In those older studies, it was observed that the percentage of coronary angiographic findings without coronary disease is lower than in more recent studies, as well as in our research. The reason is that they belong to the period before the current increase in the wider application of coronary angiography, different imaging techniques, as well as the inclusion in these studies of cases with acute coronary syndrome as well as other emergencies.

In a more recent study at the Tabba Heart Institute, 24.4% were without obstructive coronary disease (75.6% with obstructive coronary disease)[9]. In our study, the percentage of patients with obstructive coronary disease was 49%. The main reason for the difference seems to be the small number of patients undergoing non-invasive preliminary evaluation in our study. Only 10% of our patients underwent preliminary non-invasive examinations, the use of which would reduce the number of potentially normal findings in coronary angiography. There is another recent study by Khanbhai K et al. from 2020 in which the prevalence of obstructive CAD among all patients undergoing angiography was 48.5%, a number similar to our study [21].

Regarding the influence of traditional risk factors in our study, the group of patients with obstructive CAD was seen to be older, were more men, were more likely to be a smoker, to have diabetes, to have typical symptoms and to have lower HDL values. The impact of specific risk factors on the occurrence of obstructive CAD varies between different countries and populations due to socioeconomic conditions or even different racial and cultural characteristics in those countries. [17,18,2,10]. Our data, generally, do not differ from the data of other studies [1,9,4]. But, what stands out in our study, the values of total cholesterol, low density cholesterol and triglyceride were not associated with significant obstructive coronary disease. This result is attributed to the fact that 64% of our patients who were treated with antilipemic (statins), were included in the study, and that the statistical calculation evaluated the actual values of total cholesterol, low-density cholesterol, and triglycerides, rather than divided into those with and without dyslipidemia. Another characteristic is the large number of smokers (60%) and diabetics (45%) among our examined patients. This percentage is higher than in some studies[1,9], but similar to some

other[18]. These parameters seem to be influenced by the socioeconomic and cultural characteristics of the study population.

Our study has several limitations. There is a lack of more detailed anamnestic data (family history), the small number of patients who underwent noninvasive evaluation, as well as overall the small number of participants in this study for this type of study.

In conclusion, in our study, 49% of patients who underwent coronary angiography for diagnostic purposes had obstructive CAD. In addition to age and gender, diabetes and smoking were the most important factors associated with the appearance of significant CAD in coronary angiography. The approach for wider application of preliminary non-invasive tests can contribute to the optimization of coronary angiography. While the intervention of the public health sector can contribute to the reduction of smoking as well as the reduction of the prevalence of diabetes mellitus.

REFERENCES

1. PATEL MR, PETERSON ED, DAI D, BRENNAN JM, REDBERG RF, ANDERSON HV, ET AL. LOW DIAGNOSTIC YIELD OF ELECTIVE CORONARY ANGIOGRAPHY. *N ENGL J MED* 2010;362:886-95.
2. Chen, S., Liu, Y., Islam, S.M.S. et al. A simple prediction model to estimate obstructive coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 18,7(2018). <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0745-0>
3. Nassir M, Thalji, Rakesh M. Suri, Richard C. Daly, Joseph A. Dearani, Harold M. Burkhart, Soon J. Park, Kevin L. Greason, Lyle D. Joyce, John M. Stulak, Marianne Huebner, Zhuo Li, Robert L. Frye, Hartzell V. Schaff, Assessment of coronary artery disease risk in 5463 patients undergoing cardiac surgery: When is preoperative coronary angiography necessary?, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Volume 146, Issue 5, 2013, Pages 1055-1064.e1, ISSN 0022-5223,
4. Levitt K, Guo H, Wijeyesundera HC, Ko DT, Natarajan MK, Feindel CM, Kingsbury K, Cohen EA, Tu JV. Predictors of normal coronary arteries at coronary angiography. *Am Heart J*. 2013 Oct;166(4):694-700. doi: 10.1016/j.ahj.2013.07.030. Epub 2013 Sep 17. PMID: 24093849.
5. Ohlow MA. Is elective coronary angiography overused in patients with suspected coronary artery disease? *Future Cardiol*. 2010 Jul;6(4):455-7. doi: 10.2217/fca.10.26. PMID: 20608817.
6. 2012 American College of Cardiology Foundation/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Expert Consensus Document on Cardiac Catheterization Laboratory Standards Update. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2221-305. <http://doi.org/f2nb8z>
7. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS. 2012 Appropriate Use Criteria for Diagnostic Catheterization. *Am J Coll Cardiol* 2012;59:1-33.
8. Patel MR, Dai D, Hernandez AF, Douglas PS, Messenger J, Garratt KN, Maddox TM, Peterson ED, Roe MT. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J*. 2014 Jun;167(6):846-52.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.001. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24890534.
9. Peerwani G, Aijaz S, Sheikh S, Et Al. Predictors Of Non Obstructive Coronary Artery Disease In Patients Undergoing Elective Coronary Angiography For Diagnosis Of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021 May, 77 (18_Supplement_1) 3381.[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(21\)04735-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(21)04735-5)
10. Kraiem S, Baraket F, Longo S, Malou M, Annabi N, Abbassi C, Hammami M, Hmem M, Battikh K, Slimane ML. Les facteurs predictifs d'une atteinte coronaire significative chez la femme. Etude de 230 patientes [Predictive factors of significant coronary stenosis in women. Review of 230 patients]. *Tunis Med*. 2006 Sep;84(9):545-51. French. PMID: 17263200.
11. Li SC, Liao XW, Li L, Zhang LM, Xu ZY. Prediction of significant coronary artery disease in patients undergoing operations for rheumatic mitral valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Jan;41(1):82-6. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.04.018. PMID: 21641813; PMCID: PMC3241135.
12. Hajar R. Risk factors for coronary artery disease: Historical perspectives. *Heart Views [serial online]* 2017 [cited 2023 Apr 7];18:109-14.
13. Lucas Fl, Delorenzo Ma, Siewers Ae, Wennberg De. Temporal Trends In The Utilization Of Diagnostic Testing And Treatments For Cardiovascular Disease In The United States, 1993-2001. *Circulation*. 2006 Jan 24;113(3):374-9. Doi: 10.1161/Circulationaha.105.560433. PMID: 16432068; PMCID: PMC2121186.
14. Groepenhoff F, Eikendal ALM, Onland-Moret NC, Bots SH, Menken R, Tulevski II, Somsen AG, Hofstra L, den Ruijter HM. Coronary artery disease prediction in

- women and men using chest pain characteristics and risk factors: an observational study in outpatient clinics. *BMJ Open*. 2020 Apr 26;10(4):e035928. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035928. PMID: 32341045; PMCID: PMC7204862.
16. Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ. Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Glob J Health Sci*. 2012 Jan 1;4(1):65-93. doi: 10.5539/gjhs.v4n1p65. PMID: 22980117; PMCID: PMC4777042.
 17. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, Chambers CE, Chan PS, Dehmer GJ, Kirtane AJ, Wann LS, Ward RP. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/ HFS/AHRA/SCCM/ SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 29;59(22):1995-2027. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.003. Epub 2012 May 9. PMID: 22578925.
 18. Zhenjun Xu, Jun Pan, Tao Chen, Qing Zhou, Qiang Wang, Hailong Cao, Fudong Fan, Xuan Luo, Min Ge, Dongjin Wang, A prediction score for significant coronary artery disease in Chinese patients ≥ 50 years old referred for rheumatic valvular heart disease surgery, *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, Volume 26, Issue 4, April +2018, Pages 623–630,
 19. Al-Shudifat, AE., Johannessen, A., Azab, M. et al. Risk factors for coronary artery disease in patients undergoing elective coronary angiography in Jordan. *BMC Cardiovasc Disord* 17, 183 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0620-4>
 20. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL, and participants in the Coronary Artery Surgery Study. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:479-83.
 21. Johnson LW, Krone R. Cardiac catheterization 1991: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1993; 28:219–220. [PubMed: 8439997]
 22. Khanbhai K, Pallangyo P, Bhalia S, et al. Prevalence, patterns and predictors of obstructive coronary artery disease among patients undergoing coronary angiography in a tertiary hospital in Tanzania. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar, 75 (11_Supplement_1) 208.[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(20\)30835-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(20)30835-4)

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF THE IONIZED WATER AND ITS IMPACT ON THE CONCENTRATION OF UREA IN RATS SERUM DURING HYPERTHERMIC STRESS

Majlinda Ademi¹

¹Faculty of Medical Sciences, Study Program of General Medicine, University of Tetovo, Republic of N. Macedonia

majlinda.ademi@unite.edu.mk

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 35-40

ABSTRACT

Apoptosis is induced by excessive reactive oxygen species (ROS) production, which lowers cell viability and proliferation in response to hyperthermic stress. Antioxidants can defend cells from the negative effects of ROS. One of these antioxidants is ionized water or Electrolyzed reduced water (ERW). ERW represents a material with an alkaline pH, a high concentration of hydrogen molecules, and a negative oxidation-reduction potential (ORP) and reactive oxygen species (ROS) scavenging capacity. By scavenging ROS, ERW imitates the activities of antioxidant enzymes like superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT). Our study's objective was to examine the effects of ionized water as an antioxidant on the concentration of urea in rats' serum under hyperthermic stress by including other non-enzymatic antioxidants, glutathione, and vitamin C. For the experiment, female White Wistar laboratory rats measuring 180–220 g were used. Acute hyperthermic exposure to 41 °C caused oxidative damage. The first group, known as the control group (CPM), received only natural water treatment; the second group, treated with ionized water known as the (TAM) group; and the third group (TAD), treated with the ionized water with additions of glutathione and vitamin C. The course of therapy lasted 21 days. The increased breakdown of proteins seems to be what generates the higher concentration of urea during the hyperthermic exposure period. Urea concentrations in these circumstances are not a result of the administered treatment.

Keywords: Ionized water, hyperthermic stress, glutathione, vitamin C, urea

INTRODUCTION

Physical stressors like heat stress can cause protein structures to deteriorate and cause cell death. The generation of ROS is induced by heat stress, and their excessive accumulation decreases cell viability and proliferation and triggers apoptosis. Additionally, high ROS production brought on by heat stress decreases the effectiveness of antioxidant defense mechanisms, increasing oxidative damage (1). Electrolyzed reduced water (ERW) is produced by the electrolysis of water, and it has characteristics such as an alkaline pH,

micro-clustered water molecules, a high concentration of dissolved hydrogen molecules, active hydrogen, an exceptionally low oxidation-reduction potential (ORP), ROS-scavenging capabilities (2). It has been demonstrated that molecular hydrogen (H₂) possesses anti-inflammatory and antioxidant properties that may slow the onset and progression of numerous diseases. (3). The ability of ERW to scavenge free radicals, which is caused by hydrogen molecules with strong reducing ability, is shown by a number of findings. This suggests that ERW may be involved in the redox regulation of cellular function. As a result, the free radical is neutralized by

the H₂ dissolved in the ERW. This is crucial when taking into account the fact that oxidative stress plays a role in the emergence of numerous inflammatory conditions (4). H₂ may swiftly diffuse across cell membranes and reach the mitochondria, nucleus, endoplasmic reticulum, and other subcellular compartments since it is nonpolar, hydrophobic, and the smallest molecule (5). ERW is a promising option for supplying a secure source of free electrons to stop the oxidation of healthy tissue by free oxygen radicals since it can boost its reduction potential. According to some studies, it contains a lot of hydrogen (H₂) molecules, which have some therapeutic benefits by functioning as antioxidants (Shirahata et al., 2012). Acute kidney injury (AKI) is defined as a loss of renal function that progresses quickly and causes harmful toxins of nitrogen metabolism and creatinine to build up in the blood. Before nitrogenous compounds, such as creatinine and urea, start to accumulate in the blood, changes begin to take place at the molecular level of the renal tissue. The energy-intensive process of reabsorption of water and solutes takes place in the many mitochondria found in the renal proximal tubules. The majority of oxygen radicals are produced by mitochondria, which raises kidneys' vulnerability to oxidative stress-related damage (6). The heart, kidneys, and other organs are among those that experience hypoxia and ischemia after heating exposure because the oxygen concentration in the muscles that are contracted is higher. Cell homeostasis is also affected, which harms the tissue in addition to disrupting the metabolism. It is well-known that exposure to heat greatly lowers the metabolism and blood flow in the liver and kidneys. However, excessive heat may cause the glomerular filtrate rate to slow down (GFR). The kidneys develop hypoxia as a result of this decrease in blood flow which causes oxidative stress (7). Integrative responses to heat stress by the kidneys support cardiovascular control, water and electrolyte balance, and thermoregulation. According to recent research, dehydration increases the probability that acute kidney injury (AKI), a clinical condition that occurs when the kidneys are exposed to heat stress, may occur. A metabolic waste product of tissue protein turnover and dietary protein catabolism, blood urea nitrogen (BUN) concentration rises in conditions that cause excessive tissue catabolism, such as fever or severe burns. Understanding potential dysfunction or pathology inside the glomeruli may be possible with the use of BUN measurement. However, there are restrictions on how to interpret elevated BUN when there are circumstances that cause greater tubular

urea reabsorption (e.g., decreased renal perfusion from heat stress). Acute kidney injury (AKI) is characterized by a rapid reduction in kidney function (e.g., GFR), as well as rising plasma concentrations of nitrogen metabolism products (e.g., creatinine, urea), which may also be accompanied by a reduction in urine output (8). Kidney disease can result from ongoing heat stress that is aggravated by dehydration. A reduction in renal function or acute kidney disease is one of the impacts of heat stress (9). The homeostasis of extracellular fluids is controlled by the kidneys. Renal insufficiency is brought on by a sudden loss in kidney function, which causes toxic waste to build up or uremia (10). The most prevalent molecular weight antioxidant, glutathione (a tripeptide made up of cysteine, glycine, and glutamate), protects cells from oxidative damage caused by ROS and is also involved in the control of several metabolic processes that are vital for maintaining overall body homeostasis (11). In the enterocytes and in the proximal tubular cells of the kidney, the enzyme γ -glutamyl transpeptidase plays an important role in GSH homeostasis (12). The primary source of GSH exported into the blood is the liver. Both GSH and GSSG are used to nourish other organs, mainly the kidney, and are circulated in the body (13). For decades, vitamin C has been well-known. Results currently available show that it has cellular impacts in multiple directions. Another "second face" of vitamin C is as a pro-oxidative agent, making it one of the antioxidants that scavenge free radicals. Ascorbic acid's (Vitamin C) primary biological role is to shield the components of cells from free radicals, which are frequently produced during metabolism in addition to serving as an enzyme cofactor. One of the hydrophilic antioxidants that gathers in the cell's aqueous phase is ascorbate (14).

Receiving ionized or electrochemically reduced water (ERW) would boost one's body's alkaline reserve, according to the theory behind our study. This ability of ERW was made clear in relation to organism stress brought on by exposure to extreme external temperatures. Our presumptions were predicated on the idea that ERW, by functioning as an antioxidant, will increase the body's thermotolerance to kidneys.

MATERIAL AND METHODS

Experimental model

White laboratory rats of the Wistar breed, weighing 180–220 g, were divided into three groups and given the appropriate treatment using an experimental paradigm

(15 animals total; n = 45). Throughout the experiment, the animals were kept in the light mode for 12 hours at room temperature (20°C). All of the study's animals had unrestricted access to standard laboratory food and water.

The following labels and classifications were applied to the 15 animals that made up the experimental groups:

1. The first group of animals (CPM) received only water during the experiment and was kept under the same conditions. This group will be referred to as the control group.
2. A second group of animals (TAD) that underwent the aforementioned conditions and received ionized water treatment for the duration of the study
3. The third group of animals (TAM) received ionized water supplemented with glutathione and vitamin C and was reared under the same experimental conditions.

Experimental protocol

The three rat groups in the experiment received appropriately modified natural water in the morning for a total of 21 days. Only natural water was given to the control group within the allotted time. The other two groups received ionized water (ERW, alkaline water) and ionized water with additional glutathione and vitamin C, respectively. Water was injected into the stomach in 2 ml doses. Samples were taken for the examination of specific parameters on the seventh, fourteenth, and twenty-first days of therapy. Blood was drawn from the rat tail on days 7 and 14 and stored for analysis in appropriately labeled ependorpha. Blood serum was taken for analysis and kept at -80 °C for the required tests after five minutes of centrifugation at 1500 rpm. The rectal temperature was measured in a hyperthermic setting for five hours after receiving appropriate treatment on day 21 until the animals in the relevant groups reached a stage of secondary hyperthermia (body temperature of 43 °C). In air chambers, individual exposures were conducted for 80 minutes at 40 ± 1 °C.

Analytical statistics

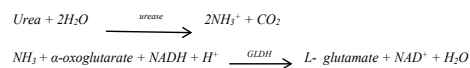
The statistical software InStat was used to statistically analyze the experiment's findings. The information is displayed as mean values and standard deviation (SEM). The impact of individual alkaline water treatment, as well as vitamin C and GSH addition in the same, in conjunction with the experimental model's hyperthermic exposure, was determined using one-way analysis of

variance (ANOVA). Both within a single group and when contrasting three different groups, a statistically significant difference was discovered. While ordinary ANOVA was used to compare groups of animals, repeated measures ANOVA was employed to assess the significance of differences between rat groups differences as a function of time. Changes that were significant were those with p 0.001 values.

Determination of urea concentration in serum

Principle of the method

Urease catalyzes the hydrolysis of urea, forming ammonia and carbon dioxide. Ammonia in the presence of NADH reacts with α -oxoglutarate in a reaction catalyzed by the enzyme glutamate dehydrogenase (GLDH) to form glutamate. In this reaction, an equimolar amount of NADH is oxidized, with the decrease in absorbance at 340 nm being directly proportional to the concentration.



Test procedure

The working solution is prepared by mixing 4 volumes of solution 1 and 1 volume of solution 2. Solution 1 contains 6 mmol/L α -oxoglutarate and urease (75 U/L) dissolved in Tris buffer (Tris) at pH 7, 8. Solution 2 is an enzyme reagent containing GLDH (60 U/L) and 0.32 mmol/L NADH. A urea solution with a concentration of 8.3 mmol/L is used as a standard. A series of dilutions is made from the standard to form a standard curve.

In the analysis, the standard is pipetted according to the following scheme:

	Standard	Analysis
Standard solution	30 μ l	-
Sample	-	30 μ l
Working solution	1000 μ l	1000 μ l

After placing the reagents in the cuvette, we mix and read the absorbance at 340 nm after 30 seconds (A1) and after 90 seconds (A2). A reading against air is used for the blank test.

Calculation

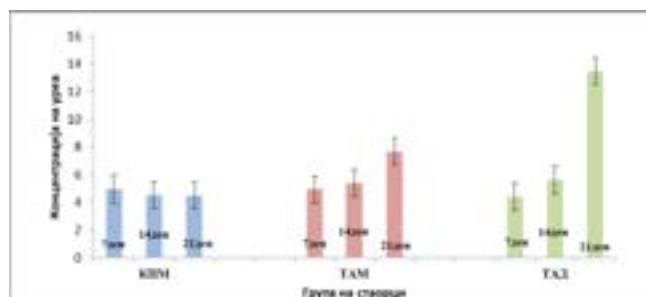
$\Delta A = A1 - A2$ is calculated

$\Delta A \text{ sample} / \Delta A \text{ standard} \times C \text{ standard} = C \text{ sample}$

RESULTS

The results obtained from our research on the influence of treatment with ionized water, without and with the addition of the appropriate antioxidants to it, as well as the acute hyperthermic exposure introduced on the 21st day of treatment on the urea level in blood serum are shown in Graph 1.

Graph 1. The concentration of urea in blood serum



Legend: CPM - control group treated with natural water; TAM - group treated with ionized water; TAD - group treated with ionized water with added glutathione and vitamin C

Table 1. Results from statistical analysis of data on the concentration of urea in serum

Statistical analysis - concentration of urea in the blood serum				
Compared groups			Results	
CPM 7	vs	CPM 14	p > 0,05	Ns
CPM 7	vs	CPM 21	p > 0,05	Ns
CPM 14	vs	CPM 21	p > 0,05	Ns
TAM 7	vs	TAM 14	p > 0,05	Ns
TAM 7	vs	TAM 21	p > 0,05	Ns
TAM 14	vs	TAM 21	p > 0,05	Ns
TAD 7	vs	TAD 14	p > 0,05	Ns
TAD 7	vs	TAD 21	p < 0,01	**
TAD 14	vs	TAD 21	p < 0,05	*
CPM 7	vs	TAM 7	p > 0,05	Ns
CPM 7	vs	TAD 7	p > 0,05	Ns
TAM 7	vs	TAD 7	p > 0,05	Ns
CPM 14	vs	TAM 14	p < 0,05	*
CPM 14	vs	TAD 14	p > 0,05	Ns
TAM 14	vs	TAD 14	p > 0,05	Ns
CPM 21	vs	TAM 21	p > 0,05	Ns
CPM 21	vs	TAD 21	p > 0,05	Ns
TAM 21	vs	TAD 21	p > 0,05	Ns

The control group in terms of the time period of the research did not show a significant difference in terms

of urea concentration (Table 1). The two treated groups, TAM and TAD, manifested an increasing trend in the concentration of the aforementioned parameter, in relation to the treatment time, both in the period of absence and in the presence of the introduced hyperthermic stress. A statistically significant difference is observed in the TAM group between the 7th day as a starting point and the 14th and 21st days of treatment, while no significant difference was registered between the 14th and 21st days in the same group. A statistically significant difference with a value of $p < 0.001$ was found in the comparisons made within the TAD group between days of treatment taken for the analysis of all parameters. No significant difference in creatinine concentration between any two groups of the three groups included in the study was observed on day 14 of treatment. An identical case was registered in the concentration of the same analysis between the two treated groups on the 7th day, as well as between the KPM and TAM groups on the 21st day of treatment. The remaining possible comparisons between the given two groups on the 7th and 21st day of the study showed a statistically significant difference with values $p < 0.05$ and $p < 0.01$.

DISCUSSION

Studies on rodents have shown that ERW has a renoprotective effect that can delay the loss of renal function or stop structural abnormalities (15). The ability of the kidneys to filter blood is measured by GFR, which is used in clinical settings and the majority of research investigations to quantify renal function. However, the kidneys usually operate at around 75% of their full filtration capacity, which enables the kidneys to maintain GFR in situations when GFR would otherwise be reduced, such as a loss of nephron mass or a partial loss of individual nephron filtering ability. The metabolic waste product blood urea nitrogen (BUN), which rises in concentration with excessive tissue catabolism, is produced by the degradation of tissue proteins and the catabolism of ingested proteins. Understanding potential dysfunction or pathology inside the glomeruli may be possible with the use of BUN measurement. However, there are restrictions on how to interpret elevated BUN when there are circumstances that cause greater tubular urea reabsorption (e.g., decreased renal perfusion from heat stress) (8) There are many different ways that heat stress can cause kidney disease, such as acute tubular injury from heat- and exercise-induced

rhabdomyolysis, acute increases in serum and urine uric acid with crystalluria, extracellular volume depletion and resulting renal hypoperfusion, hypokalemia, and hyperosmolarity-mediated mechanisms involving activation of the intrarenal polyol-fructokinase pathway and effects of vasopressin (17). As the reabsorption of solutes requires energy, renal tubule cells include a lot of mitochondria. Consequently, oxidative stress and damage are particularly likely to affect kidney cells (6). Our findings are consistent with Shirahata and his team's (16) in vitro research trials, which showed that ERW neutralizes ROS in a manner that is very similar to the actions of SOD and CAT enzymes. It has been suggested that a number of natural substances have antioxidant properties. Electrolyzed reduced water (ERW) is one of these antioxidants (4). In animal experiments, alkali or ERW were found to have a renoprotective effect, delaying the deterioration in renal function or averting structural abnormalities in a range of kidney disease models. Recent multicenter, well-controlled clinical investigations have shown no meaningful benefit of alkali therapy to arrest the progression of kidney disease, in contrast to the optimistic results of earlier single-center clinical trials (15). In hyperthermic situations, when the formation of free radicals is amplified, the antioxidant status of the cell is important. As a compensatory approach to better defend against ROS-induced damage, cells that are subjected to oxidative stress upregulate the production and activity of antioxidant enzymes.

These findings from the pertinent literature are somewhat consistent with our experimental findings. The body's catabolism of proteins results in the breakdown product urea. The statistically significant increase in urea concentration on day 21 in the treated groups compared to the treatment period without hyperthermic stress is explained by the increased breakdown of proteins. In comparison to the time when the high temperature was not applied to the experimental animals, the concentration of urea was significantly different after acute hyperthermic exposure in connection to treatment with ionized water, with or without elements added to it. The exception to this finding is the CPM group, in which the period of hyperthermic exposure did not lead to a significant difference in urea concentration. The 7th day is the beginning point and the 14th and 21st days of therapy show a statistically significant difference in the TAM group, whereas the 14th and 21st days show no significant difference in the same group. Comparing days of therapy taken for the examination of all parameters

within the TAD group revealed a statistically significant difference with a value of $p < 0.01$. Comparisons of the variation in urea concentration over the course of the entire treatment in the control group did not demonstrate statistical significance. In conclusion, acute temperature stress enhanced the body's catabolic processes in addition to causing oxidative stress. The increased breakdown of proteins is really what causes the greater concentration of urea during the hyperthermic exposure time. In these circumstances, the therapy that was used had no effect on the urea levels.

REFERENCES

1. Ibtisham F, Zhao Y, Nawab A, Liguang H, Wu J, Xiao M, Zhao Z, and An L (2018). The Effect of High Temperature on Viability, Proliferation, Apoptosis and Anti-oxidant Status of Chicken Embryonic Fibroblast Cells. *Brazilian Journal of Poultry Science* Vol. .20 (3) 463-470
2. Bajgai J, Kim Ch-S, Rahman HM, Jeong E-S, Jang H-J, Kim K-E, JaeHo Choi J, Cho I-J, Lee K-J and Mihyun Lee M (2022). Effects of Alkaline-Reduced Water on Gastrointestinal Diseases. *Processes*, 10, 87. <https://doi.org/10.3390/pr10010087>
3. Yao H-S, Yang Y-H and Li M-L (2019). Intake of Molecular Hydrogen in Drinking Water Increases Membrane Transporters, p-Glycoprotein, and Multidrug resistance-associated Protein 2 without Affecting Xenobiotic-metabolizing Enzymes in Rat Liver. *Molecules* 24(14), 2627; doi:10.3390/molecules24142627
4. Franceschelli S, Pia Gatta DM, Pesce M, Ferrone A, Patruno A, de Lutiis MA, Grilli A, Felaco M, Croce F and Speranza L, (2016). New Approach in Translational Medicine: Effects of Electrolyzed Reduced Water (ERW) on NF- κ B/iNOS Pathway in U937 Cell Line under Altered Redox State. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1461
5. Jackson K, Dressler N, Ben-Shushan RS, Meerson A, LeBaron TW, and Tamir S, (2018) Effects of alkaline-electrolyzed and hydrogen-rich water, in a high-fat-diet nonalcoholic fatty liver disease mouse model *World. J Gastroenterol*; 24(45): 5095-5108
6. Gyuraszova M, Gurecka R, Babíčkova J, and Tothova L, (2020) Oxidative Stress in the Pathophysiology of Kidney Disease: Implications for Noninvasive Monitoring and Identification of Biomarkers Oxidative. *Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 5478708, 11 pages.
7. Sinaga FA, Harahap U, Silalahi J, and Sipahutar H, (2019) Antioxidant Effect of Virgin Coconut Oil on Urea

- and Creatinine Levels on Maximum Physical Activity. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*; 7(22):3781-3785. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.503>
8. Chapman CL, Johnson BD, Parker MD, Hostler D, Pryor RR, and Schlade Z, (2021). Kidney physiology and pathophysiology during heat stress and the modification by exercise, dehydration, heat acclimation, and aging. *Temperature*, vol. 8, no. 2, 108-159
 9. Alayyannur PA, and Ramdhan DH, (2022) Relationship of heat stress with acute kidney disease and chronic kidney disease: A literature review. *Journal of Public Health Research*, Vol. 11(2), 1-7
 10. Verma S, Singh P, Khurana S, Ganguly NK, Kukreti R, Saso L, Rana DS, Taneja V, Bhargava V, (2021) Implications of oxidative stress in chronic kidney disease: a review on current concepts and therapies. *Kidney Res Clin Pract*; 40(2):183-193
 11. Polonikov A, (2020). Endogenous Deficiency of Glutathione is the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients. *ACS Infect. Dis.* 6, 1558-1562
 12. Moine L, Rivoira M, de Barboza GD, Pérez A, de Talamoni NT, (2018). Glutathione-depleting drugs, antioxidants, and intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol.* 28; 24(44): 4979-4988
 13. Lushchak VI, (2012). Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *J Amino Acids.* 2012:736837. DOI: 10.1155/2012/736837
 14. Kazmierczak-Baranska, J., Boguszewska, K., Adamus-Grabicka, A. and Bolesław T. Karwowski, B. T. (2020). Two Faces of Vitamin C—Antioxidative and Pro-Oxidative Agent. *Nutrients*, 12, 1501; doi:10.3390/nu12051501
 15. O'Connor PM, and Mannon EC, (2022). New mechanisms for the kidney-protective effect of alkali in chronic kidney disease. *Clinical Science*; 136 1433-1437
 16. Shirahata S, Hamasaki T, Teruya K, (2012). Advanced research on the health benefit of reduced water. *Trends in Food Science & Technology*, 23(2), 124-131
 17. Sato Y, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A, Jensen T, Tolan DR, Sanchez-Lozada LG, Newman LS, Butler-Dawson J, Sorensen C, Glaser J, Miyazaki M, Diaz HF, Ishimoto XT, Kosugi T, Maruyama S, Garcia GE, Lanaspa MA, and Johnson RJ, (2019) Increase of core temperature affected the progression of kidney injury by repeated heat stress exposure. *Am J Physiol Renal Physiol* 317: F1111-F1121

CORRELATION OF CLINICAL AND INFLAMMATORY PARAMETERS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Angjela Debreshlioska¹, Irfan Ismaili¹, Irina Angelovska¹, Venco Vuinov², Marija Karakostova³

¹University clinic of pulmonology and allergy, Skopje

²Health care Home, Vinica

³Health care Home 'D-r Ivan Georgiev', Pehchevo

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 41-46

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to determine the values of systemic inflammatory parameters in patients with COPD and to determine their correlation with selected clinical parameters.

Material and methods. We conducted a cross-sectional analytical study at PHI University Clinic for Pulmonology and Allergy, on 59 patients diagnosed with COPD. All patients underwent anamnesis with review of medical records for demographic and clinical data, history of allergies, cigarette smoking, and history of exacerbations. Patients completed a COPD assessment questionnaire (CAT) and a modified dyspnea scale (mMRC) and the BODE (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity) index was calculated. Spirometry and lung X-ray were performed. Peripheral blood was taken for analysis of inflammatory parameters.

Results: A total of 59 patients were included, of which 14 (23.72%) were women and 45 (76.27%) were men. The mean age was 65.23 years. Statistical analysis showed a significant positive correlation between CRP and GOLD, CAT, mMRC and the existence of chronic bronchitis, as well as a significant linear moderate negative correlation between CRP and CAT. A significant linear positive correlation between Le and GOLD, CAT, mMRC and BODE, a significant linear positive correlation between Ne and GOLD, mMRC and BODE, as well as a significant linear moderate negative correlation between Ne and FEV1 were also determined. Of the cytokines Il-4 showed a significant linear moderate positive correlation with chronic bronchitis, and Il-18 a significant linear strong positive correlation with the presence of emphysema.

Conclusion: The existence of a correlation between selected inflammatory and clinical parameters provides additional data that may help elucidate pathogenetic mechanisms and determine potential therapeutic targets that would personalize the approach to the patient with COPD.

Keywords: COPD, inflammatory parameters, clinical parameters

INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common disease characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation due to abnormalities of the airways and/or alveoli, caused by exposure to harmful particles or gases and influenced by environmental factors. the host, which can be prevented and treated (1).

Inhaling cigarette smoke or other harmful particles

causes lung inflammation (2). In the airways, lung parenchyma and pulmonary blood vessels, the number of macrophages, activated neutrophils and lymphocytes (Tc1, Th1, Th17, ILC3) increases. In some patients there may also be an increase in eosinophils, Th2 or ILC2. Inflammatory cells, together with epithelial cells and other structural cells, release several inflammatory mediators that attract inflammatory cells from the circulation

(chemotactic factors), amplify the inflammatory process (proinflammatory cytokines) and cause structural changes (growth factors) (3)(4). The inflammatory process is transferred to the systemic circulation, which is seen in increased values of acute phase proteins, circulating cytokines, chemokines or as abnormalities in circulating cells (eg leukocytes). Systemic inflammation is thought to be associated with disease severity, with accelerated decline in function, higher mortality, and more frequent exacerbations, and with increased risk of cardiovascular disease, diabetes, lung cancer, and pneumonia (5).

Several inflammatory parameters stand out from the inflammatory profile of COPD. C reactive protein (CRP) is an acute phase protein that is elevated in patients with COPD, particularly during acute infectious exacerbations. In stable COPD, the concentration of CRP in the plasma is associated with total mortality, also with a progressive decline in lung function. CRP is produced in the liver in response to circulating interleukin 6, its concentration increases in plasma and therefore may be a biomarker of systemic inflammation (6)(7). Interleukin 4 (IL-4) is a pleiotropic cytokine. It mainly promotes the proliferation of T cells and stimulates the production of antibodies by B cells. It can also stimulate the proliferation, differentiation and activation of fibroblasts, endothelial and epithelial cells and increases the recruitment of inflammatory cells (8)(9). Interleukin 6 (IL-6) is increased in patients with COPD, especially during exacerbations. It is a significant pro-inflammatory cytokine and a potent stimulator of acute phase proteins such as CRP. It is involved in the systemic characteristics of COPD and the worsening of comorbid conditions (10). Interleukin 8 (IL-8) plays an important role in the activation of neutrophils and monocytes in patients with COPD. Its concentration is significantly elevated in the sputum of patients in the stable phase of the disease and correlates with the severity of the disease (11). Interleukin 18 (IL-18) is a proinflammatory cytokine with key host defense and antitumor activities. It induces a wide variety of inflammatory and remodeling responses in the lung and also mixed type 1, type 2, and type 17 cytokine responses (12).

COPD is a complex syndrome with multiple clinical phenotypes that represent clusters of patients with common characteristics that have clinically significant outcomes (symptoms, treatment, progression). Within a phenotype, individuals would have similar pathophysiological mechanisms and the discovery of the

dominant mediators of inflammation can help us identify biomarkers of the disease, which will help us in early diagnosis, phenotyping and a personalized approach in therapy (13)(14).

AIM

The aim of this study was to determine the values of systemic inflammatory parameters in patients with COPD and to determine their correlation with selected clinical parameters.

MATERIAL AND METHODS

We conducted a cross sectional study at the PHI University Clinic for Pulmonology and Allergology in Skopje in the period from June 1, 2020 to May 31, 2021. The research sample consisted of 59 patients with COPD who requested outpatient services at the clinic during the period of interest for the research.

Respondents were selected by a random selection method according to predetermined inclusion and exclusion criteria. Patients were diagnosed according to the current version of the 2021 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) with a post-bronchodilator FEV1/FVC < 0.7 (70%), in a stable phase of the disease (> 4 weeks without disease exacerbation or on any comorbidity), over 18 years of age, without limitation in terms of gender, race, ethnicity, place of residence and socio-economic status. The study did not include patients with an acute exacerbation, pneumonia or other clinically manifest infection four weeks before the inclusion, patients with other clinically significant lung diseases: cystic fibrosis, tuberculosis, pulmonary fibrosis, lung cancer, as well as with neuromuscular diseases, neoplastic diseases, immunological disorders and systemic diseases.

In all patients, anamnesis was taken by examining the medical records for demographic and clinical data, history of allergies, and cigarette smoking, where a smoker was considered any patient who had smoked more than 100 cigarettes in his life (15) and a history of exacerbations. We included only the moderate and severe exacerbations, which represent deteriorations in the condition that require additional treatment in outpatient, that is, hospital conditions (16). The presence of cough with sputum for a period of at least 3 months per year for two consecutive years was considered to be the presence of chronic bronchitis (CHB) (17).

We performed objectification of the symptoms by filling in a questionnaire for COPD assessment (COPD Assessment Test-CAT) consisting of 8 questions, with a total sum of points up to 40, whereby a higher sum indicates more severe symptoms (18); and assessment of dyspnea using a modified British Medical Research Council dyspnea scale (mMRC -modified Medical Research Council Dyspnea scale) on a scale of 0 to 4 (19). To predict the risk of mortality in patients with COPD, we calculated the BODE (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity) index, which is a complex measure that integrates several different variables: body mass index (BMI), degree of obstruction, degree of dyspnea and physical capacity expressed through the 6-minute walking test (20).

Spirometry was performed according to standard methodology, whereby the forced expiratory volume in the first second (FEV1) after inhalation of a bronchodilator (200 µg salbutamol) was expressed as a % of the predicted value (21). Patients were evaluated according to the GOLD criteria (1). The presence of emphysema was determined by lung radiography in posteroanterior direction and left profile (22).

To determine leukocytes and leukocyte formula with eosinophils and neutrophils, we used venous blood and the analysis was performed on an automated hematology analyzer. The value of CRP was determined on a biochemical analyzer ROCHE Hitachi C501, by turbidimetric method. Luminex technology was used to determine the concentration of interleukin 4, 6, 8 and 18 (23).

Participation in the study was voluntary, with a signed informed consent from the respondents, which was preceded by a detailed description of the research and a statement on the anonymity of the data and their use exclusively for scientific purposes.

The data obtained during the research were statistically processed using the SPSS software package, version 20.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Qualitative series were analyzed by determining relationship coefficients, proportions and rates. Quantitative series were analyzed with measures of central tendency (mean, median, 25% and 75% percentiles, minimum and maximum values), as well as with measures of dispersion (standard deviation). Shapiro-Wilk W test was used to determine the normality of the frequency distribution of the studied variables. Fisher Feeman Halton test was used to determine the

association between certain attributive features. Pearson Correlation was used to determine the association between inflammatory and clinical variables. One Way ANOVA and Kruskal-Wallis H test were used to test the significance of the difference between certain numerical parameters with correct or irregular frequency distribution. Difference test was used to compare the proportions. A two-sided analysis with a significance level of $p < 0.05$ was used to determine statistical significance.

RESULTS

The research sample consisted of a total of 59 patients with COPD, of which 14 (23.72%) were women and 45 (76.27%) were men, with a significantly higher percentage representation of men compared to women - Difference 52.55% ($p = 0.0003$). The average age in the sample was 65.23 years. There was no significant difference between the two sexes in terms of age (Mann-Whitney U Test: $Z = 0.750$; $p = 0.4530$). Analysis of the association between selected inflammatory and clinical parameters showed: a) CRP - significant linear moderate/strong positive correlation between CRP and GOLD, CAT, mMRC and chronic bronchitis, as well as significant linear moderate negative correlation between CRP and FEV1; b) Le - significant linear moderate/strong positive correlation between Le and GOLD, CAT, mMRC and BODE; c) Ne - significant linear moderate/strong positive correlation between Ne and GOLD, mMRC and BODE, as well as significant linear moderate negative correlation between Ne and FEV1; d) Il4 - significant linear moderate positive correlation between Il4 and chronic bronchitis; and e) Il-18 - significant linear strong positive correlation between Il-18 and emphysema. Correlations between other inflammatory and clinical parameters did not show significance (Table 1). Il-6 was not detected in any of the subjects in the stable phase of the disease.

Table 1. Correlation between selected inflammatory and clinical parameters

Inflammatory parameters	Clinical parameters						
	GOLD	FEV1	CAT	mMRC	BODE	Emphysema	Bronchitis chronica
CRP	r(59)=0,462; p=0,011*	r(59)=-0,371; p=0,049*	r(59)=0,453; p=0,017*	r(59)=0,473; p=0,013*	r(59)=0,362; p=0,0599	r(59)=0,287; p=0,155	r(59)=0,542; p=0,004*
Le	r(59)=0,369; p=0,098*	r(59)=-0,274; p=0,161	r(59)=0,421; p=0,028*	r(59)=0,563; p=0,007*	r(59)=0,378; p=0,053*	r(59)=0,291; p=0,142	r(59)=0,125; p=0,544
Ne	r(59)=0,522; p=0,006*	r(59)=-0,452; p=0,015*	r(59)=0,391; p=0,056	r(59)=0,586; p=0,002*	r(59)=0,464; p=0,005*	r(59)=0,397; p=0,074	r(59)=0,081; p=0,691
Eo	r(59)=0,068; p=0,681	r(59)=-0,121; p=0,576	r(59)=-0,186; p=0,394	r(59)=-0,266; p=0,233	r(59)=-0,102; p=0,574	r(59)=0,112; p=0,599	r(59)=0,088; p=0,677
Il4	r(59)=-0,051; p=0,811	r(59)=0,165; p=0,481	r(59)=0,078; p=0,789	r(59)=-0,156; p=0,447	r(59)=-0,225; p=0,273	r(59)=0,033; p=0,937	r(59)=0,398; p=0,039*
Il8	r(59)=0,059; p=0,665	r(59)=0,089; p=0,692	r(59)=-0,028; p=0,852	r(59)=-0,181; p=0,384	r(59)=-0,186; p=0,534	r(59)=0,275; p=0,194	r(59)=0,097; p=0,685
Il18	r(59)=0,055; p=0,867	r(59)=-0,046; p=0,748	r(59)=0,219; p=0,287	r(59)=0,194; p=0,511	r(59)=0,062; p=0,922	r(59)=0,587; p=0,001*	r(59)=-0,144; p=0,499
*sigifikantno p<0,05							

DISCUSSION

The obtained results showed that the value of CRP increased with an increase in the GOLD class, CAT, mMRC as well as with the presence of chronic bronchitis, and decreased with an increase in FEV1. They are in accordance with the data published in the literature on elevated values of CRP in patients with COPD compared to healthy subjects and its association with FEV1, the GOLD class of the disease and the BODE index (24,25). Our results provide additional evidence that patients with COPD have increased CRP values even in the stable phase of the disease and that this parameter is an indicator of a decline in lung function, symptomatic disease and subsequently greater disease severity.

Peripheral blood leukocytosis has been investigated as a possible inflammatory biomarker for COPD, but has not shown a definitive correlation with decline in lung function (26), risk of acute exacerbation (27), and mortality (28). In this research we determined a strong positive correlation between the value of Le and GOLD class, CAT, mMRC and BODE index; suggesting an association of elevated leukocyte values with symptom severity, reduced function, and increased risk of mortality. Additionally, we found a positive correlation between neutrophil values and GOLD, mMRC, and BODE, demonstrating that neutrophil inflammation is responsible for the inflammation that leads to decreased lung function, dyspnea, and increased mortality.

Elevated concentrations of eosinophils and their pro-

inflammatory factors (including Il-4) were found in the airways and blood of patients with COPD, indicating that eosinophils actively contribute to the inflammatory process in these patients. The presence of elevated eosinophils in sputum and peripheral blood has been observed as a common feature of COPD and the Asthma phenotype (29,30). The results of this study showed no correlation between the value of eosinophils in peripheral blood and selected clinical parameters in the entire sample of patients with COPD. It is expected that analysis by phenotypes would be in addition to the available data. On the other hand, in patients with chronic bronchitis there was a significant increase in Il-4 values, a finding that confirms the research of Zhu et al. to increase bronchial plasma cells that release Il-4 and stimulate mucus hyperproduction (31).

Il-6 was not detected in any of the subjects in the stable phase of the disease, which confirms the available data that it can be a biomarker for acute exacerbation (9).

Huang et al., found that serum IL-8 is increased in acute exacerbations of COPD and in COPD/Asthma (9). Agusti et al. identified six inflammatory biomarkers (including IL-8) associated with systemic inflammation and reported that patients with COPD and elevated biomarkers were at high risk for increased all-cause mortality and frequent exacerbations during a three-year follow-up (32). The results obtained from this study of patients in the stable phase of COPD did not establish a correlation between IL-8 values and selected clinical parameters.

Studies provide strong evidence for the involvement of IL-18 in the pathogenesis of COPD (12). Significantly higher serum levels of IL-18 were found in patients with COPD and smokers. Serum levels of IL-18 in patients with GOLD stage III and IV were also found to be significantly higher (33). Studies in experimental living models have shown that overexpression of IL-18 results in emphysematous lesions in mice (34). In this study, we found a strong positive correlation between IL-18 and the presence of emphysema that supports the results of experimental studies.

CONCLUSION

From the above, it can be concluded that there is a correlation between selected inflammatory and clinical parameters, which provides additional data that may help to elucidate the pathogenetic mechanisms of COPD and determine potential biomarkers and therapeutic targets that would personalize the approach to the patient.

LITERATURE

- Halpin DM, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, et al. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. The 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2021 Jan 1;203(1):24-36.
- Agusti A, Hogg JC. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine* 2019;381(13):1248-56.
- Barnes, PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016;138(1):16-27.
- Vitenberga Z, Pilmane M, Babjoniševa A. An Insight into COPD Morphopathogenesis: Chronic Inflammation, Remodeling, and Antimicrobial Defense. *Medicina* 2019;55(8):496.
- Bradford E, Jacobson S, Varasteh J, Comellas AP, Woodruff P, O'Neal W et al. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD. *Respiratory research* 2017;18(1):180.
- Ardestani ME, Zaerin O. Role of serum interleukin 6, albumin and C-reactive protein in COPD patients. *Tanafos* 2015;14(2):134.
- Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, Ferrari R, Di Lorenzo VA, Marott JM et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2019;74(5):439-46.
- Luzina IG, Locketell V, Todd NW, et al. Alternatively spliced variants of interleukin-4 promote inflammation differentially. *J Leukoc Biol*. 2011;89:763-70.
- Huang AX, Lu LW, Liu WJ, Huang M. Plasma Inflammatory Cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- α Levels Correlate with Pulmonary Function in Patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Overlap Syndrome. *Med Sci Monit*. 2016 Aug 9;22:2800-8.
- Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *International journal of biological sciences* 2012;8(9):1281.
- Di Stefano A, Capelli A, Donner CF. Role of interleukin-8 in the pathogenesis and treatment of COPD. *Chest* 2004;126(3):676-8.
- Dima E, Koltsida O, Katsaounou P, Vakali S, Koutsoukou A, Koulouris NG, Rovina N. Implication of Interleukin (IL)-18 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cytokine*. 2015 Aug;74(2):313-7.
- Lange P, Halpin DM, O'Donnell DE, MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV1. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2016;11(Spec Iss):3.
- Mirza S, Benzo R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Implications for Care. *Mayo Clinic Proceedings* 2017;92(7):1104-1112.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Cigarette smoking among adults – United States, 1992, and changes in the definition of current cigarette smoking. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1994;43(19):342-346.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-1138.
- Burgel PR. Chronic cough and sputum production: a clinical COPD phenotype? *Eur Respir J*. 2012;40(1):4-6.
- García-Sidro P, Naval E, Rivera CM, Bonnin-Vilaplana M, Garcia-Rivero JL, Herrejón A et al. The CAT (COPD Assessment Test) questionnaire as a predictor of the evolution of severe COPD exacerbations. *Respiratory medicine* 2015;109(12):1546-52.
- Munari AB, Gulart AA, Dos Santos K, Venâncio RS, Karloh M, Mayer AF. Modified Medical Research Council dyspnea scale in GOLD classification better reflects physical activities of daily living. *Respiratory care* 2018;63(1):77-85.

20. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005-12.
21. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic society and European respiratory society technical statement. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019 Oct 15;200(8):e70-88.
22. Washko GR. Diagnostic imaging in COPD. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2010;31(3):276-285.
23. Khalifian S, Raimondi G, Brandacher G. The use of luminex assays to measure cytokines. *The Journal of investigative dermatology*. 2015 Apr 1;135(4):e31.
24. Aksu F, Capan N, Aksu K, Ofluoglu R, Canbakan S, et al. C-reactive protein levels are raised in stable Chronic obstructive pulmonary disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure. *J Thorac Dis*. 2013 Aug;5(4):414-21. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.06.27. PMID: 23991296; PMCID: PMC3755654.
25. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006;27:902-7.
26. Nuñez A, Marras V, Harlander M, Mekov E, Esquinas C, Turel M, et al. Association Between Routine Blood Biomarkers and Clinical Phenotypes and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Mar 31;15:681-690.
27. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:1184-1192.
28. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1065-1072.
29. Papaporfyriou A, Bakakos P, Hillas G, Papaioannou AI, Loukides S. Blood eosinophils in COPD: friend or foe? *Expert Rev Respir Med*. 2022 Jan;16(1):35-41.
30. Tashkin, D. P., & Wechsler, M. E. (2018). Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 13, 335-349.
31. Zhu J, Qiu Y, Valobra M, Qiu S, Majumdar S, et al. Plasma cells and IL-4 in chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jun 1;175(11):1125-33.
32. Agusti A, Sin DD. Biomarkers in COPD. *Clin Chest Med* 2014;35(1):131-41.
33. Imaoka H, Hoshino T, Takei S, Kinoshita T, Okamoto M, et al. Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD. *Eur Respir J*. 2008 Feb;31(2):287-97.
34. Kang MJ, Choi JM, Kim BH, Lee CM, Cho WK, et al. IL-18 induces emphysema and airway and vascular remodeling via IFN- γ , IL-17A, and IL-13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jun 1;185(11):1205-17.

ATTITUDES TOWARD SUPPLEMENTATION AND PRACTICE OF VITAMIN C USE AMONG ADULTS BEFORE AND DURING COVID-19

Ibadete Bucalija¹, Isjanovski Igor², Valza Ismajli³, Veron Ismajli³

¹PhD candidate, Main Center for Family Medical Care, Ferizaj, Republic of Kosovo;

²Medical faculty, University St. Cyril & Methodius, Skopje, RN. Macedonia;

³The main center for family medical care, Ferizaj, Republic of Kosovo;

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 47-57

ABSTRACT

Introduction: The rapid spread of COVID-19 influenced the increase in the consumption of supplements as complementary therapy due to the fact that their efficacy has been proven in the treatment and prevention of infectious diseases due to their antimicrobial and immunomodulating activity.

Purpose: This study aimed to assess attitudes towards health supplements and measure the level of vitamin C use before and during the Covid-19 pandemic.

Method and material: The paper is a cross-sectional analytical study prepared during the period April-September 2022. The data was obtained through a questionnaire which was distributed to people aged 18 and over living in the region of Ferizaj. Descriptive analysis was carried out to present the attitudes to supplement use and vitamin C consumption practice, including frequency, duration and preferred dosage form, etc.

Results: 500 individuals participated in the study. The results revealed that the pandemic significantly changed the participants' attitude towards the importance of DS in supporting good health, increasing from 74.0% before the pandemic to 80.6% during the pandemic ($p = 0.01$). A 5.6% increase difference was shown during the pandemic compared to before in the attitude towards the use of preparations for strengthening immunity. Three quarters of respondents (76%) reported consuming vitamin C during the pandemic, 50% had consumed it before the pandemic. Estimated weekly or daily intake of vitamin C increased significantly during the pandemic period ($p = 0.0000$).

Conclusions: The COVID-19 pandemic influenced the changing attitudes of respondents towards the use of supplements to strengthen the immune system during a pandemic compared to the pre-pandemic period. Taken together, the practice of taking vitamin C showed an increase that reflects increased health awareness and fear of illness.

Keywords: Covid-19, Vitamin C, pandemic

INTRODUCTION

The disease COVID-19 was caused by a virus called SARS-CoV-2, which was characterized by its high infectivity, rapidly spreading around the world. Symptoms of SARS-CoV-2 infection can vary, both in frequency and severity, according to the SARS-CoV-2 variant.[1]

The manifestation of SARS-CoV-2 can be asymptomatic

or moderate to severe with cough, fever and shortness of breath [2]. In more severe cases, complications may include acute respiratory distress syndrome, acute cardiac complications, multiple organ dysfunction syndrome, septic shock, and death [3,4,5]

These complications are believed to be related to what has been described as a cytokine storm and oxidative

stress [6], in which viral replication causes an abnormally strong release of cytokines and other immune-related stimuli, resulting in hyperinflammation [7].

Disease severity and variability in clinical manifestations are related to a variety of factors, including age, sex, nutritional status, habits, and comorbidities that may influence the innate and adaptive immune response. Suboptimal immune responses to SARS-CoV-2 and severe complications in some population groups may be due to a number of factors, among which micronutrient deficiencies are very important.[8-10]

Given the fact that the efficacy of some micronutrients such as vitamins has been demonstrated for the treatment or prevention of infectious diseases due to their antimicrobial and immunomodulatory activity, the potential role of vitamins in the treatment or prevention of COVID-19 should be considered. [11]

In that regard, recognizing their biological aspect with anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulating properties, the need for health care to increase immune strength and compensate for the consequences of infection, the necessity of using supplements is imposed along with the symptomatic treatment of the condition caused by the infection. with SarsCov2.

Thus, the immune system needs a variety of nutrients to function optimally to reduce the risk of morbidity and mortality from malnutrition, thereby reducing the rate of infection and shortening recovery time.[11]

Influence on cytokine production, as a rationale for modifying the immune system through nutritional supplements, particularly immunonutritional products applied to improve outcome in critically ill patients, is now theorized as a way to aid and treat COVID-19 [12-14].

The use of antioxidants (vitamins C and E), which can affect oxidative stress, is well established as a therapy for ADRS, acute lung injury, and sepsis [15]. In these circumstances, antioxidants are associated with reduced ventilator, ICU, and hospital time, as well as enhanced immune response and reduced organ dysfunction [15]. As a result, studies [15,16] suggest that antioxidants may also help patients with COVID-19.

Also, a preclinical study reported that vitamin C increases resistance to infection caused by the coronavirus [17]. Namely, Camon in general. in their study, "Vitamin C Levels in Patients with SARS-CoV-2 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome," found that vitamin C

levels in patients with ARDS associated with SARS-CoV-2 were so low as to be undetectable in 90% of patients examined [18].

Also of particular importance is the duration of vitamin C treatment, this has been reported by several studies showing that vitamin C is most effective when administered for at least seven days [19]. Also, a recent meta-analysis and systematic review reported on the effect of vitamin C supplementation on COVID-19, but found that the ideal duration of vitamin C treatment for COVID-19 is seven days. From these studies it was described that when the disease lasts more than 3 to 4 days and the drug is used for less than 3 days, the efficacy decreases [20, 21].

Given the circumstances created by the COVID-19 pandemic, it was also of interest to understand people's behavior and attitudes regarding taking nutritional supplements.

Since the start of the global pandemic, numerous studies have been conducted to explore attitudes about COVID-19 among different populations. Some of these studies showed us the approach of individuals to the use of supplements and identified different attitudes and practices of using dietary supplements.

Considering the positive effect of the use of supplements and their role in improving the function of the immune system, our study aims to assess the level of vitamin C use and attitudes towards health supplements before and during the Covid-19 pandemic in adults. from the region of Ferizaj.

MATERIALS AND METHODS

2.1. Study design and research instrument

The research is a cross-sectional analytical study conducted over a period of 6 months, April-September 2022. The data of the study was collected through a questionnaire. The first part includes demographic and socioeconomic data, the second part consists of questions about the use of supplements before and during the COVID-19 pandemic and some attitudes about vitamins and supplements. The questions are formed with five statements with response options on a Likert scale, where the respondents had to mark a number on a scale of 1-5 that best describes their position (level 1 - strongly agree and level 5 - strongly disagree).

2.2. Sampling strategy

The research was conducted in the Ferizaj district, which is located in the southeast of Kosovo. The district has five municipalities (Ferizaj, Kačanik, Han and Elezit, Stimle, Šterpc) and 126 smaller settlements and more than 185,806 inhabitants. All participants voluntarily participated in the study and were exposed to the aims and objectives of the study before completing the survey. About 200 survey questionnaires were sent via Google Forms via social media (WhatsApp, Facebook, Messenger) and another 300 questionnaires were provided in physical form for voluntary self-completion.

Inclusion criteria were: (1) participants aged 18 years or older; (2) residents from the Ferizaj.

2.3. Sample size

The final sample size included in the analysis is 500 participants.

2.4. Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS software, version 25.0. Continuous variables were treated as mean (standard deviation (SD)), median and interquartile range were determined. Categorical variables were treated as frequencies and percentages. Differences were determined by the difference test and the T-test. Pearson Chi-square dynamic indices were used to determine the association between categorical variables. A 95% confidence interval was applied and the significance level was set at 5% ($p < 0.05$ was considered significant).

RESULTS

500 citizens, residents of the Republic of Kosovo, Ferizaj district, participate in the study. Women represented 59.2% ($n = 296$) of the study population, while 40.8% ($n = 204$) were men. The mean age of the total sample population was 39.4 ($SD = 14.9$), male ($M = 40.3$; $SD = 16.2$), and female ($M = 38.8$; $SD = 13.9$).

In the period of the COVID-19 pandemic, the attitudes of the population towards nutritional supplements (supplements) have been formed in different dimensions.

The results of this study revealed that the pandemic significantly changed the participants' attitude towards the importance of DS in supporting good health, the percentage of those agreeing with this statement increased from 74.0% before the pandemic to 80.6% during the pandemic for $p < 0.05$ ($p = 0.01$)

Similarly, the number of participants who believed

that DS was important for their immunity increased significantly from 78% before the pandemic to 83.6% during the pandemic with $p < 0.05$ ($p = 0.0246$)

The results showed a significant decrease in the percentage of participants who reported that nutrients in food were sufficient to support good health during the pandemic (64%) compared to before the pandemic (71.6%) by $p < 0.05$ ($p = 0.0101$)

The percentage of those who assumed that DS could replace food nutrients increased significantly from 30.8% to 37.6% during the COVID-19 pandemic with $p < 0.05$ ($p = 0.0234$).

When asked if DS could cause symptoms, the percentage of participants who believed that supplements caused symptoms decreased from 50.2% to 43.0% by $p < 0.05$ ($p = 0.0225$).

Similarly, a significant decrease was observed in the percentage of respondents who believed that DS could negatively affect health, in response to this statement it decreased from 20.4% to 15.0% during the pandemic with $p < 0.05$ ($p = 0.0253$).

In contrast to previous findings, the findings did not show a significant difference in participants' attitudes regarding the reduction of negative feelings, the percentage of participants who agreed with the statement decreased from 42.2% before the pandemic to 41.6% during the pandemic. $p > 0.05$ ($p = 0.8475$) tab. and chart 1.

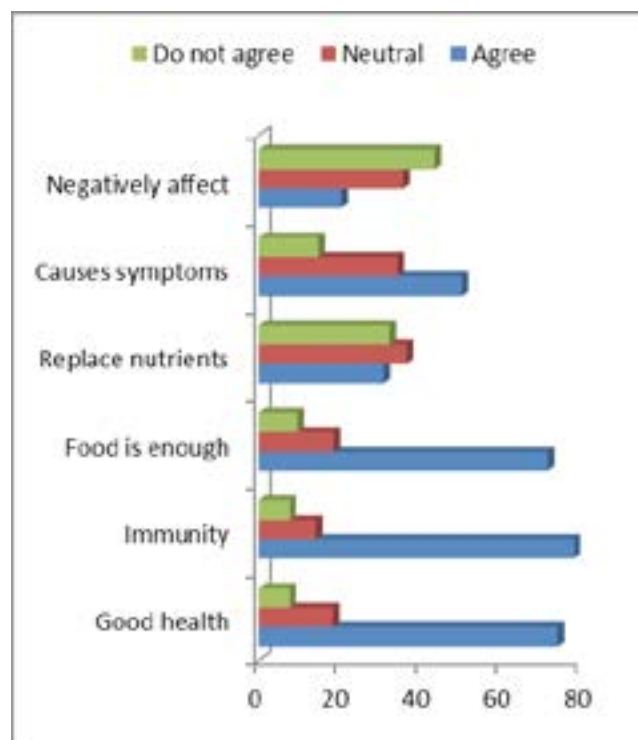
Table 1 Opinions and attitudes of the respondents before and during the COVID pandemic

	before the pandemic		during the pandemic	
	number	%	number	%
good health				
I agree	370	74.0	403	80.6
Neutral	92	18.4	61	12.2
I do not agree	35	7.6	25	5.0
Gives no opinion	3	0.6	11	2.2
immunity				
I agree	390	78.0	418	83.6
Neutral	70	14.0	49	9.8
I do not agree	38	7.6	25	4.6
Gives no opinion	2	0.4	10	2.0
the diet is enough				
I agree	358	71.6	320	64.0
Neutral	93	18.6	107	21.4
I do not agree	48	9.6	64	12.8
Gives no opinion	1	0.2	9	1.8
replace nutrients				
I agree	154	30.8	188	37.6
Neutral	183	36.6	186	37.2

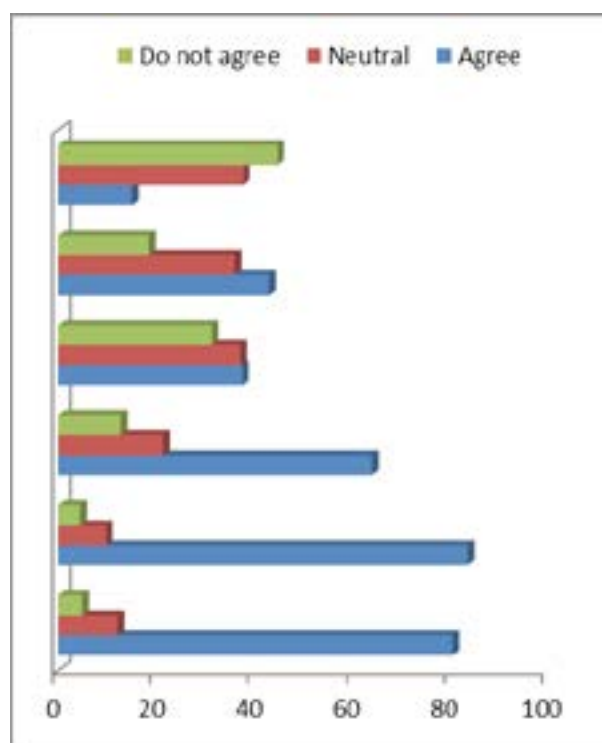
I do not agree	161	32.2	157	31.4
Gives no opinion	2	0.4	9	1.8
to cause symptoms				
I agree	251	50.2	215	43.0
Neutral	172	34.4	180	36.0
I do not agree	73	14.6	93	18.6
Gives no opinion	4	0.8	12	2.4
negatively affects				
I agree	102	20.4	75	15.0
Neutral	179	35.8	189	37.8
I do not agree	218	43.6	224	44.8
Gives no opinion	1	0.2	12	2.4
reduce negative feelings				
I agree	211	42.2	208	41.6
Neutral	186	37.2	183	36.6
I do not agree	101	20.2	96	19.2
Gives no opinion	2	0.4	13	2.6

Chart 1 Opinions and attitudes of the respondents before and during the COVID pandemic

Before the COVID pandemic



During the covid pandemic



From a regression analysis before the COVID-19 pandemic regarding attitudes regarding the usefulness of DS,

Pre-pandemic participants who disagreed and were neutral with the statement that DS is important for good health were more likely not to use supplements compared to those who endorsed this statement (OR = 2.8, 95% CI (1.428-5.491 ; OR= 4.138, 95% CI (1.231-13.907) .

Those who are neutral with the statement that DS is important for their immunity are more likely to use supplements compared to those who confirm this statement (OR= 2.406, 95% CI (1.187-4.875).

Those who are neutral and disagree with the statement that DS are important and replace nutrients are less likely to use supplements compared to those who support this statement (OR = .519, 95% CI (.314-.856 ;OR = .578, 95% CI (.344-.970).

Those who disagreed with the statement that DS can cause side effects were less likely to use supplements compared to those who supported this statement (OR = 0.474, 95% CI (0.273-.823).

Those who disagreed with the statement that DS negatively affect health were less likely to use supplements compared to those who supported this statement (OR = 0.243, 95% CI (0.132-.449)

Participants' attitudes regarding multiple aspects of DS influenced their practice regarding receiving DS.

Participants during the pandemic who were neutral about the statement that DS is important for good health were more likely to use supplements compared to those who endorsed this statement (OR = 1.747, 95% CI (1.036-2.44)).

Those who are neutral and disagree with the statement that DS is important for their immunity are more likely to use supplements compared to those who confirm this statement OR = 2.241, 95% CI (1.261-3.982) and OR = 2.801, 95% CI (1.161- 6.758). Participants who are neutral and disagree with the statement that DS are important and replace nutrients are more likely to use supplements compared to those who confirm this statement (OR = 1.649, 95% CI (1.057-2.570), OR = 2.775, 95% CI (1.747-4.409).

Those who disagreed with the statement that DS can cause side effects were more likely to use these supplements compared to those who agreed (OR = 2.662,

95% CI (.273-.823).

Participants who did not perceive the tendency of DS to negatively affect their health were more likely to use these supplements compared to those who agreed with their tendency to do so (OR = 2.014, 95% CI (1.531-4.627)).

From the point of view of the respondents regarding the question "Did they take vitamin C to protect against infection, 75.6% stated that they did, 8% took another supplement, part of the respondents did not give an answer - 15.0% and 1.4% prefer not to give an answer

Estimated vitamin C intakes were listed as weekly or daily, monthly, or no use (never).

Estimated weekly or daily intake of vitamin C increased significantly by 18.8% during the pandemic period with $p < 0.05$ ($p = .0000$).

The percentage of participants who reported never taking vitamin C decreased significantly by 10.8% during the pandemic compared to before the pandemic by < 0.05 ($p = .0000$) Table 2.

Table 2 Presentation of the taking of supplements by the respondents before and during the COVID-19 pandemic and the doses taken

supplements	during COVID-19		before covid 19			
	daily/weekly	monthly	never	daily/weekly	monthly	never
Vitamin C	283/56.6	97/19.4	58/11.6	189/37.8	61/12.2	112/22.4
Display of the doses for the supplements taken by the respondents						
answer/Vitamin C	број		%			
they don't give	97		19.4			
500mg	219		43.8			
1000mg	131		26.2			
1000-2000mg	11		2.2			
I don't know	42		8.4			

Vitamin C (ascorbic acid) is not only an important antioxidant vitamin, but is also necessary for innate and adaptive immunity. Vitamin C is taken by 72.2% of the respondents, of which 43.8% took a dose of 500 mg and 26.2% a dose of 1000 mg.

DISCUSSION

This study evaluated respondents' attitudes about the

use of DS necessary for health care before and during COVID-19, as well as the pattern of vitamin C consumption among adults in the Ferizaj region.

At the time of the pandemic, the interest in increased care to maintain and increase immunity was expressed through the consumption of nutritional supplements worldwide. Hamulka et al.

Supplementation with dietary supplements such as

vitamins A, C and D and minerals such as zinc and selenium is known to be successful in maintaining good immune system function [23]. According to the reports of the European Food Safety Agency (EFSA), vitamins (A, C, D, B6, B9 and B12) and minerals (zinc, copper, iron and selenium) influence the prevention, treatment and relief of symptoms of COVID-19 due to their anti-inflammatory and antioxidant effects [24]. Knowing the anti-inflammatory effect of vitamin-mineral preparations, they can be used as a supportive therapy in the treatment of the disease COVID-19 [25]. The efficacy of supplements, such as vitamins and minerals, was also confirmed in a 2021 study (Shakoor et al.) [26], while the use of supplements with omega-3 fatty acids and probiotics showed a lower risk of viral infection. SARS-CoV-2 in the United Kingdom [27].

According to our research, the percentage of participants who believed that DSs are important for good health increased significantly during the pandemic, with a difference of 10.6% compared to the pre-pandemic perception.

Other similar studies have shown that the pandemic significantly changed participants' attitudes toward the importance of DS in supporting good health in general, Mohsen reported from their study, although the percentage of agreement regarding this statement increased from 56.5% before the pandemic to 69, 7% during the pandemic ($p < 0.001$) among Lebanese.[28]

Similarly, the number of participants who believed that DS was important for their immunity increased significantly from 63% before the pandemic to 73.7% during the pandemic ($p < 0.001$), supporting the potential of DS in boosting immunity was significant higher in women compared to men, before and during the pandemic period ($p < 0.001$ and $p = 0.037$, respectively)[28]

Regarding the views of the respondents of our study on the potential of using preparations to strengthen immunity showed a rate of increase of 5.6% during the pandemic compared to before the pandemic.

Moreover, a similar study conducted by Omerovic on all showed that during the COVID-19 pandemic, attitudes toward the use of immune-enhancing drugs among respondents changed by 7% compared to pre-pandemic controls.[29]

Even in Italy, the majority believed that strengthening the immune defenses through nutritional elements increased the function of the immune system to reduce

the risk of infection with COVID-19 [30].

An important parameter in our research was also the assessment of perceptions of the sufficiency of nutrients for good health, although the result showed a 7.6% decrease in respondents' confidence in the sufficiency of nutrients for optimal health support during the pandemic compared to before. pandemic, namely, the percentage of the statement on this dimension decreased from 71.6% before the pandemic to 64% during the pandemic ($p < 0.0101$) among respondents.

In the study [29], also 15.81% was the decrease in the belief in sufficient food for optimal health among the study participants.

Similar results were reported in a study [28] of Lebanese respondents, which showed a significant decrease in the percentage of participants who reported that nutrients in food were sufficient to support good health during the pandemic (58.5%) compared to before. the pandemic (68 %).

In line with recent studies, the findings of our study showed that the COVID-19 pandemic caused a significant increase of 6.8% in the percentage of those who believed in the ability of DS to replace food in their diet, a slightly higher level of salience, compared with the level of growth of 4.3% of approvals for the attitudes of the Lebanese in this aspect [28].

Another study among medical and nursing students in India reported 34.7% and 55.3% respectively of their beliefs on the question "can dietary supplements replace nutrients from natural foods" [31]

According to a study conducted in Saudi Arabia, it showed a high reliance on alternative therapies such as medicinal plants, where the popularity of the use of ginger, onion and garlic is described among the general population due to the belief in their ability to boost immunity. and to mitigate the possibility of developing COVID-19 in the Saudi population [32].

Furthermore, our data analysis noted a significant decrease in the percentage of respondents who believed that DS could negatively affect health, from 20.4% before the pandemic to 15.0% during the pandemic. Then, supplemented by support for whether DS could cause symptoms, the percentage of participants who believed in this dimension decreased by a difference of 7.2% compared between before and during the pandemic.

Lauka investigated the effect of dietary supplements on

COVID-19 in general and observed a 13% (OR = 0.87; $p < 0.001$) and 9% (OR = 0, 91; $p < 0.001$) [27].

In a study [31], 78.9% of medical graduate students were of the opinion that regular intake of nutrients has a positive role in protecting against various disorders.

The findings of our study are complementary to previous results in a survey used to assess Lebanese knowledge about DS, in which 15% of men and 29.2% of women agreed that vitamin and mineral supplements do not endanger health [33].

The findings of this study did not show a significant difference in the attitude of the participants regarding the reduction of negative feelings, the percentage of participants agreeing with the statement decreased from 42.2% before the pandemic to 41.6% during the pandemic.

While, the study by Alyami et al [32] in Saudi Arabia described that feelings of worry, panic and doubt in such medical emergencies can lead to a heavy reliance on alternative therapies such as medicinal plants, when drug treatments are not yet available.

The regression model showed that the attitudes of the respondents, from the statement of disagree and neutral, regarding the use of DS in comparison between the periods before and during the COVID-19 pandemic, changed their attitude in a positive direction in the behavior. and practicing the use of DS with reasons to defend their health and well-being.

Similar results identifying that attitudinal variables are associated with supplement use behavior and practice were reported in a study by Farida et al [34].

The spread of the infectious disease coronavirus-2019 (COVID-19) is globally considered a significant threat to human health and life. As part of preventive strategies, palliative interventions, and possible therapy that can reduce the severity of the infection, numerous studies and researches are also being developed on the use of dietary supplements. Among them, the use of vitamin C. Rossi in general received the most attention. in their publication "The Role of Diet and Supplements in the Prevention and Progression of COVID-19: Current Knowledge and Open Questions" on this issue argued that the most significant results from human studies are available for vitamin C, which appears to reduce inflammatory markers and suppresses cytokine storms.[35]

One of the most widely used vitamins in various populations is vitamin C due to its ability to contribute to

immune defense by supporting various cellular functions of both the innate and adaptive immune systems [36, 37,38].

The reason for evaluating vitamin C intake was aimed at practical evaluation of respondents' behaviors in relation to declared attitudes. Furthermore, the consumption practice was evaluated and analyzed in terms of frequency, consumed dose and duration of use.

The frequency of its use from the findings of our study was presented at the level of 76%, namely three quarters of the respondents reported consuming vitamin C during the pandemic, while 50% consumed it before the pandemic.

The level of vitamin C use was observed both before and during the pandemic, in parallel with other similar studies, but a frequency of use of 57.6% was observed in Mohsen's study [28], while a level of 94.4% during of the pandemic was demonstrated by a cross-sectional study in Saudi Arabia[32]

From a survey conducted in Sri Lanka, data reported vitamin C consumption of 46% among 3,070 subjects during the pandemic.

Evidence for the potential of vitamin C that appeared to affect pneumonia was described by several studies [39]. Based on three controlled trials, which reported a significantly lower incidence of pneumonia in vitamin C groups, suggesting its role in reducing susceptibility to lower respiratory tract infections and promoting faster relief [39].

In addition, the use of vitamin C (dose: 3 g/day) in two patients with SARS-CoV-2 infection and pulmonary capillary leak syndrome who had a good outcome has also been described in a case series study from Tunisia [40].

Moreover, generally referring to the literature review by Uddin. on the protective role of vitamin C in dealing with COVID-19, it was concluded that in order to develop a strong immunity against the infection with Covid-19, regular administration of vitamin C is required. In healthy individuals, 200 mg/day of vitamin C is necessary to obtain saturated blood levels. The need for vitamin C increases during infection and in this condition 1-2 g/day is recommended [41]. Ongoing randomized clinical trials (RCTs) are expected to provide more definitive evidence.

Estimated doses of vitamin C in this study were listed as weekly or daily, monthly, or no use (never).

Estimated weekly or daily vitamin C intake increased significantly during the pandemic period with $p < 0.05$ ($p = .0000$).

The percentage of participants who reported never taking vitamin C decreased significantly during the pandemic compared to before the pandemic. $p < 0.05$ ($p = .0000$).

Data from our study according to duration of use revealed a significant increase in vitamin C consumption practice when evaluating data from 541 respondents from Indonesia, among which more than 40% of respondents consumed 2 to 5 times a week (43.10%), less than twice/week (33.33%) and 23.57% consumed nutritional supplements more than 5 times/week.[42]

When asked about the dose of the vitamin used, 72.2% of the respondents stated the dose, of which 43.8% took a dose of 500 mg, and 26.2% took a dose of 1000 mg.

Under normal physiological conditions, 100 to 300 mg of vitamin C per day can normalize plasma ascorbate [43]. Infusion of 1000 mg/day but not 300 mg/day of vitamin C can restore plasma ascorbate concentrations to normal in critically ill patients [44]. Due to ascorbate depletion in septic patients, up to 3 g (50 mg/kg/day) per day is required to restore normal plasma concentrations [44].

Furthermore, from the meta-analysis by Lin et al. administration of more than 50 mg/kg vitamin C per day was found to have a significant effect in reducing the mortality rate in patients with severe sepsis. They concluded that a better survival rate was associated with the administration of high doses of vitamin C[45].

Vitamin C is a recommended supplement in the Covid-19 treatment protocol [46,34] It is a positive behavior for use to prevent Covid-19 and follows the Covid-19 treatment protocol. Vitamin C is the main therapy for improving the immune system in asymptomatic patients with Covid-19 [46,34].

The regression model showed that the attitudes of the respondents, from the statement of disagree and neutral, regarding the use of DS in comparison between the periods before and during the COVID-19 pandemic, changed their attitude in a positive direction in the behavior. and practicing the use of DS with reasons to defend their health and well-being.

Similar results identifying that attitudinal variables are associated with supplement use behavior and practice were reported in a study by Farida et al [34].

CONCLUSION

This study summarizes data and provides an important understanding of supplement consumption attitudes among adults in the Uroševac region, configuring a significant positive change in food and nutrition behavior due to the COVID-19 pandemic. Based on this current study, the practice of vitamin C consumption has significantly increased consumption with the belief of boosting immunity and protecting against disease. A possible explanation for the changed attitudes in high DS intake during the COVID-19 pandemic is people's fear of the risk of infection with COVID-19 and the lack of treatment, which created the need for protection using vitamin C to boost immunity. .

Therefore, familiarization with the method of consumption is an important factor for the correct use of the recommended doses. Thus, informing through educational programs about the role and importance of the use of supplements would enable an appropriate choice for their use in the future.

REFERENCE

1. CDC; Basics of COVID-19; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19/basics-covid-19.html>
2. Rothan, H.A.; Byrareddy, S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.* 2020, 109, 102433. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
3. Singhal, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J. Pediatr.* 2020, 87, 281–286. [Google Scholar] [CrossRef]
4. Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020, 395, 1054–1062. [Google Scholar] [CrossRef]
5. Kochi, A.N.; Tagliari, A.P.; Forleo, G.B.; Fassini, G.M.; Ton-do, C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2020, 31, 1003–1008. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version]
6. Meftahi, G.; Bahari, Z.; Jangravi, Z.; Iman, M. A vicious circle between oxidative stress and cytokine storm in acute respiratory distress syndrome pathogenesis at COVID-19 infection. *Ukr. Biochem. J.* 2021, 93, 18–29. [Google Scholar]

7. Xie, P.; Ma, W.; Tang, H.; Liu, D. Severe COVID-19: A Review of Recent Progress With a Look Toward the Future. *Front. Public Health* 2020, 8, 189. [Google Scholar] [CrossRef]
8. James, PT, Ali, Z, Armitage, AE, Bonell, A, Cerami, C, Drakesmith, H, et al.. Could nutrition modulate COVID-19 susceptibility and severity of disease? A systematic review. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.19.20214395>. Suche in Google Scholar
9. Hemmat, N, Asadzadeh, Z, Ahangar, NK, Alemohammad, H, Najafzadeh, B, Derakhshani, A, et al.. The roles of signaling pathways in SARS-CoV-2 infection; lessons learned from SARS-CoV and MERS-CoV. *Arch Virol* 2021;166:675–96. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-04958-7>. Suche in Google Scholar PubMed PubMed Central
10. Abulmeaty, MMA, Aljuraiban, GS, Shaikh, SM, ALEid, NE, Mazrou, LRA, Turjoman, AA, et al.. The efficacy of antioxidant oral supplements on the progression of COVID-19 in non-critically ill patients: a randomized controlled trial. *Antioxidants* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/antiox10050804>. Suche in Google Scholar PubMed PubMed Central
11. Amin Daei Sorkhabi , Aila Sarkesh , Alireza Daei Sorkhabi , Taher Entezari-Maleki , Jalil Rashedi und Hossein Bannazadeh Baghi; (2021) Vitamin supplementation as a potential adjunctive therapeutic approach for COVID-19: biological and clinical plausibility; <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2021-0111> https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jbcpp-2021-0111/html?lang=de#j_jbcpp-2021-0111_ref_001
12. Calder, P.C. Immunonutrition. *BMJ* 2003, 327, 117–118. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
13. Derbyshire, E.; Delange, J. COVID-19: Is there a role for immunonutrition, particularly in the over 65s? *BMJ Nutr. Prev. Health* 2020, 3, 100–105. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
14. Jovic, T.H.; Ali, S.R.; Ibrahim, N.; Jessop, Z.M.; Tarassoli, S.P.; Dobbs, T.D.; Holford, P.; Thornton, C.A.; Whitaker, I.S. Could vitamins help in the fight against COVID-19? *Nutrients* 2020, 12, 2550. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
15. Soto, M.E.; Guarner-Lans, V.; Soria-Castro, E.; Manzano Pech, L.; Pérez-Torres, I. Is antioxidant therapy a useful complementary measure for COVID-19 treatment? An algorithm for its application. *Medicina* 2020, 56, 386. [Google Scholar]
16. Grant, W.B.; Lahore, H.; McDonnell, S.L.; Baggerly, C.A.; French, C.B.; Aliano, J.L.; Bhattoa, H.P. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020, 12, 988. [Google Scholar]
17. Atherton JG, Kratzing CC, Fisher A. The effect of ascorbic acid on infection of chick-embryo ciliated tracheal organ cultures by coronavirus. *Arch Viro.* 1978;56:195–199. doi: 10.1007/BF01317848. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
18. Chiscano-Camón, L.; Ruiz-Rodriguez, J.C.; Ruiz-Sanmartin, A.; Roca, O.; Ferrer, R. Vitamin C levels in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care* 2020, 24, 1–3. [Google Scholar] [CrossRef]
19. Marik PE, Kory P, Varon J, Iglesias J, Meduri GU. MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2020:1–7. [PubMed] [Ref list]
20. Scholz SS, Borgstedt R, Ebeling N, Menzel LC, Jansen G, Rehberg S. Mortality in septic patients treated with vitamin C: a systematic meta-analysis. *Crit Care.* 2021;25(1):17. doi: 10.1186/s13054-020-03438-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
21. Umar Shahbaz, Nazira Fatima, Samra Basharat, Asma Bibi, Xiaobin Yu, Muhammad Iftikhar Hussain, and Maryam Nasrullah (2022) Role of vitamin C in preventing of COVID-19 infection, progression and severity; *AIMS Microbiol.* 2022; 8(1): 108–124. doi: 10.3934/microbiol.2022010
22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8995185/>
23. Hamulka J, Jeruszka-Bielak M, Górnicka M, Drywień ME, Zielinska-Pukos MA.
24. Dietary supplements during COVID-19 outbreak. Results of google trends analysis supported by PLifeCOVID-19 online studies. *Nutrients* 2020;13(1):54. <https://doi.org/10.3390/nu13010054>
25. Christianne de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FF, Prado CM, Laviano A, Mota JF. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutr Rev* 2021;79(4):382–393. PMID: 32653930
26. Galmés S, Serra F, Palou A. Current state of evidence: Influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the covid-19 pandemic framework. *Nutrients.* 2020;12(9):2738. <https://doi.org/10.3390/nu12092738>

1. Islam MT, Quispe C, Martorell M, Docea AO, Salehi B, Calina D, et al. Dietary supplements, vitamins and minerals as potential interventions against viruses: Perspectives for COVID-19. *Int J Vitam Nutr Res* 2022;92(1):49-66. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000694>
27. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, et al. Immuneboosting role of Vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas* 2021;143:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>
28. Louca P, Murray B, Klaser K, Graham MS, Mazidi M, Leeming ER, et al. Modest effects of dietary supplements during the COVID-19 pandemic: Insights from 445 850 users of the COVID-19 symptom study app. *BMJ Nutr Prev Health* 2021;4(1):149-157. <http://doi.org/10.1136/bmjnph-2021-000250>
29. Mohsen, H.; Yazbeck, N.; Al-Jawaldeh, A.; Chahine, N.B.; Hamieh, H.; Mourad, Y.; Skaiki, F.; Salame, H.; Salameh, P.; Hoteit, M. Knowledge, Attitudes, and Practices Related to Dietary Supplementation, before and during the COVID-19 Pandemic: Findings from a Cross-Sectional Survey in the Lebanese Population. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 8856. [CrossRef] [PubMed]
30. Hana Omerović Nejra Čibo , Zarema Obradović , Đemil Omerović , Edina Tanović , Emina Rovčanin; (2022) Attitudes of female respondents about the use of immunity supplements before and during the COVID-19 pandemic ; *Journal of Health Sciences* 2022;12(1):83-89 file:///C:/Users/YOGA/Downloads/1647-Article%20Text-10227-2-10-20220426.pdf
31. M. Savarese, G. Castellini, L. Morelli, G. Graffigna; COVID-19 disease and nutritional choices: How will the pandemic reconfigure our food psychology and habits? A case study of the Italian population; *Nutr Metab Cardiovas Dis*, 31 (2021), pp. 399-402
32. Shruti Singh, Soni, CM Singh, Pallavi Lohani, Sunil Kumar Singh, Pratibha Singh; (2022) Knowledge, Attitude and Practice Related to the Use of Nutraceuticals for Prophylaxis against COVID-19 among Undergraduate Medical and Nursing Students in a Tertiary Care Teaching Hospital, Bihar, India; DOI: 10.7860/JCDR/2022/55408.16582
33. Alyami, H.S.; Orabi, M.A.; Aldhabbah, F.M.; Alturki, H.N.; Aburas, W.I.; Alfayez, A.I.; Alharbi, A.S.; Almasuood, R.A.; Alsuhaibani, N.A. Knowledge about COVID-19 and patients' Attitudes about and use of herbal products during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study in Saudi Arabia. *Saudi Pharm. J.* 2020. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
34. El Khoury, G.; Ramadan, W.; Zeeni, N. Herbal Products and DSs: A Cross-Sectional Survey of Use, Attitudes, and Knowledge among the Lebanese Population. *J. Community Health* 2015, 41, 566-573. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
35. Yeni Farida, Rasmaya Niruri, Adi Yugatama KNOWLEDGE, (2022) ATTITUDES, AND BEHAVIOR OF THE COMMUNITY IN USING SUPPLEMENTS DURING THE COVID-19 PANDEMIC <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v8i3.4251>
36. Roberta Elisa Rossi, Jie Chen, and Martyn Evan Caplin-corresponding (2021) ; The Role of Diet and Supplements in the Prevention and Progression of COVID-19: Current Knowledge and Open Issues; *Journal List Prev Nutr Food Sci v.27(2); 2022 Jun 30 PMC9309075; PMID: 35919576*
37. El Khoury G., Ramadan W., Zeeni N. Herbal products and dietary supplements: A cross-sectional survey of use, attitudes, and knowledge among the lebanese population. *J. Community Health*. 2016;41:566-573. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
38. Barry A.R. Patients' perceptions and use of natural health products. *Can. Pharm. J. (Ott)* 2018;151:254-262. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
39. Carr A.C., Maggini S. Vitamin C and Immune function. *Nutrients*. 2017;9 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
40. Holford, P.; Carr, A.C.; Jovic, T.H.; Ali, S.R.; Whitaker, I.S.; Marik, P.E.; Smith, A.D. Vitamin C-An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19. *Nutrients* 2020, 12, 3760. [Google Scholar] [CrossRef]
41. Bahloul M., Ketata W., Lahyeni D., Mayoufi H., Kotti A., Smaoui F., Kallel N., Daoud E., Bouaziz M., Kammoun S. Pulmonary capillary leak syndrome following COVID-19 virus infection. *J. Med. Virol.* 2020 doi: 10.1002/jmv.26152. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
42. Mohammad Sarowar Uddin, Shalahuddin Millat, Kumar Baral, Mahmuda Ferdous, Giash Uddin, Md. Shahid Sarwar, and Mohammad Safiqul Islam; (2021) The protective role of vitamin C in the management of COVID-19: A Review; *J. Egypt Public Health Assoc.* 2021 Dec; 96: 33.
43. Published online 2021 Dec 11. doi: 10.1186/s42506-021-00095-w; PMID: 34894332
44. Annette d'Arqom, Mhd Zamal Nasution, Sharifah Za-

- miah Syed Abdul Kadir, Junaidah Yusof, Kayatri Govindaraju;(2023) Practice and knowledge of dietary supplement consumption among Indonesian adults post-delta wave of the COVID-19 pandemic [version 1; peer review: awaiting peer review](<https://doi.org/10.12688/f1000research.129045.1>)
45. Levine, M., Padayatty, S.J. and Espey, M.G. (2011) Vitamin C: A Concentration-Function Approach Yields Pharmacology and Therapeutic Discoveries. *Advances in Nutrition*, 2, 78-88.
 46. <https://doi.org/10.3945/an.110.000109>
 47. Long, C.L., Maull, K.I., Krishnan, R.S., Laws, H.L., Geiger, J.W., Borghesi, L., Franks, W., Lawson, T.C. and Sauberlich, H.E. (2003) Ascorbic Acid Dynamics in the Seriously Ill and Injured. *Journal of Surgical Research*, 109, 144-148. [https://doi.org/10.1016/S0022-4804\(02\)00083-5](https://doi.org/10.1016/S0022-4804(02)00083-5)
 48. Jincan Lin, Hua Li, Yan Wen, Minwei Zhang(2018) The First Affiliated Hospital, Xiamen University, Xiamen, China.(2018)Adjuvant Administration of Vitamin C Improves Mortality of Patients with Sepsis and Septic Shock: A Systems Review and Meta-Analysis; DOI: 10.4236/ojim.2018.82015
 49. Burhan, E., Susanto, A. D., Nasution, S. A., Ginanjar, E., Pitoyo, C. W., & Susilo, A. (2020). Protokol Tatalaksana COVID-19, edisi 1 April 2020. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) Perhimpunan Dokter Anestesiologi Dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN) Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). Jakarta, Indonesia

EXTENDED HIGH-FREQUENCY HEARING LOSS IN TINNITUS PATIENTS WITH NORMAL HEARING AT STANDARD AUDIOMETRIC FREQUENCIES

Lidija Ristovska¹, Zora Jachova²

¹City General Hospital “8th September”, Department of Otorhinolaryngology, Division of Audiology, Skopje, R.N. Macedonia

²Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Faculty of Philosophy, Institute of Special Education and Rehabilitation, Skopje, R.N. Macedonia

Corresponding author: Lidija Ristovska, PhD, City General Hospital “8th September”, Department of Otorhinolaryngology, Division of Audiology, e-mail: lidijaristovska@yahoo.com

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 58-63

ABSTRACT

Background: Most cases of tinnitus are associated with some degree of hearing loss. The aim of the study was to compare extended high-frequency (EHF) hearing thresholds of tinnitus ears in patients with unilateral tinnitus and normal hearing at standard audiometric frequencies with EHF hearing thresholds in non-tinnitus subjects.

Methods: This prospective study included 60 patients with unilateral tinnitus, 34 males (56.7%) and 26 females (43.3%), aged 18 to 54 years (mean age of 37.2±9.9 years) as a study group and 30 age-matched and gender-matched subjects with normal hearing and no tinnitus complaint. Pure tone audiometry was performed to obtain hearing thresholds at standard frequencies: 125-8000 Hz and extended high frequencies: 10000-16000 Hz. For statistical data analysis we used Mann-Whitney U test and Pearson correlation coefficient with a level of significance $p < 0.05$.

Results: A total of 41 patients (68.3%) with normal hearing at standard audiometric frequencies had EHF hearing loss. The EHF thresholds of tinnitus ears were higher than EHF thresholds of non-tinnitus ears ($p < 0.05$) at all frequencies tested. There was a moderate positive correlation between patient's age and EHF hearing thresholds ($p < 0.001$).

Conclusions: Majority of the patients with unilateral tinnitus and normal hearing at standard audiometric frequencies have EHF hearing loss. Cochlear damage in the basal region may result in a tinnitus perception. The EHF hearing thresholds increase with increasing age and EHF thresholds of tinnitus ears in patients with unilateral tinnitus and normal hearing are higher than EHF thresholds in subjects without tinnitus.

Keywords: Extended high frequency; hearing loss; tinnitus

INTRODUCTION

Subjective tinnitus is a perceived sound in the absence of any objective sound source [1]. The estimated prevalence of tinnitus in adults is 14.7% [2]. There are multiple proposed theories regarding the underlying cause of tinnitus. Most consider that tinnitus may be triggered in

the peripheral or central auditory systems or even from outside the classical auditory pathways. Most theories also agree that the processes that cause tinnitus to persist and create distress occur in the brain rather than the ear. Suggested mechanisms include reorganization of the brain's tonotopic map following deafferentation,

increased spontaneous neuronal firing within the auditory brainstem and mid-brain, increased neuronal synchrony, failure of inhibitory pathways, maladaptive auditory-somatosensory plasticity or errors of predictive coding [3]. Tinnitus perception seems to arise as an aberrant plastic mechanism of the subcortical and cortical auditory system to compensate for a distorted peripheral auditory input [4]. Several studies have shown that pre-existing risk factors associated with the development of tinnitus are: hearing loss, noise exposure, ototoxic medication, temporomandibular joint disorders, dizziness, middle ear infection, history of head and neck injury, history of migraines, otosclerosis, high cholesterol, chronic kidney disease, arthritis, chemotherapeutic agents (cisplatin and carboplatin), a variety of illnesses and lifestyle factors such as smoking, alcohol consumption, obesity, reduced emotional well-being and especially depression and anxiety [5].

Tinnitus is most commonly related to hearing loss that triggers neuroplastic changes in central auditory pathways. However, absence of hearing loss in patients with tinnitus does not necessarily rule out cochlear damage. Cochlear synaptopathy and/or dead regions in the cochlea may be responsible for generation of tinnitus in normal hearing individuals [6]. Approximately 10% of tinnitus patients have normal hearing sensitivity [7]. Ristovska et al. found a prevalence of hearing loss 91.9% in patients with subjective tinnitus [8]. Conventional pure tone audiometry assesses thresholds for frequencies between 125 and 8000 Hz. An auditory range of the human ear reaches up to 20000 Hz. Threshold measurements at extended high frequencies (EHF) between 9000 and 20000 Hz may be useful in early diagnosis of hearing loss in certain conditions [9]. EHF between 8 and 10 kHz improve the quality of speech and provide useful information for speech recognition, particularly for consonants [10]. Hearing thresholds at EHF deteriorated with age and rising frequency, while the upper frequency limit decreased with aging [11].

Hearing loss seen in high-frequency measurements in individuals with normal hearing in conventional measurements supports the theory of hidden hearing loss/cochlear synaptopathy. The theory of hidden hearing loss has been introduced to identify the mechanisms underlying tinnitus without hearing loss. This theory assumes that tinnitus is related to a condition called cochlear synaptopathy, which is characterized by selective loss of synapses between inner hair cells and ribbon

synapses. Despite the lack of any prominent and clinically manifested hearing loss symptom, the patient may have a high-frequency hearing loss, which may generally be overlooked by using a conventional audiometric test battery [12]. In study that included patients with high-frequency tinnitus and normal hearing thresholds at standard frequencies, high-frequency tonal audiometry demonstrated the relationship between the presence of tinnitus and hearing loss [13]. Several studies have found higher thresholds in the EHF region in normal hearing individuals with tinnitus compared to non-tinnitus control subjects, implying that cochlear damage in the basal region may result in the perception of tinnitus [14-17].

The most basal region of the cochlea is the most vulnerable to injury, and hence, hearing loss in the EHF range is an important “early warning” of cochlear damage; for example, damage caused by ototoxic drugs, disease, and possibly noise exposure. Furthermore, EHF hearing loss impacts sound localization, and may also have direct effects on speech perception in noisy environments. For these reasons, EHF audiometry has great potential for diagnosis and hearing health monitoring and for fitting hearing aids. Currently however, EHF audiometry has only limited application internationally, and there is a lack of clinical guidelines and standards [10].

The aim of the study was to compare EHF hearing thresholds of tinnitus ears in patients with unilateral tinnitus and normal hearing at standard audiometric frequencies with EHF hearing thresholds in non-tinnitus subjects.

METHODS

This prospective study included 60 patients with tinnitus, 34 males (56.7%) and 26 females (43.3%), aged 18 to 54 years (mean age of 37.2 ± 9.9 years) as a study group and 30 age-matched and gender-matched subjects (17 males and 13 females). A total of 60 ears in the control group were included. The patients were examined at the Department of Otorhinolaryngology, Division of Audiology, City General Hospital “8th September”, Skopje. Inclusion criteria for the study group were: subjective unilateral tinnitus, normal hearing at standard audiometry, and normal middle-ear function with type A tympanograms. Inclusion criteria for the control group were: normal hearing at standard audiometric frequencies and no tinnitus complaint.

Pure tone audiometry and tinnitus psychoacoustic assessment were performed with MADSEN Astera2 audiometer (GN Otometrics, Denmark) and Sennheiser HDA300 circum-aural headphones (Sennheiser electronic, Germany) in a sound proof booth. Hearing thresholds were obtained at standard audiometric frequencies: 125-8000 Hz and extended high frequencies: 10000-16000 Hz. Normal hearing was defined as thresholds ≤ 20 dB hearing level (HL) at frequencies from 125 to 8000 Hz. The EHF hearing loss was defined as a threshold shift > 20 dB HL at frequencies from 10000 to 16000 Hz. We did not calculate EHF pure tone average (PTA). The EHF hearing thresholds were separately analyzed.

To determine the pitch of the tinnitus a two-alternative forced-choice (2-AFC) method was used. Pitch matching included standard audiometric frequencies from 125 to 8000 Hz with $\frac{1}{2}$ octave steps, interoctave frequencies 3000 Hz and 6000 Hz, and extended high frequencies 10000 Hz and 12500 Hz. Pitch matching procedure was performed at most comfortable levels according to previously obtained audiometry results. The testing was ipsilateral with continuous stimulation. A stimulus was pure tone or narrow band noise (NBN). For each of the audiometric test frequencies there is a corresponding band of noise (one-third octave wide) centered on the test frequency.

Statistical analysis of the data was performed using the Mann-Whitney U test and the Pearson correlation coefficient with a significance level of $p < 0.05$. The Protocol number of ethical approval is 1360-2/2021.

RESULTS

We displayed distribution of the patients of the study group in terms of the tinnitus laterality and presence of hearing loss at extended high frequencies in tinnitus ears (Table 1).

Table 1. Tinnitus laterality and EHF hearing in tinnitus ears

Tinnitus laterality	Normal EHF hearing		EHF hearing loss		Total	
	No	%	No	%	No	%
Right ear	11	18.3	16	26.7	27	45
Left ear	8	13.3	25	41.7	33	55
Total	19	31.7	41	68.3	60	100

The EHF hearing thresholds of tinnitus ears and non-tinnitus ears in the control group were compared.

Median thresholds and threshold range are displayed (Table 2). A statistical analysis with Mann-Whitney U test shows significantly higher hearing thresholds of tinnitus ears than hearing thresholds of non-tinnitus ears at all frequencies tested ($p < 0.05$).

Table 2. Comparison of EHF thresholds of tinnitus ears and the control non-tinnitus ears

Frequency [Hz]	Tinnitus ears (60 ears)	Non-tinnitus ears (60 ears)	p*
	Median (min-max)	Median (min-max)	
10000	15 (5-55) n = 60	10 (5-45) n = 60	0.002
12500	20 (5-65) n = 60	15 (5-55) n = 60	0.022
14000	25 (5-60) n = 48	20 (5-60) n = 50	0.018
16000	25 (5-40) n = 41	20 (5-40) n = 43	0.024

*Mann-Whitney U test; n - number of responses, nonresponding cases were excluded.

Figure 1 shows the mean EHF hearing thresholds of tinnitus ears in the study group and the control non-tinnitus ears with standard deviation error bars.

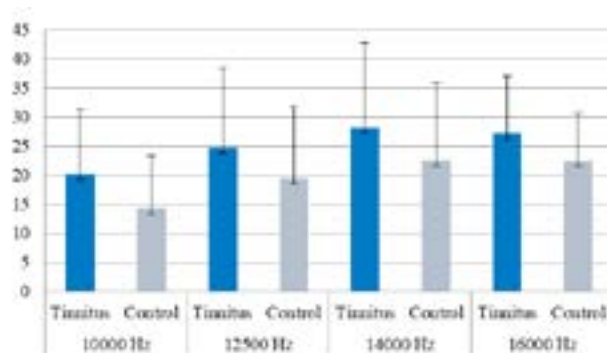


Figure 1. Mean EHF thresholds of tinnitus and non-tinnitus ears with standard deviation error bars

There were a number of cases with no response at the maximum output level (This level was set by the manufacturer of the audiometer in the following way: 80 dB for 10000 Hz, 70 dB for 12500 Hz, 60 dB for 14000 Hz, and 40 dB for 16000 Hz). In terms of the frequency, testing is possible up to 16000 Hz.

We analyzed the correlation between the age of each patient and EHF hearing thresholds of tinnitus ears. In Table 3 we displayed the age range and the threshold range. Only for frequency of 16000 Hz, the oldest patient who responded to maximum output level was 49 years old. For other frequencies there were responses at any age. A statistical analysis with the Pearson correlation coefficient shows a moderate positive correlation between the age of the patient and the EHF hearing threshold for

all frequencies.

Table 3. Correlation between the patient's age and EHF hearing thresholds of tinnitus ears

Frequency [Hz]	Age range	Threshold range	r	p*
10000	18-54	5-55	0.654	< 0.001
12500	18-54	5-65	0.615	< 0.001
14000	18-54	5-60	0.683	< 0.001
16000	18-49	5-40	0.677	< 0.001

*Pearson correlation coefficient

In terms of the psychoacoustic characteristics of tinnitus, the results for tinnitus pitch are displayed. Tinnitus pitch was determined in all patients in the study group (Table 4).

Table 4. Tinnitus pitch in all patients in study group

Pitch-match frequency [Hz]	Normal EHF hearing		EHF hearing loss		Total	
	No	%	No	%	No	%
250	1	1.7	3	5	4	6.7
500	1	1.7	1	1.7	2	3.3
1000	2	3.3	1	1.7	3	5
2000	2	3.3	2	3.3	4	6.7
3000	1	1.7	2	3.3	3	5
4000	6	10	6	10	12	20
6000	1	1.7	5	8.3	6	10
8000	5	8.3	9	15	14	23.3
10000	-	0	7	11.7	7	11.7
12500	-	0	5	8.3	5	8.3
Total	19	31.7	41	68.3	60	100

From the total of 60 patients, only 12 patients (20%) had tinnitus pitch falling within the area of EHF hearing loss. That is 29.3% of the patients with EHF hearing loss. Seven patients (11.7%) matched their tinnitus pitch to a tone of 10000 Hz and five patients (8.3%) matched their tinnitus pitch to a tone of 12500 Hz, where they had elevated hearing thresholds.

DISCUSSION

We compared the EHF hearing thresholds of tinnitus ears in patients with unilateral tinnitus and normal hearing at standard frequencies with EHF thresholds of non-tinnitus ears in the control group. The EHF hearing loss was present in 68.3% of the patients in the study group. Kim et al. reported hearing impairment in extended high-frequency range in 74% of tinnitus patients who showed no hearing impairment through conventional audiometry

[16]. Song et al. also found EHF hearing loss in 72.1% young patients with tinnitus and normal hearing in conventional PTA. Young patients with tinnitus and normal hearing in conventional pure tone audiometry showed higher rates of EHF (10-20 kHz) and higher EHF thresholds than those without tinnitus. The authors concluded that EHF hearing tests and follow-up high-frequency hearing threshold tests should be recommended to facilitate early detection of hearing impairment for timely intervention [18]. More recently, Park et al. reported lower prevalence. They found EHF hearing loss in 35.4% in tinnitus patients with normal hearing [19]. Other studies also have found higher thresholds in the EHF region in normal hearing individuals with tinnitus compared to non-tinnitus control subjects [20,21]. Patients with normal hearing sensitivity in the conventional frequency range (up to 8 kHz) and reporting tinnitus, present alterations of the auditory system in the affected side. This affection is manifested as elevated EHF audiometry thresholds at 9000, 10000, 11200, 14000, and 16000 Hz. The ultrahigh frequency hearing loss may be present in patients with tinnitus, thus indicating possible hidden cochlear damage [22]. Sanches et al. concluded that it is possible to use EHF audiometry in order to identify early damage to the cochlea that is not detectable through conventional audiometry in patients with tinnitus [23]. In contrary to the previous findings, a study conducted by Elmoazen et al. did not reveal a significant difference in the mean EHF thresholds between the group of normal hearing tinnitus patients and the group of age-matched and sex-matched tinnitus-free controls, suggesting that tinnitus with a normal conventional audiogram does not necessarily reflect detectable cochlear damage in the EHF, which might suggest a further central cause for tinnitus [24].

In the present study, EHF thresholds of tinnitus ears were significantly higher than thresholds of non-tinnitus ears in the study group. These results are consistent with the findings of previous studies that compared hearing thresholds at standard frequencies and EHF and showed significantly higher thresholds of tinnitus ears compared to non-tinnitus ears at frequencies 10000, 12500, 14000, and 16000 Hz [25,26].

Our study showed that EHF thresholds increase with increasing age. There was a moderate positive correlation between the age of the patient and the EHF hearing threshold for all frequencies. These findings are consistent with results from previous studies. Analysis of the high-frequency thresholds of normal

hearing individuals showed that auditory thresholds progressively increase proportionally to frequency and age advancement [27].

In terms of the tinnitus laterality, 45% of the patients in our study had right ear tinnitus and 55% had left ear tinnitus. A total of 16 (59.3%) of the patients with right ear tinnitus had EHF hearing loss and 25 (75.8%) of the patients with left ear tinnitus had EHF hearing loss. Vielsmeier et al. found a relationship between tinnitus laterality and hearing asymmetry. Patients with left sided tinnitus had also more pronounced high-frequency hearing impairment on the left side, whereas patients with right sided and bilateral tinnitus had more pronounced high-frequency hearing impairment on the right side. The association between tinnitus laterality and asymmetry of the high frequency hearing loss suggests a potential causal role for the high frequency hearing loss in tinnitus etiopathogenesis [28].

We determined tinnitus pitch in all patients in the study group. Only 20% of the patients had tinnitus pitch falling within the area of EHF hearing loss. Tinnitus pitch generally falls within the frequency range of hearing loss [29]. Tinnitus assessment and quantification is an important issue in tinnitus management. Psychoacoustic effects elicited by acoustic stimuli that form the foundation for tinnitus evaluation include pitch matching, loudness matching, masking, and residual inhibition [30].

CONCLUSIONS

Majority of the patients with unilateral tinnitus and normal hearing at standard audiometric frequencies have EHF hearing loss. Cochlear damage in the basal region may result in a tinnitus perception. The EHF hearing thresholds increase with increasing age and EHF thresholds of tinnitus ears in patients with unilateral tinnitus and normal hearing are higher than EHF thresholds in subjects without tinnitus. The EHF audiometry is a useful complementary test in the diagnostic approach to tinnitus.

REFERENCES

1. Schilling A, Krauss P. Tinnitus and speech perception – Can stochastic resonance explain? *Front Aging Neurosci* 2022; 14: 1073149. doi: 10.3389/fnagi.2022.1073149.
2. Biswas R, Lugo A, Akeroyd MA, Schlee W, Gallus S, Hall DA. Tinnitus prevalence in Europe: a multi-country

cross-sectional population study. *Lancet Reg Health Eur* 2022; 12: 100250. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100250.

3. McFerran DJ, Stockdale D, Holme R, Large CH, Baguley DM. Why is there no cure for tinnitus? *Front Neurosci* 2019; 13: 802. doi: 10.3389/fnins.2019.00802.

4. Cuesta M, Garzón C, Cobo P. Efficacy of sound therapy for tinnitus using an enriched acoustic environment with hearing-loss matched broadband noise. *Brain Sci* 2022; 12(1): 82. doi: 10.3390/brainsci12010082.

5. Goderie T, van Wier MF, Lissenberg-Witte BI, Merkus P, Smits C, Leemans CR, Kramer SE. Factors associated with the development of tinnitus and with the degree of annoyance caused by newly developed tinnitus. *Ear Hear* 2022; 43(6): 1807-15. doi: 10.1097/AUD.0000000000001250.

6. Kara E, Aydın K, Akbulut AA, Karakol SN, Durmaz S, Yener HM, Gözen ED, Kara H. Assessment of hidden hearing loss in normal hearing individuals with and without tinnitus. *J Int Adv Otol* 2020; 16(1): 87-92. DOI: 10.5152/iao.2020.7062.

7. Theodoroff SM, Folmer RL. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment for chronic tinnitus: a critical review. *Otol Neurotol* 2013; 34(2): 199-208. doi: 10.1097/mao.0b013e31827b4d46.

8. Ristovska L, Jachova Z, Filipovski R, Atanasova N. Audiometric findings in patients with subjective tinnitus. *Croatian Review of Rehabilitation Research* 2016; 52(1): 42-50.

9. Rodríguez Valiente A., Roldán Fidalgo A., Villarreal I.M., García Berrocal J.R. Extended high-frequency audiometry (9000-20000 Hz). Usefulness in audiological diagnosis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2016; 67(1): 40-4. doi: 10.1016/j.otorri.2015.02.002.

10. Lough M, Plack CJ. Extended high-frequency audiometry in research and clinical practice. *J Acoust Soc Am* 2022; 151(3): 1944-55. doi: 10.1121/10.0009766.

11. Wang M, Ai Y, Han Y, Fan Z, Shi P, Wang H. Extended high-frequency audiometry in healthy adults with different age groups. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 50(1): 52. doi: 10.1186/s40463-021-00534-w.

12. Durankaya SM, Cetin AC, Mutlu B, Gurkan S, Kirkim G, Serbetcioglu MB. Tinnitus and underlying theoretical mechanisms: The key and the lock? *Neurol Sci Neurophysiol* 2022; 39: 183-90. DOI: 10.4103/nsn.nsn_55_22.

13. Suvorkina A, Suvorkina O. High-frequency audiometry in the diagnosis of patients with tinnitus. *German International Journal of Modern Science* 2022; 41: 22-24.
14. Omidvar S, Jafari Z, Mahmoudian S, Khabazkhoob M, Ahadi M, Yazdani N. The relationship between ultra-high frequency thresholds and transient evoked otoacoustic emissions in adults with tinnitus. *Med J Islam Repub Iran* 2016; 30: 449.
15. Fabijanska A, Smurzyński J, Hatzopoulos S, Kochanek K, Bartnik G, Raj-Koziak D, Mazzoli M, Skarżyński PH, Jdrzejczak WW, Szkiełkowska A, Skarżyński H. The relationship between distortion product otoacoustic emissions and extended high-frequency audiometry in tinnitus patients. Part 1: Normally hearing patients with unilateral tinnitus, *Med Sci Monit* 2012; 18(12): CR765-CR770, doi: 10.12659/msm.883606.
16. Kim D-K, Park SN, Kim HM, Son HR, Kim N-G, Park K-H. Prevalence and significance of high-frequency hearing loss in subjectively normal-hearing patients with tinnitus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011; 120(8): 523-8. doi: 10.1177/000348941112000806.
17. Moreira HG, Bruno RS, Oppitz SJ, Sanfins MD, Garcia MV. Chronic tinnitus: analysis of clinical contributions from different audiological evaluations. *Audiol Commun Res* 2022; 27: e2660. doi.org/10.1590/2317-6431-2022-2660en.
18. Song Z, Wu Y, Tang D, Lu X, Qiao L, Wang J, Li H. Tinnitus is associated with extended high-frequency hearing loss and hidden high-frequency damage in young patients. *Otol Neurotol* 2021; 42(3): 377-83. doi: 10.1097/MAO.0000000000002983.
19. Park Y, Shin S-H, Byun SW, Lee ZY, Lee HY. Audiological and psychological assessment of tinnitus patients with normal hearing. *Front Neurol* 2023; 13: 1102294. doi: 10.3389/fneur.2022.1102294.
20. Yildirim G, Berkiten G, Kuzdere M, Ugras H. High frequency audiometry in patients presenting with tinnitus. *J Int Adv Otol* 2010; 6(3): 401-7.
21. Shim HJ, Kim SK, Park CH, Lee SH, Yoon SV, Ki AR, Chung DH, Yeo SG. Hearing abilities at ultra-high frequency in patients with tinnitus. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2009; 2(4): 169-74. doi: 10.3342/ceo.2009.2.4.169.
22. Morgan AE, Elghandour AMA, Abdeltawwab MM. Hidden or subclinical cochleopathy in idiopathic subjective tinnitus: extended high frequency audiometry and otoacoustic emissions. *Hearing Balance Commun* 2021; 19(3): 212-8. DOI: 10.1080/21695717.2021.1943774.
23. Sanches SGG, Sanchez TG, Carvallo RMM. Influence of cochlear function on auditory temporal resolution in tinnitus patients. *Audiol Neurotol* 2010; 15(5): 273-81, doi: 10.1159/000272939.
24. Elmoazen DM, Kozou HS, Mohamed AA. High frequency audiometry in tinnitus patients with normal hearing in conventional audiometry. *Egyptian J Otolaryngol* 2018; 34: 308-15, https://doi.org/10.4103/ejo.ejo_44_18.
25. Mujdeci B, Dere HH. The results of high-frequency audiometry in tinnitus patients. *Hearing Balance Commun* 2019; 17(4): 266-9. DOI: 10.1080/21695717.2019.1630974.
26. Ristovska L, Jachova Z. Extended high frequency hearing thresholds in tinnitus patients with normal hearing. *Arch Acoust* 2022; 47(4): 449-55. doi: 10.24425/aoa.2022.142897.
27. Oppitz SJ, Silva LCL, Garcia MV, Silveira AF. High-frequency auditory thresholds in normal hearing adults. *CoDAS* 2018; 30(4): e20170165. doi: 10.1590/2317-1782/20182017165.
28. Vielsmeier V, Lehner A, Strutz J, Steffens T, Kreuzer PM, Schecklmann M, Landgrebe M, Langguth B, Kleinjung T. The relevance of the high frequency audiometry in tinnitus patients with normal hearing in conventional pure-tone audiometry, *BioMed Res Int* 2015; 2015: 302515, doi: 10.1155/2015/302515.
29. Ristovska L, Jachova Z, Stojcheska V. Psychoacoustic characteristics of tinnitus in relation to audiometric profile. *Arch Acoust* 2019; 44(3): 419-28, DOI: 10.24425/aoa.2019.129258.
30. Sanchez C, Switalski W. Tinnitus patient management for today's audiologist. *Audiology Today* 2015; 27(2): 14-21.

FRAKTURAT E GISHTËRINJËVE -PËRVOJAT TONA

Ilber Besimi^{1,2}, Bekim Ismaili², Rron Elezi², Katarina Vidoevska³, Nagip Rufati^{1,2}

¹Spitali Klinik Tetovë

²Fakulteti I shkencave mjeksore, Fakulteti I mjeksisë - UT - Tetovë

³IPSH Qendra për Shëndet Publik - Tetovë

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 64-66

ABSTRAKT

Me analizë të pacientëve të trajtuar në departamentin tonë deshëm të analizojmë frakturat e gishtrinjëve dhe disperzimi I tyre në gjinitë lokalizim dhe lloji i frakturave dhe lokalizimi I tyre, Frakturat e gishtërinjëve janë dëmtime që ndodhin kur forca të mëdha ndalojnë një gisht në një pozicion të panatyrshëm, duke çarë ose dëmtuar kockën në trupin e gishtit. Ato mund të ndodhin në çdo moshë, Gjatë vitit 2022 në urgjencën kirurgjikale kanë kërkuar ndihmë mjeksore dhe janë trajtuar pacientë me fraktura të gishtrinjëve gjithsejt 28 pacient nga të cilët 15 femra dhe 13 meshkuj, me fraktura të gishtrinjëve të dorës ishin 11 pacient, prej të cilëve 9 me fractura të mbyllura ndërsa 2 me fracturë të hapur, ndërsa me fraktura të gishtrinjëve të këmbës 17 pacient, prej të cilëve 16 me fractura të mbyllura ndërsa 1 me frakturë të hapur. Pacientët me frakturat e mbyllura janë trajtuar në mënyrë konzervative pas reponimit të pagjakshëm është vendosur imobilizim me gips ndërsa tek frakturat e hapura pas lavazhit të plagës, reponimit të gjakshëm është bërë imobilizim me shufra 2-3 në pajtushmëri me gjendjen klinike , suturë e plagës dhe më pas imobilizim me gips. Frakturat e gishtërinjëve si lëndim i shpeshtë i ekstremiteteve, ka një vend të posaçëm në pjesën e traumatologjisë dhe si i tillë kërkon një qasje tejet serioze, si për nga ndërtimi anatomik i dorës dhe i këmbës ashtu edhe për rëndësinë fiziologjike të tyre në kryerjen e funksioneve dhe rolit fiziologjik të këtyre pjesëve të trupit.

Rekomonadimi i ynë është që të shtohet kujdesi gjatë veprimeve, në manipulim me mjete të rezikshme të përdoren të gjitha masat mbrojtëse që të evitohen lëndimet e kësaj natyre.

Fjalë kyçe: Frakturat e gishtërinjëve, Traumatologji,

HYRJE

Frakturat e gishtërinjëve janë dëmtime që ndodhin kur forca të mëdha ndalojnë një gisht në një pozicion të panatyrshëm, duke çarë ose dëmtuar kockën në trupin e gishtit. Ato mund të ndodhin në çdo moshë, por janë më të zakonshme tek fëmijët dhe tek sportistët. Për fat të keq, frakturat e gishtërinjëve janë të zakonshme dhe mund

të ndodhin nga një rrëzim i lehtë ose nga një aksident i rëndë.

Për të parë nëse një gisht është i frakturuar, ju duhet të ndjei dhimbje. Nëse gishti është i dëmtuar, ai mund të jetë i në një pozicion të panatyrshëm ose jofiziologjik. Gjithashtu, mund të ndjehen dhimbje në gisht kur e prekni ose e lëvizni.

QËLLIMI I PUNIMIT

Me analizë të pacientëve të trajtuar në departamentin tonë deshëm të analizojmë frakturat e gishtrinjëve dhe disperzimi I tyre në gjinitë lokalizim dhe lloji i frakturave dhe lokalizimi I tyre

MATERIALI DHE METODAT

Bëmë një analizë retrospective të pacientëve me frakturë të gishtrinjëve që kërkuar ndihmë mjeksore në departamentin tonë gjatë vitit 2022, duke dashtur që të identifikojm dhe trajtojm këtë problem shëndetsor, ndoqm protokollet e pranuar traumatologjik për këtë shqetsim shëndetsor.

Gjatë vitit 2022 në urgjencën kirurgjikale kanë kërkuar ndihmë mjeksore dhe janë trajtuar pacientë me fraktura të gishtrinjëve gjithsejt 28 pacient nga të cilët 15 femra dhe 13 meshkuj

Nëse kemi një frakturë të gishtërinjëve, duhet të konsultohet me mjek ose një subspecialist traumatolog për të marrë ndihmë mjekësore adekuate. Përveç egzaminimit klinik në këto raste bëhet edhe inçizim me imazheri radiologjike apo me X reze në raste më të ndërlikuar edhe CT (Tomografi Kompjuterike) me rekonstrukcion 3D të imazheve. Nëse fraktura është e lehtë, atëher rekomandohet që të imobilizohet gishti në pozicion fiziologjik me anë të gipsit apo të përdorni një aparat imobilizues ortozë për të ndihmuar në mbajtjen e gishtit në pozicion adekuat për gjithë kohën e shërimit. Nëse fraktura është më serioze, apo multifragmetare trajtimi I saj mund të kërkojë që të bëhet një operacion për të vendosur fragmentet e kockës në vendin e duhur dhe të bëhet imobilizim me plaka apo shufra për t'i mbajtur ato në pozicion gjatë procesit të shërim dhe njëherit patjetër te imobilizohet si ato për trajtim konservativ.

REZULTATET

Gjatë vitit 2022 në urgjencën kirurgjikale kanë kërkuar ndihmë mjeksore dhe janë trajtuar pacientë me fraktura të gishtrinjëve gjithsejt 28 pacient nga të cilët 15 femra dhe 13 meshkuj, prej tyre me fraktura të gishtrinjëve të dorës ishin 11 pacient, prej të cilëve 9 me fraktura të mbyllura ndërsa 2 me frakturë të hapur, ndërsa me fraktura të gishtrinjëve të këmbës 17 pacient, prej të cilëve 16 me fraktura të mbyllura ndërsa 1 me frakturë të hapur,

Pacientët me frakturat e mbyllura janë trajtuar në

mënyrë konzervative pas reponimit të pagjakashëm është vendosur imobilizim me gips ndërsa tek frakturat e hapura pas lavazhit të plagës, reponimit të gjakshme është bërë imobilizim me shufra 2-3 në pajtushmëri me gjendjen klinike , suturë e plagës dhe më pas imobilizim me gips.

Dora		Këmba	
11		17	
39 %		61 %	
Meshkuj	Femra	Meshkuj	Femra
8	3	5	12
Të Hapura		Të Mbyllura	
Meshkuj	Femra	Meshkuj	Femra
2	0	6	3
		1	
			4
			12

Tabela 1. Paraqitja e ndarjes së paccintëve sipas lokalizimit, gjinisë dhe tipit të frakturës së gishtërinjëve

Të gjithë pacientët janë trajtuar me terapi me antibiotik të spektrit të gjërë dhe antikuagilans dhe kuptohet me analgetik për trajtim shtëpiak, gjithë pacientët janë trajtuar si trajtim ditor, ambulator dhe më pas mjekimi ka vazhduar në kushte shtëpiake me lidhje dhe kontrollë të imobilizimit, imobilizimi intramedular, gegjesisht shufrat jane nxjerë në dorë pas 3 javë ndërsa tek këmba pas 5 javësh.

PËRFUNDIMI

Frakturat e gishtërinjëve si lëndim i shpeshtë i ekstremiteteve, ka një vend të posaçëm në pjesën e traumatologjisë dhe si i tillë kërkon një qasje tejet serioze, si për nga ndërtimi anatomik i dorës dhe i këmbës ashtu edhe për rëndësinë fiziologjike të tyre në kryerjen e funksioneve dhe rolit fiziologjikt të këtyre pjesëve të trupit.

Në këtë grup të analizuar në studimin tonë vërejtëm se femrat me 54%. ishin përfshirë për një nijansë më shumë se meshkujt 46%, femrat gjithashtu dominonin në pjesën e lëndimot të këmbës për dallim nga meshkujt ku janë dominant në lëndimin e dorës, dhe gjithashtu nga ky grup u vërejt se meshkujt ishin gjitha pacientët me frakturë të hapur, kjo besoj është si rezultat I mënyrës së jetesës dhe kultërës së veprimt në trojet tona dhe si rezultat I kësaj ne fituam këtë pasqyrë lendimesh të frakturave të gishtrinjëve.

Rekomonadimi i ynë është që të shtohet kujdesi gjatë veprimeve, në manipulim me mjete të rezikshme të përdoren të gjitha masat mbrojtse që të evitohen lëndimet

e kësaj natyre.

LITERATURA

1. Kalainov DM, Hoepfner PE, Hartigan BJ, et al. Nonsurgical treatment of closed mallet finger fractures. *J Hand Surg [Am]* 2005;30:580-6. doi: 10.1016/j.jhsa.2005.02.010.
2. Patel MR, Desai SS, Bassini-Lipson L. Conservative management of chronic mallet finger. *J Hand Surg [Am]* 1986;11:570-3.
3. Lubahn JD, Hood JM. Fractures of the distal interphalangeal joint. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;327:12-20. doi: 10.1097/00003086-199606000-00004
4. Badia A, Riano F. A simple fixation method for unstable bony mallet finger. *J Hand Surg [Am]* 2004;29:1051-5. doi: 10.1016/j.jhsa.2004.06.015
5. Lamraski G, Monsaert A, Maeseneer M, et al. Reliability and validity of plain radiographs to assess angulation of small finger metacarpal neck fractures: human cadaveric study. *J Orthop Res.* 2006;24:37-45. doi: 10.1002/jor.20025.
6. Tavassoli J, Ruland RT, Hogan CJ, et al. Three cast techniques for the treatment of extra-articular metacarpal fractures. Comparison of short-term outcomes and final fracture alignments. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:2196-201. doi: 10.2106/JBJS.D.03038.
7. Stern PJ. Management of fractures of the hand over the last 25 years. *J Hand Surg Am.* 2000;25:817-823. 2.
8. Jupiter JB, Ring DC. *AO Manual of Fracture Management: Hand and Wrist.* Davos, Switzerland: AO Publishing; 2005.
9. Freeland AE, Geissler WB, Weiss AP. Operative treatment of common displaced and unstable fractures of the hand. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83:928-945.
10. Bennett EH. On fracture of the metacarpal bone of the thumb. *BMJ.* 1886;2:12-13.
11. Breen TF, Gelberman RH, Jupiter JB. Intra-articular fractures of the basilar joint of the thumb. *Hand Clin.* 1988;4: 491-501.
12. Foster RJ, Hastings H II. Treatment of Bennett, Rolando, and vertical intra-articular trapezial fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 1987;214:121-129.
13. Livesley PJ. The conservative management of Bennett's fracture-dislocation: A 26-year follow up. *J Hand Surg Br.* 1990; 15:291-294.
14. Timmenga EJ, Blokhuis TJ, Maas M, Raaijmakers EL. Longterm evaluation of Bennett's fracture: A comparison between open and closed reduction. *J Hand Surg Br.* 1994;19:373-377.
15. Cannon SR, Dowd GS, Williams DH, Scott JM. A long-term study following Bennett's fracture. *J Hand Surg Br.* 1986;11: 426-431.
16. Sandzen SC. Fracture of the fifth metacarpal resembling Bennett's fracture. *Hand* 1973;5:49-51.
17. Petrie PW, Lamb DW. Fracture-subluxation of the base of the fifth metacarpal. *Hand* 1974;6:82-86.

SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH SCHIZOPHRENIA IN PSYCHIATRIC HOSPITAL, „SKOPJE”, SKOPJE, FROM 2019 TO 2022

Sabani S.¹, Miloseva L.²

¹PHI Psychiatric Hospital, „Skopje”, Skopje, Republic of North Macedonia,

²Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University, Stip, Republic of North Macedonia.

Corresponding author: Suzana Sabani, e-mail: suzanasabani@yahoo.co.uk

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 67-72

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic mental disorder which represents a clinical syndrome that consists of psychological symptoms and behavioral changes. Findings from worldwide research and literary sources point to the connection between sociodemographic characteristics and schizophrenic disorders.

Goal: To analyze the role that sociodemographic characteristics (gender, age, marital status, educational degree, employment and social status) have in patients with acute and chronic diagnosis of schizophrenia.

Method: This research represents a retrospective and prospective study, based on the data collected from patients that have been and are still being treated in the Psychiatric Hospital “Skopje” in Skopje. This was done thanks to the official approval and cooperation of the management team of the hospital. The data is collected from 2387 patients with chronic and acute conditions of the illness. These patients were hospitalized in the period between January 2019, to December 2022, and they have been diagnosed with schizophrenia according to the International Classification of Illnesses (ICD). The identity of the patients is protected and their data were collected and analyzed using identification codes. The statistical analysis on the data was done using the software SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 20).

Results: The total number of patients who received treatment for schizophrenia during the time period 2019-2022 is 2387 patients. The first group consists of 558 patients with a diagnosis of their first schizophrenia episode out of which 429 (77.0%) are men and 129 (23.0%) are women. The second group is consisted of 1829 patients with chronic schizophrenia out of which 1396 (71.0%) are men and 523 (29.0%) are women. The results show that in the cases of acute schizophrenia, the biggest number of patients fall in the age ranges between 20-29 & 30-39 years of age, while in the group of chronic patients, they are aged 40-49 years old, and above 50. Our results indicate that schizophrenia is more likely to happen to people who live in urban cities. Regarding educational status, the highest number of patients are those with high school and/or elementary school education, while regarding their employment status, most of the subjects are unemployed, retired or are beneficiaries of social aid.

Conclusion: The represented data shows that age, gender, marital status, education, and employment status are related to schizophrenia. With adequate psychiatric and psychological help, in the form of counseling and psychotherapeutic treatment, the patients can be helped to more easily accept and overcome the illness. These results can be of help to the families of those suffering from schizophrenia, but also to the professionals who work with treating schizophrenia, through the form of counseling, therapy and adapting to the illness, in creating a new lifestyle, and promoting and sustaining mental health.

Key words: schizophrenic disorder, patients, sociodemographic characteristics, prevention, mental health.

INTRODUCTION

Schizophrenia is a chronic mental disorder that represents a clinical syndrome that consists of psychological symptoms and behavioral changes. In the heterogeneous clinical condition of the illness, the following symptoms can be found: hallucinogenic perceptions, dark thoughts and beliefs, reduction of emotional experiences and feelings of pleasure, various cognitive difficulties related to memory and basic functioning, characteristic behavior that is related to psychotic experiences and difficulties with self-control and everyday functioning [5].

Although today we approach schizophrenia as a singular entity, it consists of a number of heterogeneous, still unknown disorders. In addition to the analyzed characteristics, there is data related to the individual presentation of the illness, the response to the treatment, the course of the illness, as well as the capability of the patient to function socially [12]. The risk of suffering from schizophrenia varies from 0.3 to 3.7 percent, depending on the definition and diagnostic criteria. The average risk from schizophrenia in the general population is around 1 percent, while the incidence is around 15 people out of 100 000 [13]. The disorder itself most often manifests between 20 and 35 years of age, so this period is related to a high risk of its appearance [2]. Meanwhile, in 25 percent of the patients it shows up in the period between puberty, to 30 years of age [3], in 25 percent it shows up between 30 and 40 years of age, in 16-18% above 40 years of age, and only in 2-3 % before reaching 15 years of age. If psychosis shows up around or later than 50 years of age, it is considered that the disorder itself is caused by alcohol and/or substance abuse. That is why it is said that the end of adolescence and the start of maturity, the critical years for social and professional development of any human being, is the riskiest period for the appearance of schizophrenia. Around 40 percent (men) and 23 percent (women) from the cases analyzed, schizophrenia shows up before reaching 19 years of age [10]. The illness manifests earlier on in men than in women. It often shows up in the adolescent period, all the way to a more mature age, from 16 to 35 years old, where there is a steep increase of the frequency in which the illness appears. More specifically, that is a 50 percent increase around the age of 25, and after 40 years of age, the percentage of appearance decreases [11]. It also shows up a lot more frequently in urban cities and environments, than in rural ones. The life expectancy of those who suffer from schizophrenia for about 20 to 30 years, compared to those from the

general population, as well as to the environments with lower socioeconomic status [6,9].

A large number of research papers show the connection between the sociodemographic characteristics and the course of the illness, specifically the acute and chronic phases in which the positive and negative symptoms are dominating. The positive or psychotic symptoms of schizophrenia are related to delusional ideas, illogical speech and expressions, and hallucinations. The negative symptoms are decreased motivation, lack of willpower, emotional numbness and lack of speech [8]. That is why early treatment is crucial for patients suffering from schizophrenia, and it is necessary to start antipsychotic and psychosocial interventions on time, so that the course of the illness can be influenced on early on.

GOALS OF THE RESEARCH

To make a selection of patients suffering from schizophrenic disorders from the total pool of subjects

To analyze the frequency of schizophrenic disorders; to determine in which year they are most present; to determine whether the appearance rate grows or decreases in the period between 2019-2022

To determine the role of the sociodemographic characteristics (gender, age, marital status, educational status, employment and social status) in patients with an acute and chronic course of the disease

Based on the results of the research, to take measures for appropriate prevention through appropriate treatments, counseling, rehabilitation, during which the medical nurse as part of the multidisciplinary team will have an appropriate role and task.

METHOD

This research represents a retrospective and prospective study, based on the data collected from patients that have been and are still being treated in the Psychiatric Hospital "Skopje" in Skopje. This was done thanks to the official approval and cooperation of the management team of the hospital. The data is collected from 2387 patients with chronic and acute conditions of the illness. These patients were hospitalized in the period between January 2019, to December 2022, and they have been diagnosed with schizophrenia according to the International Classification of Illness (ICD).

Afterwards, based on the data from the illness histories,

structured clinical interviews, and the sociodemographic data received when admitting the patients, there was a conducted analysis of the frequency of appearance of the schizophrenic disorders during the aforementioned time periods, and the distribution of the specified sociodemographic characteristics. Also, a comparison has been done between the patients suffering from an acute and chronic course of the illness, in order to conclude whether there are any differences based on the sociodemographic characteristics.

The identity of the patients is protected and their data were collected and analyzed using identification codes. The statistical analysis on the data was done using the software SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 20).

RESULTS

Based on the data from our research, we can see that during 2019 in the Psychiatric Hospital “Skopje” in Skopje, there was a total of 704 patients with schizophrenic disorder out of which 141 (20%) were acute, and 563 (80%) were chronic patients. During 2020, out of 602 patients, 149 (25%) were acute and 453 (75%) were chronic. In 2021, a total of 566 patients were admitted, out of which 128 (22%) were acute, and the other 438 (78%) were chronic. In 2022, the total number saw a decrease to 515 patients in total, out of which 140 (27%) were acute and 375 (73%) were chronic patients. It is noticeable that with each consecutive year, the percentage of chronic patients decreases compared to the acute patients.



Graph1. Total number of patients in the period 2019 – 2022 divided by duration of illness

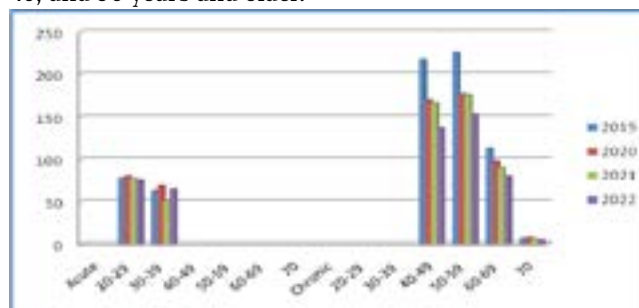
On Table1, there is a representation of the total number of patients in the time period between the years 2019-2022, in regards to gender. The analyzed group consists of a total of 2387 patients divided into two groups. The first group consists of 558 patients with a diagnosis of

their first schizophrenia episode out of which 429 (77.0%) are men and 129 (23.0%) are women. The second group is consisted of 1829 patients with chronic schizophrenia out of which 1396 (71.0%) are men and 523 (29.0%) are women. The results indicate that the incidence of schizophrenia is much more present in men than in women.

Table 1. Frequency and percentage of respondents among gender

Gender	Acute Frequency/Percentage	Chronic Frequency/Percentage
Men	429 (77.0 %)	1306 (71.0%)
Female	129 (23.0 %)	523 (29.0%)
Total	558 (100%)	1829 (100%)

Because schizophrenia appears in different stages of life, on Graph2 we have presented the structure of both groups based on their age at the time of treatment. From the results, we can conclude that the patients with acute schizophrenia, mostly belong to the ranges between 20-29 and 30-39 years of age, while in the second group there is a higher percentage of patients in the age ranges of 40-49, and 50 years and older.



Graph 2. Total number of patients in the period 2019 – 2022 divided by age

From the analysis done on the data, we can see that in our pool of subjects in the acute group, the larger number of patients are in the category of those with high school education and elementary school education levels, while a small number of the patients are university graduates. On the other hand, in patients with chronic illness, the larger number are patients who have not finished elementary school (Table3).

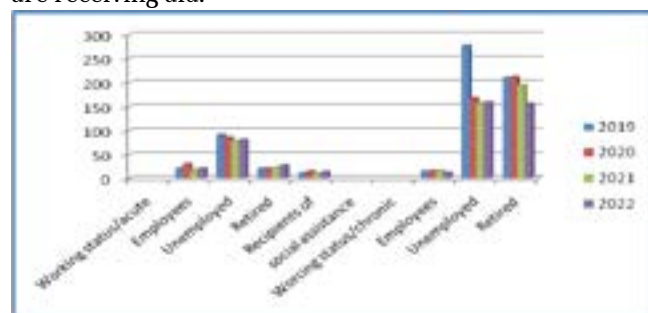
Table 2. Educational status of respondents in acute phase

Education/acute	2019 year Frequency/ Percentage	2020 year Frequency/ Percentage	2021year Frequency/ Percentage	2022year Frequency/ Percentage
Without	2 (1.0%)	5 (3.0%)	3 (2.0%)	4 (3.0%)
Primary	51 (36.0%)	53 (36.0%)	39 (30.0%)	45 (32.0%)
Secondary	74 (53.0%)	83 (56.0%)	80 (63.0%)	88 (63.0%)
High	14 (10.0%)	8 (5.0%)	6 (5.0%)	3 (2.0%)
Total	141 (100 %)	149 (100 %)	128 (100%)	140 (100 %)

Table 3. Educational status of respondents in chronic phase

Education/chronic	2019 year Frequency/ Percentage	2020 year Frequency/ Percentage	2021year Frequency/ Percentage	2022 year Frequency/ Percentage
Without	201 (36.0%)	124 (28.0%)	106 (25.0%)	87 (23.0%)
Primary	164 (30.0%)	80 (18.0%)	123 (28.0 %)	136 (36.0%)
Secondary	173 (30.0%)	220 (48.0%)	181 (41.0%)	135 (36.0%)
High	25 (4.0%)	29 (6.0%)	28 (6.0%)	17 (5.0%)
Total	563 (100%)	453 (100%)	438 (100%)	375 (100%)

It is known that a person's vocation helps shape the character, structure and lifestyle of an individual. It represents a relationship to society through which a person secures their economic existence and their social status. In our research done on both groups of patients, the percentage of unemployed or retired people is larger than the percentage of employed people (Graph3). In the group of chronic patients, it can be noticed that a large number of them are in socially vulnerable categories and are receiving aid.

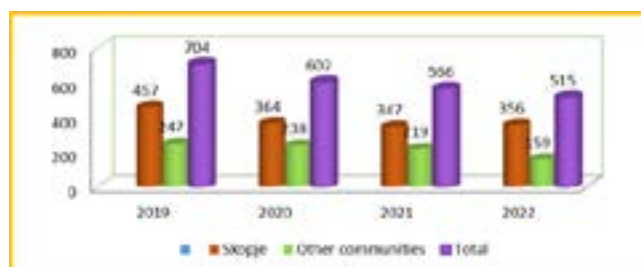


Graph 3. Total number of patients in the period 2019 - 2022divided according to working status

The results from our research shows that out of the total number of acute patients, a good number of them fall under the married category, while the largest percentage of them are people who are single (Table4). The same can be seen for chronic patients, where throughout the years, those who are single are in the overwhelming majority of the patients.

On Graph 4, there is a representation of the patient statistics according to the place where they live. It is

noticeable that the number of patients from Skopje (the capital city) is significantly larger than other smaller and rural areas.



Graph 4. Total number of patients in the period 2019 - 2022 divided according to the place of residence

DISCUSSION

Schizophrenia represents a chronic mental disorder, a clinical syndrome where there are specific psychological symptoms present, individual variations regarding the clinical state, response to treatment and course of the illness, as well as reduced functional capacity in personal, family, professional and social aspects of life. It begins with a long asymptomatic period - from birth to adolescence - a period in which the functioning of the individual is healthy. Then the prodromal stage appears - the time of early adolescence and the early twenties of one's life - which is characterized by unusual behavior and non-specific negative symptoms with a mild decrease in functional capacity of the individual. Afterwards, the acute phase begins - the period between twenties and thirties - when the positive psychotic symptoms of the illness come to light, as well as remissions and relapses, most often without gaining back the level of functioning before the onset of the illness [4]. The last stage of the illness begins after the fortieth year of age, when negative and cognitive symptoms occur more often, with an occasional improvement of the clinical state. There is a gradual reduction of the patient's functional capacities on a social level, as well as therapeutic resistance to neuroleptic therapy, as well as to psychosocial interventions, which points to the chronic course of the illness.

Sociodemographic factors such as age, gender, marital status, education, employment status and income, are continually identified as important factors in explaining the variability of schizophrenia and its rate of prevalence. Our research results confirm the probability that schizophrenia is a lot more likely to occur in men than

in women, that is more often comes up in people who live in urban areas, while regarding educational levels, it is more common around people with lower educational history. A large number of authors also point out in their papers that schizophrenia is more likely to affect people with low income and a lower level of education [14]. Our research also showed that among our pool of patients, the dominating number of patients are unemployed, retired, or receiving social aid, especially when it comes to chronic patients.

That is why it is necessary to begin treatment of schizophrenia early on, using antipsychotic therapy and psychosocial interventions, so that the natural course of the illness can be influenced better [1]. The role of the medical nurse in treatment of schizophrenia patients is essential, as they take care of the patients, communicate with them, evaluate their needs, and reacts correspondingly in order to establish a relationship which is very important in their recovery process.

CONCLUSION

Contemporary psychiatry and psychology today are trying to integrate the different psychological theories and concepts with the contemporary neurophysiological discoveries. This is the basis of all trials and tendencies to integrate different psychotherapeutic and pharmacological interventions. Based on the most recent psychological theories, it is considered that psychological phenomena that appear in somatic and mental disorders, appear because of disrupted self-regulation of the individual. Our internal life, our emotions, imaginations and thoughts affect us and our behavior. The internal life of a person is an important source of their actions, reactions and behavior in general. This concept responds to the latest discoveries, and it is going to enter a phase of development of discovery and better research, based on recent evidence. This would give more specific answers to the current enigma of the relations and mutual influence of the psychological and biological, and the somatic and cerebral, with the functioning, reacting and general behavior of a person.

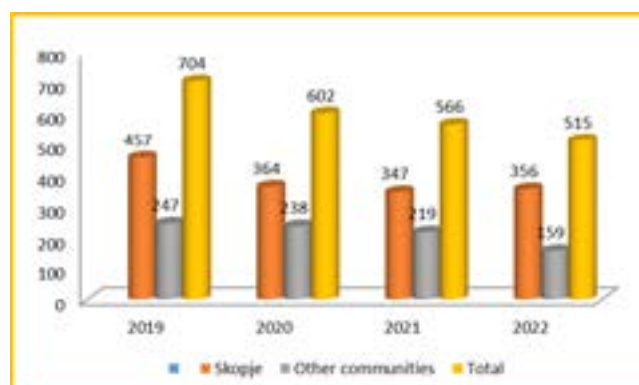
The results in our research can be of significance for preventing, discovering and treating schizophrenic disorders. These results can be directed towards helping cure schizophrenic illness, in order to prevent or overcome negative consequences. With adequate psychiatric and psychological help, in the form of counseling and psychotherapy, the patients can be helped

to more easily accept and overcome the illness. These results can also be of help to the families of patients, as well as to professionals who are dealing with treatment of schizophrenia, through counseling and therapy for adapting to the illness, in creating new lifestyles, and regular use of neuroleptic therapy [7].

That is why it is of great importance to form mental health centers which are meant to stimulate patients in taking part of different activities that will aid their rehabilitation, resocialization, and recreation. Also, for providing them with psychopharmacological therapy, advice, interventions in states of crisis, opportunities to meet up with friends, and activities for prequalification, as well as various forms of support for achieving their own potential.

Disclosure statement

None of the authors report any conflict of interest with this research.



REFERENCES

1. Addington, J., Devoe, D.J., Santesteban-Echarri, O. Multidisciplinary treatment for individuals at clinical high risk of developing psychosis. *Curr Treat Options Psychiatry* 2019; 6:1-16. doi: 10.1007/s40501-019-0164-6.
2. Adebisi, M.O., Mosaku, S.K., Irinoye, O.O., Oyelade, O. Socio-demographic and clinical factors associated with relapse in mental illness. *IJANS* 2018; 8:149-53. doi:10.1016/j.ijans.2018.05.007.
3. Arbanas, G. *Psihijatrija*, 2008. Zagreb: Naklada Slap.
4. Blom, J. D., Mangoenkarso, E. Sexual Hallucinations in Schizophrenia Spectrum Disorders and Their Relation With Childhood Trauma. *Frontiers in psychiatry* 2018; 9: 193-198. doi:10.3389/fpsy.2018.00193
5. Bora, E., Akdede, B.B., Alptekin K. The relationship between cognitive impairment in schizophrenia and

- metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2017; 47: 1030-1040. doi: 10.1017/S0033291716003366.
- 10.1016/S2215-0366(19)30406-7.
6. Brown, G.W., Monck, E. Influence of family life on the course of schizophrenic disorders. *Br J Psychiatry* 2002; 16: 55-73.
 7. Caqueo-Úrizar, A., Rus-Calafell, M., Craig, K. J., Irrarazaval, M., Urzúa, A., Boyer, L., Williams, R. D. Schizophrenia: Impact on Family Dynamics. *Current Psychiatry Reports* 2017; 19(1): 2-11. doi:10.1007/s11920-017-0756-z
 8. Cannon, T.D., Medrick, S.A., Parmas, J. Antecedents of predominantly negative and predominantly positive symptom schizophrenia in high risk population. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 47: 622-632.
 9. Curley, A., Agada, E., Emechebe, A., Anamdi, C., Ng, X.T., Duffy, R. Exploring and explaining involuntary care: the relationship between psychiatric admission status, gender and other demographic and clinical variables. *Int J Law Psychiatry* 2016; 47: 53-9. doi: 10.1016/j.ijlp.2016.02.034.
 10. Giraud-Baro, E., Dassa, D., De Vathaire, F., Garay, R. P., Obeid, J. Schizophrenia-spectrum patients treated with long-acting injectable risperidone in real-life clinical settings: Functional recovery in remitted versus stable, non-remitted patients (the EVerEST prospective observational cohort study). *BMC Psychiatry* 2016; 16: 8. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0712-1>
 11. Hjorthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., Nordentoft, M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017; 4(4): 295-301. doi:10.1016/S2215-0366(17)30078-0.
 12. Meehan, T., Stedman, T., Parker, S., Curtis, B., Jones, D. Comparing clinical and demographic characteristics of people with mental illness in hospital - and community - based residential rehabilitation units in Queensland. *Health Promot J Austr* 2017; 41: 139-43. doi: 10.1071/AH15207.
 13. Mimica, N., Folnegovič-Šmalc, V. Epidemiologija Shizofrenije. *Medix* 2006; 12: 74-75. Retrieved from www.researchgate.net/publication/299533681 Epidemiologija shizofrenije.
 14. Walker, S., Mackay, E., Barnett, P., Sheridan Rains, L., Leverton M. Clinical and social factors associated with increased risk for involuntary psychiatric hospitalisation: a systematic review, meta-analysis, and narrative synthesis. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 1039-53. doi:

MENTAL HEALTH AMONG CHILDREN AND YOUTH IN THE SKOPJE REGION FOR THE YEAR 2021

Besim Zeqiri, Valentina Simonovska, Lenče Miloševa

Faculty of Medical Sciences – Goce Delčev University- Štip
Public Health Institution – Center for Public Health Skopje

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 73-78

ABSTRACT

Introduction: Mental health is a state of mental well-being enabling people to cope with life's stresses, realize their potential, learn well and work well, and contribute to their community. Risks of mental health disorders can manifest at all stages of life, but those that occur during developmentally sensitive periods, especially early childhood, are harmful.

Purpose: The purpose of this paper is to give a complete overview of the incidence of mental illness in children and school children and youth in the Skopje region for the year 2021 in the outpatient - polyclinic activity.

Research methodology: As a working material, a standard summary report on the established morbidity in the primary health care offices of small, school children and youth was used. The social-medical work method and descriptive statistics methods were used.

Results and discussion: In 2021, in health institutions (practices) that provide health care for small and school children in the area of Skopje region, there were reports of disorders from 249 practices that examined small children and 137 practices for school children. A total of 462,895 visits were made in these clinics. In the structure of the total determined morbidity, mental disorders in young children amount to 0.55%. The distribution of mental disorders in this group of children is the highest (1.27%) in males aged 5-6 years. The number of disorders of the "Disorders in psychological development" group is the highest, i.e. 273 male children and 146 female children. In the total morbidity determined, mental disorders among school children and youth amount to 2.05%. According to the age distribution, children aged 15-19 years are mostly represented, excluding the youth. Disorders in psychological development occur as early as the age of 7-9 years and in a much larger number compared to young children. One male child aged 7-9 out of 100 children visited a family physician due to psychological development disorders. The highest percentage of young children who visited family doctors due to mental disorders is in the municipality of Centar (16.4%). Second is municipality of Kisela Voda (16.3%) and third - the municipality of Gjorce Petrov (15.4%). In the municipality of Zelenikovo, there is no registered disease of this type among children aged 0-6 years. The highest percentage of school children who visited family doctors due to mental disorders is in the municipality of Aerodorom (16.5%). Second comes the municipality of Karposh (14.1%) and the third place is for the municipality of Gazi Baba (11.7%).

Conclusion: The data show that urban municipalities have a higher number of reported mental disorders compared to the rural ones for both analyzed groups of children. However, a clear answer should be found as to what the reason behind this condition might be. Is there a difference in the awareness of parents and their care for children with this type of disorder, or in rural areas this type of disease occurs less often. Among young children (0-6 years old), according to gender representation, male children with this type of disorder (0.62%) visited a doctor more often than female children (0.47%). The largest number of male children, 118, visited a doctor due to a disorder in psychological development at the age of 3-4 years. In girls, these disorders are observed twice less than in boys. There are mental disorders that are identified at the earliest age of 2 months, which speaks of the awareness of parents and their concern for the mental health of their children. The data confirms that parents continue to seek ways and services to treat their children in higher levels of health care, as well.

Keywords: mental health, young children, school children, health condition, ambulatory-polyclinic activity.

INTRODUCTION

Mental health is a state defined as well-being in which: the individual realizes their own abilities, copes with the normal stresses of life, works productively and successfully and is able to contribute to the community. Mental health is as important as physical health for the overall well-being of the individual, the society and the country (1). As with many physical illnesses, mental and behavioral disorders are the result of a complex interaction between biological, psychological and social factors. Contrary to the old idea that mental problems are rare, the new insights and experiences reveal the true picture that in fact - mental problems are quite common: they attack people of every age and in all countries. No country is immune to mental health issues. Particularly important, in this context, is the young population and children, and every community should mobilize its capacities to ensure a healthy environment for the full development of the young person (2). Young people today are surrounded by numerous negative influences from the environment which they live in. Mental health is more than the absence of mental disorders (3). The incidence of mental health problems is also significantly related to conditions where there is a hearing impairment from birth or early childhood which can have lifelong consequences for the social adjustment and mental well-being of the individual in terms of communication, education, identity and employment. Studies show that the incidence of deafness is increased in children with autism spectrum disorders. A limited research indicates that the incidence of autism spectrum disorders among deaf students is also significantly higher, with one study identifying an estimated incidence of 1 in 76 children. Children with severe hearing impairment are at greater risk of developing psychiatric disorders and poor psychosocial adjustment compared to their hearing peers (4). It exists as a complex continuum, experienced differently from one person to another, with varying degrees of severity and distress and potentially very different social and clinical outcomes. Mental health conditions include mental disorders and psychosocial disabilities, as well as other mental conditions associated with significant distress, impairment in functioning or risk of self-harm (5). Exposure to adverse social, economic, geopolitical and environmental circumstances - including poverty, violence, inequality and environmental deprivation - also increases people's risk of experiencing mental health conditions. Risks can manifest at all stages of life, but those that occur during developmentally sensitive

periods, especially early childhood, are harmful. For example, harsh parenting and physical punishment are known to undermine children's health, and bullying is a leading risk factor for mental health conditions. Deaf children are at greater risk of being physically and sexually abused and this in itself can cause the development of emotional/behavioral problems or other psychiatric disorders. Mental health risks and protective factors can be found in society at different scales. Most people do not develop a mental health condition despite exposure to a risk factor, and many people with no known risk factor do (6). Protective factors similarly emerge throughout our lives and serve to strengthen resilience. These include our individual social and emotional skills and attributes, as well as positive social interactions, quality education, decent work, safe neighborhoods and community cohesion, among others.

PURPOSE

The purpose of this paper is to give a complete overview and to perceive the current conditions with mental illnesses among children, school children and youth, including children with hearing difficulties and cochlear implants in the outpatient-polyclinic activity in the Skopje region for 2021.

MATERIALS AND METHODS

The standard summary report on the established morbidity in the primary health care practices for children aged 0-6 and for school children and youth, was used as work material. The social-medical work method and descriptive statistics methods were used.

RESULTS AND DISCUSSION

In the health institutions (practices) that provide health care for small and school children in the area of the Skopje region in 2021, there were reports of disorders from 249 practices that examined small children (0-6 years) and from 137 practices for school children. A total of 462,895 visits were made in these practices. Of these, 61.81% were visits to a doctor for the treatment of school children and youth, while 38.19% were visits made by small children from 0-6 years of age. In the structure of the total determined morbidity, mental disorders in young children amount to 0.55%. The distribution of mental disorders in this group of children is the highest (1.27%) in male children aged 5-6 years. The largest number of

disorders is within the “Psychological Development Disorders” group, i.e. 273 boys and 146 girls. This type of disorder is observed as early as the age of 2 months. The number of male children aged 3-4 years is the highest, which indicates an early - quick reaction of the parents who go to the doctor’s for this type of disorders in their children. The percentage of established mental disorders in relation to the total established morbidity in young children is shown in Table 1. The distribution of mental disorders according to gender and age in children from 0-6 years is also shown. In terms of gender

representation, this type of disorder is more prevalent among male children (0.62%) than female children (0.47%). The largest number of male children - 118, visited a doctor due to a psychological development disorder at the age of 3-4 years. The same trend of these disorders is also observed at the age of 5-6 among male children (117). In girls, these disorders are observed twice less than in boys. According to the analyzed data, it can be concluded that these mental disorders, which parents are worried about, i.e. they visit a doctor at an early age, are an indicative sign that a prompt reaction is necessary.

Table 1. Percentage of established mental disorders in relation to the total number of disorders in the health care of children aged 0-6 years in the Skopje region for 2021

Diseases	ICD code	Total		up to 2m		3-5m		6-11m		1-2y		3-4y		5-6y	
		m	f	m	f	m	f	m	f	m	f	m	f	m	f
Total (I - X0X, X06)	A00-T98, Z00-Z99	27796	25496	3360	3254	3034	3079	9019	8181	17029	23541	24439	21090	20074	17371
Total (I - X0X)	A00 - T98	62229	55192	1200	1264	2132	2469	6204	2604	20817	17757	13024	12097	14146	12260
Mental retardation	F70-F79	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	3
Disorders in psychological development	F80-F89	273	146	3	0	0	0	0	0	25	29	115	61	117	47
Other mental disorders and behavioral disorders	F00-F09,F90-F99	110	111	0	0	0	0	2	10	15	17	37	40	70	44
Total F00-F99	F00-F99	209	260	3	0	0	0	2	10	30	46	124	101	150	59
Percentage	%	0.62	0.47	0.23	0.00	0.00	0.22	0.08	0.30	0.25	0.26	0.05	0.64	1.27	0.79

Source: Center for Public Health - Skopje

The percentage of established mental disorders in relation to the total determined morbidity among school children and youth is shown in Table 2. In the total determined morbidity, mental disorders among school children and youth amount to 2.05%. According to the age distribution, children aged 15-19 years are mostly represented, excluding the youth. They participated with 2.78% male and 2.69% female children for this type of disorder in relation to the total number of established disorders at this age. Disorders in psychological development occur as early as the age of 7-9 years and in a much greater number, compared to young children. The percentage of this type of mental disorders increases with age, but at the same time, the number of other types of mental disorders, also increases. Stress-related neurological and somatoform disorders occur, as well. Students in the age group of 20-24 years have the highest percentage of disorders, which is to be expected, compared to school children. Adolescence is a sensitive period of opportunity for detection and treatment of emotional concerns, as more than half of such problems in adulthood have an onset prior to the age of 14, with three quarters experiencing these problems prior to the age of 24 (7). The age range between 12 and 17 years is a period of greater risk for the emergence of symptoms of anxiety and depression,

and such symptoms carry the greatest individual and social burden of all types of mental health difficulties (8). If untreated, early-onset anxiety and depression disorders are negatively associated with social and family functioning, psychological distress, poor academic performance and increased suicidality. (9).

Graph 1 shows that the highest percentage of young children who visited a family doctor due to mental disorders is in the municipality of Centar (16.4%). Then follows the municipality of Kisela Voda (16.3%) and third is the municipality of Gjorce Petrov (15.4%). The graph clearly shows that urban municipalities have a higher number of reported mental disorders compared to rural ones. However, a clear answer should be found as to what the reason behind this condition might be. Is there a difference in the knowledge (awareness) of parents and their care for children with this type of disorders, or in rural areas this type of disease occurs less often. In the municipality of Zelenikovo, there is no registered disease of this type among children aged 0-6 years. The highest percentage of 1.7% was shown in the municipality of Ilinden. It is followed by Čučer Sandevo and Aračinovo with (0.3%), while Studeničani and Sopište reported 0.2% of mental disorders among children at a young age. The municipality of Butel has a small number of specialist

practices, which can be a reason for making an accurate diagnosis more difficult when it comes to mental disorders in young children. Children can show clear features of anxiety disorders, attention deficit/hyperactivity, conduct disorder, depression, post-traumatic stress disorder, and neurodevelopmental disabilities, such as autism, at a very

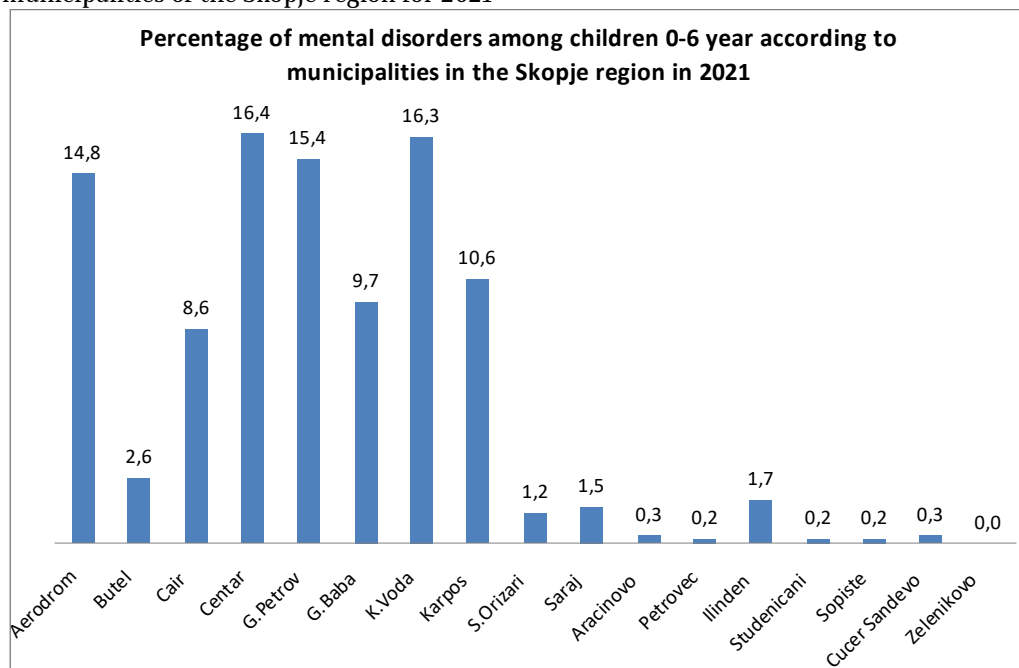
early age. However, young children react to and process emotional experiences and traumatic events in ways that are very different from adults and older children. Consequently, diagnosis in early childhood can be much more difficult than in adults (10).

Diseases	ICD 10 code	Total		upto 7y		7-9y		10-14y		15-19y		20-24y	
		m	f	m	f	m	f	m	f	m	f	m	f
TOTAL (I - XIX, XXII)	A00-T98, Z00-Z99	80070	81900	0	0	20230	17024	27947	23880	29480	22078	14443	19278
TOTAL (I - XIX)	A00-T98	29421	60241	0	0	12213	13263	18749	14884	14183	10370	10700	13704
Mental and behavioral disorders caused by alcohol use	F10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mental and behavioral disorders caused by the use of other psychoactive substances	F11-F19	30	20	0	0	0	0	1	1	0	0	23	27
Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders	F20-F29	81	62	0	0	0	0	0	0	16	10	65	21
Mood disorder (affect)	F30-F39	61	107	0	0	0	0	0	5	32	21	29	20
Neurotic, stress-related and somatoform disorders	F40-F49	49	267	0	0	11	8	20	21	131	110	227	300
Specific phobias	F40-F49	122	39	0	0	4	3	34	7	20	13	28	18
Disorder in psychological development	F50-F59	221	74	0	0	107	20	62	31	60	20	17	7
Other mental and behavioral disorders	F60-F69, F70-F79, F80-F89, F90-F99	301	281	0	0	92	29	100	92	93	120	11	27
Total F00-F99	F00-F99	1250	1175	0	0	217	90	290	180	304	431	424	473
Percentage	%	1,7	1,7	0,00	0,00	1,40	0,63	1,30	1,13	2,78	2,63	3,84	3,40

Table 2. Percentage of established mental disorders in relation to the total number of disorders in the health care of school children and youth in the Skopje region for 2021

Source: Center for Public Health - Skopje

Graph 1. Percentage of established mental disorders in the health care of children aged 0-6 according to the municipalities of the Skopje region for 2021



Source: Center for Public Health - Skopje

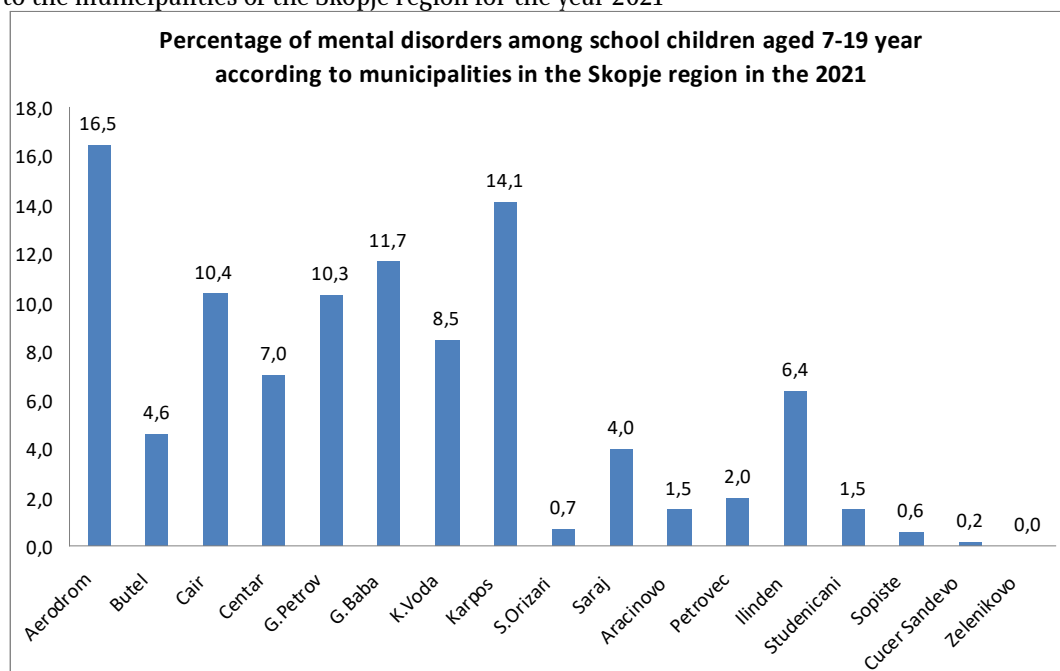
Graph 2 shows that the highest percentage of school children who visited a family doctor due to mental disorders is in the municipality of Aerodorom (16.5%). Then follows the municipality of Karposh (14.1%) and in

third place is the municipality of Gazi Baba (11.7%). What is striking from the graph is that Butel municipality has the lowest number of reported mental disorders compared to other city municipalities (4.6%). With reference to the

rural municipalities, the highest percentage of 6.4% was shown in the municipality of Ilinden. It is followed by Petrovec 2.0%, Aračinovo and Studeničani - (1.5%), while Sopište reported 0.6% of mental disorders among school-aged children. Municipality of Chucher Sandevo reported 0.2%, and Zelenikovo did not report a single disorder

of this type for school children, same as in the case of young children. It is especially significant because this period is quite vulnerable in terms of adolescent health and reproduction. It is the future workforce of a country and detection and treatment of mental health in this age group, should be taken seriously.

Graph 2. Percentage of established mental disorders in the health protection of school children and youth according to the municipalities of the Skopje region for the year 2021



Source: Center for Public Health - Skopje

CONCLUSIONS

According to Miloševa, (16), development is under considerable influence of language, as language mediates social relations and aids in behavioral control. As a result, language delay may be an underlying cause of problem behaviors (12). Children with sensorineural hearing loss were thus often reported to exhibit more severe behavioral problems than their hearing peers did (14). These patients not only showed more externalizing behavior problems (e.g., rulebreaking and aggressive behaviors) than the hearing children (30–50% vs. 3–18%), but demonstrated higher rates of internalizing problems (e.g., anxiety and depression; 25–38% vs. 2–17%) (15). They also exhibited more attention problems and had less parent-child communication (14). Unfortunately, we still do not have enough data which will identify and distinguish more precisely what kind of mental health problems showed children with sensorineural hearing loss or children with cochlear implants.

Mental disorders in children aged 0-6 years are the highest (1.27%) in males aged 5-6 years. The number of disorders of the “Disorders in psychological development” group is the largest. This group of disorders can be due to a number of disorders that need to be diagnosed and treated early. One of the frequent occurrences of this sign of psychological disorder, when the child does not respond appropriately to the stimulus, is autism and deafness. The highest percentage of young children who visited family doctors due to mental disorders is in the municipality of Centar (16.4%), the municipality of Kisela Voda (16.3%) and the municipality of Gjorce Petrov (15.4%). Urban municipalities have a higher number of reported mental disorders than rural ones. In the total morbidity established, mental disorders among school children and youth amount to 2.0%. According to the age distribution, children aged 15-19 are mostly represented. Stress-related neurological and somatoform disorders occur, as well. The highest percentage of school children who visited the family doctor due to mental disorders is from

the municipality of Aerodorom (16.5%). In relation to rural municipalities, the highest percentage of 6.4% was seen in the municipality of Ilinden. There are differences in behavior and presentation of symptoms depending on age, but even young children can have difficulties. The authors share and agree that there has been progress in identifying early onset of mental health disorders, but challenges still exist (18). Preventive strategies and identifying mental health problems and those at risk of developing mental health problems are of key importance. Properly implemented strategies can positively impact emotional well-being and life-course outcomes. Attention to early mental health problems is vital because early interventions with children and families can have a major impact on the future development and problems.

REFERENCES

1. Mohtashami J, Noghani F, Shahsavand E. *Mental Health*. Tehran: Salemi publishing; 2009.
2. Araste M. Study of mental health status and its related factor among high school teachers in cities of Sanandaj and Bijar. *J Kurd Uni Medi Sciences*. 2008;12:53–62.
3. Powell P, Pazol K, Wiggins L, et al. Health Status and Health Care Use Among Adolescents Identified With and Without Autism in Early Childhood – Four U.S. Sites, 2018–2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:605–11.
4. <https://www.cambridge.org/core/journals/advances-in-psychiatric-treatment/article/mental-health-in-children-with-severe-hearing-impairment/>
5. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*. 2007;6(3):168-176.
6. Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2015 National Survey on Drug Use and Health. Rockville, MD: Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. 2016.
7. Ahola P, Joensuu M, Knekt P, Lindfors O, Saarinen P, Tolmunen T, Lehtonen J. Effects of scheduled waiting for psychotherapy in patients with major depression. *J Nerv Ment Dis*. 2017;205(8):611–7.
8. González-Carrasco M, Casas F, Malo S, Viñas F, Dinisman T. Changes with age in subjective well-being through the adolescent years: differences by gender. *J Happiness Stud*. 2017;18(1):63–88.
9. Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, Fusar-Poli P. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2021.
10. <https://developingchild.harvard.edu/>
11. SJ, Avenevoli S, Kaminski JW, Ghandour RM. Surveillance of Children's Mental Health – United States, 2013 – 2019 *MMWR*, 2022 / 71(Suppl-2);1–42.
12. S.C. Theunissen, C. Rieffe, M. Kouwenberg, L.J. De Raeve, W. Soede, J.J. Briare, et al., Behavioral problems in school-aged hearing-impaired children: the influence of sociodemographic, linguistic, and medical factors, *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry* 23 (2013) 187–196.
13. Quittner, D.H. Barker, I. Cruz, C. Snell, M.E. Grimley, M. Botteri, et al., Parenting stress among parents of deaf and hearing children: associations with language delays and behavior problems, *Parent. Sci. Pract.* 10 (2010) 136–155.
14. D.H. Barker, A.L. Quittner, N.E. Fink, L.S. Eisenberg, E.A. Tobey, J.K. Niparko, et al., Predicting behavior problems in deaf and hearing children: the influences of language, attention, and parent–child communication, *Dev. Psychopathol.* 21 (2009) 373–392.
15. T. van Eldik, P.D. Treffers, J.W. Veerman, F.C. Verhulst, Mental health problems of deaf Dutch children as indicated by parents' responses to the child behavior checklist, *Am. Ann. Deaf* 148 (2004) 390–395
16. Miloševa, L. (2013). *Developmental Psychology*. Shtip: University „Goce Delchev“ - Shtip
17. Chao WC, Lee LA, Liu TC, Tsou YT, Chan KC, Wu CM. Behavior problems in children with cochlear implants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015 May;79(5):648-53. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.02.006. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25744493.
18. Bitsko RH, Claussen AH, Lichtstein J, Black LJ, Everett Jones S, Danielson MD, Hoenig JM, Davis Jack SP, Brody DJ, Gyawali S, Maenner MM, Warner M, Holland KM, Perou R, Crosby AE, Blumberg

PREDICTIVE VALUE OF TIME FROM VACCINATION TO DELIVERY AT PERINATAL OUTCOME IN PATIENTS PREVIOUSLY VACCINATED AGAINST COVID-19

Ajla Shabani¹, Viktorija Jovanovska¹, Aleksandra Boshku¹, Nezhla Sh. Islami¹, Nikola Orovchanec²

¹University Clinic of Gynecology & Obstetrics, Skopje

²Institute for Epidemiology, Biostatistics and Medical Informatics, Medical School at St Cyril and Methodius, Skopje

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 79-82

ABSTRACT

Introduction: Pregnant women are at higher risk for complications of COVID-19, including hospitalization, intensive care unit (ICU) admission, and death, compared to non-pregnant women. Vaccination during pregnancy is routinely recommended preventing morbidity and mortality in both pregnant women and infants in the same way as for other infectious diseases such as influenza and pertussis. Despite the lack of sufficient research, the World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and professional organizations for pregnant, postpartum, and lactating women recommend receiving covid-19 vaccination all women who are eligible to receive the vaccine. **Objective:** To determine the predictive value of the time from vaccination to delivery to perinatal outcome. **Material and method:** A cross-sectional study was performed with a prospective and retrospective approach, which included 24 patients vaccinated against COVID-19 and hospitalized at University Clinic for Gynecology and Obstetrics - Skopje for delivery from 01.10.2021 to 01.10.2022. **Results:** By determining the significance of the contribution for prediction of perinatal outcome, it was established that the interval from the time of vaccination to delivery has a weak influence. Increasing the time from vaccination to delivery, the chance of a favorable perinatal outcome increases by 0.50%, therefore, the impact of time from vaccination to delivery is not significant / 95% C. I: 0.797-1.268 / $p > 0.05$. **Conclusion:** The results of this study indicate that the time from vaccination to delivery has non-significant impact in prediction of perinatal outcome in patients vaccinated against Covid-19.

Keywords: perinatal outcome, predictive parameters, vaccination against Covid-19

ВОВЕД

Пандемијата Ковид-19 влијае на здравјето на мајките и новороденото на директен и индиректен начин [1]. Бремените жени се изложени на поголем ризик за компликации на КОВИД-19, вклучувајќи хоспитализација, прием во единицата за интензивна нега (ICU) и смрт, во споредба со небремените жени [2]. Вакцинацијата за време на бременоста рутински се препорачува за да се спречи морбидитет и морталитет и кај бремените жени и кај новороденчиња на ист начин како и за другите заразни болести, како што се грип и пертусис. [3]

И покрај недостатокот на доволни истражувања, Американскиот колеџ за акушерство и гинекологија (ACOG) и Центрите за контрола и превенција на болести (ЦДЦ) препорачуваат вакцинација на бремените жени и доилките кои се подобни да ја примат вакцината [6]. ACOG конкретно ги советува здравствените работници во акушерство дека треба да се чувствуваат сигурни и да им препорачаат на своите пациентки да ја примаат вакцината веднаш штом ќе им биде достапна, но исто така и да ги проценат ризиците и придобивките поединечно на основа од пациент до пациент [7]. Оваа препорака е во согласност со

новите докази за вакцинација против Ковид-19 кај бремените и доилки, кои покажуваат дека овие вакцини добро се поднесуваат, генерираат силен имунитет кај примателите и го пренесуваат имунитетот на новороденчињата преку плацентата и мајчиното млеко [8]. Овие позитивни наоди се особено важни со оглед на тоа што бремените жени се изложени на поголем ризик од општата популација за компликации од КОВИД-19 [9], [10]

ЦЕЛ

Да се утврди предиктивната вредност на времето од вакцинација до породување на поволен перинатален исход.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

Изведена е студија на пресек (“cross-sectional study”) со проспективен и ретроспективен пристап, во која се вклучени 24 пациентки вакцинирани со вакцина против КОВИД-19, хоспитализирани на ЈЗУ Универзитетска Клиника за гинекологија и акушерство - Скопје, за завршување на бременоста во период од 01.10.2021 до 01.10.2022.

РЕЗУЛТАТИ

Времето од вакцинација до породување варира во интервалот $9,08 \pm 4,29$ месеци, медијаната изнесува 8,0 месеци, минималната вредност изнесува 2 месеци а максималната вредност изнесува 16 месеци.

Табела 1. Дескриптивна статистика / возраст, индекс на телесна маса, време од вакцинација до породување

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Median
Време од вакцинација	24	14	2	16	9,08	4,29	8,00
Valid N (listwise)	24						

При утврдување на предиктивната вредност на времето од вакцинација до породување за поволен перинатален исход применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да прикажи поволен перинатален исход е 75,0%. Сензитивноста изнесува 94,1% а специфичноста изнесува 28,6%. (табела 2.).

Табела 2. Предиктивни вредности на анализираните параметри за перинатален исход / Модел на дискриминација

Observed	Predicted	Перинатален исход		Percentage Correct	
		Неповолен	Поволен		
		Step 1	Перинатален исход	Неповолен	2
		Поволен	1	16	94,1
	Overall Percentage				75,0

a. The cut value is ,500

При утврдување на значајноста на придонесот за предикција на перинатален исход утврдено е дека времето од вакцинација до породување има слабо влијание на перинатален исход (Wald = 0,002 / $p > 0,05$ ($p = 0,97$)(табела 3).

При зголемување на времето од вакцинација до породување за единечна вредност (1 месец), шансата за поволен перинатален исход се зголемува за 0,50% ($\text{Exp}(B) = 1,005$), влијанието на времето од вакцинација до породување не е значајно / 95% C.I.:0,797-1,268 / $p > 0,05$.

Табела 3. Предикција на перинатален исход

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1 ^a	Време од вакцинација	,005	,118	,002	1	,966	1,005	,797	1,268
	Constant	(,920)	4,773	,037	1	,847	,398		

Variable(s) entered on step 1: Време од вакцинација до породување.

Статистичката обработка на податоци изведена е во статистички програм SPSS Statistics 23.0

Применети се следните статистички методи:

Кај сериите со нумерички белези (од вакцинација до породување) изработена е дескриптивна статистика (Mean \pm Std.Dev.; Median; Minimum; Maximum;

Предиктивните вредности на анализираните фактори за предикција на перинатален исход анализирани се со примена на Binary Logistic Regression (Wald, ($\text{Exp}(B)$, 95% C.I., p);

3. При одредување на предиктивните вредности на анализираните фактори беше одредена глобална точност (%), сензитивност (%) и специфичност (%) на употребениот модел за предикција.

Сигнификантноста е одредувана за $p < 0,05$.

Податоциете се табеларно и графички прикажани.

ДИСКУСИЈА

Ковид-19 за време на бременоста е поврзан со тешка болест и смрт, при што кај бремените жени со болни со Ковид-19 поголема е веројатоста да бидат изложени на предвремено породување, раѓање на мртво дете и други компликации во бременост[11]. Се препорачува вакцинација за бремени жени за спречување на Ковид-19, вклучително тешка болест и смрт. Во многу студии докажано е дека вакцинацијата против Ковид-19 е безбедна и ефикасна за време на бременост [12,13].

Во нашата студија се вклучени бремени жени породени во Универзитетската клиника за Гинекологија и акушерство во Скопје кои се вакцинирани со вакцина против Ковид-19. Анализирани се податоци за интервалот од вакцинација до породување за да се докаже неговото влијание врз перинаталниот исход кај ова група на пациентки. Претставува студија на пресек во период од една година со проспективен и ретроспективен карактер. Состојби кои спаѓаат во неповолен перинатален исход се новороденчиња со ниска родилна тежина, апгар скор под 6 во првата минута, рН од умбиликалната артерија веднаш по раѓањето под 7,0, прием во оддел за интензивен неонатален третман, мртворооденост и рана неонатална смрт. Овие резултати се базирани на 24 фетуси на мајки изложени на најмалку една доза на mRNA covid-19 вакцина независно по триместар од вакцинацијата, број на дози примени за време на бременоста, или mRNA производ за вакцина.

При утврдување на значајноста на придонесот за предикција на перинатален исход утврдено е дека има слабо влијание времето од вакцинација до породување. При зголемување на времето од вакцинација до породување за единечна вредност, шансата за поволен перинатален исход се зголемува за 0,50%, незначајно за $p > 0,05$.

Во големи епидемиолошки студии за КОВИД-19 вакцинацијата за време на бременоста, достапна до денес, не било идентификувано значително зголемен ризик од предвремено породување или раѓање на новородено со ниска родилна тежина и гестациска возраст во целина независно од број на дози примени за време на бременост или триместар од вакцинација

(втор или трет триместар)[14].

Скандинавската студија и студијата за безбедност на вакцините Datalink [17] користеле слична методологија за влијание на вакцинацијата против Ковид 19 за време на бременоста слично како студијата на Deshayne B Fell, во ниту една од овие студии [16 17] не се забележани значајни промени на исходот на бременост зависно од бројот на дози на вакцини, производителот на вакцината или триместарот односно времето од вакцинацијата.

ЗАКЛУЧОК

Резултатите од студијата укажуваат дека времето од вакцинација до породување има незначајно влијание во предикцијата на перинатален исход кај пациентки вакцинирани против Ковид-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kotlar et al. *Reprod Health* (2021) 18:10 <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01070-6> REVIEW The impact of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal health: a scoping review Bethany Kotlar¹, Emily Gerson², Sophia Petrillo³, Ana Langer¹ and Henning Tie-meier
2. Deshayne B. Fell, PhD^{1,2}; Tavleen Dhinsa, MSc^{2,3}; Gillian D. Alton, PhD^{2,3}; et al Eszter Török, PhD^{2,3}; Sheryll Dimanlig-Cruz, MSc^{1,2,3}; Annette K. Regan, PhD^{4,5}; Ann E. Sprague, PhD^{2,3}; Sarah A. Buchan, PhD^{6,7}; Jeffrey C. Kwong, MD^{6,7,8,9}; Sarah E. Wilson, MD^{6,7}; Siri E. Håberg, MD, PhD¹⁰; Christopher A. Gravel, PhD^{1,11}; Kumanan Wilson, MD^{12,13,14}; Darine El-Chaâr, MD^{1,13,15}; Mark C. Walker, MD^{1,2,3,13,15}; Jon Barrett, MD¹⁶; Shannon E. MacDonald, PhD^{17,18,19}; Nannette Okun, MD²⁰; Prakesh S. Shah, MD^{21,22,23,24}; Shelley D. Dougan, MSc^{2,3}; Sandra Dunn, PhD^{2,3,25}; Lise Bisnaire, PhD^{2,3}. Association of COVID-19 Vaccination in Pregnancy With Adverse Peripartum Outcomes. *JAMA*. 2022;327(15):1478-1487. doi:10.1001/jama.2022.4255
3. Omer SB. Maternal immunization. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2497. PubMedGoogle Scholar
4. [4] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.
5. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. *JAMA* 2021;325:1318-20.
6. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/>

- practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19 [accessed 6/9/2021].
7. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. *Obstet Gynecol* 2021;137:408–14.
 8. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021.
 9. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2020;370:m3320.
 10. Smith V, Seo D, Warty R, Payne O, Salih M, Chin KL, et al. Maternal and neonatal outcomes associated with COVID-19 infection: A systematic review. *PLoS ONE* 2020;15:e0234187.
 11. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, et al.; CDC COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team; COVID-19 Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team (PILOT). Birth and infant outcomes following laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in pregnancy—SET-NET, 16 jurisdictions, March 29–October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1635–40. PMID:33151917 <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e2>
 12. Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med* 2021;27:1693–5. PMID:34493859 <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01490-8>
 13. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al.; CDC v-safe COVID-19 Pregnancy Registry Team. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med* 2021;384:2273–82. PMID:33882218 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa210498>
 14. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, DeSilva M, et al. Receipt of COVID-19 vaccine during pregnancy and preterm or small-for-gestational-age at birth: eight integrated health care organizations, United States, December 15, 2020–July 22, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(1):26–30. doi:10.15585/mmwr.mm7101e1
 15. Regan N. Theiler, MD, PhD,a Myra Wick, MD, PhD,a Ramila Mehta, MS,b Amy L. Weaver, MS,b Abinash Virk, MD,c and Melanie Swift, MDd. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2021 Nov; 3(6): 100467
 16. Magnus MC, Örtqvist AK, Dahlgvist E, et al. Association of SARS CoV-2 vaccination during pregnancy with pregnancy outcomes. *JAMA* 2022;327:1469–77. doi:10.1001/jama.2022.3271
 17. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, DeSilva M, et al. Receipt of COVID-19 vaccine during pregnancy and preterm or small-for-gestational-age at birth - Eight integrated health care organizations, United States, December 15, 2020–July 22, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:26–30. doi:10.15585/mmwr.mm7101e1
 18. Goldshtein I, Steinberg DM, Kuint J, et al. Association of BNT162b2 COVID-19 vaccination during pregnancy with neonatal and early infant outcomes. *JAMA Pediatr* 2022;176:470–7. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.0001

VITAMIN D STATUS IN PATIENTS WITH COVID-19 - SEX DIFFERENCES ASSOCIATED WITH SEVERITY OF THE DISEASE.

Ankica Pop-Kostova¹, Tatjana Ruskovska^{2*}

¹General City Hospital “8th September” - Skopje, North Macedonia

²Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University, Stip, North Macedonia

*Author for correspondence: Tatjana Ruskovska
e-mail: tatjana.ruskovska@ugd.edu.mk

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 83-89

ABSTRACT

Background: Patients with COVID-19 can develop abnormal inflammatory response, which can progress to multiorgan failure and death, with a higher prevalence observed in men. Besides, recent research suggests a complex interaction between viral infections and vitamin D.

Aims: This study evaluates sex differences of vitamin D status, circulating enzymes and biomarkers of inflammatory response at the time of diagnosis of COVID-19, depending on severity of disease the patients develop.

Methods: This retrospective observational study was conducted from September to December 2020. Patients (n = 115) were divided in two groups: Group A- asymptomatic or mild cases (36 men and 19 women; mean age 53.3 ± 1.4 y.) and Group B- patients who develop moderate or severe COVID-19 requiring hospitalization (38 men and 22 women; mean age 56.1 ± 1.3 y.).

Results: Patients of Group B had almost two-fold lower circulating 25(OH)D concentrations than patients of Group A (Group A: 61.6 ± 1.9 nmol/L; Group B: 32.2 ± 1.4 nmol/L; p < 0.001). Within Group A, the only parameter with a statistically significant sex difference was ferritin (p < 0.01). Within Group B, in addition to ferritin (p < 0.05), we observed a pronounced and statistically highly significant sex difference in circulating 25(OH)D concentrations (men: 35.8 ± 1.7 nmol/L; women: 26.0 ± 1.7; p < 0.001).

Conclusions: Our results demonstrate that inadequate vitamin D status is associated with the development of moderate or severe COVID-19 and indicate that circulating 25(OH)D might be associated to sex differences in disease outcome.

Key words: 25(OH)D, SARS-CoV-2, ferritin, women, gender

INTRODUCTION

COVID-19 is a disease that is characterized by high contagiousness and remarkable variability of the clinical presentation. Studies have shown that SARS-CoV-2 initially acts through mechanisms of immune evasion, which in some patients is followed by immune hyper-reaction and cytokine storm, as a common pathogenic mechanism with acute respiratory distress

syndrome and systemic inflammatory distress syndrome, regardless the etiological factor [1]. Studies also indicate a complex interaction between viral infections and vitamin D, including functional immunoregulatory processes, interaction with cellular and viral factors, induction of autophagy and apoptosis, as well as genetic and epigenetic alterations [2]. Accordingly, previous systematic reviews and meta-analyses suggested that vitamin D supplementation significantly reduces the

risk of common upper respiratory tract infections [3,4]. Also, protective role of vitamin D has been shown in many conditions associated with pneumonia, cytokine overproduction and ARDS [1]. Research focused on the role of vitamin D in patients with COVID-19 highlights the importance of optimization of vitamin D status in COVID-19 management [5]. Inadequate vitamin D status in patients with COVID-19 is directly associated with increased concentrations of circulating CRP and IL-6 and increased risk of pneumonia and acute respiratory distress syndrome [6].

In parallel with these observations, another important observation emerged during the COVID-19 pandemic, that is significant sex difference in COVID-19 morbidity and mortality, with male patients having almost three times odds of requiring intensive treatment unit admission and higher odds of death [7].

Based on these observations, we hypothesized that circulating concentrations of 25(OH)D, which is a well-established biomarker of vitamin D status, may be among the key factors associated with marked variability of clinical presentation in patients with COVID-19. Therefore, the aim of this study was to evaluate, at the time of diagnosis of COVID-19, the circulating 25(OH)D concentrations, as well as aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyl transferase (GGT), lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK) and its isoenzyme CK-MB, C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6), white blood cell (WBC) count, erythrocyte sedimentation rate (Se), ferritin (FER), and serum iron (IRN), depending on severity of disease the patients develop, for men and women separately.

METHODS & MATERIAL

Design of this study has been reported in detail previously [8]. In brief, this was a retrospective observational study that was conducted in the General City Hospital "8th September", Skopje, North Macedonia, which, during the most difficult months of the pandemic, was reorganized to operate as a COVID center covering the whole country. The study was conducted from September to December 2020, and was approved by the Ethics Committee of the Hospital. Eligibility criteria for enrolment in this study were the following: adults, at the time of diagnosis of COVID-19 that was confirmed with positive PCR test for SARS-CoV-2, without comorbidities such as diabetes, history of cancer, end-stage kidney disease on hemodialysis, or chronic obstructive lung disease.

Pregnant women were not included in this study. In total, $n = 115$ patients were enrolled and divided in two groups: Group A- asymptomatic or mild cases, $n = 55$ (36 men and 19 women) and Group B- patients who develop moderate or severe COVID-19 requiring hospitalization, $n = 60$ (38 men and 22 women).

Serum concentrations of 25(OH)D were measured using automated immunochemistry analyzer Advia Centaur XP, serum concentrations of CRP and FER were measured using the automated nephelometer BN ProSpec System, serum concentrations of IL-6 were measured using the automated immunochemistry analyzer Immulite 2000 Xpi, and serum concentrations of AST, ALT, GGT, LDH, CK, CK-MB, and IRN were measured using the automated biochemistry analyzer Dimension RxL. WBC count was determined using the automated hematology analyzer Advia 2120i. For all these automated analyzers, original reagents were used. Se was measured using the automated analyzer Alifax.

Statistical data analysis was conducted using the SPSS program.

RESULTS

First, we analyzed the age of patients and found no statistically significant difference between two groups (Group A: 53.3 ± 1.4 y.; Group B: 56.1 ± 1.3 y.; $p > 0.05$), which ruled out potential influence of age on biochemical parameters and severity of disease [9,8]. Next, we showed that serum 25(OH)D concentrations are significantly lower in patients who develop moderate or severe COVID-19 requiring hospitalization, i.e., almost two-fold lower, $p < 0.001$ (Table 1). Comparative analyses of circulating enzymes and biomarkers of inflammatory response in these two groups have been reported previously [9,8].

Table 1. Vitamin D status in patients with COVID-19.

	Group A		Group B	
	Mean \pm standard error	95% Confidence interval for mean	Mean \pm standard error	95% Confidence interval for mean
25(OH)D (nmol/L)	61.5 ± 1.9	57.7 - 65.2	$32.2 \pm 1.4^{***}$	29.5 - 34.9

Group A- asymptomatic or mild cases of COVID-19.

Group B- patients who develop moderate or severe COVID-19 requiring hospitalization.

*** $p < 0.001$

Next, we asked whether there were significant sex differences in the values of analyzed clinical chemistry parameters. To this end, using Mann-Whitney U-test, we analyzed the statistical significance for all parameters depending on gender, i.e., men vs. women, for Group A and Group B separately.

These results showed that in patients of Group A there is a statistically significant sex difference only for FER ($p < 0.01$), while there is almost no difference in serum concentrations of 25(OH)D between men and women (Table 2). Within Group B, a statistically significant difference for FER was also observed ($p < 0.05$). In addition, in patients of Group B a striking sex difference in serum concentrations of 25(OH)D was observed ($p < 0.001$), with women having nearly 10 units lower serum concentrations (Table 3).

Table 2. Vitamin D status, circulating enzymes and biomarkers of inflammatory response in patients with COVID-19; men and women of Group A- asymptomatic or mild cases.

	Men		Women	
	Mean ± standard error	95% Confidence interval for mean	Mean ± standard error	95% Confidence interval for mean
Age (y.)	52.5 ± 1.8	49.0 - 56.1	54.8 ± 2.3 ns	50.0 - 59.6
AST (U/L)	45.1 ± 5.0	35.0 - 55.2	32.3 ± 2.7 ns	26.6 - 37.9
ALT (U/L)	71.6 ± 10.7	49.8 - 93.4	44.5 ± 5.3 ns	33.4 - 55.7
LDH (U/L)	334.7 ± 29.2	275.4 - 394.0	327.0 ± 38.9 ns	245.3 - 408.6
GGT (U/L)	53.6 ± 6.3	40.8 - 66.4	41.5 ± 5.4 ns	30.2 - 52.8
CK (U/L)	226.6 ± 83.8	56.4 - 396.8	90.3 ± 13.3 ns	62.3 - 118.3
CK-MB (U/L)	19.7 ± 1.2	17.2 - 22.2	19.6 ± 1.8 ns	15.8 - 23.4
Se (mm/h)	25.1 ± 2.0	21.0 - 29.3	30.6 ± 3.7 ns	22.8 - 38.5
WBC (x10 ⁹)	6.7 ± 0.4	6.0 - 7.5	7.1 ± 0.6 ns	5.8 - 8.4
CRP (mg/L)	39.1 ± 5.9	27.1 - 51.1	35.3 ± 8.4 ns	17.7 - 52.9
IL-6 (pg/mL)	17.8 ± 3.3	11.0 - 24.5	13.5 ± 3.1 ns	7.1 - 19.9
FER (µg/L)	518.1 ± 54.5	407.5 - 628.7	248.0 ± 53.5**	135.5 - 360.4
IRN (µmol/L)	7.7 ± 0.9	5.9 - 9.5	5.8 ± 0.9 ns	3.9 - 7.8
25(OH)D (nmol/L)	61.6 ± 2.2	57.2 - 66.0	61.3 ± 3.7 ns	53.4 - 69.1

**p < 0.01; ns - nonsignificant; compared to men

Table 3. Vitamin D status and circulating enzymes and biomarkers of inflammatory response in patients with COVID-19; men and women of Group B- patients who develop moderate or severe COVID-19 requiring hospitalization.

	Men		Women	
	Mean ± standard error	95% Confidence interval for mean	Mean ± standard error	95% Confidence interval for mean
Age (y.)	57.8 ± 1.4	55.1 - 60.6	53.1 ± 2.5 ns	47.8 - 58.3
AST (U/L)	54.9 ± 4.8	45.1 - 64.7	54.0 ± 6.3 ns	40.9 - 67.0
ALT (U/L)	68.5 ± 10.0	48.3 - 88.6	56.1 ± 10.9 ns	33.5 - 78.7
LDH (U/L)	449.7 ± 34.9	378.9 - 520.5	420.6 ± 22.6 ns	373.7 - 467.5
GGT (U/L)	101.6 ± 15.5	70.1 - 133.0	90.8 ± 23.5 ns	41.9 - 139.7
CK (U/L)	220.4 ± 42.1	135.2 - 305.6	203.1 ± 58.2 ns	82.0 - 324.1
CK-MB (U/L)	22.4 ± 1.8	18.8 - 26.0	22.8 ± 2.2 ns	18.2 - 27.4
Se (mm/h)	37.8 ± 3.3	31.2 - 44.5	34.2 ± 4.3 ns	25.3 - 43.1
WBC (x10 ⁹)	8.3 ± 0.6	7.1 - 9.5	7.9 ± 0.7 ns	6.4 - 9.4
CRP (mg/L)	93.4 ± 7.9	77.5 - 109.3	112.3 ± 14.9 ns	81.3 - 143.3
IL-6 (pg/mL)	65.8 ± 11.8	41.9 - 89.6	82.3 ± 24.2 ns	32.1 - 132.6
FER (µg/L)	969.2 ± 132.8	700.0 - 1238.3	794.0 ± 271.0*	230.3 - 1357.6
IRN (µmol/L)	5.3 ± 0.5	4.3 - 6.4	4.8 ± 0.7 ns	3.3 - 6.3
25(OH)D (nmol/L)	35.8 ± 1.7	32.4 - 39.2	26.0 ± 1.7 ***	22.5 - 29.4

***p < 0.001; *p < 0.05; ns - nonsignificant; compared to men

DISCUSSION

SARS-CoV-2, the causative pathogen of COVID-19 disease, first emerged in Wuhan, China, in December 2019, and spread with a skyrocket speed all over the world. COVID-19 pandemic, declared by the WHO shortly after, i.e., in March 2020 [10], has resulted in millions of infected people and a significant number of deaths. This situation has led to an overburden of healthcare systems in most countries [11,12], but especially in low- and middle-income countries [13]. About 80% of people who had COVID-19 were asymptomatic or developed only mild symptoms of the disease. The rest of the infected developed a serious

form of the disease [14]. Faced with this serious public health emergency, with no specific drugs or vaccines, drug repurposing was among the first responses suggested by scientists responding to this global crisis [15]. In addition, since the beginning of the pandemic, vitamin D has been highlighted as one of the key factors that determine the course of disease [14]. Suggested putative molecular mechanisms underlying the protective effects of vitamin D in COVID-19 include involvement in maintaining tight junctions, gap junctions, and adherens junctions to decrease viral infection, enhancing cellular innate immunity partly through induction of antimicrobial peptides, reducing the production of pro-inflammatory cytokines, as well as increasing the expression of anti-inflammatory cytokines [16], which led to the recommendation to start using vitamin D to combat COVID-19 that was publicly released as early as on 13 March 2020, Website <https://www.foxnews.com/opinion/former-cdc-chief-tom-frieden-coronavirus-risk-may-be-reduced-with-vitamin-d> (accessed on 28.02.2023).

In addition, since the beginning of the pandemic, a significant sex difference in morbidity and mortality from COVID-19 has been observed [7], with men having a significantly higher mortality than women, approximately 3:1, which indicates the presence of sex-dependent biological factors underlying the observed differences in disease outcome [17]. Suggested putative biological factors include sex-dependent dimorphic immune responses to viral infections [18], sex-dependent modulation of the expression of ACE2 and TMPRSS2, the key proteins for SARS-CoV-2 entrance in human host cells [19], and the protective role of estrogen on the cardiovascular system [20].

Despite significantly lower prevalence, some women still develop a severe form of COVID-19. In this context, the results of our study clearly showed that in patients who develop moderate or severe COVID-19 requiring hospitalization, there was a significant sex difference in circulating 25(OH)D concentrations, with women having particularly pronounced vitamin D deficiency. These results indicate that extreme vitamin D deficiency in women may overcome protective genetic and hormonal factors, leading to a severe form of the disease. This observation derives from the specific, original design of our study and the narrow and well-defined time frame of data collection, which is the period September - December 2020.

The results of our study are in accordance with the

data from the literature [21]. Understandably, at the beginning of the pandemic, reports on the role of vitamin D in COVID-19 were scarce [22,1]. At that time, this role of vitamin D could only be assumed from the existing scientific literature on its immunomodulatory effects [1] as well as from the clinical practice in management of patients with COVID-19 [22]. However, subsequent studies highlighted the role of vitamin D in COVID-19. For example, it has been shown that low 25(OH)D levels assessed at the time of hospitalization are associated with greater COVID-19 severity, requirement for intensive care unit admission, and COVID-19 related mortality [23]. Besides, it has been shown that among hospitalized COVID-19 patients, pre-infection deficiency of vitamin D was associated with increased disease severity and mortality [24]. Also, a recent meta-analysis of thirty-two observational studies has shown that vitamin D deficiency in COVID-19 patients is associated with significantly higher levels of inflammatory biomarkers, such as IL-6, CRP, and FER [25]. In addition, another meta-analysis of twenty-four observational studies showed a potentially increased risk of developing severe COVID-19 infection among patients with low vitamin D levels [26].

In the context of striking sex differences in morbidity and mortality of COVID-19, putative sex differences in protective effects of vitamin D in COVID-19 have also been addressed [27,17]. Previous studies have provided evidence about sex differences in immunomodulatory and anti-inflammatory properties of vitamin D in autoimmune diseases [28], estrogen-dependent vitamin D control of T-cell differentiation [29], or tissue-specific effects of vitamin D on peripheral estrogen and androgen metabolism [30]. However, studies specifically addressing sex-dependent differences in vitamin D status in COVID-19 are rare [31]. To the best of our knowledge, sex difference in circulating 25(OH)D concentrations at the time of diagnosis of COVID-19 in patients who develop moderate or severe COVID-19 requiring hospitalization has not been reported so far. As such, the results of our study represent a foundation for future studies designed to address molecular mechanisms underlying our clinical observation.

In addition to 25(OH)D, we have also observed a significant sex difference for serum FER. Unlike 25(OH)D, a statistically significant sex difference for FER was observed in both Group A and Group B. FER is the major iron storage protein, and as such is essential to iron homeostasis. Low serum FER in otherwise healthy

individuals is highly specific for iron deficiency anemia [32]. On the other side, elevated serum FER occurs not only because of iron overload, but also due to inflammation, liver or kidney disease, cancer, or metabolic syndrome [33]. Accordingly, during the COVID-19 pandemic, serum FER emerged as one of the key inflammatory biomarkers and an important predictor of disease outcome [34]. The results on circulating FER we report here are consistent with the data from the literature, where a sex difference has also been observed, with men having higher mean values than women [35]. This observation can be explained by the sex differences in the reference ranges for this parameter, which are lower for women, but it is also tempting to speculate that the higher circulating concentrations of FER could contribute to the poorer prognosis and worse outcome in men [35].

In conclusion, the outcome of COVID-19 appears to depend on the interaction between genetic and hormonal factors, age and previous comorbidities, and environmental factors that also include, among others, vitamin D status. Our study confirms that inadequate vitamin D status is associated with moderate or severe COVID-19 requiring hospitalization. However, to identify the causal relationships and mechanisms underlying our observation of a significant sex difference in circulating 25(OH)D concentrations in patients who develop moderate or severe COVID-19 requiring hospitalization, additional clinical and basic studies are warranted.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

- Jakovac H (2020) COVID-19 and vitamin D-Is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 318:E589. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00138.2020>
- Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM (2019) The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol* 29:e2032. <https://doi.org/10.1002/rmv.2032>
- Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, Pizot C, Boniol M (2017) Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:986-1004. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30357-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30357-1)
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S, Jr., Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA, Jr. (2017) Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Bmj* 356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
- Laird E, Rhodes J, Kenny RA (2020) Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19. *Ir Med J* 113:81
- Saponaro F, Franzini M, Okoye C, Antognoli R, Campi B, Scalese M, Neri T, Carrozzi L, Monzani F, Zucchi R, Celi A, Paolicchi A, Saba A (2021) Is There a Crucial Link Between Vitamin D Status and Inflammatory Response in Patients With COVID-19? *Front Immunol* 12:745713. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.745713>
- Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, Rosser EC, Webb K, Deakin CT (2020) Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun* 11:6317. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19741-6>
- Pop-Kostova A, Ruskovska T (2021) Clinical significance of circulating enzymes in patients with COVID-19. *Knowledge - International Journal* 47:611-616
- Pop-Kostova A, Ruskovska T (2021) Inflammatory biomarkers in patients with COVID-19. *Knowledge - International Journal* 49:595-600
- Cucinotta D, Vanelli M (2020) WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 91:157-160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
- Arsenault C, Gage A, Kim MK, Kapoor NR, Akweongo P, Amponsah F, Aryal A, Asai D, Awoonor-Williams JK, Ayele W, Bedregal P, Doubova SV, Dulal M, Gadeka DD, Gordon-Strachan G, Mariam DH, Hensman D, Joseph JP, Kaewkamjornchai P, Eshetu MK, Gelaw SK, Kubota S, Leerapan B, Margozzini P, Mebratie AD, Mehata S, Moshabela M, Mthethwa L, Nega A, Oh J, Park S, Passi-Solar Á, Pérez-Cuevas R, Phengsavanh A, Reddy T, Ritthiphairoj T, Sapag JC, Thermidor R, Tlou B, Valenzuela Guíñez F, Bauhoff S, Kruk ME (2022) COVID-19 and resilience of healthcare systems in ten countries. *Nat Med* 28:1314-1324. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01750-1>

12. Mogharab V, Ostovar M, Ruszkowski J, Hussain SZM, Shrestha R, Yaqoob U, Aryanpoor P, Nikkhoo AM, Heidari P, Jahromi AR, Rayatdoost E, Ali A, Javdani F, Farzaneh R, Ghanaatpisheh A, Habibzadeh SR, Foroughian M, Ahmadi SR, Akhavan R, Abbasi B, Shahi B, Hakemi A, Bolvardi E, Bagherian F, Motamed M, Boroujeni ST, Jamalnia S, Mangouri A, Paydar M, Mehrasa N, Shirali D, Sanmarchi F, Saeed A, Jafari NA, Babou A, Kalani N, Hatami N (2022) Global burden of the COVID-19 associated patient-related delay in emergency healthcare: a panel of systematic review and meta-analyses. *Global Health* 18:58. <https://doi.org/10.1186/s12992-022-00836-2>
13. Hamid H, Abid Z, Amir A, Rehman TU, Akram W, Mehboob T (2020) Current burden on healthcare systems in low- and middle-income countries: recommendations for emergency care of COVID-19. *Drugs Ther Perspect* 36:466-468. <https://doi.org/10.1007/s40267-020-00766-2>
14. Aslan MT, Aslan İ, Özdemir Ö (2020) Letter to the Editor: Is Vitamin D One of the Key Elements in COVID-19 Days? *J Nutr Health Aging* 24:1038-1039. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1413-5>
15. Kato S, Kurzrock R (2020) Repurposing Interleukin-6 Inhibitors to Combat COVID-19. *J Immunother Precis Oncol* 3:52-55. <https://doi.org/10.36401/jipo-20-11>
16. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP (2020) Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 12. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
17. Pagano MT, Peruzzo D, Ruggieri A, Ortona E, Gagliardi MC (2020) Vitamin D and Sex Differences in COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11:567824. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.567824>
18. Ghosh S, Klein RS (2017) Sex Drives Dimorphic Immune Responses to Viral Infections. *J Immunol* 198:1782-1790. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601166>
19. Mjaess G, Karam A, Aoun F, Albisinni S, Roumeguère T (2020) COVID-19 and the male susceptibility: the role of ACE2, TMPRSS2 and the androgen receptor. *Prog Urol* 30:484-487. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2020.05.007>
20. Mendelsohn ME (2002) Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *Am J Cardiol* 89:12E-17E; discussion 17E-18E. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02405-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02405-0)
21. Takase T, Tsugawa N, Sugiyama T, Ikesue H, Eto M, Hashida T, Tomii K, Muroi N (2022) Association between 25-hydroxyvitamin D levels and COVID-19 severity. *Clin Nutr ESPEN* 49:256-263. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.04.003>
22. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S (2020) Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep* 10:20191. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z>
23. Chiodini I, Gatti D, Soranna D, Merlotti D, Mingiano C, Fassio A, Adami G, Falchetti A, Eller-Vainicher C, Rossini M, Persani L, Zambon A, Gennari L (2021) Vitamin D Status and SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Clinical Outcomes. *Front Public Health* 9:736665. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.736665>
24. Dror AA, Morozov N, Daoud A, Namir Y, Yakir O, Shachar Y, Lifshitz M, Segal E, Fisher L, Mizrahi M, Eisenbach N, Rayan D, Gruber M, Bashkin A, Kaykov E, Barhoum M, Edelstein M, Sela E (2022) Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness. *PLoS One* 17:e0263069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263069>
25. Hopefl R, Ben-Eltriki M, Deb S (2022) Association Between Vitamin D Levels and Inflammatory Markers in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Pharm Pharm Sci* 25:124-136. <https://doi.org/10.18433/jpps32518>
26. Ben-Eltriki M, Hopefl R, Wright JM, Deb S (2022) Association between Vitamin D Status and Risk of Developing Severe COVID-19 Infection: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Nutr Assoc* 41:679-689. <https://doi.org/10.1080/07315724.2021.1951891>
27. Getachew B, Tizabi Y (2021) Vitamin D and COVID-19: Role of ACE2, age, gender, and ethnicity. *J Med Virol* 93:5285-5294. <https://doi.org/10.1002/jmv.27075>
28. Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI (2010) Gender differences in 1,25 dihydroxyvitamin D3 immunomodulatory effects in multiple sclerosis patients and healthy subjects. *J Immunol* 185:4948-4958. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000588>
29. Spanier JA, Nashold FE, Mayne CG, Nelson CD, Hayes CE (2015) Vitamin D and estrogen synergy in Vdr-expressing CD4(+) T cells is essential to induce Helios(+)FoxP3(+) T cells and prevent autoimmune demyelinating disease. *J Neuroimmunol* 286:48-58. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.06.015>
30. Lundqvist J, Norlin M, Wikvall K (2011) 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 exerts tissue-specific effects

- on estrogen and androgen metabolism. *Biochim Biophys Acta* 1811:263-270. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2011.01.004>
31. Hars M, Mendes A, Serratrice C, Herrmann FR, Gold G, Graf C, Zekry D, Trombetti A (2020) Sex-specific association between vitamin D deficiency and COVID-19 mortality in older patients. *Osteoporos Int* 31:2495-2496. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05677-6>
 32. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM (2009) Ferritin for the clinician. *Blood Rev* 23:95-104. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2008.08.001>
 33. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW (2018) Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol* 181:331-340. <https://doi.org/10.1111/bjh.15166>
 34. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Prajapat M, Pathak M, Kothari A, Kumar S, Rana S, Kaur M, Prakash A, Mirza AA, Panda PK, Vivekanandan S, Omar BJ, Medhi B, Naithani M (2022) Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care* 67:172-181. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.09.023>
 35. Gandini O, Criniti A, Gagliardi MC, Ballesio L, Giglio S, Balena A, Caputi A, Angeloni A, Lubrano C (2021) Sex-disaggregated data confirm serum ferritin as an independent predictor of disease severity both in male and female COVID-19 patients. *J Infect* 82:414-451. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.012>

VLERA PREDIKTIVE E GJATESISE SE QAFES SE MITRES PER TE PARASHIKUAR LINDJEN PARAKOHE NE PACIENTE ME RREZIK PER LINDJE PARAKOHE

Rozeta Shahinaj^{1,2}

¹Fakulteti i Mjekesise, Universiteti i Mjekesise Tirane

²Spitali Universitar Obstetrik Gjinekologjik "Mbreteresha Geraldine "Tirane

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 90-94

ABSTRACT

Objective: To investigate the relationship of cervical length and the presence of true or false labour.

Methods: We included in the study 100 women with singleton pregnancies admitted to our hospital with regular and painful uterine contractions at 24-36 weeks of gestation. Women in active labour defined by cervical dilatation 3 cm or more and those with ruptured membranes were excluded. On admission to the Hospital, a transvaginal scan was performed to measure the cervical length. The primary outcome was delivery within 7 days upon admission to the Hospital.

Results: In the study population, 26% of patients were born prematurely. The population was divided into four groups according to the length of the cervix: 0-<15mm, 15- <25mm, 25- <35mm, and >35mm. The percentage of premature births according to cervical length groups was 69% for cervical length 0-15mm, 19% for cervical length 15-25mm, 8% for cervical length 25-35mm, and 4% for the length of the cervix 35-45 mm.

The relative risk for premature birth based on the length of the cervix was 8.46 for the group with the length of the cervix from 0-<15 mm; 5.26 for the group with cervical length from 15-<25mm, 1.64 for the group with cervical length from 5-<35mm.

The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were respectively 69.23%, 95.94%, 85.7%, and 95.21% for the length of the cervix 0-15mm, 62.5%, 80.25%, 26.31%, 98.69% respectively for the length of the cervix of the uterus 15-25mm, 66.66%, 45.61%, 6.06%, 99.80% respectively for the length of the cervix 25-35mm. Sensitivity, specificity, and the highest positive predictive value were for the length of the cervix from 0-15 mm, while the negative predictive value was the highest for the length of the cervix from 25-35 mm.

Conclusion: Transvaginal measurement of cervical length in patients with threatened premature labour can predict spontaneous preterm delivery.

Keywords: cervical length measurements, preterm delivery.

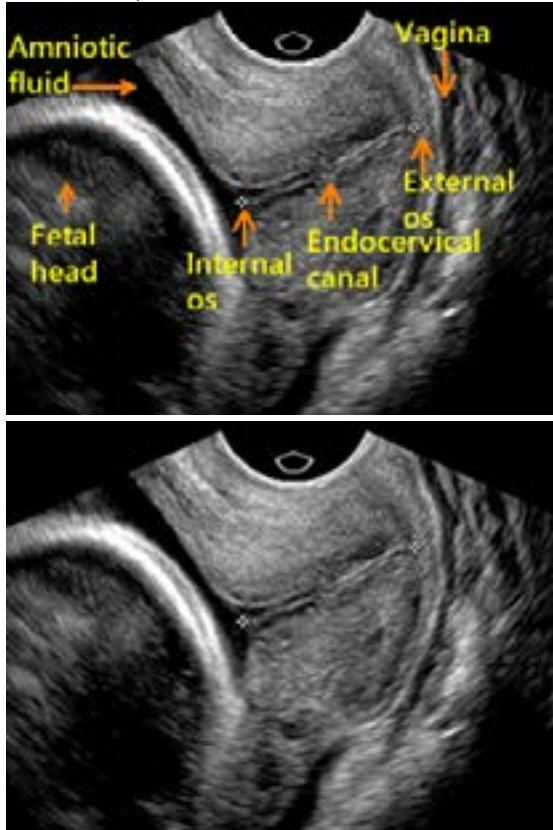
HYRJE

Lindja e parakohshme përkufizohet si lindje para javës së 37-të shtatzënë.[1] Lindja e parakohshme ka një incidencë prej 5%-12% dhe është shkaktari kryesor i vdekshmërisë dhe sëmundshmërisë perinatale[2]. Diagnoza e saktë dhe parashikimi i lindjes së parakohshme mbetet ende një problem në rutinen e përditshme në obstetrikë. Nëse një

foshnjë lind para kohe, rreziku i vdekjes në vitin e parë e jetës është 40 herë më i madh në krahasim me një foshnjë të lindur në term.[1]

Vlerësimi i gjatesise se qafes se mitres është përdorur si një mjet për të parashikuar lindjen para kohe bazuar në konceptin se qafa e mitres vepron si marker anatomik i procesit patologjik themelor që çon në lindjen parakohe.

Qafa e mitrës është në pozicion distal me korpusin uterin dhe është e kufizuar sipër nga istmushi i mitrës. Orificiumi intern është bashkimi anatomik dhe histologjik i uterusit muskular dhe stromes cervicale fibrotike. Kanali i qafes së mitrës shtrihet nga orificiumi intern deri në orificiumin extern të saj. [3]



Në të kaluarën gjatësia e qafes së mitrës është matur me ane të vizitës manuale vaginale. Por nga studimet e bera është vërtetuar se vlerësimi i gjatësisë së qafës së mitrës nëpërmjet ekzaminimit ekografik është superior ndaj ekzaminimit vaginal manual për parashikimin e lindjes parakohe. [4]

Për të matur gjatësinë e qafes së mitrës nëpërmjet ekzaminimit ekografik mund të përdoret ekzaminimi ekografik transabdominal, transvaginal dhe transperineal por ekzaminimi transvaginal është më i sakti. [5]

Në studimin tone matjet u bënë sipas protokollit të Fetal Medicine Foundation. [6]

Shkurtimi dhe funneling i qafës së mitrës u përshkrua për herë të parë nga Andersen, et al. [7] i cili studjoi i pari mundësinë që matja transvaginale sonografike e gjatësisë së qafes së mitrës të mund të përdoret për të parashikuar një rrezik për lindje të parakohshme.

Romero, et al. [8] në studimin e tyre arritën në përfundimin

se sa më i shkurtër colum uteri, aq më i lartë është rreziku i lindjes së parakohshme spontane.

MATERIALI DHE METODA

Studimi ynë është një studim retrospektiv. Në studim u përfshinë 100 paciente shtatzëna me një fetus, të cilat u shtruan në Spitalin Universitar Obstetrik Gjinekologjik 'Mbreteresa Geraldine' me diagnozën e lindjes së parakohshme nga javë 24 deri në javën e 36 të shtatzënisë. Pacientet me dilatacion mbi 3 cm dhe ato me membranë të plasura u përjashtuan nga studimi. Të gjitha pacientet pas shtrimit në spital u ekzaminuan me eko transvaginale dhe u krye matja e gjatësisë së mitrës.

Gjatesia e qafes së mitrës u vlerësua duke përdorur ekografinë transvaginale. Para ekzaminimit, çdo pacienteje iu kërkua të zbraste plotësisht fshikëzën urinare. Pacientët u vendosën në pozicionin e litotomisë dorsale. Sonda vaginale ishte e mbuluar me një prezervativ steril dhe u aplikua xhel steril si nga brenda ashtu edhe nga jashtë. Gjatesia e qafes së mitrës u mat në planin sagjital, duke patur si pikë referimi orificiumin e brendshëm dhe të jashtëm dhe kanalën endocervikal. Gjatesia e qafes së mitrës është distanca midis orificiumit intern dhe extern të qafes së mitrës.

Në çdo ekzaminim u bënë tre matje. U regjistrua më e shkurtër nga tre matjet. U regjistrua praninë ose mungesa e funneling dhe gjatësia e saj. Matjet u kryen në mungesë të kontraksioneve uterine. Në studim u krahasuan të dhënat ekografike me karakteristikat klinike dhe rezultatet e shtatzënisë.

Analiza statistikore u krye duke përdorur programin SPSS. Gjatesia e qafes së mitrës u shpreh në mesataren e saj, variablet kategorike u shprehën me përqindje dhe frekuenca dhe diferenca midis tyre u studiua me ane të χ katror. Rrisi relativ u llogarit për të studiuar diferencat midis grupeve në gjasat e ndodhjes së eventit. Vlerat e $P < 0.05$ u konsideruan statistikisht të rëndësishme.

REZULTATET

Nga popullata e marrë në studim, përqindja e pacienteve që linden ishte 26%.

Popullata në studim u nda në katër grupe sipas gjatësisë së qafes së mitrës: 0 - <15mm, 15 - <25mm, 25 - <35mm, >35mm.

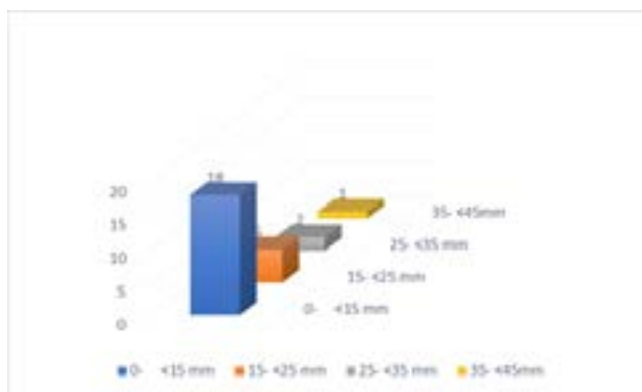
Shpërndarja e pacienteve që linden parakohe sipas

grupeve gjatesise se qafes se mitres ishte perkatesisht 18 paciente per gjatesine e qafes se mitres 0-15mm, 5 paciente per gjatesine e qafes se mitres 15-25mm, 2 paciente per gjatesine e qafes se mitres 25-35mm dhe 1 pacient per gjatesine e qafes se mitres 35-45 mm. Ne tabelen nr.1.tregohet shperndarja e pacienteve sipas gjatesise se qafes se mitres te matur me ekografine transvaginale.

Tab 1. Shperndarja e pacienteve ne popullaten e studimit sipas gjatesise se qafes se mitres.

Gjatesia e qafes se mitres	Nr i pacienteve
<15mm	21
15- <25mm	19
25- <35mm	33
>35mm	27

Fig 1. Shperndarja e pacienteve qe linden sipas gjatesise se c.uteri

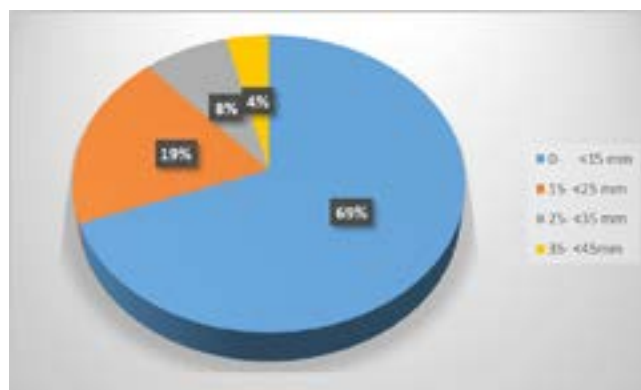


Perqindja e lindjeve parakohe sipas grupeve gjatesise se qafes se mitres ishte perkatesisht 69% per gjatesine e qafes se mitres 0-15mm, 19% per gjatesine e qafes se mitres 15-25mm, 8% per gjatesine e qafes se mitres 25-35mm dhe 4% per gjatesine e qafes se mitres 35-45 mm.

Tab 2. Shperndarja e pacienteve qe linden para kohe ne lidhje me gjatesise se qafes se mitres

Gjatesia e c uteri	Nr i pacienteve qe linden parakohe	% pacienteve qe linden parakohe
<15 mm	18	69%
15- <25 mm	5	19%
25- <35 mm	2	8%
35- <45mm	1	4%

Fig 2. Shperndarja e pacienteve qe linden parakohe sipas gjatesise se qafes se mitres.



Ne studim u llogarit vlera e χ katror,dhe vlera e P sipas grupeve per lindje parakohe ne grupin e pacienteve me gjatesi te qafes se mitres deri ne 15 mm, nga 15 mm deri ne 25 mm, 25 mm deri ne 35 mm dhe 35 deri 45 mm. Vlera e P eshte statistikisht sinjifikative per gjatesine e qafes se mitres nga 0-15 mm dhe nga 15-25 mm.

Tab 3. Vlera e χ katror dhe P sipas grupeve te gjatesise se qafes se mitres.

Gjatesia e c uteri	Nr. i pacienteve qe linden parakohe	katror	Vlera e P
0-<15 mm	18	49.2656	.0001(S)
15- <25 mm	5	7.2042	.007 (S)
25- <35 mm	2	0.1737	.6768(NS)
35- <45mm	1	-	-

Ne studim u llogarit dhe sensibiliteti,specificiteti,vl era prediktive positive dhe vlera prediktive negative per lindjen parakohe sipas gjatesise se qafes se mitres. Sensitiviteti ,specificiteti , vlera prediktive positive dhe vlera prediktive negative ishin respektivisht 69.23%, 95.94%, 85.7%, 95.21% per gjatesine e qafes se mitres 0-15mm, 62.5%, 80.25%, 26.31%, 98.69% respektivisht per gjatesine e qafes se mitres 15-25mm, 66.66%, 45.61%, 6.06%, 99.80% respektivisht per gjatesine e qafes se mitres 25-35mm. Sensitiviteti, specificiteti dhe vlera prediktive me e larte ishin per gjatesine e qafes se mitres nga 0-15 mm, kurse vlera prediktive negative me e larte per gjatesine e qafes se mitres nga 25-35 mm.

Tab 4. Sensibiliteti,specificiteti,vlera prediktive pozitive dhe vlera prediktive negative per lindjen parakohe sipas gjatesise se qafes se mitres

Gjatesia e c uteri	Sensitiviteti	Specificiteti	PPV	NPV
0-<15 mm	69.23 %	95.94 %	85.7%	95.21%
15- <25 mm	62.5%	80.25%	26.31%	98.69%
25- <35 mm	66.66%	45.61%	6.06%	99.80%
35- <45mm	33.33%	54.38%	3.70%	98.94%

Risku relativ per lindje te parakoheshme duke u nisur nga gjatesia e qafes se mitres ishte 8.46 per grupin me gjatesi te qafes se mitres nga 0-<15 mm; 5.26 per grupin me gjatesi te qafes se mitres nga 15- <25mm, 1.64 per grupin me gjatesi te qafes se mitres nga 5- <35mm.

Tab 5. Risku relativ dhe rapori i gjasave sipas gjatesise se c.uteri

Gjatesia e c uteri	Risku Relativ	Raporti i gjasave
0-<15 mm	8.46	53.25
15- <25 mm	5.26	6.79
25- <35 mm	1.64	1.68

DISKUTIM

Ne studimin tone ne vleresam lidhjen qe ekziston midis gjatesise se qafes se mitres dhe lindjes parakohe.

Ne studime te ndryshme eshte arritur ne perfundimin qe gjatesia e qafes se mitres e matur me ane te ekografise transvaginale ne javen e 20-24 mund te parashikojë lindjen parakohe. Rreziku per lindje parakohe rritet kur shkurtohet gjatesia e c.uteri. [9-11]

Ne studim u llogarit vlera e katror,dhe vlera e P sipas grupeve per lindjet parakohe ne grupin e pacienteve me gjatesi te qafes se mitres deri ne 15 mm, nga 15 mm deri ne 25 mm, 25 mm deri ne 35 mm dhe 35 deri 45 mm. Vlera e P rezultoi statistikisht sinjifikative per lindje parakohe per gjatesine e qafes se mitres nga 0-15 mm dhe nga 15-25 mm.

Ne studimin tone perqindja e lindjeve parakohe sipas grupeve gjatesise se qafes se mitres ishin perkatesisht 69% per gjatesine e qafes se mitres 0-15mm, 19% per gjatesine e qafes se mitres 15-25mm, 8% per gjatesine e qafes se mitres 25-35mm dhe 4% per gjatesine e qafes se mitres 35-45 mm. Keto te dhena jane te ngjashme ne proporcione me te dhenat e Zhang at al.,te cilet ne studimin e tyre kishin keto rezultate, 31.8% per gjatesine e qafes se mitres 0-15mm, 9.6 % per gjatesine e qafes se mitres 15-25mm, 3.5% per gjatesine e qafes se mitres 25-35mm dhe 0.7% per

gjatesine e qafes se mitres 35-45 mm.[12]

Ne studimin tone risku relativ per lindje parakohe ishte 8.46 per gjatesine e qafes se mitres 0-15mm, 5.26 per gjatesine e qafes se mitres 15-25mm, 1.64 per gjatesine e qafes se mitres 25-35mm. Rezultatet tona jane te ngjashme me ato te studimit te Qu SH et al.(8), ku risku relativ per lindje parakohe ishte 13.8, per gjatesine e qafes se mitres 0-15mm, 11.1 per gjatesine e qafes se mitres 15-25mm, 5.2 per gjatesine e qafes se mitres 25-35mm.[13]

Ne studimin tone sensitiviteti ,specificiteti , vlera prediktive pozitive dhe vlera prediktive negative ishin respektivisht 69.23 %,95.94 %,85.7%,95.21% per gjatesine e qafes se mitres 0-15mm, 62.5%,80.25%,26.31%,98.69% respektivisht per gjatesine e qafes se mitres 15-25mm, 66.66%,45.61%,6.06%,99.80% respektivisht per gjatesine e qafes se mitres 25-35mm. Sensitiviteti, specificiteti dhe vlera prediktive me e larte ishin per gjatesine e qafes se mitres nga 0-15 mm, kurse vlera prediktive negative me e larte per gjatesine e qafes se mitres nga 25-35 mm.

Sotiriadis dhe bp [14] arriten ne perfundime te ngjashme me studimin tone: sensitiviteti 71.1 %, specificiteti 86.6%, vlera prediktive pozitive 28.8%,dhe vlera prediktive negative 97.5% per gjatesine e qafes se mitres 0-15mm,respektivisht 75.4%, 79.6%, 27.6% dhe 96.9% per gjatesine e qafes se mitres 15-25mm; 78.3%, 70.8%, 22.3%,dhe 96.8% respektivisht per gjatesine e qafes se mitres 25-35mm.

KONKLUZIONE

Matja ultrasonografike e qafës së mitrës është një teknikë efektive dhe e sigurt për të parashikuar rrezikun e lindjes së parakohshme.

Si përfundim i këtij studimi, shkurtimi i qafës së mitrës parashikoi në mënyrë të vlefshme lindjen e parakohshme. Gjatësia e qafës së mitrës lidhet drejtpërdrejt me kohëzgjatjen e shtatzënisë: sa më e shkurtër të jetë qafa e mitrës, aq më e madhe është mundësia e lindjes së parakohshme.

Në pacientet që paraqiten me rrezik për lindje të parakohshme vlerësimi sonografik transvaginal i gjatësisë së qafës së mitrës mund të përdoret për të ndihmuar në përcaktimin se kush është në rrezik të lartë për lindje të parakohshme dhe kështu ndihmon në parandalimin e ndërhyrjeve të panevojshme.

Megjithatë, për shkak të shumëllojshmërisë dhe kompleksitetit të shkaqeve të lindjes së parakohshme,

nevojitet një kuptim i përmirësuar i fizpatologjisë që qëndron në themel të lindjes së parakohshme për të krijuar një metodë më të saktë për parashikimin e lindjes së parakohshme, reduktimin e lindjes së parakohshme dhe përmirësimin e rezultateve të neonateve të lindur parakohe.

BIBLIOGRAFIA

1. Liu L, Johnson H, Cousens S. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379(9832):2151-2161. doi:10.1016/S0140-6736(12)60560-
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75-84. doi:10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
3. Chandiramani M, Shennan AH. Premature cervical change and the use of cervical cerclage. *Fetal Matern Med Rev* 2007; 18 (1): 25-52.
4. Lim K, Butt K, Crane JM. SOGC Clinical Practice Guideline. Ultrasonographic cervical length assessment in predicting preterm birth in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33 (5): 486-99. [Practice Guideline].
5. O'Hara S, Zelesco M, Sun Z. Cervical length for predicting preterm birth and a comparison of ultrasonic measurement techniques. *Australas J Ultrasound Med*. 2013 Aug;16(3):124-134.
6. The Fetal Medicine Foundation. Certificates for assessment - cervical assessment. 2020
7. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163 (3): 859-67.
8. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206 (2):124. e1-124.e19.
9. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996;334(9):567-572.
10. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol* 2017;41(8):445-451.
11. Hassan SS, Romero R, Berry SM, et al. Patients with an ultrasonographic cervical length ≤ 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(6):1458-1467.
12. Zhang, Mengying¹; Zhang, Xiaoxiao¹; Yang, Huixia^{1,2}; Shi, Chunyan¹. Cervical Length at 28-32 Weeks of Gestation Predicts Preterm Birth. *Maternal-Fetal Medicine* 3(3): p 185-189, July 2021.
13. Qu SH, Shi CY, Chen Q, et al. Predictive value of cervical length by transvaginal sonography for preterm pregnancy during mid and late-trimester of pregnancy. (In Chinese) *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2011;46(10):748-752.
14. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35:54-64

ФОРЕНЗИЧКА ЕПИДЕМИОЛОШКА АНАЛИЗА НА САМОУБИСТВОТА ВО РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА ВО ПЕРИОДОТ ПРЕД И ЗА ВРЕМЕ НА ЕПИДЕМИЈАТА СО КОВИД 19 ВИРУСОТ

Ивчева А¹, Павловски Г¹, Чакар Љ¹, Битољану Н¹, Белакапоска Српанова В¹

¹Институт за судска медицина, криминалистика и медицинска деонтологија, Медицински факултет - Скопје, Универзитет "Св. Кирил и Методиј" - Скопје, РС Македонија

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 95-100

АБСТРАКТ

Вовед: Денес околу 1,4% од сите причини за смрт во целиот свет отпаѓаат на самоубиствата (1). Се проценува дека годишно 800.000 луѓе умираат од самоубиства, со глобална стапка на смртност од приближно 9,0 на 100.000 жители (2). Најризична група се младите меѓу 15 и 29 години. Во 2012 година биле на второ место како причина за смрт (3,4). Методите со кои се извршуваат самоубиствата се различни и истите варираат во зависност од полот, возраста, религиозната припадност, опседнатост на личноста, нивото на едуцираност и социјалниот статус во средината и општеството (5).

Цели: -Епидемиолошка анализа на бројот, демографските карактеристики, методите на извршените самоубиства и поврзаноста на самоубиствата со психијатриски болести (депресија, епилепсија) и болестите на зависност од алкохолизам и дроги во периодот од 2018 до 2020 година. -Утврдување на влијанието на пандемиските услови за зголемување на инциденцата на самоубиствата во нашата држава.

Материјал и методи:Студијата опфаќа епидемиолошка анализа на 222 суицидални случаи во РС Македонија, обдуцирани на Институтот за судска медицина, криминалистика и медицинска деонтологија при Медицински факултет - Скопје, Универзитет "Св. Кирил и Методиј" - Скопје и Клиничките болници во Битола, Штип и Тетово, во последните четири години од 01.01.2018 до 31.12.2021 година. Податоците се анализирани и статистички прикажани во вид на процентуална застапеност, средна вредност, табеларен и графички приказ.

Резултати: Од вкупно 222 обдуцирани суицидални случаи, 172 (77,48%) се мажи, а 50 (22,52%) се жени. Средна возраст кај мажите изнесува 51,4 години, а кај жените 47,9 години старост. Во периодот 2018-2019 година извршени се вкупно 110 самоубиства, а во периодот 2020-2021 година извршени се 112 самоубиства. Кај 168 обдуцирани тела (75,7%) добиен е позитивен наод на висок промил на алкохол, опијати или бензодиазепини во крв и урина. Анализата на методите на извршените самоубиства покажа дека најчесто се застапени трите методи: самоубиство со бесење кај 66 (29,72%), самоубиство со пад од висина кај 48 (21,62%) и самоубиство со огнотрелна повреда во глава кај 40 (18,01%) од случаите. Стапката на смртност од самоубиства во РС Македонија во периодот пред Ковид епидемијата изнесувал 2,6 во 2018 и 2,9 во 2019 година, а за време на епидемијата изнесувал 2,65 во 2020 и 2,95 во 2021 година, односно покачување за само 0,05.

Заклучок: РС Македонија со просечна стапка од 2,77 на 100000 жители се вбројува во земји со ниска стапка на смртност од самоубиства. За разлика од објавените резултати во неколку земји со низок и среден приход и низок стандард на живеење, каде како најризична возрасна група се јавуваат лица меѓу 15 и 29 години, во нашата популација просечната возрасна група е меѓу 47 и 52 годишна возраст. Болестите на зависност од алкохол, дрога и употреба на високи дози на бензодиазепини од страна на лица со лекуван или нелекуван депресивен синдром (75,77%), се јавуваат како најчест етиолошки фактор.

Разликата меѓу стапката на смртност, меѓу 2018 и 2019 година и за време на епидемијата 2020 и 2021 година, од 0,05, укажува на фактот дека пандемијата не влијаела за зголемување на бројот на самоубиства.

Клучни зборови: самоубиство, депресивен синдром, алкохолизам, бензодиазепини, болести на зависност, Ковид-19 пандемија.

ВОВЕД

Самоубиствата претставуваат постојан предизвик на секој здравствен систем независно од демографските, социјални, културолошки, религиозни и други фактори. Денес околу 1,4% од сите причини за смрт во целиот свет отпаѓаат на самоубиствата (1). На глобално ниво, се проценува дека годишно 800.000 луѓе умираат од смртни случаи поврзани со самоубиства, што претставува годишна глобална стапка на смртност од приближно 9,0 на 100.000 жители. 77% од сите самоубиства во светот се случуваат во земјите со низок и среден приход (2).

Во Соединетите американски држави во 2021 година, 47.646 луѓе умреле од самоубиство, што е за 4% зголемување во однос на 2020 година кога бројот на самоубиствата изнесувал 45.979. Според анализите направени во Лабораторијата за превенција и изложеност на самоубиства на Универзитетот во Кентаки, и покрај стресот поврзан со пандемијата, стапката на самоубиства во 2020 година не се зголемила во однос на 2019 година. Објаснување за тоа според Cerel и сор. може да биде тоа што фамилиите во период на епидемијата главно биле собрани заедно во нивните домови, работејќи и учејќи on line, а познат е фактот дека луѓето се склони кон самоубиство кога другите не се околу нив. Иако самоубиствата се случуваат во сите возрастни групи, последните студии укажуваат дека најризична група се младите меѓу 15 и 29 години, кај кои истите во 2012 година биле на второ место како причина за смрт (3). Само во источниот регион на медитеранот годишно над 36000 го губат животот поради самоубиство (4).

Методите со кои се извршуваат самоубиствата се различни и истите според бројни досегашни студии варираат во зависност од полот, возраста, религиозната припадност и опседнатост на личноста, нивото на едуцираност и социјалниот статус во средината и општеството (5).

ЦЕЛИ

-Епидемиолошка анализа на бројот, демографските карактеристики, методите на извршените самоубиства и поврзаноста на случаи на самоубиство со одредени психијатриски болести (депресија, епилепсија) и болестите на зависност - алкохолизам и зависност од дроги во периодот 2018 и 2019 година, пред пандемијата со Ковид-19 вирусот и во периодот 2020

и 2021 година, за време на пандемијата со Ковид-19 вирусот, во Р. Северна Македонија.

-Утврдување на влијанието на пандемиските услови за зголемување на инциденцата на самоубиства во нашата држава.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата опфаќа епидемиолошка анализа на 222 суицидални случаи во Р С Македонија, обдуцирани на Институтот за судска медицина, криминалистика и медицинска деонтологија при Медицински факултет - Скопје, Универзитет “Св. Кирил и Методиј” - Скопје и Клиничките болници во Битола, Штип и Тетово, во последните четири години од 01.01.2018 до 31.12.2021 година (пред и за време на пандемијата со Ковид-19 вирусот). Податоците се анализирани и статистички прикажани во вид на процентуална застапеност, средна вредност, табеларен и графички приказ.

РЕЗУЛТАТИ

Во периодот од 01.01.2018 до 31.12.2020 година во РС Македонија направени се 1408 обдукции. Од нив 222 или 15,76% биле обдукции на суицидални случаи. При тоа обдуцирани се 172 мажи (77,48%) и 50 жени (22,52%). Средна возраст кај мажите изнесува 51,4 години а кај жените 47,9 години старост. Бројот на смртни случаи од самоубиство во периодот пред пандемијата (2018 и 2019 година) изнесувал 110 случаи а за време на епидемијата (2020 и 2021 година) изнесувал 112 случаи (табела бр 1.)

Временски период по години	Број на самоубиства по години	Стапка на смртност на 100000 жители
2018	52	2,60
2019	58	2,90
2020	53	2,65
2021	59	2,95

Табела бр.1 - Приказ на број на самоубиства и стапка на смртност по години

Анализата на крв и урина за време на епидемијата 2020 и 2021 година покажа дека кај 78 обдуцирани тела или 75,7% добиен е позитивен наод на висок промил на алкохол, опијати или бензодиазепини во крв и урина (табела бр.2).

Вид на детектирана супстанца во крв	Број на самоубиства во 2020 год.	Број на самоубиства во 2021 год.	Вкупно
Бензодиазепини во крв > 1000 ng/ml	9	7	16 (20,51%)
Алкохол во крв во промили од 0,6 - 2,86	8	7	15(19,23%)
Алкохол во урина	6	7	13(16,66%)
Бензодиазепини < 1000ng/ml	4	5	9 (8,73%)
Негативен наод на било каква супстанца во крв и урина	14	6	20 (25,64%)
Наод на опијати во крв	2	3	5 (6,41%)
Нема податоци од направена анализа на крв и урина	0	7	7 (6,79%)

Табела бр.2 - Видови на детектирани супстанции кај починати од самоубиство за периодот 2020-2021 година

Начин на извршување на самоубиство	Причина за смрт (Causa Mortis)	Бр.на случаи во 2018 година	Бр.на случаи во 2019 година	Бр.на случаи во 2020 година	Бр.на случаи во 2021 година	Вкупно
Пад од висина	Shock traumaticus. Contusio cerebri	14	11	11	11	47 (21,17%)
Огнострелна повреда на глава	Canalis sclopetarium cerebri	4	14	9	7	34 (15,31%)
Давење во вода	Asphyxia violenta propter submersio	2	6	1	2	11 (4,95%)
Насилно гладување	Inanitio			1	0	1 (0,45%)
Самозапалување	Combustio cutis capitis et extremitates gr III			1	1	2 (0,90%)
Бесење	Asphyxio violenta propter suspensio	13	15	18	16	62 (27,92%)
Труење со корозивно средство	Intoxicatio cum corrosiva	10	6	3	5	24 (10,81%)
Труење со седативи и наркотици	Intoxicatio cum benzodiazepini et metadon	6	3	4	0	13 (5,85%)
Самоповредување со нож	Effusio sanguinis propter vulnus scissum	1		1	1	3 (1,35%)
Огнострелна повреда во стомак и гради	Effusio sanguinis propter canalis sclopetarium thoracis et abdominis	1		0	7	8 (3,60%)
Сечење на вени	Effusio sanguinis pp vulnera scissae reg antebrachii bill.	2	2	0	4	8 (3,60%)
вкупно		53	57	53	59	222

Табела бр.3 - Начини на изведените самоубиства во периодот 2018 - 2021 година

ДИСКУСИЈА

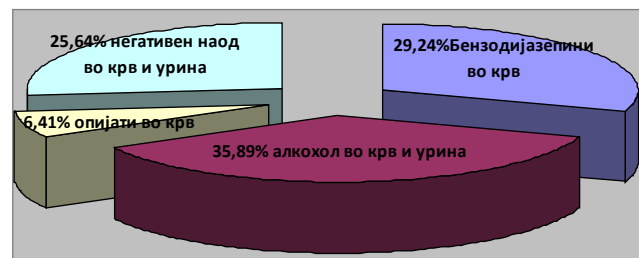
Во суицидологијата познато е дека скоро сите (90% или повеќе) кои се самоубиваат страдаат од едно или повеќе ментални нарушувања, односно постои т.н. причинско-последична врска меѓу двете (6,7).

Психолошката обдукција е една од највредните алатки за истражување на психичкото растројство или болест како причина за извршеното самоубиство. Методот вклучува собирање на сите достапни информации за починатиот преку интервјуа со членови на семејството, роднини или пријатели, како и со психијатар кој го следел пациентот и ординирал терапија пред извршување на самоубиството.

Иако во нашата испитувана група во поголемиот процент од случаите нема прецизен увид за употреба на т.н. психолошка обдукција, податокот дека кај 168 обдуцирани тела или 75,77% добиен е «post mortem» позитивен наод на висок промил на алкохол, опијати

Анализата на методите на извршените самоубиства покажа дека најчесто се застапени следните три методи: самоубиство со бесење кај 62 (27,92%), самоубиство со пад од висина кај 47 (21,17%) и самоубиство со огнострелна повреда во глава кај 34 (15,31%) од случаите (табела бр.3).

или бензодиазепини во крв и урина, укажува на постоење на т.н. “причинско-последична врска” помеѓу некој вид на психолошко или ментално нарушување (депресивен синдром, зависност од алкохол, седативи или опијати), како фактори за извршување на суицидалниот акт и во нашата студија (Дијаграм бр.1).

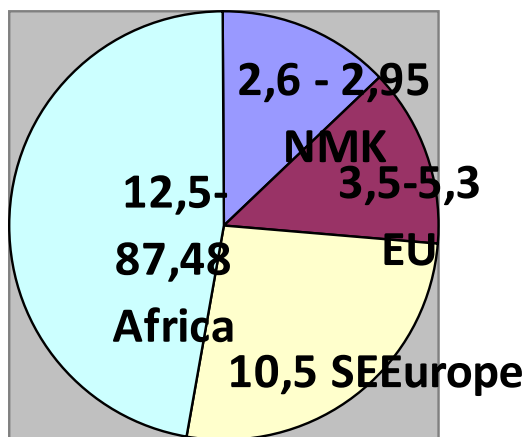


Дијаграм бр.1 - лабораториски наоди од крв и урина на починатите

Во сите досегашни достапни студии бројот на случаите на самоубиство кај мажите во просек е за околу 2,8

пати повисок во однос на женската популација (1). Споредено со нашите статистички податоци каде инциденцата на самоубиство кај мажите е поголема 3,5 пати во однос на жените (77,67% во однос на 22,33%), може да се поврзе со поголемата застапеност на зависност од алкохол и бензодиазепини кај машката популација во нашата средина.

Стапката на морталитет значително варира во однос на развиениот и неразвиениот свет, и истата според новите студии во западно европските земји изнесува околу 3,5 до 5,3 случаи на 100000 жители, во источно европските земји во просек изнесува околу 10,5 случаи на 100000 жители, додека во афричките земји се движи од 12,5 до 87,48 на 100000 жители (8,9,10), при што социо-економскиот фактор се јавува како еден од основните причини за повисоката инциденца на суициди. Просечната стапка на морталитет од 2,77 на 100000 жители во последните четири години, ја вбројува нашата држава меѓу земјите со ниска инциденца на суицидални случаи (дијаграм 2).



Дијаграм бр 2. Стапка на морталитет од самоубиства по региони

Според последните објавени студии самоубиствата во 2014 година го завзеле второто место по број на смртни случаи кај младата популација помеѓу 15 и 29 годишна возраст односно над 54% од вкупниот број на самоубиства во светот (4).

За разлика од наведените податоци, инциденцата на самоубиства кај младата популација помеѓу 17 и 29 години во нашата држава, која изнесува 10,68%, е значително (скоро 5 пати) пониска од светскиот просек, што како податок може да претставува основа за понатамошни социо-психолошки и психијатриски истражувања.

Методите на самоубиство ја одразуваат достапноста на средствата со кои се врши самоубиството. При тоа значајно е влијанието на социокултурните, политичките и религиозните фактори врз изборот на суицидалниот метод. Така, во земјите од Африка и другите земји во развој како најчести методи на самоубиство се застапени : труење со отрови - пестициди (54%), самозапалување (15%), бесење (9%) (11,12,13), додека во други доминира бесењето со над 30% од случаите. Карактеристично е дека во неразвиените земји премногу ретки се самоубиствата со огнено оружје за разлика од западниот свет, со што се потврдува горе наведената теза за зависноста на методот на избор од достапноста на средствата (14).

Анализата на користените методи на самоубиство во нашата студија покажа дека за разлика од горе наведените објавени податоци, во нашата популација најчесто се користени методите по следниот редослед на застапеност: бесење 27,92%, пад од висина 21,17%, огнотрелна повреда во глава 15,31%, труење со корозивно средство 10,81%, огнотрелна повреда во стомак и гради 3,60%, сечење на вени 3,60%, интоксикација со метадон и бензодиазепини 5,85% и давење во вода 4,95%, со што се потврдува теоријата за причинско-последичната зависност на истите од достапноста на средствата и менталната структура на потенцијалниот извршител на самоубиство.

Обдукциите на починатите лица се изведувани во различен постмортален временски период.

ЗАКЛУЧОК

-Според анализата на обработените податоци во врска со извршените обдукции на суицидалните случаи, стапката на смртност од самоубиства во периодот од 2018-2021 година во нашата држава изнесувала 2,77 на 100 000 жители на годишно ниво, што во споредба со новите објавени студии во европските земји, каде се движи од 3,5 до 5,3/100000 е сигнификантно пониска (1). За разлика од објавените резултати во неколку земји со низок и среден приход (низок стандард на живеење), каде како најризична возрасна група се јавуваат лица меѓу 15 и 29 години, во нашата популација најризичната возрасна група е констатирана меѓу 47 и 52 годишна возраст. Инциденцата на самоубиства кај младата популација во нашата држава изнесува 10,68% во однос на вкупниот број.

-Анализата на етиолошките фактори во студијата

укажува на големата улога на болестите на зависност од алкохол, дрога и неконтролирана употреба на високи дози на бензодиазепини од страна на лица со лекуван или нелекуван депресивен синдром. Резултатите од анализата на етиолошките фактори во студијата може да послужи како основа за понатамошно истражување и зголемување на ангажираноста на сите релевантни фактори во државата во врска со едукацијата и превенцијата на предизвиците поврзани со болестите на зависност.

- Разликата на стапката на смртност од самоубиства меѓу периодот пред и после пандемијата со Ковид-19 вирусот од само 0,05 покажа дека епидемиските услови не влијаеле значајно на покачување на бројот на самоубиства во нашата популација.

ЛИТЕРАТУРА

- Karimi J, Holakouie-Naieni K, Koehler SA, Soleymannpour A, Karimi R, Mohammad K. A Forensic Epidemiological Investigation of the Characteristics of Completed Suicides in Isfahan Province, Iran. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2018;12(2):e8035. doi: 10.5812/ijpbs.8035.
- Ongeri L, Larsen DA, Jenkins R, Shaw A, Connolly H, Lyon J, Kariuki S, Penninx B, Newton CR, Sifuna P, Ogutu B. Community suicide rates and related factors within a surveillance platform in Western Kenya. *BMC Psychiatry.* 2022; 22: 7.
- World Health Organization. WHO | Suicide data. World Health Organization; 2014. Available from: http://www.who.int/mental_health/prevention/suicid.
- WHO. 2014 Mental health atlas. WHO; 2014.
- World Health Organization. Preventing suicide: A global imperative. 2014.
- Cavanagh JT, Carson AJ, Sharpe M, Lawrie SM. Cavanagh JT, et al. Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychol Med.* 2003 Apr;33(3):395-405. doi: 10.1017/s0033291702006943. *Psychol Med.* 2003. PMID: 12701661 Review.
- Brent DA. Suicide Life Threat Behav. 1989 Spring;19(1):43-57. doi: 10.1111/j.1943-278x.1989.tb00365.x. *Suicide Life Threat Behav.* 1989. PMID: 2652387 Review.
- Suicide. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>. Accessed 24 Nov 2021.
- WHO. Suicide in the world. Global Health Estimates. 2019.
- Mars B, Burrows S, Hjelmeland H, Gunnell D. Suicidal behaviour across the African continent: a review of the literature. *BMC Public Health.* 2014;14:606.
- Mew EJ, Padmanathan P, Konradsen F, Eddleston M, sen Chang S, Phillips MR, et al. The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006-15: Systematic review. *Journal of Affective Disorders.* 2017;219:93-104.
- Gunnell D, Eddleston M, Phillips MR, Konradsen F. The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: Systematic review. *BMC Public Health.* 2007;7:357.
- Ajdacic-Gross V, Killias M, Hepp U, Gadola E, Bopp M, Lauber C, et al. Changing times: A longitudinal analysis of international firearm suicide data. *American Journal of Public Health.* 2006;96:1752-1755.
- Bitta MA, Bakolis I, Kariuki SM, Nyutu G, Mochama G, Thornicroft G, et al. Suicide in a rural area of coastal Kenya. *BMC Psychiatry.* 2018;18:267.
- Rosenberg ML, Davidson LE, Smith JC, Berman AL, Buzbee H, Gantner G, et al. Operational Criteria for the Determination of Suicide. *Journal of Forensic Sciences.* 1988;33:12589J.
- Ohberg A, Lonnqvist J. Suicides hidden among undetermined deaths. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1998;98:214-218.
- Morris SS, Black RE, Tomaskovic L. Predicting the distribution of under-five deaths by cause in countries without adequate vital registration systems. *International Journal of Epidemiology.* 2003;32:1041-1051.
- Streatfield PK, Khan WA, Bhuiya A, Alam N, Sié A, Soura AB, et al. Cause-specific mortality in Africa and Asia: evidence from INDEPTH health and demographic surveillance system sites. *Global Health Action.* 2014;7:25362.
- Fottrell E, Byass P. Verbal Autopsy: Methods in Transition. *Epidemiologic Reviews.* 2010;32:38-55.
- Tøllefsen IM, Hem E, Ekeberg Ø. The reliability of suicide statistics: a systematic review. *BMC psychiatry.* 2012;12:9.
- WHO. | Quality of suicide mortality data. WHO. 2019.
- Freeman M, Zeegers M. *Forensic Epidemiology: Principles and Practice.* Academic Press; 2016.
- Madge N, Harvey JG. Suicide among the young--the size of the problem. *J Adolesc.* 1999;22(1):145-55. doi: 10.1006/jado.1998.0207.
- Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, Wasserman D. Psychiatric diagnoses and suicide: revisiting the evidence. *Crisis.* 2004;25(4):147-55. doi: 10.1027/0227-5910.25.4.147.

ТРЕНДОВИ НА РАСТ: РАЗЛИКИ ВО ЕТНИКУМИ, ПОЛ И ВОЗРАСТ

Арјета Рауфи¹, Марина Крстевска Константинова², Авди Муртезани²

¹Клиничка болница, Одделение за детски болести, Тетово, С. Македонија

²Клиника за детски болести, Медицински факултет, “Св. Кирил и Методи“ во Скопје, С. Македонија

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 101-107

АПСТРАКТ

Во текот на изминатиот век, приметен е постојан пораст на висината особено кај децата во индустријализираните земји. Овој тренд таканаречен и секуларен тренд се смета дека се должи на подобрувањето во исхраната, здравствената заштита и целокупните услови за живот. Целта на оваа студија е да се процени растот кај децата и одреди преваленцата на нискиот раст и високиот раст, и разликите на раст кај различни етникуми, пол и возраст. Спроведената студија е од типот на епидемиолошка проспективна студија на пресек која опфати $n=1011$ деца од двата пола, на возраст од 6-13 години, од различни етничка припадности и различни средини. Резултати: Во целиот примерок, преваленцијата на деца со низок раст изнесуваше 1,8%. Деца со низок раст не беа идентификувани на 6+ и 7+ год, додека во останатите возрасти од 8+ до 13+ год, со најголема преваленција утврдена кај 8+- 3,2%, а најмала кај 10+- 1,3%. Преваленцијата на девојчиња со низок раст во изнесуваше 2,1%. додека кај момчињата изнесуваше 1,5%. Најголема преваленција на деца со висок раст беше утврдена во групата со 6+- 10,5%, следено со 10+ - 9,1% и 7+ - 8,9%. Високиот раст во целиот примерок изнесуваше 7,5%, кај момчињата изнесуваше 8,2%. додека кај девојчињата изнесуваше 6,7%. Преваленцијата на низок раст според етникум беше најниска кај Албанците - 0,4%, следено со Македонци - 1,4%, Турци - 4,2%, и највисока кај Ромите - 7,1%. Високит раст според етникум највисоки беа децата од Македонски етникум со преваленција од 9,2 % следено од Албанскиот 7,9 % ,Турскиот 4,2% и Ромскиот кој имаше најмала стапка на висок раст 1,7 % и најголема на низок раст. Заклучок: Генерално, набљудувањето на висината кај децата и секуларните трендови за висината е важен аспект на следењето и подобрувањето на здравјето и развојот на детето.

Клучни зборови: Детски раст, Секуларни трендови на раст, Разлики на раст,

ВОВЕД

Детството е животен интервал кој е биолошки и бихејвиорално поразличен, многу сложен и динамичен од остатокот на адултниот живот. Растот и самата стапка на раст на детето, можеби е подобро од било кој друг поединечен индекс кој го одразува здравствена состојба и со тоа и здравјето на една популација. Човековиот раст и развој е поле на многубројни гранки на научно проучување и истражување. Луѓето се раѓаат незрели, беспомошни и имаат период на раст и развој во текот на животот. Процесот на раст започнува во моментот на зачнувањето и продолжува до крајот на

пубертетот. Постојат разлики помеѓу популациите, во висина, тежина и возраста на почетокот на пубертетот, со што се докажува дека различните популации се разликуваат во нивниот потенцијал за раст и развој(1). Јасно е дека дел од овие разлики се генетски детерминирани но сепак големо влијание играат и различните фактори на околината.

Во текот на изминатиот век, приметен е постојан пораст на висината особено кај децата во индустријализираните земји (2). Овој тренд таканаречен и секуларен тренд се смета дека се должи на подобрувањето во исхраната, здравствената

заштита и целокупните услови за живот (3).

ЦЕЛ

Целта на оваа студија е да се процени растот кај децата и одреди преваленцата на нискиот раст и високиот раст ,и разликите на раст кај различни етникуми , пол и возраст.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Спроведената студија е од типот на епидемиолошка проспективна студија на пресек од крајот на февруари 2022 до почеток на април 2022. Студијата опфати n=1011 деца од двата пола, на возраст од 6-13 години, од различни етничка припадности и различни средини при систематски школски преглед во амбуланта на Училишна и Детската превентивна - Тетово.

Висината на испитаниците е измерена согласно со препораките на светската здравствена организација (СЗО) (4). Во студијата истата е измерена со помош на Harpenden стадиометар. Читањето е забележано со точност од десетина од сантиметарот и изразена со најблиската утврдена прецизност 0,1 мм.

По измерената висина кај испитаниците истата е анализирана во специјални конструирани и ревидентирани шеми за раст за одредена возраст и пол (5). Во нашата студија е користена класификација според CDC (центар за контрола и превенција на болестите) заради широката и најприфатената употреба на класификацијата за клинички цели (6). Од

ревидентираниите шеми на CDC пресметани се за секое дете z- score криви и перцентилни криви.

Статистичка обработка на резултати:

Податоците добиени со истражувањето беа обработени во SPSS software package, version 22.0 for Windows. За утврдување на статистичка значајност користена беше двострана анализа со ниво на статистичка сигнификантност од p<0,05.

РЕЗУЛТАТИ

Висината (растот) кај училишните деца од примерокот (6-13 години) беше направен согласно критериумите на CDC. За оваа цел беше мерена висината (cm) за секое дете од примерокот и истата беше анализирана според возраст, пол и етничка припадност. За дополнителна анализа, висината беше класифицирана во 3 категории и тоа: а) низок раст - висина < 3% перцентили (z-score <-2); б) нормален раст - висина од 3% - 97% перцентили (z-score од -2 до +2); и в) висок раст - висина над >97% перцентил (z-score > +2). Согледано беше дека и кај момчињата и кај девојчињата, како и вкупно во целиот примерок просечната висина на децата растеше со возраста. Кај 50% (50th percentile) од момчињата односно девојчињата висината беше консеквентно за: а) 6+ години - ≤ 120,4 vs. ≤ 118,7cm; б) 7+ години - ≤ 121,9 vs. ≤ 121,5cm; в) 8+ години - ≤ 131,4 vs. ≤ 129,8cm; г) 9+ години - ≤ 132,5 vs. ≤ 130,5cm; д) 10+ години - ≤ 142,3 vs. ≤ 143,8 cm; е) 11+ години - ≤ 144,6 vs. ≤ 145,3cm; е) 12+ години - ≤ 156,6 vs. ≤ 155,3cm; и ж) 13+ години - ≤ 158,8 vs. ≤ 157,6cm .

Табела 1. Споредба на висина и z-score за висина со спротивен пол од иста возраст

Групи	Возраст							
	6+	7+	8+	9+	10+	11+	12+	13+
Висина (cm)								
Z	(2,144)	(0,800)	(1,297)	(1,455)	(0,873)	(0,729)	(1,303)	(1,646)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,032*	0,424	0,195	0,146	0,383	0,466	0,192	0,100
Висина Z-score								
Z	(1,983)	(0,346)	(0,822)	(0,526)	(1,185)	(0,765)	(2,536)	(2,211)
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,047*	0,730	0,411	0,599	0,236	0,444	0,011*	0,027*
Пример - 6+: возраст 6,00-6,99 години Mann-Whitney U Test = Z								
*сигнификантно за p<0,05								

За p<0,05, сигнификантно повисоки момчиња споредено со девојчиња беа регистрирани на возраст од 6+ години за Mann-Whitney U Test: Z=-2,144; p=0,032.

Согледано беше дека, на возраст 10+ и 11+ години, просечната како и медијалната вредност за висината на девојчињата беше несигнификантно повисока

споредено со истата на момчињата. И кај дватаа помеѓу 8+ и 9+ .
пола, најмали промени во висината беа регистрирани

Табела 2. Висина и z-score за висина на училишните деца според пол и возраст

Параметри	Висина (cm)					
	N Возраст	Mean± SD	95% CI - Mean	Min/ Max	Median	Z-score
Момчиња	6+	48	120,9±5,4	119,4-122,5	120,4	0,7±1,1
	7+	103	122,9±5,8	121,7-124,0	121,9	0,4±1,1
	8+	43	131,9±7,7	129,6-134,3	131,4	0,4±1,3
	9+	98	133,2±6,8	131,8-134,5	132,5	0,0±1,1
	10+	26	142,5±7,3	139,5-145,5	142,3	0,3±1,1
	11+	75	144,3±7,2	142,7-146,4	144,6	0,2±1,0
	12+	33	155,9±7,3	153,3-158,5	156,6	0,6±0,9
	13+	98	158,7±9,3	156,8-160-5	158,8	0,4±1,2
	Вкупно	524	138,2±15,4	136,2-139,5	135,8	0,3±1,1
Девојчиња	6+	38	118,3±5,0	116,6-119,9	118,7	0,2±0,9
	7+	87	122,5±7,6	120,9-124,1	121,5	0,3±1,3
	8+	52	129,8±6,8	127,8-131,6	129,8	0,1±1,1
	9+	85	132,1±7,0	130,6-133,6	130,5	0,1±1,1
	10+	51	143,6±6,9	141,7-145,6	143,8	0,6±1,0
	11+	62	145,8±8,2	143,7-145,2	145,3	0,4±1,1
	12+	25	153,2±8,7	149,6-156,8	153,2	0,0±1,2
	13+	80	156,4±7,1	154,8-158,0	156,6	0,0±1,0
	Вкупно	480	137,2±14,8	135,8-138,5	135,4	0,2±1,1
Вкупно	6+	86	119,8±5,4	118,6-120,9	119,7	0,5±1,0
	7+	190	122,7±6,7	121,7-123,7	121,6	0,3±1,2
	8+	95	130,7±7,3	129,3-132,2	130,4	0,2±1,2
	9+	183	132,7±6,9	131,7-133,7	132,0	0,1±1,1
	10+	77	143,3±7,1	141,6-144,8	143,5	0,5±1,0
	11+	137	145,0±7,7	143,7-146,3	145,1	0,3±1,1
	12+	58	154,7±8,0	154,7-156,8	155,3	0,4±1,1
	13+	178	157,7±8,4	156,4-158,9	157,6	0,2±1,1
	Вкупно	1004	137,7±15,1	136,7-138,6	135,5	0,3±1,1

Пример - 6+: возраст 6,00-6,99 години; Median=50th percentiles
*сигнификантно за $p < 0,05$ споредено со спротивниот пол од истата возраст - Difference test

Низок раст Во целиот примерок, преваленцијата на деца со низок раст изнесуваше 1,8%. Деца со низок раст не беа идентификувани на 6+ и 7+ години, во останатите возрасти од 8+ до 13+ години, најголема преваленција на деца со низок раст беше утврдена кај 8+ години - 3,2%, а најмала кај 10+ години - 1,3%. Кај момчињата, низок раст не беше утврден во групите на 6+, 7+, 8+ и 12+ години. Кај останатите возрасти, најголема

преваленција на момчиња со низок раст имаше на 10+ години - 3,9% и 9+ години - 3,1%. Преваленцијата на момчиња со низок раст во целиот примерок на момчиња изнесуваше 1,5% Кај девојчињата, низок раст не беше утврден во групите на 6+, 7+ и 10+ години .Кај останатите возрасти на девојчиња, најголема преваленција со низок раст имаше на 8+ години - 5,8% и 12+ години - 4%. Преваленцијата на девојчиња

со низок раст во целиот примерок на девојчиња изнесуваше 2,1%. Преваленцијата на низок раст во нашата студија машки пол според етникум беше најниска кај Албанците – 0,4%, следено со Македонци – 1,4%, Турци – 4,2%, и највисока кај Ромите – 7,1%. Низок раст кај девојчињата беше најниска кај Македонците – 1,8%, следено со Албанците – 2,5%, и највисока кај Ромите 4,2% .

Нормален раст – Преваленцијата на деца со нормален раст во целиот примерок на училишни деца изнесуваше 90,7%.

Висок раст - Во целиот примерок на училишни деца, висок раст беше идентификувани кај сите возрасти .Најголема преваленција на деца со висок раст беше утврдена во групата со 6+ години – 10,5%, следено со 10+ – 9,1% и 7+ – 8,9%. Најмала преваленција на високи деца беша идентификувани на 9+ години – 9,4,9% следено со 11+ години – 5,8%. Преваленцијата на деца со висок раст во целиот примерок на училишни изнесуваше 7,5%.

Преваленцијата на момчиња со висок раст во целиот примерок на момчиња изнесуваше 8,2%. Најголема преваленција на момчиња со висок раст имаше на 6+ години – 14,6%, 10+ години –11,5% и 13+ години –11,2%. Најмала преваленција на вакви деца меѓу момчињата имаше на возраст 11+ години – 2,7% и 9+ години – 4,1% Преваленцијата на девојчиња со висок раст во целиот примерок на девојчиња изнесуваше 6,7%. Најголема преваленција на девојчиња со висок раст имаше на 11+ години – 9,7%, и 7+ години – 9,2%, а најмала на 8+ години – 3,8% и 13+ години – 3,8% . Според етникум највисоки беа децата од Македонски етникум со преваленција од 9,2 % следено од Албанскиот 7,9 % ,Турскиот 4,2% и Ромскиот кој имаше најмала стапка на висок раст 1,7 % и најголема на низок раст.

ДИСКУСИЈА

Параметрите на висина рутински се мерат во општата педијатриска популација со цел да се идентификуваат децата со абнормалности во растот. Висината како мерлива физиолошка величина е со различни параметри на дистрибуција кај нормалната популација. Широкиот опсег на растот е присутен не само на внатрешноста на една популација туку и помеѓу различни популации. Кај поединци е интеракција помеѓу генотипот и различните фактори на животната средина, со најстакнато влијание од нутритивниот и

хормоналниот статус (7). Во текот на изминатите 100 години, во повеќето индустријализирани земји со висок и среден приход, но и во земјите во развој е приметено тренд кон зголемување на растот во популациите овој зголемен раст се нарекува “секуларен тренд” во растот (8). Дебатата помеѓу ауксолозите опстојува за во литературата да се користи како секуларни промени на растот наместо само трендови .

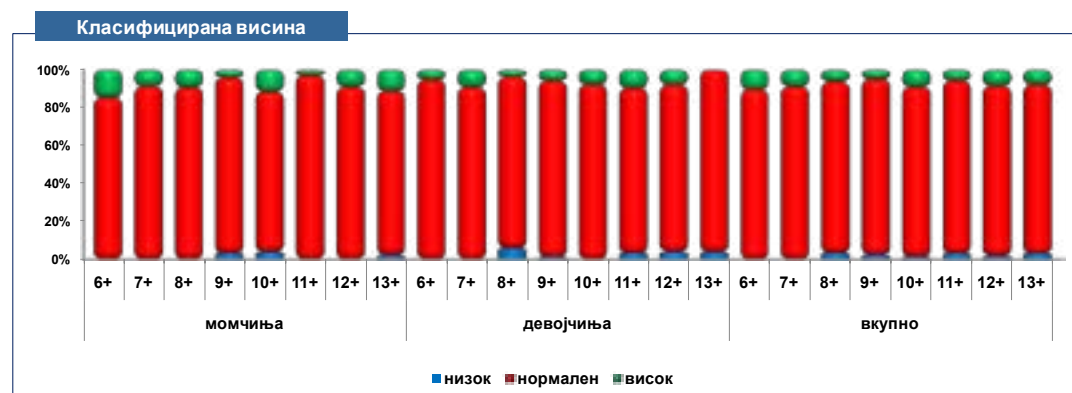
NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) е базата која е позната поради собирање на висококвалитетни податоци глобално со речиси 200 милиони учесници од 196 земји и над 3000 истражувања ширум светот со цел на истражување на факторите на ризик на незаразни болести (9). Според нивните објавени резултати Rodriguez- Martinez et al., 2020 во 2019 година највисоки деца во просек се регистрирани во северозападните и централните Европски земји . Односно Холандија, по што следат Црна Гора, Естонија и Босна Херцеговина за момчињата, додека Холандија, Црна гора, Данска и Исланд за девојчињата. Во просек најниски во 2019 година се регистрирани во јужна и југоисточна Азија, латинска Америка, и источна Африка (10). Според Rodriguez беше приметено разликата од 20 cm помеѓу земјите со највисока и најниска средна висина што преставуваше приближно 8 години разлика во растот за девојчињата и приближно 6 години разлика во растот за момчињата. Според (NCD-RisC) северо и западно Европските деца и адолесцентите беа во просек највисоките во светот во 2019 година, се проценува дека голем дел од оваа предност беше постигната пред крајот на 20 век.

Табела 3. Класифицирана висина на училишни деца според возраст и пол

Параметри Низок N (%)		Класифицирана висина (раст)			Вкупно
		Нормален N (%)	Висок N (%)		
Момчиња	6+	0 (0%)	41 (85,4%)	7 (14,6%)	48
	7+	0 (0%)	94 (91,3%)	9 (8,7%)	103
	8+	0 (0%)	39 (90,7%)	4 (9,3%)	43
	9+	3 (3,1%)	91 (92,8%)	4 (4,1%)	98
	10+	1 (3,9%)	22 (84,6%)	3 (11,5%)	26
	11+	2 (2,7%)	71 (94,6%)	2 (2,7%)	75
	12+	0 (0%)	30 (90,9%)	3 (9,1%)	33
	13+	2 (2,1%)	85(86,7%)	11 (11,2%)	98
	Вкупно	8 (1,5%)	473 (90,3%)	43 (8,2%)	524
Девојчиња	6+	0 (0%)	36 (94,7%)	2 (5,3%)	38
	7+	0 (0%)	79 (90,8%)	8 (9,2%)	87
	8+	3 (5,8%)	47 (90,4%)	2 (3,8%)	52
	9+	1 (1,2%)	79 (92,9%)	5 (5,9%)	85
	10+	0 (0%)	47 (92,1%)	4 (7,9%)	51
	11+	2 (3,2%)	54 (87,1%)	6 (9,7%)	62
	12+	1 (4,0%)	22 (88,0%)	2 (8,0%)	25
	13+	3 (3,7%)	74 (92,5%)	3 (3,8%)	80
	Вкупно	10 (2,1%)	438 (91,2%)	32 (6,7%)	480
Вкупно	6+	0 (0%)	77 (89,5%)	9 (10,5%)	86
	7+	0 (0%)	173 (91,1%)	17 (8,9%)	190
	8+	3 (3,2%)	86 (90,5%)	6 (6,3%)	95
	9+	4 (2,2%)	170 (92,9%)	9 (4,9%)	183
	10+	1 (1,3%)	69 (89,6%)	7 (9,1%)	77
	11+	4 (2,9%)	125 (91,3%)	8 (5,8%)	137
	12+	1 (1,7%)	52 (89,7%)	5 (8,6%)	58
	13+	5 (2,8%)	159 (89,3%)	14 (7,9%)	178
	Вкупно	18 (1,8%)	911 (90,7%)	75 (7,5%)	1004

Пример - 6+: возраст 6,00-6,99 години
*сигнификантно за $p < 0,05$

Графикон 8. Класифицирана висина на училишни деца според пол, и возраст



За да се увиде како се движеле секуларните промени на висна на раст кај децата на Република Северна Македонија

од датата на (NCD-RisC) се превземените и анализирани податоците од (NCD-RisC) за растот на машките и женските деца во Северна Македонија во возрастните групи 6 до 13 години споредно со првичните податоци на раст од 1985 до последните во 2019 година (11). Според анализата на датата се приметуваше секуларен пораст на висина споредно 1985/ 2019 година кај момчињата и кај девојчињата : а) 6+ години 2,22 cm vs. 2,16cm; б) 7+ години - 2,16 cm vs. 2,02 cm; в) 8+ години 2,10 cm vs. 1,87 cm; г) 9+ години 2,06 vs. 1,72 cm; д) 10+ години - 2,04 vs. 1,57 cm; е) 11+ години 2,03 cm vs. 1,87 cm; и ж) 13+ години 2,11 cm vs. 1,12 cm. Кај момчињата имаме позначајна секуларна промена на висина во споредба со девојчињата, исто така се приметуваше експоненцијален пад на трендов со пораст на возраста кај девојчињата, додека кај момчињата падот е приметен до 11 година а потоа пак се појавува пораст.

При преглед на литературата и споредба со нашиот примерок на истражување се увиде дека сепак стапката на преваленција на низок раст кај нашите деца е релативно ниско.

Спроведената студија на репрезентативен примерок по пол и возраст од 6 до 15 години кај децата од галската популација во Шпанија е регистрирана ниска преваленција на 1 % низок раст (12). Според студијата на пресек кај деца на возраст од 4-16 години во Индија вкупната преваленција на низок раст кај училишните деца била 2,86%, со увид како најчеста причина на фамилијарен низок раст и конституционално низок раст со каснење на пубертетот (13). Релативно висока фреквенција на низок раст е забележана кај студијата на El Mouzan et al, спроведена во Саудиските земји со преваленција кај машките деца од 11,3% и 1,8% кај адолесцентите. Кај девојчињата, низок раст беше регистрирано кај 10,5% и 1,2% кај адолесцентите (14). Друга студија реализрана од Zayed A et al покажа пониски вредности на преваленција на низок раст од 4,9 % кај 2702 деца од возраст 6-17 години (15). Во голема мета-анализа која опфати 348.326 кинески ученици вкупната преваленција на низок раст кај учениците беше 3,2%. Со преваленција на низок раст кај момчињата 3,1 % и 3,2 % девојчињата. Од студијата била докажана статистички значајна повиока преваленција на низок раст во руралните области со 4,7 % наспроти урбаните со 2,8 % (16). Друга поопсежна студија на национално ниво во Кина каде се споредени референтни криви на раст според кинески шеми со стапка на преваленција

на 3,67 % на низок раст на национално ниво во споредба со референтни криви на СЗО со стапка на 2,7 %. Врз основа на студијата преваленцијата на низок раст значително се разликуваше меѓу возрастните групи, урбано-руралните области и регионите со различни нивоа на социо-економски развој. Ова беше особено точно за урбаните наспроти руралните области со 2,23% наспроти 5,12%, и региони со различен социо-економски развој со стапка на преваленција на 2,6 % во развиени, 3,72% во средно развиени и 4,69% во неразвиените региони (17),

Од нашата студија се подвлекува дека ромскиот етникум имаше повисока стапка на низок раст и најмала стапка на висок раст. И покрај согледаните разлики во пропорционалната застапеност на трите категории на класифицираната висина кај различни етникуми, сепак за $p > 0,05$, анализата на целиот примерок не укажа на сигнификантна асоцијација помеѓу класифицираната висина и етникум.

ЗАКЛУЧОК

Мониторирањето на висината кај децата е важно бидејќи може да обезбеди вредни информации за здравјето и развојот на детето. Нискиот раст или брзиот раст може да бидат показатели на одредени медицински состојби, како што се хормонски дисбаланс или неухранетост. Дополнително, следењето на трендовите на висината кај населението со текот на времето, познато како секуларни трендови, може да помогне да се идентификуваат промените во здравствените и еколошките фактори кои влијаат на растот. Генерално, набљудувањето на висината кај децата и секуларните трендови за висината е важен аспект на следењето и подобрувањето на здравјето и развојот на детето.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. Stulp G, Barrett L. Evolutionary perspectives on human height variation. *Biol Rev.* 2016;91(1):206–34.
2. Fudvoye J, Parent AS. Secular trends in growth. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Jun 1;78(2):88–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483361/>
3. Hermanussen M, Godina E, Rühli FJ, Blaha P, Boldsen JL, van Buuren S, et al. Growth variation, final height and secular trend. *Proceedings of the 17th Aschauer Soiree*, 7th November 2009. *HOMO- J Comp Hum Biol.* 2010;61(4):277–84.

4. WHO Child Growth Standards Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age Methods and development Department of Nutrition for Health and Development. 2006.
5. Wang Y, Chen HJ. Use of Percentiles and Z -Scores in Anthropometry. *Handb Anthr Phys Meas Hum Form Heal Dis* . 2012 Jan 1;29–48. Available from: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/use-of-percentiles-and-z-scores-in-anthropometry>
6. Growth Charts - Data Table of Stature-for-age Charts . Available from: https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/statage.htm#females
7. Cameron, Noel LMS. *Human Growth and Development*. Academic Press is an imprint of Elsevier; 2022. 594 p.
8. Argente J, Pérez-Jurado LA. Genetic causes of proportionate short stature. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* . 2018 Aug 1;32(4):499–522. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30086871/>
9. Height > Data Download > NCD-RisC . Available from: <https://ncdrisc.org/data-downloads-height.html>
10. Rodriguez-Martinez A, Zhou B, Sophiea MK, Bentham J, Paciorek CJ, Iurilli ML, et al. Height and body-mass index trajectories of school-aged children and adolescents from 1985 to 2019 in 200 countries and territories: a pooled analysis of 2181 population-based studies with 65 million participants. *Lancet*. 2020 Nov 7;396(10261):1511–24.
11. NCD_RisC_Lancet_2020_height_child_adolescent_Macedonia (TFYR).
12. Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Leis R, Malvar A, Suanzes J, Hervada X. [Prevalence of malnutrition in Spanish schoolchildren]. *An Pediatr*. 2018 Jul ;89(1):44–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102499/>
13. Velayutham K, Sivan Arul Selvan S, Jeyabalaji R V, Balaji S. Prevalence and Etiological Profile of Short Stature among School Children in a South Indian Population. *Indian J Endocrinol Metab* . 2017 Nov 1;21(6):820–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29285442/>
14. El Mouzan MI, Al Herbish AS, Al Salloum AA, Foster PJ, Al Omer AA, Qurachi MM. Prevalence of short stature in Saudi children and adolescents. *Ann Saudi Med*. 2011 Sep ;31(5):498–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21911988/>
15. Zayed AA, Beano AM, Haddadin FI, Radwan SS, Al-lauzy SA, Alkhayyat MM, et al. Prevalence of short stature, underweight, overweight, and obesity among school children in Jordan. *BMC Public Health* . 2016 Oct 3;16(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27716150/>
16. Li F, Liu K, Zhao Q, Chen J, Liu L, Xie Q, et al. Prevalence of short stature among children in China: A systematic review. *Pediatr Investig*. 2021 Jun 1;5(2):140–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34179712/>
17. Ma J, Pei T, Dong F, Dong Y, Yang Z, Chen J, et al. Spatial and demographic disparities in short stature among school children aged 7-18 years: A nation-wide survey in China, 2014. *BMJ Open*. 2019;9(7):1–10.

ШТО ТРЕБА ДА ЗНАЕМЕ ЗА АВТОАНТИТЕЛАТА КАЈ РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ?

Љиндита Џемаили Јакупи¹, Мимоза Николовска Котевска¹, Артон Јакупи², Нусрет Исуфи³, Башким Османи¹

¹Универзитетска Клиника за Ревматологија-Скопје

²Клиничка Болница Тетово

³Специјализант по Ревматологија

Автор за кореспонденција: Љиндита Џемаили Јакупи;

Е-маил Адреса: Dr.lindita.xhj.al@gmail.com;

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 108-113

АБСТРАКТ

Автоантителата кај автоимуните болести се резултат на грешки во регулаторните механизми или на значително зголемување на авто-антигените како резултат на промена во регулаторните механизми. Студиите за автоантителата кои се јавуваат кај ревматоиден артрит го олеснуваат нашето разбирање за имунопатогенезата на болеста и ни овозможуваат овие молекули да се усвојат клинички како биомаркери за дијагноза и предвидување на исходот на болеста како и за насочување на изборот на лекови. Раната појава на автоантителата кај ревматоиден артрит овозможува развивање на повеќе фармаколошки стратегии како и стратегии на модифицирање на веќе познатите ризик фактори за одложување или спречување на развој на ревматоиден артрит. Ревматоидниот Фактор и анти-Циклични Цитрулинирани Пептидни антитела се дел од класификационите критериуми за дијагностицирање на ревматоиден артрит, на Американскиот колеџ по ревматологија. Анти-карбамилирани протеин антителата се нови антитела специфични за ревматоиден артрит. Овие автоантитела фрлаат нова светлина за патогенезата, раната дијагноза и следењето на исходот на ревматоидниот артрит.

АВТОИМУНИТЕТ, АВТОИМУНИ БОЛЕСТИ И АВТОАНТИТЕЛА

Автоимунитетот претставува присуство на антитела произведени од Б-лимфоцити и Т-лимфоцити насочени против нормалните компоненти на организмот а како резултат на сето тоа доаѓа до малфункција, дисфункција и деструкција на клетките и органите (1). Автоимуните болести се група на хронични болести кај кои генетските, хормоналните и факторите на средината придонесуваат за нивното појавување (2). Автоантителата кај автоимуните болести се резултат на грешки во регулаторните

механизми или на значително зголемување на авто-антигените како резултат на промена во регулаторните механизми (2). Повеќето од системските ревматски заболувања се карактеризират со висока продукција на автоантитела и реактанти на акутната фаза, кои се инволвирани во патофизиологијата на овие болести (2). Автоантителата како биомаркери кај системските ревматски заболувања, се користат за: screening, рана дијагноза и дијагностицирање на болеста, следење на активноста на болеста, предвидување на текот на болеста, клиничките фенотипи на болеста и донесувањето на одлуката за третман (2). Автоантителата можат да бидат: антитела специфични

за болеста, кои се ексклузивно присутни само во една болест и антитела асоцирани со болеста, кои можат да бидат присутни во повеќе инфламаторни состојби а и во здравата популација (2).

АВТОАНТИТЕЛА КАЈ РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ

Ревматоидниот артрит (RA) е системска болест со непозната етиологија, карактеризирана со перзистентен пролиферативен синовитис, најчесто од симетричен полиартикуларен карактер а се манифестира и со екстраартикуларни зафаќања. Асоциран е со значајна онеспособеност и предвремена смртност. Дијагнозата на RA се засновува на една констелација од знаци и симптоми, поддржана од лабораториски и радиолошки испитувања. Дел од класификационите критериуми за дијагностицирање на RA на Американскиот колеџ по ревматологија (ACR) се и автоантителата: ревматоиден фактор (RF) и анти - Циклични Цитрулинирани Пептидни антитела (anti CCP) (3). Автоантителата кај RA припаѓаат на две групи:

1.Автоантитела специфични за RA: Anti-CCP/антиперинуклеарен фактор(APF)/антикератин/антифилагрин;Анти карбамилиран протеин антитела(anti CarP антитела);Антитела кон тешкиот ланец на врзувачкиот протеин р68;Анти-гликоза-6-фосфат изомераза;Анти Sa протеински автоантитела.

2.Автоантитела асоцирани со RA: RF;Anti-RA33; Антикалпластин;Антифосфолипидни антитела (AFA);Ц-анти-неутрофилни цитоплазматски антитела (c-ANCA);П-анти-неутрофилни цитоплазматски антитела (p-ANCA);Анти Ro-протеински антитела(anti SSA/Ro);Анти La протеин антитела(anti SSB/La);Анти колаген тип II антитела (antiCII);Антифибронектински антитела;Автоантитела насочени кон нехистонските хромозомски протеини (HMG1) и (HMG2) (3,4) .

Ризик факторите за производство на RF, Анти-цитрулинирани протеински антитела(ACPA)и Anti-CarP антитела можат да бидат: генетски ризик фактори (4), фактори од животната средина како што е пушењето (4) и микробни предизвикувачи од мукозната дисбиоза/воспаление на гингивите и цревниот микробиом (4). Кај ризичните популации, изложеноста на антиген од гингивалните мукози, доведува до формирање на Т-клетки и помага во индукција на автоантитела поврзани со RA, многу години пред почетокот на болеста. Развојот на RA, сепак, бара понатамошно созревање на автоантителата, вклучувајќи експресија

на епитопот, префрлување на изотипот, созревање на авидитетот и гликозилација на антитела, пред тие да бидат патогенски трансформирани. Како што напредува нашето разбирање за улогата на автоантителата, тие наоѓаат примена во дијагноза на RA, предвидување на текот на болеста, менаџирање на терапијата и евентуално спречување или одложување на развојот на RA пред болеста да клинички да се манифестира (4) (фигура 1).

Фигура 1.Процес на продукција на автоантитела кај ревматоиден артрит(4)



Ревматоиден фактор (RF): Од 1987 година RF е еден од критериумите на ACR за дијагностицирање на RA (4). Сензитивноста на RF за RA е 60-90% а специфичноста 75% (2). RF се автоантитела, што значи тие се антитела насочени против антитела. Иако се верува дека IgM антителата се насочуват против fc-фрагментот (crystallizable fragment) на IgG (5,6) една неодамнешна студија објавена од Maibom-Thomsen и сор. покажа дека RF не комуницира со природни IgG во нивната растворлива форма кога тие не се врзани за нивните соодветни антигени (4), што значи дека тие се антитела против комплексот антиген-антитело (4). Беше откриено дека врзувањето на антителата за површините на патогенот веројатно предизвикува конформациска промена и ги изложува RF епитопите во регионот Fc. Овој нов наод даде можност за подобро разбирање на структурите на антителата и функционалната физиологија на антителата во човечкото тело. Овие антитела нормално се индуцирани од имунолошки комплекси (IC) и активатори на поликлонални Б-клетки, како што се бактериски липополисахариди и вирусот Epstein Barг (5). RF локално се произведува од Б-клетките во лимфоидните фоликули и структури слични на герминативни центри од воспалениот синовиум (5). Автоантигените специфични за автоантителата кај RA прикажуваат еден широк спектар на клеточни компоненти. Тоа укажува дека RA се карактеризира со бројни автореактивности акумулирани и во Б-клетките и во Т-клетките (5). Се создават IC кои циркулираат во ткивните течности и се депонираат во ткивата и мембраните, а особено во синовијалните

мембрани. Имунолошките комплекси кои се таложат како талог на синовијата, предизвикуваат активирање на каскадата на комплементот и последователен воспалителен процес кој го вклучува синовиумот, што може да биде важен фактор за активноста на болеста и нејзиниот хроничен карактер (3). Капацитетот на RF да го зајакне формирањето на IC со веќе постоечките автоантитела, вклучително и АСРА, може да ја потенцира артритогеноста на овие автоантитела и да допринесе овој процес да добие карактер на процес кој постојано се одржува и регенерира (5).

Референтни вредности, според Светска здравствена организација (WHO) пријавени во интернационални единици се >20 позитивни IU/ml, а вредностите >50 IU/ml се високи вредности на RF (2). Освен кај RA, RF може да биде присутен и кај пациенти со Псоријатичен Артрит, реактивен артрит, примарен сјогрен синдром, системски еритематозен лупус, мешана сврзно ткивна болест (MCTD), системска склероза, дермато/полимиозит, системски васкулит, бактеријални инфекции (туберкулоза, примарен-терцијален сифилис, пневмонија предизвикана од *Klebsiella*, инфективен ендокардитис), вирусни инфекции (Hepatitis A, B, C, Dengue virus, Herpes, HIV), паразитози (Chagas, Malaria, Toxoplasma), други болести (хепатална цироза, примарна билијарна цироза), малигноми (леукемија, мултиплен миелом и др.), есенцијална мешана криоглобулинемија, пулмонарна фиброза (2).

Изотипови на RF се IgE, IgM, IgA и IgG. IgM е почесто одредуван во секоедневната пракса и кореспондира со класичниот RF. RF- IgM може да биде и криоглобулин (2). Присуството на RF- IgA и IgG изотиповите во отсуство на IgM е поприсутно кај MCTD отколку кај RA (2). Присуството на RF-IgM и IgA изотипови се речиси ексклузивни за RA (2). Присуството на IgA изотипот е поврзано со екстраартикуларни манифестации, вклучуваќи го и васкулитот (2).

Физиолошки улоги на RF се: подобрување на клиренсот на IC, подобрување на презентацијата на антигените, и неутрализирање на одредени патогени (herpes simplex viruse и tripanosome) (2).

Во здравата популација, RF се наоѓа со преваленца од 30%, варира според расата на популацијата, неговиот титар е низок и се произведува од CD5 Б-лимфоцитите со низок афинитет (2). Присуството на RF во состојби кои не се со автоимуна природа како што се хроничните

и акутните инфекции е транзиторно и не е штетно (2).

Присуството на високи титри на RF кај пациенти е поврзано со зголемен ризик за развивање на RA. Ако иницијалните вредности се >100 IU/ml, ризикот се зголемува за 26 пати (2).

RF позитивните пациенти имаат повеќе екстраартикуларни манифестации од тие што се АСРА позитивни (4). RF-позитивноста е асоцирана со поагресивна форма на болеста и присуство на ревматоидни чворови а као резултат на сето тоа со поголема функционална попреченост на пациентите (2).

Неколку студии укажуваат на тоа дека имуносупресивната терапија може да го намали нивото на RF. Следењето на титарот на RF, клинички не е сигнификантно за мониторирање на болеста, а неговото значење за следење на одговорот кон имуносупресивната терапијата е сеуште под истражување (2).

Анти-цитрулинирани протеински антитела (АСРА): се антитела против пептиди или модифицирани протеини од 2010 година се дел од АСР класификационите критериуми за дијагностицирање на RA (2). Референтни вредности за АСРА ат. се < 20 EU/ml негативен (нормални вредности), 20-39 EU/ml-слабо позитивен, 40-59 EU/ml-умерено позитивен. Цитрулинувањето е нормален физиолошки процес што се случува во клетките во фаза на умирање. Како резултат на деиминација на аминокиселината аргинин (која е присутна во одредени човечки протеини) настанува посттранслациона модификација на истата и настанува цитрулин (нестандардна аминокиселина). Оваа реакција се катализира од ензимот пептидил аргинин деиминаза (PAD) и се случува во услови на инфламација. PAD-ензимот има неколку изоформи од кои PAD2 и PAD4 се лачат од инфламаторните леукоцити. Ослободувањето на PAD од клетките во умирање ги цитрулинира екстрацелуларните протеини што содржат аргинин (Фигура2) (5).

Фигура 2. Шематски приказ на процесот на цитрулинирање на аминокиселините



Цитрулинација како антигенска модификација може да настане и кај други протеини како што се: кератинот, филагринот, фибриногенот, виментин, енoлаза А, колаген тип 1 и 2, актин, хистони и HSP90 протеините (4,2). Цитрулинираните протеини се гледаат во кератинскиот слој на епидермисот и во мозокот (5). Индукација на цитрулинирани протеини се гледа во различни воспалителни состојби и за време на апоптоза (5). Зглобовите не содржат цитрулинирани протеини, додека различни цитрулинирани протеини се присутни за време на разни видови на воспаленија (5). Анти-цитрулинирани протеински антитела се идентификуваат во синовијалната течност кај пациентите со RA (5). Нивното учество во инфламација кај RA е : 1) Преку формирање на IC со цитрулинираниот протеин, кои ја индуцираат TNF секрецијата од макрофагите; 2) Преку ангажманот на интерферон регулаторните фактори 4 и 5 α -R од страна на АСРА се поларизираат макрофагите во провоспалителното подмножество M1 со што расте M1/M2 соодносот кај RA, споредувајќи го со истиот кај остеоартрит (5); 3) Преку активирање на комплементот (5); 4) Преку формирање на екстрацелуларните неутрофилни стапици (Neutrophil extracellular traps-NETs)-негоза, односно форма на програмирана клеточна смрт карактеризирана од формирање на екстраклеточни мрежи кои имаат улога на фаќање и уништување на патогенот (5). Анти-цитрулинирани протеински антитела исто така ги стимулираат остеокластите и ја потенцираат остеокластогенезата (5). Индукацијата на болка според студијата на Wigerblad и сор.се случува преку остеокластите кои ослободуваат интерлеукин 8 (IL-8)на начин зависен од автоантитела, при што се активираат сензорните неурони независно од нивото на инфламацијата, со што и се објаснува дисконекцијата меѓу болката и воспалението кај одредени пациенти со RA (5).

Анти-циклични цитрулинирани пептиди (anti-CCP): се антитела против цикличниот пептид и се

најспецифичните антитела за дијагностицирање на RA(2). Нивната специфичност за RA изнесува >97% а сензитивноста им е 50-91% (3). Елевацијата на anti-CCP антителата е специфична за RA, но исто така anti-CCP се позитивни и во други ревматолошки состојби асоцирани со инфламаторен артрит, како што е системскиот лупус (5). Овие антитела имаат рана презентација, тие се појавуваат пред да се препознае болеста клинички, поради што имаат вредност за screening на ризичните групи на пациенти, за рана дијагноза и ран почеток на терапијата, за прогнозирање на болеста, а имаат и големо влијание врз одлуката за лекувањето на пациентот (2). Присуството на анти-CCP антитела и RF као биомаркери ги поделува пациентите со RA на серопозитивни (RF и /или анти-CCPпозитивни) и серонегативни. Овие два субтипа се разликуваат по: ризик факторите, текот на болеста, и одговорот кон терапијата (2,4). Анти-циклични цитрулинирани пептиди антителата се повеќето од типот на IgG изотипот, но може да се и од IgA, IgM и IgE изотип (2) .

Околу 40-70% од пациентите со рана еволуција (<12 недели) на симптоми на артрит, се анти-CCP позитивни. Како пациенти со недефиниран артрит тие прогредират многу брзо (во текот на првата година од следењето) на RA (2). Обсервирано е дека 90% од пациентите со артралгија кои се анти-CCP позитивни, развиват RA во следните 3 години (2), поради што анти-CCP се многу важни како прогностички фактор кај болести кои имаат клиничка еволуција кон заболувања на сврзното ткиво. Таков е нпр. палиндромскиот ревматизам каде што 30-50% од пациентите со анти-CCP+ антитела еволуираат во ревматоиден артрит. Анти-CCP се најдени и кај група пациенти со склеродерма со преваленца до 15 % (2). Овие автоантитела не се индикатори за следење на активноста на болеста, затоа не се препорачува да се следи титарот на овие антитела. Нивниот титар не корелира со активноста на болеста (2). Присуството на овие антителата го зголемува ризикот за развивање на коронарна срцева болест (2). Анти-CCP позитивните пациенти имаат повеќе герминални центри во инфилтрати во синовијата и затоа овие пациенти имаат најлоша прогноза (2). Докажано е дека радиографските промени на коскена ерозија се резултат на присуството на анти-CCP антителата. Позитивните анти-CCP антитела се асоцирани со ерозивен тек на болеста за разлика од RF кој самостојно не може да влијае врз радиографската прогресија на болеста (2).

Анти карбамилиран протеин антителиа (анти-CarP антителиа) ги таргетираат протеините кои се модифицирани преку пост-транслациска модификација (PTM) наречена карбамилација (4). Нивната застапеност кај пациенти со RA е 36-45% (5). За прв пат се опишани во 2011 година (4), и се можеби едни од најдобро проучените анти-PTM автоантитела. Карбамилацијата настанува како резултат на конверзија на аминокиселината лизин во хомоцитрулин, при што е потребно присуство на цијанат (4,7). Пост-транслациските модификации (PTM) се претежно ензимски модификации на аминокиселините во протеинските секвенци 4-7. Се покажа дека PTM е имуногена и произведува антителиа на модифицираните протеини (4). Цитрулинизација, гликозилација, оксидација/гликација, метилација, ацетилација и убиквитинација се сите видови на физиолошки модификации. Тоа е природен физиолошки феномен, меѓутоа може да се појави прекумерна карбамилација кога протеините се изложени на премногу високи концентрации на изоцијанат, кој обично е штетен (8). Во физиолошки услови, нивото на цијанат е генерално премногу ниско за ефикасно да предизвика карбамилација. Уреата е извор на цијанат. Нивото на цијанат кај пациенти со покачена уреа во крвта и ренални дисфункции може да се зголеми, промовирајќи карбамилација (4). Дополнително, цијанатот може да се добие од трансформацијата на тиоцијанат со посредство на миелопероксидаза (MPO). Нивото на MPO се зголемува кај хронични воспалителни состојби, и кај тешки пушачи, со што ќе се создадат услови за карбамилацијата (4). Карбамилираните протеини: алфа-1 анти-Трипсин, фибриноген, виментин, алфа-Енолаза и GRP78, се некои од целите на анти-CarP антителиа, идентификувани во серумот на пациенти со RA (4). Сензитивноста на анти-CarP антителиа е 18-26% и 27-46% пред и по дијагнозата на RA а нивната специфичност е приближно $\geq 90\%$ кај RA (4). Приближно 8-16% од пациентите со АСРА-негативни тестови се позитивни на анти-CarP антителиа (4). Со нивно детектирање кај пациентите кои се АСРА-негативни се овозможува рана дијагноза и лекување на пациентите кои засега се дијагностицираат задоцнето. Анти-CarP антителиа може да се најдат и кај здрави индивидуи и кај други ревматски состојби (4). Изотиповите на анти-CarP антителиа може да се од класата на IgA, IgM и IgG, вклучувајќи ги и IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 (4). Анти-CarP антителиата се поврзани со развојот

на RA кај пациенти со артралгија (4) и се присутни и кај воспалителен артритис, што укажува на фактот дека тие потенцијално придонесуваат за развој кон хронична болест (9). Нивното присуство е поврзано со радиолошки оштетувања (7), корелира со резултатите на прашалникот за квалитет на живот (HAQ) (7). Kumar и сор. неодамна објави корелација помеѓу анти-CarP позитивноста на почетокот и намалувањето на активноста на болеста во првите шест месеци од третманот кај 60 пациенти со RA третирани со Абатацепт. Потребни се повеќе истражувања за да се утврди корисноста на анти-CarP антителиа за следење на активноста на RA и следење на терапевтскиот одговор (10).

Антителиа кон тешкиот ланец на врзувачкиот протеин p68, анти-гликоза-6-фосфат изомераза и анти Sa протеински автоантитела се нови автоантитела специфични за RA кои сеуште се во фаза на истражување.

РЕФЕРЕНЦИИ

1. <https://pathology.jhu.edu/autoimmune/definitions>
2. Interpretation of Autoantibodies in rheumatological diseases -<https://www.elsevier.es/en-revista-revista-colombiana-reumatologia-english-edition--474-articulo-interpretation-autoantibodies-in-rheumatological-diseases-S24444440519300019>
3. Autoantibody systems in Rheumatoid Arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value (review) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC128920/>
4. Chao-Yi Wu,1,2 Huang-Yu Yang,2,3 Shue-Fen Luo,4 and Jenn-Haung Lai4, 5, * Int J Mol Sci. From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in Patients with Rheumatoid Arthritis 2021 Jan; 22(2): 686. Published online 2021 Jan 12. doi: 10.3390/ijms22020686 PMID: PMC7828258 PMID: 33445768
5. Eun Ha Kang,1,* You-Jung Ha,1 and Yun Jong Lee,1,2 Int J Mol Sci. Autoantibody Biomarkers in Rheumatic Diseases 2020 Feb; 21(4): 1382. Published online 2020 Feb 18. doi: 10.3390/ijms21041382 PMID: PMC7073052, PMID: 32085664,
6. Westwood, O.M.R; Nelson, P.N.; Hay, F.C. Rheumatoid factors: What's new? Rheumatology (Oxford) 2006; 45, 379-385. [Google Scholar][CrossRef][Green Version] Rheumatoid factors: what's new?

7. Maizatul A. Othman, BSc, Wan Syamimee W. Ghazali, MD, MMed, Wan Zuraida W. A. Hamid, MD, MPath, Kah K.Wong, BSc, DPhil, and Nurul K.Yahya, MD, MPath. Anti-carbamylated protein antibodies in rheumatoid arthritis patients and their association with rheumatoid factor. *Saudi Med J*. 2017 Aug; 38(9):934-941. doi: 10.15537/smj.2017.9.20841, PMID: 28889152, PMCID: PMC5654028
8. JAISSON S, PIETREMENT C, GILLERY P: Carbamylation-derived products: bioactive compounds and potential biomarkers in chronic renal failure and atherosclerosis. *Clin Chem* 2011; 57:1499-505.
9. Chimenti MS, Triggianese P, Nuccetelli M, Terracciano C, Crisanti A, Guarino MD, et al. Auto-reactions, autoimmunity and psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015;14:1142-1146. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
10. Anti-carbamylated protein antibodies as a clinical response predictor in rheumatoid arthritis patients treated with abatacept Kumar R., Piantoni S., Boldini M., Garrafa E., Bazzani C., Fredi M., Ottaviani R., Cavazzana I., Tincani A., Franceschini F. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2020 Online ahead of print. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

РЕТИНАЛНА МИГРЕНА: ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА

Денова А¹, Ѓошевска Даштевска Е^{1,2}, Петрушевска А^{1,2}

¹Универзитетска Клиника за очни болести, Скопје

²Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје
РС Македонија

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 114-119

АБСТРАКТ

Најчестиот провокативен фактор за напади на главоболка е стресот, па затоа мигрената често се смета за нарушување на модерното време. Терминот ретинална мигрена првпат бил воведен од Керол во 1970 година. Нејзината патофизиологија укажува на комплексна интеракција на механизми. Нападите на ретинална мигрена се предизвикани од слични фактори како мигрена со аура, како што се стрес, пушење, хипертензија, орални контрацептиви, вежбање, голема надморска височина, дехидрација, хипогликемија или прекумерна топлина. Компликациите на ретинална мигрена вклучуваат оклузија на централната ретинална артерија или нејзина гранка, инфаркт на ретината, централна венска оклузија на ретина, како и ретинални крварења. Терапија од прва линија започнува со промени на животниот стил. Се препорачува да се избегнуваат бета-блокатори, поради зголемената инциденца на иреверзибилно губење на видот. Блокаторите на калциумовите канали, како што се нифедипин и верапамил се основа на третманот кај ретинална мигрена.

Клучни зборови: мигрена, ретинална мигрена, аура.

ВОВЕД

Најчестиот провокативен фактор за напади на главоболка е стресот, па затоа мигрената често се смета за нарушување на модерното време, но воедно, тоа е една од првите теми што човекот ги напишал пред околу 6.000 години во древна Месопотамија. (1)

Терминот ретинална мигрена првпат бил воведен од Керол во 1970 година, кога тој предложил дека иако е контроверзно, „можеби може да се примени на невообичаени случаи“ на мигрена. (2)

Керол презентирал серија случаи од 15 пациенти со монокуларна загуба на видот без поврзаност асоцирана на главоболка, во најголем дел минливи, со времетраење од помалку од 10 минути и ретко со трајност повеќе од еден час. Неколку случаи имале трајно губење на видот што резултирало со

оптичка атрофија, за која тој претпоставил дека е секундарно на зголемениот интраокуларен притисок од пароксизмална вазоконстрикција на централната ретинална артерија или офталмичката артерија. (2)

Иако патофизиологијата за мигрената сеуште не е целосно разјаснета, истата укажува на навистина комплексна интеракција на механизми кои вклучуваат активирање на хипоталамусот, промена на таламо-кортикалните кола, активирање на мозочното стебло, деполаризација на кортикално ширење, ослободување на хемикалии како што е пептид поврзан со генот на калцитонин (CGRP) и активирање на аденилат циклаза на хипофизарниот полипептид (PACRP). (3)

Нападите на ретинална мигрена се предизвикани од слични фактори како мигрена со аура, како што се стрес, пушење, хипертензија, орални контрацептиви, вежбање, свиткување, голема надморска височина,

дехидрација, хипогликемија или хипертермија. Позитивна семејна историја кај овие пациенти сугерира дека ретиналната мигрена има генетска предиспозиција, но сепак не е опишан јасен модел на наследување. (2)

КЛАСИФИКАЦИЈА И ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Според “Меѓународното здружение за главоболки” – (ICHD: “International Headache Society”), главоболките се класифицирани во 13 главни видови, делумно со повеќе подвидови. Ретиналната мигрена првпат е вклучена во изданието од 1988 година на Меѓународната класификација на нарушувања на главоболка (ICHD), со меѓународно договорена дефиниција. (4)

Ретиналната мигрена е ретка состојба и нејзината вистинска инциденца е тешко да се утврди поради голем број фактори. Прво, само биле воспоставени дијагностички критериуми засновани на консензус на ICHD-1 во 1988 година, кој ја дефинирал ретиналната мигрена како „најмалку два напади“ на целосно реверзибилно монокуларно визуелно нарушување со типична мигренозна главоболка, нормален невро-офталмолошки преглед и исклучување на други причини. Второ, дијагностичките критериуми на ретинална мигрена продолжиле да се развиваат со текот на времето. (4)

Во 2004 година, ревидираниот ICHD-2 ги задржал истите дијагностички критериуми, со разликата дека ретиналната мигрена е поврзана со главоболки кои ги исполнуваат критериумите за мигрена без аура. (5)

Во најновиот ICHD-3 од 2018 година, ретиналната мигрена е дефинирана како „повторувачки напади на монокуларни визуелни нарушувања, вклучувајќи сцинтилација, скотом или слепило, поврзани со мигренозна главоболка“. Овие епизоди се целосно реверзибилни. (6)

Во 2021 година Махер и сор. анализирајќи ја литературата од периодот помеѓу 2006 и 2020 година, идентификувале само 12 случаи на ретинална мигрена врз основа на Критериуми за ICHD-3. (7)

ЕТИОЛОГИЈА И ПАТОГЕНЕЗА

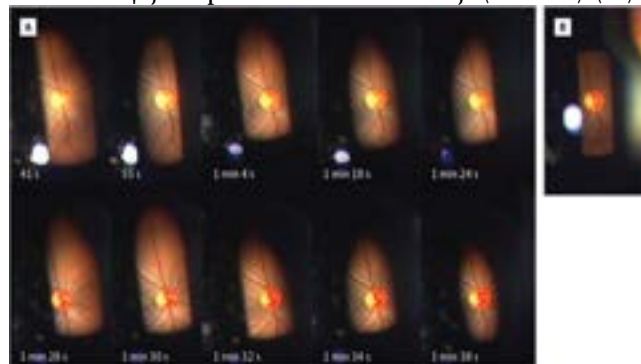
За време на раниот ембрионалниот развој, ретината и оптичкиот нерв излегуваат од диенцефалонот и се сметаат како дел од централниот нервен систем. (8)

Кога Керол го опишал терминот ретинална мигрена

во 1970-тите, тој поставил хипотеза дека механизмот на губење на видот се должи на пароксизмална констрикција или спазам во централната ретинална артерија или офталмичката артерија. (2)

Хил и сор., во 2007 година, тврделе дека повеќето случаите на монокуларно губење на видот за кои се тврди дека се ретинална мигрена не ги исполнуваат ICHD критериумите, и наместо тоа може да се дијагностицира како „претпоставен вазоспазам на ретината“. (9)

За поддршка на теоријата дека ретиналната мигрена потекнува од ретиналниот вазоспазам, Ота и сор. снимиле фундус видео на 29-годишна жена со 10 годишна историја на мигрена со аура и монокуларни симптоми кои ги исполнуваат критериумите на ICHD-3, додека пациентот бил симптоматичен. Снимањето во траење од 1 минута и 55 секунди покажало динамични промени во очното дно со текот на времето, со стеснување на ретиналните артерии и вени првично, и колони од крв во вените прекинати со формирање на блед оптички диск и темна хориоида. Стеснувањето на садовите на мрежницата и бледилото на дискот постепено се намалуваат, со проширени ретинални крвни садови и хиперемичен диск по 1 минута и 28 секунди. Тие шпекулирале дека офталмичката артерија е главната компонента на вазоконстрикцијата, со вазодилатација на крајот од нападот, што претставува компензација за ретиналната хипоксија (Слика 1). (10)



Слика 1. А, Динамиката на очното дно се менува со текот на времето на нападот на сликите снимени од видеото. Времињата покажуваат кога сликите се добиени по почетокот на нападот. Б, Контролна слика добиена 1 месец по нападот.

Друга презентација на случај од професори во Sussex Eye Hospital, Eastern Road, Brighton кој што ја поддржува васкуларната теорија е за 22-годишен машки танчер, кој се јавил на преглед по епизода на

минливо губење на видот во неговото лево око. Тој опишал бавно заматување и затемнување на видот на левото око со слично постепено враќање во нормала, а целата епизода траела 10 минути. Тој опишал слични епизоди на секои 2-3 месеци во претходните 3 години без поврзана мигренозна аура или главоболка, а вежбањето не било тригер фактор (слика 2). (11)



Слика 2. (А) Левото око сликано при рутински преглед од офталмолог 1 месец пред презентирање на епизодата; нормален изглед на диск, садови и макула. (Б) За време на епизодата на губење на видот, се забележува спазам и на артериите и на вените со макуларно бледило и централна црвена дамка (cherry red spot) и мало бледило на дискот. (В) 10 минути по претходната слика кога видот според пациентот се вратил во нормала. Останува одредено бледило во макулата со централна cherry red spot, но дискот и васкулатурата се вратиле во нормала.

Патофизиологијата на мигрената останува контроверзна. Едната теорија за окуларна мигрена е дека таа се должи на вазоспазам во ретиналната или цилијарната васкулатура, додека други автори сметаат дека тоа е ширење на депресија на невронот во ретината што е слично на ширењето на церебралниот кортекс.

Распространетата депресија на церебралниот кортекс обично се гледа во визуелната аура на класичната мигрена; забележано е кај пациенти кои имаат епизода на ретинална мигрена, вазоконстрикција на двете вени и артерии кои можат да бидат дифузни или сегментални. Може да се забележи и со окуларна хипоперфузија на фундоскопија. Флуоресцеинската ангиографија може да ја потврди дијагнозата. Флуоресцеинскиот ангиограм покажува задоцнето полнење или пак оклузија на централната ретинална артерија и нејзините гранки или со нормална цилијарна циркулација или со флуоресценински дефекти и капиларно опаѓање. (12,13)

КЛИНИЧКА ПРЕЗЕНТАЦИЈА

Визуелните нарушувања во контекст на главоболка и окуларна болка се чести. (14) Но, важна разлика е во карактеризацијата на визуелното нарушување и поврзаните визуелни симптоми.(15)

Најважната карактеристика за дијагноза на ретиналната мигрена во споредба со визуелната аура кај класичната мигрена лежи во нејзината строга монокуларна презентација. Кај мигрена со аура, визуелните симптоми често се манифестираат како сложени форми, како што се: цик-цак фигура во близина на точката на фиксација со аглест сцинтилирачки раб, проследено со променливи степени на релативен скотом, типично во траење од 5 до 60 минути. (Слика 3) Скоро секогаш се бинокуларни за разлика кај ретиналната мигрена каде постои монокуларно, транзитивно губење на видот, повеќе како заматена или нејасна слика. (Слика 4) (15)



Слика 3. Визуелни симптоми во тек на напад на класична мигрена со аура.



Слика 4. Монокуларен, транзиторен губиток на видот кај пациент со ретинална мигрена

Бинокуларната и хомонимната природа на симптомите на мигрената со аура често доведуваат до неточни описи од страна на пациентите, припишувајќи ги хомонимните визуелни појави како монокуларни. Ова се објаснува со поголемата релативна големина на темпоралното визуелно поле (се протегаат до 90 степени) во споредба со назалното видно поле (кое се протега до 60 степени), што резултира со губење на монокуларното поле во окото со темпорален дефект. (16)

Ретиналната мигрена дели многу својства со мигрената со аура и ацефалгичната мигрена. Многупати, тешко е да се директно дијагностицираат. Сепак, поретко е да има нарушување на монокуларниот вид кај ацефалгична мигрена или мигрена со аура на класична мигрена. Визуелните симптоми за време на ретинална мигрена обично не траат толку долго како кај визуелната аура на мигрена. Офталмолошкиот преглед ќе покаже губење на монокуларната визуелна острина и/или губење на видното поле, додека сите други кранијални нерви и останатиот невролошкиот преглед ќе биде нормален. (17,18)

ДИЈАГНОЗА И ЕВАЛУАЦИЈА

Најважниот почетен чекор во евалуацијата на пациент со сомнителна ретинална мигрена е да се утврди дали визуелните симптоми се монокуларни или бинокуларни. Откако ќе се потврди дека станува збор за монокуларна загуба на видот, тогаш треба да се исклучат сите други причини за губење на монокуларен вид по пат на елиминација. Останатите дијагнози што треба да се земат во предвид се amaurosis fugax, како кај емболични феномени од каротидната артерија или срцев извор, зголемување на интракранијалниот притисок, оптичкиот невритис, циновски клеточен артеритис, мигрена со визуелна аура или предна исхемична оптичка невропатија. (18)

Пациентите треба да подлежат на комплетен офталмолошки преглед, вклучувајќи периметрија, идеално со документација на фундусот со фотографија и оптичка кохерентна томографија (ОСТ).

За да се исклучи друга вазо-оклузивна болест, може да се користи каротидниот доплер, а каде што се вклучени артеритични процеси, треба да се евалуираат воспалителни маркери и да се исклучат специфичните карактеристики на историјата на болеста. (19)

КОМПЛИКАЦИИ И ПРОГНОЗА

Компликациите на ретинална мигрена вклучуваат оклузија на централната ретинална артерија (CRAO), инфаркт на ретината, централна венска оклузија на ретина (CRVO), оклузија на гранка на ретинална артерија (BRAO), ретинални крварења кои можат да доведат до едем на ретината и дискот, исхемија на хороидеата или оптичкиот нерв, и хеморагија во стаклестото тело. Многу од нив може да доведат до иререверзибилно губење на видот кај пациентот. Важно е да се избегне употребата на триптани, ерготи и бета-блокатори кај мигрена со реверзибилно губење на видот, секундарно на ризикот од зајакнување на вазоконстрикцијата и зголемување на ризикот од иререверзибилно губење на видот. (19,20)

Општо земено, прогнозата за ретинална мигрена е слична на онаа на мигренозната главоболка со типична аура. Бидејќи вистинската инциденца на ретиналната мигрена е непозната, не е сигурно дали постои поголема инциденца на трајна невро ретинална повреда. Студија од 2005 година сугерира дека повеќе од половина од пријавените повторливи случаи на ретинална мигрена, последователно доживеале трајно губење на видот во тоа око од инфаркти, но подоцнежните студии сугерираат дека таквата загуба е релативно редок несакан ефект. (21)

ТРЕТМАН

Ако нападите се ретки, како што е еден месечно, тогаш третманот не е неопходен. Кога нападите се почести, терапијата од прва линија започнува со промени во животниот стил кои вклучуваат избегнување на алкохол и кофеин, контролирање на стресните фактори како висок крвен притисок и престанок со пушење. Ако тоа не помогне, тогаш треба да се започне со профилактична терапија.

Обично се препорачува да се избегнуваат ергот и бета-блокатори кај ретинални мигрени, поради зголемената инциденца на ирверзибилно губење на видот. Блокаторите на калциумовите канали, како што се нифедипин и верапамил (најефикасни) се главната основа на третманот овде. Контраиндикации за блокатори на калциум вклучуваат конгестивна срцева слабост, хипотензија, синуситис, дефекти на срцевата спроводливост, истовремена и ренална или хепатална инсуфициенција. (19,20)

Други лекови како што се кумарин и хепарин се користени во изолирани случаи на пациенти со синдром на антифосфолипидни антитела и ретинална мигрена. Се покажа дека аспирирот и антиепилептичните лекови ја намалуваат сериозноста на нападите.

За жал, не постојат јасно дефинирани протоколи за менаџирање со пациенти со ретинална мигрена. Превентивните терапии што се користат за други типови мигрена може да бидат ефективни. Пептидот поврзан со генот на калцитонин (CGRP - протеин што се ослободува околу мозокот) се наоѓа во ретината, но не е целосно разјаснето дали лековите кои го таргетираат CGRP се корисни за овој тип на мигрена. Триптаните (суматриптан) и ерготамините не се користат за ретинална мигрена. Превентивно треба да се престане со пушење, да се избалансира исхраната и да се престане со орална контрацепција, доколку се зема истата. (21)

ЗАКЛУЧОК

Ретиналната мигрена е ретинална болест често придружена со мигренозна главоболка и обично е засегнато само едното око. Тоа е предизвикано од исхемија или васкуларен спазам во или зад заболеното око. Термините „ретинална мигрена“ и „окуларна мигрена“ често се мешаат со „визуелна мигрена“, што е многу почест симптом на губење на видот, што произлегува од фазата на аура на мигрената со аура. Фазата на аура на мигрена може да се појави со или без главоболка. Ретиналните мигрени се случуваат во окото, така што влијаат само на видот на тоа око, додека визуелните мигрени се јавуваат во мозокот, па затоа влијаат на видот на двете очи заедно.

За жал патофизиолошките механизми, етиологијата и епидемиолошката статистика на оваа болест се сеуште неистражени целосно што остава простор за повеќе научни истражувања на оваа тема.

Навременото јавување на преглед на пациентите, детален офталмолошки преглед, како и соработката на специјалистите офталмолози и невролози се клучни во точното поставување на дијагнозата и давање на соодветен третман, како и понатамошна превенција на нападите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rose F C. The history of migraine from Mesopotamian to Medieval times. *Cephalalgia Int. J. Headache* 1995, 15 (Suppl. S15): 1-3.
2. Carroll D. Retinal migraine. *Headache J. Head Face Pain* 1970, 10: 9-13.
3. Charles A. The pathophysiology of migraine: Implications for clinical management. *Lancet Neurol.* 2018, 17: 174-182.
4. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia Int. J. Headache* 1988, 8 (Suppl. S7): 1-96.
5. Silberstein S, Olesen J, Bousser M, Diener H, Dodick D, First M, Steiner T. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia Int. J. Headache* 2004, 24 (Suppl. S1): 9-160.
6. Arnold M. Headache classification committee of the international headache society (ihs) the international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2018, 38: 1-211.
7. Maher ME, Kingston W. Retinal Migraine: Evaluation and Management. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2021, 21: 35.
8. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 2013, 9: 44-53.
9. Winterkorn JMS. "Retinal Migraine" is an Oxymoron. *J. Neuroophthalmol.* 2007, 27: 1-2.
10. Ota I, Kuroshima K, Nagaoka T. Fundus video of retinal migraine. *JAMA Ophthalmol.* 2013, 131: 1481-1482.
11. Doyle E, Vote BJ, Casswell AG. Retinal migraine: Caught in the act. *Br. J. Ophthalmol.* 2004, 88: 301-302.
12. Van Harreveld A. Two mechanisms for spreading depression in the chicken retina. *J. Neurobiol.* 1978, 9: 419-431.
13. Wang Y, Li Y, Wang M. Involvement of CGRP receptors in retinal spreading depression. *Pharmacol. Rep. PR*

- 2016, 68: 935-938.
14. Mollan SP, Virdee JS, Bilton EJ, Thaller M, Krishan A, Sinclair AJ. Headache for ophthalmologists: Current advances in headache understanding and management. *Eye* 2021, 35: 1574-1586.
 15. Virdee J, Mollan S.P. Photopsia. *Pract. Neurol.* 2020, 20: 415-419.
 16. Wong S.H, Plant GT. How to interpret visual fields. *Pract. Neurol.* 2015, 15: 374-381.
 17. Volkens EJ, Donders RC, Koudstaal P.J, van Gijn J, Algra A, Kappelle LJ. Transient monocular blindness and the risk of vascular complications according to subtype: A prospective cohort study. *J. Neurol.* 2016, 263: 1771-1777.
 18. MacGregor EA. Migraine (Japanese Version). *Ann Intern Med.* 2017 Apr 04;166(7):JITC49-JITC64.
 19. Pula JH, Kwan K, Yuen CA, Kattah JC. Update on the evaluation of transient vision loss. *Clin Ophthalmol.* 2016;10: 297-303.
 20. Pradhan S, Chung SM. Retinal, ophthalmic, or ocular migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004 Sep;4(5): 391-7.
 21. Grosberg BM, Solomon S, Lipton RB. 2005. Retinal migraine. *Current Pain and Headache Reports* 9: 268-271.

DIABETIC MACULAR EDEMA (DME)

Gazmend Mehmeti¹, Vesna Cheleva^{1,2}, Jana Nivicka Kjaeva^{1,2}, Hristian Duma^{1,2}

¹University Clinic for Eye Disease - Skopje

²Ss. Cyril and Methodius University - Medical Faculty - Skopje

Corresponding address:

Dr. Gazmend Mehmeti

University Clinic for Eye Disease - Skopje,

Republic of North Macedonia

e-mail: mendi750@hotmail.com

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 120-124

ABSTRACT

Diabetic macular edema (DME) is a common complication of diabetes and a leading cause of vision loss among diabetic patients. It is characterized by the accumulation of fluid in the macula, the central part of the retina responsible for sharp and detailed vision. DME occurs when high blood sugar levels damage the tiny blood vessels that supply nutrients to the retina, leading to leakage of fluid and other substances into the macula.

DME can cause blurred or distorted vision, making it difficult for patients to read, drive, or perform other activities that require sharp vision. The condition can also lead to permanent vision loss if left untreated. Treatment options for DME include lifestyle changes such as controlling blood sugar levels, managing blood pressure and cholesterol, and administering medications such as Anti-VEGF, to reduce swelling in the macula. In some cases, laser therapy may also be used to treat the condition.

Early detection and treatment of DME are crucial to prevent permanent vision loss. Diabetic patients should receive regular eye exams to detect any signs of DME, and those diagnosed with the condition should work closely with their healthcare providers to manage their diabetes and prevent further damage to the retina. Ongoing research aims to develop new treatments for DME that may improve outcomes for patients with this condition.

INTRODUCTION

Diabetic Macular Edema (DME) is a retinal disorder that results from the accumulation of fluid in the macula due to increased vascular permeability and breakdown of the blood-retinal barrier in patients with diabetes mellitus. This can lead to swelling and thickening of the macula, which may cause vision impairment and, in severe cases, permanent vision loss. DME is a common complication of diabetes and is associated with chronic hyperglycemia, hypertension, and dyslipidemia. (2)

Chronic hyperglycemia is a key factor in the development

of DME, which leads to disruption of the blood-retinal barrier (BRB), resulting in leakage of fluid and other molecules into the retina. The loss of pericytes and breakdown of endothelial cell junctions within the BRB contribute to this process. In addition, inflammation and oxidative stress play important roles in the development and progression of DME, with multiple cytokines and chemokines implicated in the disease. The neurovascular unit, which consists of various retinal cells, also undergoes significant changes in DME. Chronic hyperglycemia and inflammation, can lead to upregulation of VEGF expression in the retina. The overproduction of VEGF

in the retina can cause abnormal blood vessel growth and leakage of fluid and other molecules into the macula, leading to DME. VEGF also contributes to the inflammation and oxidative stress associated with DME, exacerbating the damage to retinal cells. (2,9)

The prevalence of DME varies depending on the population and the diagnostic criteria used. According to the World Health Organization (WHO), the global prevalence of diabetic retinopathy (DR), which includes DME, is estimated to be 34.6% among people with diabetes aged 20-79 years. The prevalence of DME is known to increase with longer duration of diabetes and poor glycemic control. Other factors that may increase the risk of DME include hypertension, hyperlipidemia, and impaired renal function. The risk factors for DME include, diabetes mellitus, poor glycemic control - high levels of hemoglobin A1c (HbA1c), duration of diabetes, hypertension, hyperlipidemia, obesity, smoking, genetics, gender and age, kidney disease. (1)

SIGNS

The signs of DME can include:

Blurred or distorted vision, or reduced central vision. Straight lines may appear wavy, and colors may appear less vibrant. Reduced color sensitivity. Dark spots or shadows to appear in the central field of vision. Difficulty reading or recognizing faces other activities that require detailed vision. Rapid changes in vision. It is important to note that in some cases, DME may not cause any noticeable symptoms in the early stages. That is why it is crucial for diabetic patients to have regular eye exams to detect any signs of DME early and prevent vision loss. (2,1,9)

PREVENTION

Preventing DME involves managing the underlying condition of diabetes and its associated risk factors. Here are some ways to prevent DME:

Control blood sugar levels through a combination of diet, exercise, and medication. Control blood pressure and cholesterol levels through lifestyle changes and medication. Quit smoking. Regular eye exams can prevent further damage and vision loss. Maintain a healthy weight through a balanced diet and regular exercise. (8)

DIAGNOSIS

DME can be diagnosed through a comprehensive eye exam, which may include the following: best visual acuity test using an eye chart, dilated eye exam, optical coherence tomography (OCT). Three basic structural changes can be seen: retinal swelling, cystoid macular edema, subretinal fluid. (10)

These types are center-involved DME and non-center involved DME. Center-involved DME is defined as the presence of fluid within 1,000 μm of the fovea. Non-center involved DME, is characterized by fluid accumulation in areas of the macula outside of the central 1,000 μm .

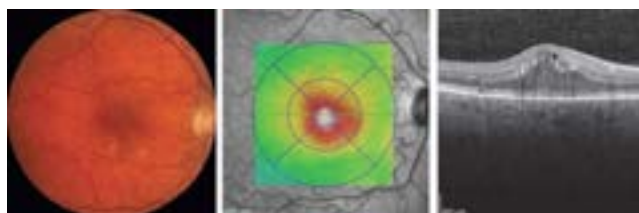


Image 1: Center-involved DME

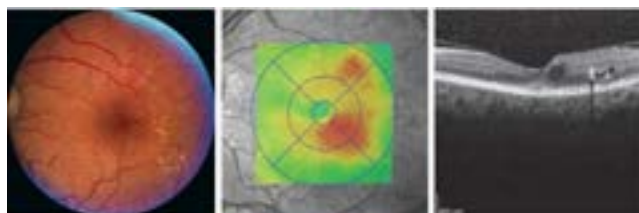


Image 2: Non-center involved DME

Fluorescein angiography (FA): This test involves injecting a special dye into a vein in the arm and taking pictures of the retina as the dye flows through the blood vessels. FA can help to detect leaking blood vessels and areas of abnormal blood flow in the retina.

Tonometry: This test measures the pressure inside the eye and can help to detect glaucoma, which is a potential complication of DME.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

The following conditions may be considered in the differential diagnosis of diabetic macular edema (DME): Age-related macular degeneration (AMD), Central serous chorioretinopathy (CSC), Retinal vein occlusion (RVO), Uveitis, Epiretinal membrane (ERM), Vitreomacular traction (VMT)

TREATMENT

Medical therapy is an important part of the management of diabetic macular edema (DME). The following are some of the medical therapies used to treat DME:

Intravitreal injections: The most commonly used medication for DME is anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents, such as bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept. These medications help reduce inflammation and improve macular edema by blocking the activity of VEGF, which is a key contributor to the development of DME. Here are some key points about anti-VEGF treatment for DME:

Frequency of injections: The frequency of injections depends on the specific anti-VEGF medication used and the individual patient's response to treatment. In general, injections are given at regular intervals, typically every 4-8 weeks, until the macular edema is resolved or stabilized.

Potential side effects: The most common side effects of anti-VEGF injections include eye pain, redness, and inflammation. There is also a small risk of more serious side effects, such as infection or retinal detachment, although these are rare.

Efficacy: Anti-VEGF injections have been shown to be highly effective in reducing macular edema and improving visual outcomes in patients with DME. In clinical trials, a significant proportion of patients treated with anti-VEGF injections experienced improvement in visual acuity and reduction in macular edema. (4,5)

Corticosteroids: Corticosteroids are another class of medications that can be used to treat DME. They work by reducing inflammation in the eye and reducing fluid accumulation in the macula, leading to improved vision. Examples of corticosteroids used to treat DME include triamcinolone acetonide and dexamethasone. Here are some key points about corticosteroid treatment for DME:

Frequency of injections: The frequency of corticosteroid injections depends on the specific medication used and the individual patient's response to treatment. In general, injections are given at regular intervals, typically every 4-6 months for sustained-release implants, and every 4-8 weeks for other types of injections.

Potential side effects: Corticosteroids can have side effects, such as increased intraocular pressure (IOP), cataract formation, and infection. Regular monitoring of IOP and other side effects is necessary during treatment.

(11,12)

Laser photocoagulation: This is a procedure that uses a laser to create small burns in the retina. The burns help seal leaking blood vessels and reduce macular edema. Laser photocoagulation is typically used in cases of focal DME, where the edema is confined to a specific area of the retina. Here are some key points about laser photocoagulation treatment for DME:

Frequency of treatment: The frequency of laser photocoagulation treatment depends on the severity and location of the macular edema. In general, one or more sessions of laser treatment may be necessary to achieve the desired reduction in macular edema.

Potential side effects: Laser photocoagulation can cause side effects such as mild discomfort, blurry vision, and decreased color vision. Rarely, more serious side effects such as retinal detachment or scarring can occur. (6)

Combination therapy: Some cases of DME may require combination therapy, which involves using two or more treatments together. For example, anti-VEGF injections may be combined with laser photocoagulation or corticosteroid injections to achieve better outcomes. Here are some of the combination therapies that may be used to manage DME: Anti-VEGF injections plus laser photocoagulation, Anti-VEGF injections plus corticosteroids, Anti-VEGF injections plus vitrectomy and triple therapy. (5,6,11)

Glycemic control and blood pressure management: Tight control of blood glucose and blood pressure levels is important in preventing and managing DME.

There are several future directions for the management for diabetic macular edema (DME) that show promise in improving visual outcomes for patients. Here are some of the modern and futuristic treatments: **Personalized medicine:** Advances in genetic and biomarker testing may enable the development of personalized treatment plans for patients with DME. **Sustained-release drug delivery systems:** such as implants or hydrogels, can be used to deliver medications directly to the retina over an extended period of time. This approach may reduce the need for frequent injections and improve treatment adherence. **Nanoparticle-based therapies:** can be used to deliver drugs directly to cells in the retina, increasing the effectiveness of treatment and reducing side effects. **Stem cell therapies:** involve using stem cells to regenerate damaged retinal cells and promote healing. This approach has shown promise in preclinical studies for treating

DME. Advances in artificial intelligence and machine learning may enable more precise and efficient diagnosis and treatment of DME. Machine learning algorithms may be used to analyze imaging data and guide treatment decisions, as well as to develop predictive models for treatment response. Ongoing research is focused on the development of new drugs for the treatment of DME, including novel anti-inflammatory agents, gene therapies, and sustained-release drug delivery systems. (7)

TREATMENT COMPLICATION

Like any medical treatment, there are potential complications associated with the treatment of diabetic macular edema (DME). The most common side effects of anti-VEGF injections include eye pain, redness, and inflammation. There is also a small risk of more serious side effects, such as infection, retinal detachment, or an increase in intraocular pressure (IOP), although these are rare. Corticosteroids can have side effects, such as an increase in IOP, cataract formation, and infection. Regular monitoring of IOP and other side effects is necessary during treatment. Laser photocoagulation can cause side effects such as mild discomfort, blurry vision, and decreased color vision. Rarely, more serious side effects such as retinal detachment or scarring can occur. Vitrectomy is a surgical procedure that involves removing the vitreous gel in the eye. This procedure carries risks such as bleeding, infection, and retinal detachment.

The potential complications associated with DME treatments are relatively low, and most can be effectively managed with close monitoring and appropriate medical management. Patients undergoing DME treatment should be aware of the potential risks and discuss any concerns with their ophthalmologist. (3,4,5,6,11)

PROGNOSIS

The prognosis for diabetic macular edema (DME) depends on several factors, including the severity of the edema, the duration of diabetes, the presence of other medical conditions, and the response to treatment. In general, the earlier DME is detected and treated, the better the prognosis for visual outcomes.

Patients with mild to moderate DME who receive timely treatment with anti-VEGF injections, corticosteroids, laser photocoagulation, or a combination of these therapies, can expect significant improvement in visual acuity and reduction in macular edema. However, in

cases of advanced or refractory DME, visual outcomes may be less favorable.

In addition, patients with DME who have poor glycemic control or uncontrolled hypertension may be at higher risk for progression of the disease and poor visual outcomes. Regular monitoring of blood glucose, blood pressure, and other medical conditions is important in managing DME and improving prognosis. (2,9)

CONCLUSION

Diabetic macular edema (DME) is a common complication of diabetes mellitus that affects the macula, the central part of the retina responsible for fine visual acuity. It is characterized by the accumulation of fluid in the macula, which can result in vision loss and distortion.

DME is caused by the disruption of the blood-retinal barrier due to chronic hyperglycemia, which leads to endothelial cell junction breakdown and pericyte loss. This results in interstitial fluid accumulation within and underneath the retina through leakage of molecules dependent on intact cell-to-cell junctions.

Risk factors for DME include longer duration of diabetes, poor glycemic control, hypertension, hyperlipidemia, and impaired renal function.

Diagnosis of DME involves a comprehensive eye exam, including a dilated fundus exam, optical coherence tomography (OCT), and fluorescein angiography.

Treatment options for DME include anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injections, corticosteroids, laser photocoagulation, and combination therapies. Tight glycemic and blood pressure control, as well as lifestyle modifications, are also important in preventing and managing DME.

The prognosis for DME depends on several factors, including the severity of the edema, duration of diabetes, and response to treatment. Ongoing research is focused on developing new treatments and improving existing therapies to better manage and prevent DME.

REFERENCES

1. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-564. doi: 10.2337/dc11-1909
2. Solomon, S. D., Chew, E., Duh, E. J., Sobrin, L., Sun, J. K., VanderBeek, B. L., Wyckoff, C. C., & Gardner, T. W. (2017).

- Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 40(3), 412-418. Link: <https://care.diabetesjournals.org/content/40/3/412>
3. Schmidt-Erfurth, U., Garcia-Arumi, J., Bandello, F., Berg, K., Chakravarthy, U., Gerendas, B. S., ... & Wolf, S. (2017). Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*, 237(4), 185-222. Link: <https://www.karger.com/Article/FullText/478732>
 4. Jaffe GJ, Burton TC, Kuhn E, Prescott A, Hirsch J. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema: 2019 update. *Ophthalmology*. 2020;127(1):1-2. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.012.
 5. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-2254. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006.
 6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-1806. doi: 10.1001/archophth.1985.01050120030015.
 7. Published 2020. Accessed March 15, 2023. Nicholson L, Ramu J, Triantafyllopoulou I, Taylor SRJ. New and future treatments for diabetic macular oedema. *Eye*. 2021;35(6):1667-1677. doi: 10.1038/s41433-021-01410-6.
 8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S1-S220. doi: 10.2337/dc22-S001.
 9. Bandello, F., Lattanzio, R., Zucchiatti, I., & Del Turco, C. (2013). Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy. *Acta Diabetologica*, 50(1), 1-20. Link: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00592-012-0449-3>
 10. Otani, T., Kishi, S., & Maruyama, Y. (1999). Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*, 127(6), 688-693. Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939499001403>
 11. Haller, J. A., Bandello, F., Belfort, R., Blumenkranz, M. S., Gillies, M., Heier, J., ... & Li, J. (2010). Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 117(6), 1134-1146. Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642010000914>
 12. Campochiaro, P. A., Brown, D. M., Pearson, A., Chen, S., Boyer, D., Ruiz-Moreno, J., ... & FAME Study Group. (2012). Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 119(10), 2125-2132. Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642012006853>

МОЗОЧНИ УДАРИ ПОВРЗАНИ СО SARS-COV-2 ВО УСЛОВИ НА ПАНДЕМИЈАТА КОВИД-19: СИСТЕМАТСКИ ПРЕГЛЕД

Наим Скендери^{1,2}, Бети Зафорова-Ивановска¹, Арта Хисени Скендери²

¹Медицински факултет – УКИМ Скопје

²Факултет за медицински науки – УТ Тетово

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 125-130

АПСТРАКТ

Вовед и цел: КОВИД-19 претставува тежок акутен респираторен синдром, кој што може да се манифестира на различни начини, а не само ограничен на белодробни симптоми. Невролошката инволвираност е забележана дури до 36% кај КОВИД-19 пациенти. Во овој труд опишани се пациенти со КОВИД-19 презентирани со широк спектар на невролошки нарушувања, меѓу кои најчестиот е мозочниот удар. Ги разгледавме тековните и актуелните студии, сериите на случаи и студии на случаи (case reports) со фокус на пациентите со КОВИД-19 комплицирани со мозочен удар и ги претставивме моменталните и актуелните сознанија за мозочниот удар кај оваа популација на пациенти.

Материјал и методи: Спроведовме пребарување на литература преку PubMed и Google Scholar со следниве клучни зборови „SARS-CoV-2“, „COVID-19“, „stroke“ („мозочен удар“), и „neurological symptoms“ („невролошки симптоми“). Публикации на кохортни студии, серии на случаи и студија на случај (case report) за мозочен удар (и исхемичен и хеморагичен мозочен удар) комплицирани со инфекции со COVID-19 се вклучени од јануари 2020 до јули 2020 година. Наведени се вкупно 23 студии со автори, списанија, датуми на објавување, карактеристики и исход на пациенти.

Резултати: Идентификувавме 23 релевантни артикли во кои се вклучени 132 пациенти со акутен или субакутен мозочен удар со КОВИД-19. Просечното \pm стандардно отстапување на возраста беше 63.4 ± 2.2 години. Мозочниот удар бил исхемичен кај повеќето пациенти (94 [71.21%]). Хипертензијата (45 [34.09 %]), дислипидемијата (18 [13.64%]), дијабетесот (39 [29.55%]), и васкуларните заболувања - тромбофлебитис (16 [12.12%]) беа главните фактори на ризик. Повеќето од пациентите (112 [84.85%]) имале симптоми на КОВИД-19 во моментот на мозочен удар со просечен интервал од 9 дена до мозочниот удар од дијагнозата на КОВИД-19. Три четвртини (99 [75%]) од пациентите биле критично болни што често ја одложувало дијагнозата на мозочен удар. Кај овие пациенти беа забележани високи нивоа на Д-димер (66 [50%]) и ЦРП (59 [44.70%]). Пациентите со КОВИД-19 и мозочен удар имале релативно висока смртност (31.82%), преживеале (26.52%) и без податоци за исходот (41.67%). Постојењето на два или повеќе васкуларни фактори на ризик, престојот во единицата за интензивна нега, високите нивоа на Д-димер и ЦРП значително ги зголемија шансите за смрт.

Заклучок: Поврзаноста помеѓу мозочниот удар и КОВИД-19 е веројатно мултифакторијална, вклучително и спојување на традиционалните васкуларни фактори на ризик, проинфламаторни и протромботични состојби. Како што беше потврдено од зголемените вредности на Д-димер, фибриноген, фактор VIII и фон Вилебранд фактор, и ЦРП, инфекцијата со SARS-CoV-2 индуцира коагулопатија, ја нарушува ендотелната функција и промовира хиперкоагулативна состојба. Во целост, ги предиспонира пациентите за цереброваскуларни нарушувања. Дополнително, поради невиденото оптоварување на здравствениот систем, грижата за мозочниот удар е неизбежно компромитирана. Асоцијацијата помеѓу КОВИД-19 и мозочниот удар бара понатамошно проучување, како и развојот на ефективна терапевтска или превентивна интервенција.

Клучни зборови: КОВИД-19, SARS-CoV-2, Мозочен удар, Цереброваскуларни заболувања.

ВОВЕД И ЦЕЛ

И покрај тоа што КОВИД-19 претставува тежок акутен респираторен синдром, може да се манифестира на различни начини, а не само ограничен на белодробни симптоми. Пријавен е широк опсег на симптоми од асимптоматска болест до оштетување на бубрезите, срцеви оштетувања и невролошки манифестации. Невролошките симптоми, вклучувајќи главоболка, вртоглавица, оштетување на кранијалните нерви, како што се аноснија, конфузија, цереброваскуларни заболувања и енцефалопатии, може да бидат првична презентација на КОВИД-19 или да се совпаднаат со респираторни симптоми. Невролошката инволвираност е забележана дури до 36% кај КОВИД-19 пациенти. Во тешки случаи, цереброваскуларните заболувања се меѓу најраспространетите коморбидитети и се претставени како независен фактор на ризик за лоша прогноза. Прелиминарните докази покажуваат дека тешката инфекција со КОВИД-19 може да предизвика исхемичен мозочен удар преку хиперкоагулативна состојба, ендотелијално оштетување и кардиогена емболија. Актуелно, пријавени се бројни случаи на пациенти со КОВИД-19 комплицирани со мозочен удар; некои пациенти имале симптоми на мозочен удар како почетна презентација. Меѓу различните манифестации на КОВИД-19, невролошките карактеристики се истакнати од бројни автори. Мозочниот удар е еден од вообичаените коморбидитети што е опишан. Исхемичен мозочен удар, интрацеребрална хеморагија и церебрална венска тромбоза сите се пријавени со променлива фреквенција. Сепак, не постои јасност дали КОВИД-19 е предизвикувач или само коегзистира или предизвикува појава на мозочен удар. Неопходно е да се соберат од објавените податоци, карактеристиките на мозочниот удар, како што се типот, сериозноста, основните васкуларни фактори на ризик, биохемиските и протромботските вредности и исходот. Синтетизирањето на овие информации ќе обезбеди појасен преглед и може да помогне да се разбере врската помеѓу мозочниот удар и КОВИД-19. На овој труд спроведовме преглед на литература и ги презентиравме тековните студии, сериите на случаи и актуелните сознанија за поврзаноста на КОВИД-19 и мозочниот удар.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Спроведовме пребарување на литература преку PubMed и Google Scholar со следниве клучни зборови

„SARS-CoV-2“, „COVID-19“, „stroke“ („мозочен удар“), и „neurological symptoms“ („невролошки симптоми“). Публикации на кохортни студии, серии на случаи и студија на случај (case report) за мозочен удар (и исхемичен и хеморагичен мозочен удар) комплицирани со инфекции со COVID-19 се вклучени од јануари 2020 до јули 2020 година. Наведени се вкупно 23 студии со автори, списанија, датуми на објавување, карактеристики и исход на пациенти.

КАРАКТЕРИСТИКИ И ПРОЦЕНКА НА ИСХОДОТ

Податоците беа анализирани за да се набљудуваат демографијата, типовите на мозочен удар, сериозноста на клиничкиот статус, васкуларните фактори на ризик, TOAST (Trial of Org 10172 - во третманот на акутниот мозочен удар) класификацијата на мозочни удари, биохемиски податоци и смртност. Ги споредивме клиничките слики и лабораториските вредности помеѓу (1) пациенти кои имале симптоми на КОВИД-19 во моментот на мозочниот удар и оние кои немале; (2) пациенти кои биле критично болни и оние кои не биле; и (3) преживеани и непреживеани. Беа анализирани и предвидувачите за смртност.

РЕЗУЛТАТИ

Идентификувавме 23 релевантни артикли во кои се вклучени 132 пациенти со акутен или субакутен мозочен удар со КОВИД-19. Просечното \pm стандардно отстапување на возраста беше 63.4 ± 2.2 години. Мозочниот удар бил исхемичен кај повеќето пациенти (94 [71.21%]). Хипертензијата (45 [34.09 %]), дислипидемијата (18 [13.64%]), дијабетесот (39 [29.55%]), и васкуларните заболувања - тромбофлебитис (16 [12.12%]) беа главните фактори на ризик. Повеќето од пациентите (112 [84.85%]) имале симптоми на КОВИД-19 во моментот на мозочен удар со просечен интервал од 9 дена до мозочниот удар од дијагнозата на КОВИД-19. Три четвртини (99 [75%]) од пациентите биле критично болни што често ја одложувало дијагнозата на мозочен удар. Кај овие пациенти беа забележани високи нивоа на Д-димер (66 [50%]) и ЦРП (59 [44.70%]). Пациентите со КОВИД-19 и мозочен удар имале релативно висока смртност (31.82%), преживеале (26.52%) и без податоци за исходот (41.67%). Постојењето на два или повеќе васкуларни фактори на ризик, престојот во единицата за интензивна нега, високите нивоа на Д-димер и ЦРП значително ги зголемија шансите за смрт.

Во студијата на Yaghi et al.1 *Journal Stroke* се вклучени 32 пациенти хоспитализирани со мозочен удар со КОВИД-19 (23 машки и 9 женски) со просечна возраст од 62.5 [52.0–69.25] год., од кои 43.8% (14) се примени во болница поради мозочен удар и 56.2% (18) поради КОВИД-19 симптоми. Кај 21.9% (7) причината е кардиогената емболија, кај 6.3% (2) е артериосклерозата на големите крвни садови, кај 65.6% (21) е криптоген (со непознато потекло) мозочен удар и кај 6.3% (2) други видови на мозочен удар. Просечната вредност на Д-димер кај овие пациенти била 3913 ng/mL (2549–10000), а на ЦРП 101.1 ng/mL (38.8–214.3). Исходот е 75,0% (24/32) починати/критично болни.

Во студијата на Morassi et al.2 *Journal of Neurology* се вклучени 6 пациенти со мозочен удар со КОВИД-19 (5 машки и 1 женско) со просечна возраст од 69 [57–82] год., од кои четири исхемични мозочни удари и два хеморагични мозочни удари. Пет мажи со тешка форма на КОВИД-19 и една жена со умерена форма на КОВИД-19. Зголемени вредности на LDH, абнормални тестови за згрутчување на крвта кај четворица пациенти. Исходот е дека починале машки (83%) 5 (тешка форма на КОВИД-19); тешки невролошки дефицити (mRS: 4).

Во студијата на Klok et al.3 *Thrombosis Research* се вклучени 3 пациенти без детали за возраста и полот. Фокусирани на тромботични компликации кај критично болни пациенти со КОВИД-19. Пријавени 3 исхемични мозочни удари. Исход – недостапни податоци (податоци не се дадени во оригиналните публикации).

Во студијата на Mao et al.4 *JAMA Neurology* се вклучени 6 пациенти без детали за возраста и полот. Студијата е фокусирана на невролошки манифестации кај пациенти со КОВИД-19; пријавени се пет исхемични мозочни удари и еден хеморагичен мозочен удар; Пет случаи со тешка форма на КОВИД-19 и еден случај со полесна форма на КОВИД-19; Просечното време од симптомите на КОВИД-19 до мозочниот удар е 9 дена (1 до 18). Исходот е дека еден со хеморагичен мозочен удар почина, други непознати.

Во студијата на Helms et al.5 *The New England Journal of Medicine* се вклучени 3 пациенти без детали за возраста и полот. Серии на случаи на набљудување со фокус на невролошки карактеристики. Пријавени тројца пациенти со исхемичен мозочен удар. Исходот – недостапни податоци (податоци не се дадени во

оригиналните публикации).

Во студијата на Helms et al.6 *Intensive care Med* се вклучени 4 пациенти без детали за возраста и полот. Фокусирани на високите ризици од тромбоза кај пациенти со КОВИД-19, пријавени четири пациенти со мозочен удар. Исход – недостапни податоци (податоци не се дадени во оригиналните публикации).

Во студијата на Li et al.7 *SSRN Electronic Journal* се вклучени 13 пациенти (7 машки и 6 женски) со просечна возраст од 72 [32–91] год., од кои 11 се со акутни исхемични мозочни удари, 1 CVSTb, 1 со церебрална хеморагија. 11 случаи со тешка форма на КОВИД-19 и 2 со полесна форма на КОВИД-19. Просечното време од симптомите на КОВИД-19 до мозочниот удар е 9 дена (0 до 28). Исходот е 38.5% (5) починати.

Во студијата на Merkle et al.8 *JAMA Neurology* се вклучени 31 пациенти (18 машки и 13 женски) со просечна возраст од 69 (66–78) год., сите пријавени со исхемичен мозочен удар, од кои 8 пациенти првично имале мозочен удар. Исход – недостапни податоци (податоци не се дадени во оригиналните публикации).

Во студијата на Avula et al.9 *Brain, Behavior, and Immunity* се вклучени 4 пациенти (1 маж и 3 женски) со просечна возраст од 81.5 [73–88] год., сите пациенти пријавени со акутен исхемичен мозочен удар со КОВИД-19; кај пациентите кај кои се испитани Д-димер и CRP, вредностите се зголемени; Исходот е дека 3 починале, а 1 пуштен на рехабилитација.

Во студијата на Valderrama et al.10 *Stroke* е вклучен 1 пациент (1 маж) на возраст од 52 год., пациентот презентира со симптоми на КОВИД-19, разви мозочен удар на 7-миот ден од симптомите на КОВИД-19; ангиографијата откри делумно оклузивен лев терминален тромб на внатрешната каротидна артерија; извршена е механичка тромбектомија; вредностите на Д-димерот и ЦРП беа високи. Исход – пуштен на рехабилитација.

Во студијата на Guillan et al.11 *Thrombosis Research* е вклучен 1 пациент (1 маж) на возраст од 67 год., симултана презентација на исхемичен мозочен удар и полесна форма на КОВИД-19; церебрални инфракти во повеќе артериски територии; високи вредности на Д-димер и ЦРП. Исход – подобрување без нови клинички влошувања.

Во студијата на Vu et al.12 *Emergency Radiology* е вклучен 1 пациент (1 маж) на возраст од 30 год., презентира со

дизартрија, десна хемипареза; КТ покажа акутна лева базална ганглиска хеморагија (хеморагичен мозочен удар); асимптоматски КОВИД-19 (КТ откри јазли во двата горни лобуси на белите дробови, што на крајот доведе до дијагноза на КОВИД-19). Исход – недостапни податоци (податоци не се дадени во оригиналните публикации).

Во студијата на Fu et al.¹³ BMC Neurology се вклучени 2 пациенти (2 мажи) на возраст од 45 и 50 год. Пациентот на 45 год. возраст шест дена по благиот симптом на КОВИД-19 (треска), развил симптоми на мозочен удар, вклучувајќи дизартрија, слабост на левите екстремитети, овенати на лицето. КТ откри инфаркт на десната корона радијата; вредностите на Д-димерот и ЦРП беа високи. Исход - закрепнат и пуштен дома; Пациентот на 50 год. возраст беше презентираан со слабост на левата страна по 9 дена со треска; потврден со КОВИД-19 со rt-PCR; КТ покажа инфаркт на десната базална ганглиа; вредностите на Д-димер и CRP беа високи. Исход - пуштен за рехабилитација со резидуални невролошки дефицити.

Во студијата на Gunasekeran et al.¹⁴ QJM е вклучен 1 пациент (1 жена) на возраст од 40 год. Седум дена по интубацијата, пациентката покажа проширени зеници и отсутен корнеален одговор. КТ откри голем инфаркт на територијата на средната церебрална артерија со екстензивен масовен ефект, вклучувајќи поместување на средната линија и надолна церебрална хернија. Пациентката имала дијабетес инсипидус кој се сметал за причина за масовниот мозочен удар. Исход – пациентката починала.

Во студијата на Oxley et al.¹⁵ The New England Journal of Medicine се вклучени 5 пациенти (4 машки и 1 женска) на возраст од 39 [33–49] год., со умерена до блага инфекција на КОВИД-19; сите имале болест на големите крвни садови; средната вредност на NIHSS при приемот беше 19; Исход е 3 пуштени дома или на рехабилитација, 1 во единиците за интензивна нега, 1 во одделение за мозочни удари.

Во студијата на Beyrouti et al.¹⁶ Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry се вклучени 6 пациенти (5 машки и 1 женска) на возраст од 68.5 [53–85] год., кај кои пет со тешка и една со умерена форма на инфекција со КОВИД-19; со КТ или МРИ потврден исхемичен мозочен удар; вредностите на ЦРП кај сите покачени и кај сите беа откриени антифосфолипидни антитела. Исходот е 1 починал, а за други непознати податоци.

Во студијата на Sharifi-Razavi et al.¹⁷ New Microbes and New Infections е вклучен 1 пациент (1 маж) на возраст од 79 год., кој три дена по симптомите на КОВИД-19 (треска, кашлица), пациентот е доставен со губење на свеста, хеморагичен мозочен удар потврден со КТ, потврден со КОВИД-19 со rt-PCR. Исход - недостапни податоци (податоци не се дадени во оригиналните публикации).

Во студијата на TUNÇ et al.¹⁸ Journal of clinical Neuroscience се вклучени 4 пациенти (2 машки и 2 женски) на возраст од 69.5 [45–77] год., со просечна презентација на мозочен удар од 1,5 дена (1-4) по симптомите на КОВИД-19; лесна форма на КОВИД-19; двајца пациенти имале болест на големите крвни садови; двајца пациенти имале болест на малите крвни садови. Исходот е дека двајца се пуштени дома, а двајца приковани за кревет, но сите преживеаја.

Во студијата на Goldberg et al.¹⁹ AJNR American Journal of Neuroradiology вклучен е 1 пациент (1 маж) на возраст од 64 год., кој шеснаесет дена по почетокот на симптомите на КОВИД-19, се разбудил со хемипареза. КТ потврди акутен исхемичен инфаркт на десната средна церебрална артерија и билатералните предни територии на церебрална артерија; високи вредности на Д-димер и антифосфолипидни антитела. Исход - недостапни податоци (податоци не се дадени во оригиналните публикации).

Во студијата на Hughes et al.²⁰ European Journal of Case Report in Internal Medicine е вклучен 1 пациент (1 маж) на возраст од 59 год., презентираан со десна хемипареза, дисфазија 4 дена по потврдувањето на КОВИД-19, беше дијагностицирана со тромбоза на церебрален венски синус. Исходот е дека пациентот е закрепнат и е пуштен на рехабилитација.

Во студијата на Carroll et al.²¹ Neurocrit care се вклучени 2 пациенти (2 машки) на возраст од 66 [62–72] год., кои беа со тешка форма на КОВИД-19, под интубација немаа рефлексии на мозочното стебло; КТ откри мултифокални хеморагии и тежок дифузен церебрален едем. Исходот е дека двајцата починале.

Во студијата на Fara et al.²² Journal of Thrombosis and Haemostasis вклучени се 3 пациенти (2 машки и 1 женска) на возраст од 33, 77 и 55 год. Пациентката (33 Ж) без медицинска историја презентирани со лева хемиплегија и хипоестезија на левата страна на лицето; МРИ откри акутен инфаркт на територијата

на десната средна церебрална артерија. Се третираат со антикоагулантна терапија. Исход - речиси целосно решавање на тромбозата. Пациентката (77 Ж) со историја на хипертензија и хиперлипидемија презентирани со ненадеен почеток на афазии, лева хемипареза. Утврдено е дека има неоклузивна тромбоза на дисталната десна заедничка каротидна артерија. (кашлањето доведе до потврда со КОВИД-19, без треска, не е потребна дополнителна оксигенација). Исход - целосно решавање на тромбозата. Пациентот (55 М) со историја на дијабетес презентирани со лева хемипареза. КТ Ангиографија покажа тромбоза на десната заедничка каротидна артерија. Конвенционалната ангиографија ја покажа тромбозата како неоклузивна и беше третиран со антикоагулантна терапија. Треска при пријава и бараше дополнителна оксигенација, но не разви значителен респираторен дистрес. Исход - недостапни податоци (податоци не се дадени во оригиналните публикации).

Во студијата на Zahid et al.²³ Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases е вклучен 1 пациент (1 маж) на возраст од 38 год., кој имал тешка форма на КОВИД-19, бил интубиран и подоцна ставен на ЕСМО (Екстракорпоралната мембранска оксигенација) поддршка со континуирана инфузија на хепарин. Пациентот разви енцефалопатија и КТ на главата откри лево суб-инсуларна паренхимна хеморагија. Исход со добиено севкупно значително клиничко подобрување.

ЗАКЛУЧОК

Поврзаноста помеѓу мозочниот удар и КОВИД-19 е веројатно мултифакторна. Како што беше потврдено од зголемените вредности на Д-димер, фибриноген, фактор VIII и фон Вилебранд фактор, и ЦРП, инфекцијата со SARS-CoV-2 индуцира коагулопатија, ја нарушува ендотелната функција и промовира хиперкоагулативна состојба. Во целост, ги предиспонира пациентите за цереброваскуларни нарушувања. Дополнително, поради невиденото оптоварување на здравствениот систем, грижата за мозочниот удар е неизбежно компромитирана. Асоцијацијата помеѓу КОВИД-19 и мозочниот удар бара понатамошно проучување, како и развојот на ефективна терапевтска или превентивна интервенција.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. "SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System". *Stroke*. 51 (7) (2020), pp. 2002-2011.
2. Mauro Morassi, Daniele Bagatto, Milena Cobelli, et al. "Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series". *Journal of Neurology*. 267 (8) (2020), pp. 2185-2192.
3. F.A. Klok, M.J.H.A. Kruip, N.J.M. van der Meer, et al. "Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19". *Thrombosis Research*. 191 (2020), pp. 145-147.
4. L. Mao, H. Jin, M. Wang, et al. "Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China". *JAMA Neurology*. 77 (6) (2020), p. 683.
5. Julie Helms, Stéphane Kremer, Hamid Merdji, et al. "Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection". *The New England Journal of Medicine*. 382 (23) (2020), pp. 2268-2270.
6. Julie Helms, Charles Tacquard, François Severac, Ian Leonard-Lorant, Mickaël Ohana, Xavier Delabranche, Hamid Merdji, Raphaël Clere-Jehl, Malika Schenck, Florence Fagot Gandet, Samira Fafi-Kremer, Vincent Castelain, Francis Schneider, Lélia Grunebaum, et al. "High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study". *Intensive Care Med*. 46 (6) (2020), pp. 1089-1098.
7. Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. "Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study". *SSRN Electronic Journal*. 2020. pp.279-284.
8. Alexander E. Merkler, Neal S. Parikh, Saad Mir, et al. "Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza". *JAMA Neurology*. 77 (11) (2020), p. 1366.
9. Akshay Avula, Krishna Nalleballe, Naureen Narula, et al. "COVID-19 presenting as stroke". *Brain, Behavior and Immunity*. 87 (2020), pp. 115-119.
10. Eduard Valdes Valderrama, Kelley Humbert, Aaron Lord, Jennifer Frontera, Shadi Yaghi. "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and ischemic stroke". *Stroke*. 51 (7) (2020), pp.124-127.
11. Marta Guillan, Javier Villaceros-Alvarez, Sara Bellido, et al. "Unusual simultaneous cerebral infarcts in multiple arterial territories in a COVID-19 patient". *Thrombosis Research*. 193 (2020), pp. 107-109.

12. David Vu, Maryanne Ruggiero, Woo Sung Choi, et al. "Three unsuspected CT diagnoses of COVID-19". *Emergency Radiology*. 27 (3) (2020), pp. 229-232.
13. Fu B, Chen Y, Li P. "The 2019 novel coronavirus disease with secondary ischemic stroke: two cases report". *BMC Neurology*. (2020).
14. Gunasekaran K, Amoah K, Rajasurya V, Buscher MG. "Stroke in a young COVID -19 patient". *QJM*. 113 (8) (2020), pp.573-574.
15. Thomas J. Oxley, J. Mocco, Shahram Majidi, et al. "Large-vessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young". *The New England Journal of Medicine*. 382 (20) (2020), p.60.
16. Rahma Beyrouiti, Matthew E Adams, Laura Benjamin, et al. "Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19". *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 91 (8) (2020), pp. 889-891.
17. A. Sharifi-Razavi, N. Karimi, N. Rouhani. "COVID 19 and intra cerebral hemorrhage: causative or coincidental". *New Microbes and New Infections*. 35 (2020).
18. Abdulkadir Tunç, Yonca Ünlübaş, Murat Alemdar, Enes Akyüz. "Coexistence of COVID-19 and acute ischemic stroke report of four cases". *Journal of Clinical Neuroscience*. 77 (2020), pp. 227-229.
19. Goldberg MF, Goldberg MF, Cerejo R, Tayal AH. "Cerebrovascular Disease in COVID-19". *AJNR American Journal of Neuroradiology*. (2020), pp.1170-1172.
20. C. Hughes, T. Nichols, M. Pike, C. Subbe, S. Elghenzai. "Cerebral venous sinus thrombosis as a presentation of COVID-19". *European Journal of Case Report in Internal Medicine*. 7 (5) (2020).
21. E. Carroll, A. Lewis. "Catastrophic intracranial hemorrhage in two critically ill patients with COVID-19". *Neurocrit Care*. 1-5 (2020), pp.354-358.
22. Michael G. Fara, Laura K. Stein, Maryna Skliut, Susan Morgello, Johanna T. Fifi, Mandip S. Dhamoon. "Macrothrombosis and stroke in patients with mild Covid 19 infection". *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 18 (8) (2020), pp. 2031-2033.
23. Muhammad J. Zahid, Anam Baig, Nestor Galvez-Jimenez, Nydia Martinez. "Hemorrhagic stroke in setting of severe COVID-19 infection requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)". *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 29 (9) (2020), p. 105016.

ПОЛИФАРМАЦИЈАТА КАЈ ИНСТИТУЦИОНАЛИЗИРАНИ АДУЛТИ КАКО РИЗИК ФАКТОР ЗА КОГНИТИВНИ НАРУШУВАЊА-ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Марта Тунцева¹, Катарина Ставриќ¹, Ирена Кондова Топузовска², Катерина Ковачевиќ¹, Беким Исмаили¹

¹Центар за семејна медицина, Медицински факултет-Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, - Скопје, Република Северна

²Универзитетска Клиника за инфективни и фебрилни состојби, Медицински факултет- Скопје, Универзитет „Св.Кирил и Методиј“, - Скопје, Република Северна Македонија

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 131-136

АПСТРАКТ

Вовед: Матичниот лекар игра клучна улога за рана идентификација на пациенти со когнитивни нарушувања, разграничување на нормално стареење од лица со благо когнитивно наружувања.

Цел на овој труд е преку приказ на случај да се укаже на значењето на препознавање на негативните ефекти од полифармацијата и дасепрекаже употреба на интервенција за рационално препишување на лекови која ќе го подобри квалитет на животот, функциите и когнициите.

Дискусија: Пациентка Љ.Т., 75 год. сместена е во институција за долготрајна нега поради изнемоштеност, отежнато движење, конфузност, хигиена на уринарен катетер и несоодветна нега во домашни услови. Направена е домашна посета и е уочено дека прима повеќе од 5 лекови и има повеќе од 3 хронични заболувања, со високо антихолинергично делување. Пристапот беше насочен во правец на преглед на пациентот, проверка на витални параметри, лабораториски анализи и проценка на функционални и когнитивни функции и квалитет на живот. Следеше пристап кон проценка на соодветноста на лековите, проценкана антихолинергичниот товар и интервенција за рационално препишување на лекови. На контролата беа добиени значително и уочливо подобрување во когнитивен правец, подобрувањена активностите кое го подобри квалитетот на животот.

Заклучок: Рационалното препишување на лекови кај старите лице придонесува подобрување на когнитивни функции, поголема функционална моќ кое се одразува на подобар квалитет на животот,

Клучни зборови: полифармација, когнитивни нарушувања, мултиморбидитети

ВОВЕД

Старосната структура на населението бележи значајни промени и најчесто е поврзана со напредната возраст, женскиот пол, ниско социоекономско ниво и нездрав начин на живот(1). Генерално лицата со мултиморбидитет, особено постарите лица, предиспонирани се кон поголем број хоспитализации,

користејќи повеќе лекови истовремено(2). Тоа доведува до нови состојби како резултат на интеракцијата на лековите и истите можат да се манифестраат со неповолни здравствени исходи, настани и когнитивни пореметувања(2,3). Ваквите состојби негативно се одразуваат на квалитетот на животот, и лошо само пријавено здравје, асоцирано со полот и возраста, поради зголемена преваленца на полифармацијата

која е асоцирана со мултиморбидитет(4,5), но без униформни и јасно детектирани предиктивни фактори. Главно цереброваскуларните болести, дијабетесот, анксиодепресивноста, хроничната болка се едни од предикторите асоцирани со полифармација(6). Според препораките најчесто да се разликува соодветна полифармација која е наменска и се заснова на докази или превентива, и проблематична која е асоцирана или доведува до состојби кои покрај паѓања доведуваат до нови состојби слични на делириум и когнитивни пореметувања (7). Во вакви случаи често клиничарите именуваат нова состојба или дијагноза асоцирана со симптомите, без да се има на увид дека можеби се должи на интеракцијата на лековите. Истото резултира соедна т.н. „каскада“, која може да доведе падови, до хоспитализации, когнитивни нарушувања(8,9) дури и фатален настан(9). Дескрипцијата е начин за препишување на рационално препишување на лекови, пристапувајќи му на пациентот холистички и интерактивно со него во донесување на одлуки поврзани со препишување на лекови соодветни за неговата состојба и благосостојба(9). Примарната здравствена заштита, односно матичниот лекар игра клучна улога за рана идентификација на пациенти со когнитивни нарушувања(10), да препознаат спротивни ефекти од лековите(10,11) и да интервенираат(12).

ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Пациентка Љ.Т., 75год. сместена е во институција за долготрајна нега. Причина за сместување е изнемоштеност, отежнато движење, конфузност, несоодветна хигиена на уринарен катетер и несоодветна нега во домашни услови.

Dg. со која е примена: CMP chr. decomp. AFF. HTA, D.M tip II, Sekundaren Parkinson(G21) Dementio (F03), GERB, Incontinentio urinae, HOBV.

Причина за преглед (heteroanamneza) е паѓање, конфузност, несоница и последователно немоќ со поспаност и отежнат говор

Фармаколошка анамнеза - табл.Enalapril 10 mg1*1, табл.Digoxin 0,25mg 1*1/2, табл.Spirinolactone 25 mg1*1, табл.Furosemide 40mg 1*1/4, табл.Amantadine 100mg 1*1, табл.Ranitidine 150mg 1*1, табл.Promazine 25mg 2*1, аер.Salmeterol/Fluticasone50 mcg/100 mcg2*1, табл. Metformin a 750 mg 1*1.

Невропсихијатриската и кардиолошката терапија за срцева слабост ја користи последните три месеци,

кога била однесена во ургентен центар поради халуцинации, неповрзан говор, слабост и појава на отоци. Уринарниот катетер е поставен поради пратење на дневна диреза и инконтиненција. Менуван е на секој 21 ден во домашни услови.

Ризик навиките не се движи соодветно за возраста, не конзумирала алкохол, претходено никотински зависник (абстиненција седум години).

Социјална анамнеза-Мајка на три деца, домаќинка по професија, ниско образована особа

Финансиска моќ-пензија од сопругот, корисник на социјална помош за право на туѓа нега

Минати болести-оперирана од камен во жолчка пред 10 год, фрактура на лева подлактица, опструктивен бронхитис пред 3 год.

Пациент 75 год, користи повеќе од 5 лекови и има повеќе од 3 хронични болести

ПРИСТАП

Преглед по системи-ЕКГ во прилог на Дг. во синус ритам, Фр-72/мин

Општ статус-бледа, суви лигавици, изнемоштена, еукардична, еупноична, со тивок говор, надхранета, будна но дезориентирана во однос на ликови и простор, непокретна, без отоци на палпабилни регији и оддава впечаток на тешко болна.

Преглед по останати системи: Клиничкиот преглед беше во контекст на состојбата RR-130/70mm/hg, 125/70mm/hg, 105/60mm/hg, BMI-28, CaO2-94%

Локомоторен систем-екстремитети слаби, големите зглобови беа болно осетливи во движење во повеќе правци. Прегледот е изведен во кревет.

Психички статус-тивка, депресивна, не ги препознава негователите и просторот.

Се пристапи кон лабораториски анализи и уринокултура; вадење на уринарниот катетер; надзор над пациентката дали ќе следи ретенција и постапување и лекување на уринарна инфекција.

Од лабораториските наоди се доби лесна анемија, која одеше во прилог на инфекцијата, гранична хипонатремија, гранични вредности на албумини, добро регулирана гликемијана гладно од 5,2 mmol/l, Crea-105mmol/l. HBA1C-6, 2 mmol/l, ГФР-75мл/мин

Следеше пристап кон лице кое е во институција. Вредностите на спроведените тестирања беа дека пациентката има деменција-0 поени на мини-ког тестот, има умерена депресија- 7 поени, и не може да се грижи за себе бидејќи IADL беше -0.

Од EQ-5D-5L или проценка на квалитетот на живот се доби со 5 цифрен код за EQ-5D-5L-55525-што значи дека е зависна особа со лош квалитет на живот, а според VAS скала за болка за самооценување на здравјето во моментот го оценува со бр. 40%.

Проценка на соодветност на лекови

За да ја проценеме соодветноста на лекот, се примени MAI индекс сочинет од десет прашања, чие бодување е сигнификантно само ако е одговорот под В. Истиот е точно нумериран соодветно за секое прашање, така да се собира вкупниот број од сите В одговори кои се добиени, поединечно за секој лек, подвргнат на секое прашање од вкупно десетте прашања.

Во проценката на антихолинергично дејство на лековите ја користевме Anticholinergic Burden (ABC) скала. Од него увидивме дека некои лекови имаат висок скор на антихолинергично делување.

Вкупниот скор беше 6 поени, Хлорпромазине е несоодветен лек кај лица со когнитивен дефицит поради висок скор на антихолинергичната скала-3

Амантадин е несоодветен лек како лек за паркинсонизам кај лица со когнитивен дефицит со антихолинергичен скор-2, како и ранитидин како лек за ГЕРБ со скор -1

1. Табеларен приказ на функционална и когнитивна проценка, соодветност на лекови и антихолинергично оптоварување

Проценка на функционална способност и когнитивна проценка
EQ-5D-5L инструментот-55525, а според VAS скала-е 40.
Инструментот за дневно активно живеење IADL-0 поени
Mini-cog тест со 3 прашања-0 поени
GDS-15 скалата-7 поени
Индекс на соодветност на лековите MAI-10 поени
Антихолинергична бурден скала ABC-6 поени

Пристап кон интервенција STOPP/START

Истата е упатство за рационално препишување на лекови. STOPP/START преставува алатка за поддршка на преглед на лекови кај постарите лица. Сочинета е од 14 кутии соодветно за 7 системски органи. Обоени

со црвена боја се оние кутии залекови за кои треба да се земе предвид запирање на употребата на лекови кај лица ≥ 65 од STOPP алатката. Обоени со зелена боја се за лекови кои треба да се земат предвид за почеток на лекување кај пациенти ≥ 65 од START алатката, и каде што не постојат контраиндикации. Всушност преставуваат патека како рационално да препишуваме лекови и тоа

STOPP: Алатка за проверка на потенцијално несоодветни рецепти кај стари лица

START: Алатка за скрининг за да ги предупреди лекарите за правилни (соодветни, индицирани) третмани. Останатиот дел се Општи согледувања за состојби и потенцијални ризици од користење на терапијата. Постои еден дел кој е обоен со сино, а тоа преставува NICE препораки.

Што вели инструментот во врска со Нашиот пациент?

За ГЕРБ, STOPP именува дека инхибитор на протонска пумпа во доза за лекување на пептичен улкус во целосна терапевтска доза е > 8 недели Додека START препорачува примена на инхибитор на протонска пумпа со тешка рефлуксна

За невропсихијатриски состојби STOPP порачува за Бензодиазепини долгорочно (т. е. > 1 месец) како хипнотици водат кон ризик од конфузија, хипотензија, екстра-пирамидални несакани ефекти, падови. Долгорочно кога се применува (> 1 месец) кај оние со паркинсонизам, најверојатно ќе ги влоши екстрапирамидалните симптоми. Ако се случи паѓање во последните 3 месеци, може да предизвика диспраксија при одење, да го зголеми ризикот од падови. Кај постари пациенти со деменција, NICE препорачува дека антипсихотичните лекови се поврзани со малку зголемен ризик од смртност и зголемен ризик од мозочен удар или минлив исхемичен напад. Рисперидон е единствениот лек лиценциран за краткорочен третман на агресија кај пациенти со умерена до тешка алцхајмерова деменција. Кај ДЕПРЕСИЈА првиот чекор за блага форма, не е рутински да се препише лек, на пр. може да се понуди когнитивна бихевиорална терапија (КБТ). Не треба да се препишуваат лекови со силни антихолинергични својства: антипсихотици, бензодиазепини и антиконвулзиви (освен за ЕПИ напади). START препорачува на Леводопа кај идиопатска Паркинсонова болест, SSRI група на антидепресивни лекови како избор за лекување на

депресија кај адулти.

Кај инконтинентија STOPP препорачува дека антимукарински лекови за уринарна инконтиненција кај лица со деменција водат кон ризик од зголемена конфузија и вознемиреност. Но NICE препорачува: Солифенацин е „црн лек“ локално, односно несоодветен за препишување, бидејќи се претпочитаат други лекови. За уринарна инконтиненција кај женикога се нудат антимукарински лекови, секогаш се зема во предвид: коегзистирачки услови, на пример, слабо празнење на мочниот меур, истовремени третмани со лекови со антимукарински ефекти. Се прегледуваат жените кои остануваат на долготраен третман со лекови за уринарна инконтиненција или на кои е дијагностицирано хиперактивен мочен меур, 1x годишно (или на секои 6 месеци, за жени > 75 години).

Следен чекор

-Консултација со специјалист/невролог

Терапија: табл. Carbidopa/Levodopa 25/250mg 3*1/4-5 дена, потоа 4*1/4-7 дена, потоа 1/2+1/4+1/2+1/2 (ex Amantadine 100mg*1), табл. Risperidone 0,5mg 2*1/2-7 дена (ex табл. Promazine 25 mg), а потоа 1*1/2, табл. Sertraline 50mg 1*1/2-7 дена, потоа 1*1

Консултација со интернист

Терапија: табл. Pantoprazole 40mg 1*1, табл. Valsacor 160mg 1*1, табл. Digoxin 0,25mg 1*1/2 (опасност од дигитализација, брадикардија), табл. Spirinolactone 25 mg 1*1, табл. Furosemide 40mg 1*1/4, диета. хидрирање, -до 1,5 л /дневно, табл. Xarelto 10 mg 1*1, табл. Аторвастатин 10mg 1*1, и инхалативна терапија, табл. Metformin 750 mg 1*1 вечер.

Вредностите на спроведените тестирања следени на контролата после 2 недели се приложени во Табела бр.2

Табела бр.2

Проценка на функции и когнитивна проценка
EQ-5D-5L инструментот-22232 (подобрување на квалитетот на живот, а според VAS skala-e76 (подобрување на самопроценето моментално здравје)
инструментот за дневно активно живеење IADL-3 поени (подобри функции)
Mini-cog тест со 3 прашања-2 поени (поставен само сомнеж за деменција)
GDS-15 скалата-3 поени (нема депресија)

Совет: исклучување на табл. Risperidon

ДИСКУСИЈА

Во нашиот приказ на случај асоциран межу полифармација и мултиморбидитет, не се правеше корелација меѓу ризик факторите и полифармацијата, но беа наведени како предиктори. Споредено со литература во студијата на Castioni J и сор.(2) се опишани ризик факторите од кои доминантни се обезноста, пушењето и интервенирањето со Старт критериумот за рационализација на кумулираните лекови кои со возраста се зголемуваат. Пациентката пие повеќе од три месеци хронична терапија, која со оглед на нејзината здравствена состојба, на прв поглед може да биде асоцирана со психоорганичен синдром или делириум(2) но во корелација со нејзините ризик фактори, лични карактеристики и клиничките предиктори, когнитивни нарушувања се препознатливи поради спротивни ефекти на лековите. Споредено со литература, во студијата на Hanlon P, и сор. се наведува дека лицата со ХОББ биле подложни на полифармација, поради мултиморбидитет кон спротивни ефекти од истите користекки повеќе од 5 лекови и биле со утврдени 3 и повеќе болести (3). Во шведската студија на Novstadius, Ве и сор. наведена преваленцата на полифармацијата која се зголемува со возраста. Така да кај старосна група од 70 до 79 години е зголемена дури и до на 75,1%(4). Родовата припадност не е идентификувана како ризик фактор, но ниското образование е наведено како ризик фактор. Ординирање психофармак/невролептик/трициклични антидепресиви/антипаркинсоник може да доведе до губење на одредена функција, дури и на контрола на сфинктери, поради неговото антихолинергично дејство и влошување на когнитивните функции (4) Споредено со литература, во студијата на Jyrkkä, Johanna и сор. покажува дека факторите поврзани со полифармација и со прекумерна полифармација не се униформни. Возраст ≥85 години, женски пол и умерено самопријавено здравје биле фактори поврзани само со екцесивна полифармација, додека лошото самопријавено здравје и неколку специфични состојби на болеста биле поврзани и со полифармација и со прекумерна полифармација(5). Користење на многу лекови според студијата на Jyrkkä, Johanna и сор. (5) бара темелна проценка на потребата и ефектите од лековите, кој резултира со лош квалитет на животот. Во студијата на Bluth (6) дијабетесот, цереброваскуларните заболувања, анксиозноста/депресијата и хроничната болка значително влијаат на ИАДЛ, од кој доминира болката која ја

зголемува попреченоста. Поради релативно мал број рандомизирани контролирани испитувања на различни интервенции за управување со мултиморбидни лица, во моментов остануваат неизвесности за ефективноста на овие интервенции(7). Во студијата на Prados-torres A. и сор.се вели дека интервенцијата по принципите на Аријанде ќе доведе до разлика од најмалку 2 единици во промената на резултатот на МАИ (Индекс на соодветност на лекови) за период од 6 месеци(7). Мултиморбидитетот и полифармацијата се главни фактори на ризик за потенцијално несоодветно препишување (на пр., препишување и недоволно препишување), а систематските прегледи на лекови се сложени и одземаат многу време(8). Во овој приказ на случај се работи за влијанието на полифармацијата (5 и повеќе од 5 лекови како хронична терапија) и мултиморбидитетот (3 и повеќе од 3 хронични заболувања) врз когнитивните функции, споредено со и јасно дефинирани во систематскиот преглед на(ОРТИСА)(8). Иако соодветната полифармација може да го подобри квалитетот на животот и да ги спречи последиците од болеста, несоодветната полифармација може да му наштети на здравјето на пациентите(9). Со примена на соодветни алатки, мултидисциплинарен пристап, проценки на одредено време, се подобрува функционалната способност и квалитетот на животот(10). Најчесто детекцијата на деменција и когнитивни нарушувања се случува закаснето во поодмината фаза(11). Соодветната полифармација означува ситуација во која „употребата на лекови е оптимизирана според клиничките потреби на пациентите“ и во која пациентите добиваат најсоодветни комбинации на лекови засновани на најдобрите достапни докази (12). ABC е корисна алатка за идентификување на пациенти изложени на ризик од антихолинергични токсични реакции во големи бази на податоци на пациенти, како што се болницата, старечкиот дом, амбуланти како дел од здравствениот систем, центри за рехабилитација и установи за долготрајна нега(13).

ЗАКЛУЧОК

Несакани ефекти поврзани со анотихолинергична проскрипција може да имаат негативни ефекти кај постари пациенти. ABC е категорично регистриран список на лекови за предвидување и зголемен антихолинергичен ризик, несакани ефекти одразени како спротивни делувања кај полифармацијата кои

се одразуваат со централни и на периферни атрибути на симптоми и манифестации, кои нажалост се именувани со нови состојби и дијагнози, за кои следат уште лекови. Ние веруваме дека овие откритија во вид на структурирани скали базирани на докази, имаат импликации во идентификувањето на постари пациенти изложени на ризик од антихолинергични токсични реакции низ амбулантски прегледи, во установи за нега, во болниците и аптеките и пристапување кон рационално препишување на лекови со користење на соодветни критериуми како што е СТОП/СТАРТ, но со претходни проценки за соодветност на лековите. Истите треба да се користат според упатства засновани на докази.

Судир на интереси: Се изјаснувам дека нема судир на интерес

ЛИТЕРАТУРА

1. „Северна Македонија во бројки, 2022“ Република Северна Македонија, Државен завод за статистика.
2. Castioni J, Marques-Vidal P, Abolhassani N, Vollenweider P, Waeber G. Prevalence and determinants of polypharmacy in Switzerland: Data from the CoLaus study. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):1-9. doi:10.1186/s12913-017-2793-z
3. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, et al. Examining patterns of multimorbidity, polypharmacy and risk of adverse drug reactions in chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional UK Biobank study. *BMJ Open* 2018;8:e018404. doi:10.1136/bmjopen-2017-018404
4. Hovstadius, B., & Petersson, G. (2012). Factors Leading to Excessive Polypharmacy. *Clinics in Geriatric Medicine*, 28(2), 159–172. doi:10.1016/j.cger.2012.01.001
5. Jyrkkä, Johanna, Hannes Enlund, Maarit J. Korhonen, Raimo Sulkava, and Sirpa
6. Hartikainen. “Patterns of Drug Use and Factors Associated with Polypharmacy and
7. Excessive Polypharmacy in Elderly Persons.” *Drugs & Aging* 26, no. 6 (June 1, 2009):493–503. <https://doi.org/10.2165/00002512-200926060-00006>
8. Blyth FM, Rochat S, Cumming RG, et al. Pain, frailty and comorbidity on older men: the CHAMP study. *Pain* 2008;140: 224–30.
9. Prados-torres A, Cura-gonzález I, Prados-torres D, López-rodríguez JA. Effectiveness of an intervention for improving drug prescription in primary care patients

- with multimorbidity and polypharmacy : study protocol of a cluster randomized clinical trial (Multi-PAP project). Published online 2017:1-10. doi:10.1186/s13012-017-0584-x
10. Clinics in Geriatric Medicine, 28(2), 159–172. doi:10.1016/j.cger.2012.01.001)Jungo KT, Rozsnyai Z, Mantelli S, et al. “OptimisingPharmacoTherapy in the multimorbid elderly in primary CAre” (OPTICA) to improve medication appropriateness: Study protocol of a cluster randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9(9):1-12. doi:10.1136/bmjopen-2019-031080
 11. Sculpteo. Edition 2018.state 3D Print. Published online 2018:1-29. <https://www.therapeutics.scot.nhs.uk/polypharmacy/>
 12. Jorgensen MG, Rodrigo-Domingo M, Andersen S, et al. A cohort study of the effects of multidisciplinary inpatient primary care in older adults. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(4):677-684. doi:10.1007/s41999-020-00321-2
 13. SenKallumpuram, CT Sudhir Kumar, et al.Targeted case finding for dementia inprimary care: Surrey Downs-dementia diagnosis project *BMJ Quality Improvement Reports* 2015; u209827.w4086 doi:10.1136/bmjquality.u209827.
 14. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress.
 15. O’Mahony D.Expert Rev Clin Pharmacol. 2020 Jan;13(1):15-22. doi:
 16. 10.1080/17512433.2020.1697676. Epub 2019 Nov 30.PMID: 31790317 ReviewTool S, People O, Start P, Tool S. STOPP START Toolkit Supporting Medication Review in the Older Person
 17. <https://corumpharmacy.com/wp-content/uploads/2020/08/Anticholinergic-cognitive-burden-scale.pdf>

ХОЛИСТИЧКИ ПРИСТАП ВО ТРЕТМАН НА ПАЦИЕНТ СО ХОББ И КОМОРБИДИТЕТИ – ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ.

Гициќ Азра¹, Ковачевиќ Катарина², Ангелеска Ружица³, Сашка Јаневска²

¹ПЗУ Хигин – Скопје

²ПЗУ Вита Катерина Скопје,

³ПЗУ Бона Вита - Охрид

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 137-141

АБСТРАКТ

Вовед: Хроничната опструктивна белодробна болест (ХОББ) освен респираторните абнормалности со себе носи и екстрапулмонални компликации, како последица на воспалителен процес, кој засега и други ткива и органи што дополнително ја влошува прогнозата кај пациентот. Хронични болести кои се среќаваат кај пациенти со ХОББ се кардиоваскуларни болести, белодробниот канцер, дијабетес, артритис, мозочен удар, ГЕРБ, бронхиектазии, мускулна слабост, депресивен синдром бубрежни заболувања и остеопороза.

Цел на овој труд е преку приказ на случај на пациент се дискутира за улогата на матичниот лекар во холистичкиот третман на пациент со ХОББ и коморбидитети.

Приказ на случај: Маж на 67 години, женет, пензионер, пушач 30 цигари дневно, кој сега повторно работи како такси возач заради економски причини. 14 члено семејство живеат во куќа со 4 соби и се греат на дрва. Во амбулантата се води со следниве дијагнози: ХОББ, Хипертензија, Артериосклероза, Периферна циркулаторна инсуфициенција, Са basocellulare cutis nasi, Депресивно анскиозен синдром.

Дискусија: Третирањето на на пациент со ХОББ често е голем предизвик поради комплексноста на самата болест и потребата од третман и на другите коморбидни состојби. За овие пациенти е многу важен холистичкиот пристап во третманот со редовна достапност и здравствена поддршка од страна на матичниот лекар, кој врши редовни контроли и менаџирање како на ХОББ така и на пропратните други хронични заболувања. Кардиоваскуларните болести и атеросклерозата се доста чести, ги имаат истите ризик фактори со ХОББ. Околу 25% од сите пациенти со ХОББ се дијагностицирани со депресија и преку две третини од нив не ја примаат редовно терапијата за ХОББ. Кај пациентите со ХОББ коморбидитетот е поврзан со висок степен на полифармација, што може да доведе до интраксии и несакани ефекти на лековите, хоспитализации, а во најлош случај и до прерана смрт.

Заклучок: Матичните лекари кои се грижат за пациентите со ХОББ треба да бидат свесни за коморбидитетите, рано да ги дијагностицираат и соодветно да ги водат користејќи холистичкиот пристап.

Клучни зборови: Хронична опструктивна белодробна болест, коморбидитети, холистички пристап.

ВОВЕД

Хроничната опструктивна белодробна болест (ХОББ) е честа превентабилна болест која е подложна на лекување и се карактеризира со перзистентни респираторни симптоми и ограничување во протокот

на воздухот што се должи на бронхијални и/или алвеоларни абнормалности најчесто предизвикани од сигнификантна изложеност на штетни честички или гасови и под влијание на фактори од домаќинот, како и абнормален развој на белите дробови. ХОББ е една од најчестите хронични заболувања во светот, засега

околу 350 милиони луѓе глобално. (1)

Освен респираторните абнормалности, ХОББ со себе носи и ескрапулмонални компликации, како последица на воспалителен процес, кој засега и други ткива и органи што дополнително ја влошува прогнозата кај пациентот. Возраста и пушењето се заеднички ризик фактор за ХОББ и други болести, што често ги наведува пациентите со ХОББ да манифестираат повеќекратни коегзистирачки коморбидитети. Егзацербациите и коморбидитетите кај пациентите со ХОББ придонесуваат за севкупната сериозност и го зголемуваат ризикот од прерана смрт. Хронични болести кои се среќаваат кај пациенти со ХОББ се кардиоваскуларни болести, белодробниот канцер, дијабетес, артритис, мозочен удар, ГЕРБ, бронхиектазии, мускулна слабост, депресивен синдром, бубрежни заболувања и остеопороза. (2)

Кај пациентите со ХОББ, постојат сè поголеми докази дека некои коегзистентни болести неможат да се објаснат само со заеднички ризик фактори (на пример, изложеност на тутун) или стареење. Овие болести се важни коморбидитети и докажано е дека се јавуваат почесто кај пациенти со ХОББ отколку кај општата популација (како што се кардиоваскуларни болести, дијабетес, анемија) и имаат потешки последици, вклучително и влијаат врз смртноста (на пр., депресија, анксиозност, дијабетес), квалитетот на живот (срцева слабост, ГЕРБ) и егзацербации (ГЕРБ). Постојат коморбидитети кои се почести кај пациенти со одредени фенотипови на ХОББ. Остеопорозата и губењето на тежината се почести кај оние со емфизем доминантен ХОББ, додека дијабетесот, високиот БМИ и кардиоваскуларните заболувања се почести кај обструктивната болест на дишните патишта. ГЕРБ е поврзан со чести егзацербации. Сето ова го отежнува целокупниот третман на овие пациенти. (2)

ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Маж на 67 години, женет, работел 15 години во Македонски железници како општ работник, пензионер, живее како 14 члено семејство во куќа со 4 соби. Од 2021 поради економски причини, почнале да се греат на дрва а пред тоа се грееле на струја. Од пред една година заради економски причини хонорарно работи како таксист. Пуши по 30 цигари на ден повеќе од 50 години. Во текот на денот пешачи околу 30 минити по завршување на секојдневните обрски. Во амбулантата се води со следниве дијагнози: ХОББ, Артериска

хипертензија (ХТА), Артериосклероза, Периферна циркулаторна болест (PCI), Ca basocellularecutis nasi, депресивно анксиозен синдром. Болеста ХОББ, ГОЛД 2, му е дијагностицирана на возраст од 60 години. Поставен е на инхалативна терапија со краткоделувачки и долгоделувачки бета 2 агонисти. Годишно има по 1 лесна егзацербација, третирана амбулантски, mMRC скала за диспнеа=2, САТ тест=10 што одговара на стадиум Б. Во амбуланта се јавува повремено на контрола за пропишување на терапија или при влошување на здравјето. Инхалативната терапија ја користи правилно, но не ја употребува редовно и не оди редовно на годишни контроли кај пулмолог. Не е спремен за откажување од пушење и покрај тоа што секоја консултација се користи за мотивација за откажување од пушење. И терапијата за артериска хипертензија не ја зема редовно, па во повеќе наврати доаѓа во ургентната амбуланта на ЈЗУ Кардиологија со хипертензивни кризи. Во 2014 година направена е васкуларна операција: Bu pass aorto femoralis cum dacron 8 mm graft lat. sin., и поставен на редовна анти тромбоцитна терапија. Во 2019 година опериран од Ca basocellulare cutis nasi. Во 2021 уредно вакциниран против КОВИД19, а во јули 2022 година прележува Ковид-19 со благи симптоми на домашно лекување, со секоднејна телефонска комуникација со матичен лекар. Никогаш не примал пнеумококна вакцина или вакцина за сезонски грип.

Во 2021 година поради симптоми на “нервоза, напнатост, нерасположеност, лоши мисли и загриженост наназад 2 месеци е упатен на консултација со специјалист невролог кој поставува дијагноза на анксиозно депресивна состојба и започната терапија со антидепресиви и бензодиазепиникон која се придржува и вели дека има подобрување. Редовно се контролира на невролог дополнително внесено Мелатонин навечер пред спиење.

ДИСКУСИЈА

Прикажуваме случај на пациент со ХОББ и коморбидитети - кардиоваскуларни заболувања и депресивно анксиозна состојба и потреба од холистички пристап во грижа за овој пациент.

Преку 70% од пациентите со ХОББ имаат мултикоморбитети, 1 од 10 пациенти, во просек има 6 болести. Третирањето на коморбидитетите кај пациенти со ХОББ се често голем предизвик поради комплексноста на самата болест и потребата од

третман и на другите коморбидни состојби. За овие пациенти е многу важен холистичкиот пристап во третманот со редовна достапност и здравствена поддршка од своите матични лекари, кои вршат редовни контроли и менаџирање како на ХОББ така и на пропратните други хронични заболувања. При тоа е важно да се земат во предвид и психолошките и социјалните фактори кои влијаат на заболувањата. Кај пациентите со ХОББ коморбидитетот е поврзан со висок степен на полифармација, што може да доведе до интраакции и несакани ефекти на лековите, хоспитализации, а во најлош случај и до прерана смрт. Освен пушењето и други водечки фактори на ризик кои треба да се земат во предвид се изложеност на прашина и испарувања, загадување на воздухот внатре и надвор, психосоцијални стресори, и вирусни и бактериски инфекции.

Многу важен фактор на кои матичните лекари треба да внимаваат во третирањето на ХОББ е присуството на останати состојби кои имаат слични симптоми. Пример, депресијата може да биде тригер за вртоглавица и дополнително да ја влоши состојбата на примарната болест, GERB може да даде прерзистентна хронична кашлица и продолжени егзацербации.(2)

Холистичкиот пристап, познат и како био-психосоцијален пристап треба да биде главниот пристап кон пациентите со ХОББ. ХОББ е прогресивна болест, поврзана со коморбидитети и со значително влијание врз квалитетот на животот не само на пациентите, туку и на нивните семејства. Факторите на однесување како што се пушењето и несоодветен начин на живот се фактори кои придонесуваат за прогресијата на болеста и намалениот квалитет на живот. Матичниот лекар е клучна личност во обезбедувањето висококвалитетна здравствена заштита за пациентите со ХОББ. Матичните лекари мора да бидат свесни за новите упатства, доволно вешти и подготвени да се справат со нив, применувајќи го холистичкиот пристап.

Холистичкиот пристап мора да обезбеди разгледување на физичките, духовните, емоционалните, менталните и социјалните фактори кои влијаат на целокупната благосостојба на пациентот и може да им обезбеди на пациентите оптимална прогноза и исходи.(3)

Холистичкиот пристап е особено важен кога имаме водење на тежок пациент кој не се придржува до редовно земање на пропишаната терапија. Бројни фактори влијаат на тоа како економскиот фактор (финансиска

неможност да се купат лекови) така и психолошкиот фактор (депресивно анксиозната состојба), изложеност на ризик фактори (прашина, аерозагадување внатре и надвор) но и полифармацијата може да допринесе за нередовно земање на пропишаната терапија. Тоа кај нашиот пациент резултира со влошување на неговата здравствена состојба со хипертензивни кризи кои се причина за повремени краткотрајни хоспитализации на Кардиологија. Пациентот не оди на редовни специјалистички контроли и не е спремен да се откаже од пушење кој е ризик фактор за неговите заболувања. (4)

ХОББ се смета за трета најчеста причина по смртност и две третини од овие пациенти умираат од непулмонални причини, најчесто кардиоваскуларни (миокарден инфаркт, конгестивна болест на срцето како и мозочен удар и канцер на бели дробови). Постои анатомска и функционална врска меѓу срцето и белите дробови и доволна е една се дисфункција на било кои од овие органи со себе да повлекува последица на другата. Ова е посебно важно за ХОББ. Кардиоваскуларните заболувања и атеросклерозата се доста чести, ги имаат истите ризик фактори, физички неактивни, постари лица, активни или пасивни пушачи. ХОББ пациентите кои имаат рестрикција во проток на воздухот низ дишните патишта имаат голем ризик од смрт од срцев удар.

И нашиот пациент веќе има кардиоваскуларни засегнувања и важно е да се делува и на нив се со цел да се превенира ризик од смрт. (5,6)

Хипертензијата е многу честа кај пациенти со ХОББ, но не е поврзана со зголемена смртност.(5) Хипертензијата е поврзана со зголеменото системско воспаление забележано кај ХОББ и е во корелација со повисоки резултати за диспнеа намалена физичка активност, и бронхопструкција. (7)

Во поглед на депресивно анксиозната состојба, сепак се придржува до пропишаната терапија и редовно се јавува на контроли кај специјалист. Со подобрување на неговата психичка состојба се создава можност за подобра соработка со пациентот и мотивирање во поглед на адхерентноста кон терапијата и мотивирање за откажување од пушење која е ризик фактор за неговите заболувања. Со тоа ќе се подобри квалитетот на живот и прогресијата на ХОББ. Клинички од 10 до 80% од хроничните пациенти имаат депресивни епизоди кои поминуваат непознаени и нетретирани. Кај

пациентите со ХОББ преваљенцата на депресија е околу 19%, почесто кај жените. (8,9) Луѓето со депресија и анксиозност се склони кон пушење, што може и треба да биде предупредувачки знак за некоја ментална болест. Овие пациенти многу рано во почетокот на ХОББ се хоспитализираат, затоа што чувствуваат субјективно влошување, гушење што дополнително ги пројавува егзерцерабациите на примарната болест. Депресијата кај овие пациенти значи намален квалитет на живот и физичка активност како и зголемен ризик за чести егзацербации и морталитет, и помала адхерентност кон терапија. Околу 25% од сите пациенти со ХОББ се дијагностицирани со депресија и преку две третини од нив не ја примаат редовно терапијата. Ако остане нетретирана депресијата може да доведе до понатамошна прогресија и влошување на хроничната опструктивна болест, зголемен број на хоспитализации и прерана смрт. Оние пациенти кои добиваат психотерапија покажуваат намалување на депресивните епизоди, што значи и подобар квалитет на живот. (10)

Третманот на пациенти со ХОББ со коморбидитети мора да опфати фармаколошки и нефармаколошки третман користејќи мултидисциплинарен пристап со вклучување на повеќе различни специјалисти. Примената на холистички пристап значи и консултација на специјалисти според потребите на пациентот. Матичниот доктор треба да ја координира грижата за овие пациенти, да ги едуцира за подобро да ја разберат својата болест и да развијат навика за подобра самогрижа.

Пациентите треба да се поттикнат и ојачаат не само активно да прифатат здрав начин на живот, со престанок со пушење и редовна физичка активност, туку и да управуваат со разни фактори и состојби кои можат да влијаат на нивното здравје.

ЗАКЛУЧОК

80% од пациентите со ХОББ ќе имаат најмалку една коморбидна состојба со клиничка важност, а половина од нив ќе имаат три или повеќе болести. Пациентите со ХОББ обично појавуваат повеќекратни коморбидни состојби кои може да бараат долгорочен комплексен третман. Дополнителен предизвик кај овие пациенти е ризикот од занемарување на симптомите и знаците кои често се препоклопуваат со оние поврзани со ХОББ. Коморбидните состојби се почести кај жените отколку кај мажите и се зголемуваат во преваљенцата

со влошување на тежината на ХОББ.

Матичните лекари кои се грижат за пациентите со ХОББ треба да бидат свесни за коморбидитетите, рано да ги дијагностицираат и соодветно да ги третираат при користејќи холистичкиот пристап во грижата за овие пациенти. Примената на холистички пристап е најдобрата стратешка опција за подобра грижа и подобар квалитет на живот кај пациенти со ХОББ.

ЛИТЕРАТУРА

1. GOLD. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. 2023 GOLD Report - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD (goldcopd.org)
2. Martinez CH, Miguel DJ, Mannino DM. Defining COPD-related comorbidities, 2004-2014. *J COPD*. 2014; 1(1):51-63. doi: <http://dx.doi.org/10.15326/jcopdf.1.1.2014.0119>
3. Moloney C, Sneath E, Phillips T, et al. Recommendations and practices for holistic chronic obstructive pulmonary disease (COPD) assessment and optimal referral patterns in emergency department presentations: a scoping review protocol *BMJ Open* 2019;9:e030358. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030358
4. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Jan 7;10:95-109. doi: 10.2147/COPD.S54473.
5. Divo M, Celli BR. Multimorbidity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2020 Sep;41(3):405-419. doi: 10.1016/j.ccm.2020.06.002. PMID: 32800195.
6. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J; GI DPOC-Grupo de Interressena Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology*. 2019 May-Jun;25(3):168-176. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30527374.
7. Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013;107(9):1376-1384
8. Pooler A, Beech R. Examining the relationship between anxiety and depression and exacerbations of COPD which result in hospital admission: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:315-330.
9. Hill K, Geist R, Goldstein RS, et al. Anxiety and depres-

sion in end-stage COPD. *EurRespir J* 2008; 31(3):667-77

10. Yohannes AM, Kaplan A, Hanania NA. Anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease: recognition and management. *Cleve Clin J Med* 2018;85 (2 Suppl 1):S11-8.

CONGENITAL CARDIAC RHABDOMYOMA AND EPILEPSY IN A PATIENT WITH TUBEROUS SCLEROSIS: A CASE REPORT

Danilo Nonkulovski¹, Ljelja Muaremoska-Kanzoska¹, Teodora Spasovska¹, Ilija Kirovski¹, Natasha Damjanovska¹

¹Department of Pediatric Neurology, University Children's Hospital in Skopje, North Macedonia

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 142-145

ABSTRACT

Introduction: Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is a rare disease with autosomal dominant inheritance pattern. Mutations on either of the two genes Tuberous Sclerosis Complex 1 (TSC1) or Tuberous Sclerosis Complex 2 (TSC2) play an important role in the pathogenesis and results in forming tubers, affecting organs like the brain, heart, kidneys, skin, lungs, and liver.

Purpose: This review highlights the importance of genetic analysis that provides early diagnosing and adequate multidisciplinary therapeutic approach in order to improve life's quality of the children with TSC.

Materials and Methods: Blood samples were taken from the patient and the parents for genetic analysis for eventual pathogenic variants in TSC1 and TSC2 gene, neurological examination, laboratory analysis and imaging diagnostic records were also taken in consideration.

Results: We present a case of a 16 months old female child diagnosed with epilepsy and treated with AED. Delivered from well monitored pregnancy, by caesarean section at 39 weeks gestation, APGAR score 6/8, with oligohydramnion and prenatally noted tuberous formations in the right ventricle, suspect for tuberous sclerosis. Postnatal genetic analyses confirmed the diagnosis Tuberous Sclerosis, inherited from the father.

Conclusion: Early diagnosis allows careful genetic counselling in the context of variable clinical expressivity and helps the physicians to arrive to their decisions for early and further treatment. Multidisciplinary team approach to management is essential to maximize the prognosis of this condition.

Keywords: tuberous sclerosis, cardiac rhabdomyoma, epilepsy, TSC1, TSC2

INTRODUCTION

Tuberous sclerosis complex (TSC) is multisystemic genetic disorder affecting approximately 1 in 6000 to 1 in 10,000 live births, with an overall prevalence of 1 in 20,000. The inheritance pattern is autosomal dominant and males and females are equally affected. TSC is characterized by an increased predisposition for hamartoma formation. The disease is a result of mutations in the genes TSC1 (9q34) and TSC2 (16p13.3) that are responsible for the production

of proteins that regulate cell division and growth in the body, hamartin and tuberin, respectively. The frequency of mutation is higher in TSC2 gene compared to TSC1 gene, but also approximately 15% of the patients with a typical clinical presentation for TSC have no identifiable genetic mutations. 1,2,6

The diagnosis is established either by satisfying criteria that are mentioned in the Table 1, or by genetic analysis with targeted sequencing for TSC1 and TSC2 genes. 5

Diagnostic criteria for tuberous sclerosis include the following major and minor features:	
MAJOR FEATURES	MINOR FEATURES
Hypomelanotic macules (more than 2, and at least 5 mm in diameter) Angiofibromas (more than 2) or fibrous cephalic plaque Ungual fibromas (more than 1) Shagreen patch Multiple retinal hamartomas Cortical dysplasias Subependymal nodules Subependymal giant cell astrocytoma Cardiac rhabdomyoma Lymphangioliomyomatosis Angiomyolipomas (more than 1)	<ul style="list-style-type: none"> •Confetti skin lesions •Dental enamel pits (more than 3) •Intraoral fibromas (more than 1) •Retinal achromic patch •Multiple renal cysts •Nonrenal hamartomas
*Definitive diagnosis is established in patients with two major features or one major feature with at least 2 minor features, while “possible diagnosis” is recognized in patients with one major feature or at least 2 minor features.	

Table 1.

The disease most commonly causes neurological disorders including epilepsy and intellectual disability. In the most of the cases the disease is diagnosed in infancy or in early childhood, but in the milder forms it can be diagnosed later. Some of the manifestations like cortical tubers and cardiac rhabdomyomas can be noted on prenatal ultrasound and in such a cases it is highly indicative for performing further diagnostic procedures for TSC. The clinical presentation varies depending of the developmental stage of the individual and the wide range of phenotypic variability. 90% of the affected patients present skin lesions like hypopigmented macules in early childhood, while the appearance of unguial fibromas and facial angiofibromas is more common in adolescence. 1,3

CASE PRESENTATION

We present the case of a 15-month old Caucasian female patient, from a well monitored pregnancy. The ultrasound examination at 20 weeks gestation revealed oligohydramnios and tumorous formation in the the right ventricle, highly suspicious for rhabdomyoma. The parents were informed and counselled about the further clinical implications. The baby was delivered by elective caesarean section at 39 weeks’ gestation (weight 2530 g, body length 44 cm and APGAR score 6/8). Neurological examination revealed mild axial hypotonia, and the rest of the physical examination findings were unremarkable.

Postnatal head ultrasonographic examination didn’t show any abnormalities and the brain MRI with FLAIR was also normal. Transthoracic echocardiography

confirmed the presence of two tumorous formations in the apical part of the right ventricle, mild hypertrophy of the interventricular septum without obstructing the blood flow and adequate kinetics of the heart. The abdominal ultrasonography, renal MRim and MRim of the brain didn’t reveal any abnormalities. Examination by an Ophthalmologist revealed only coloboma iridis dextra. Laboratory analyses were unremarkable.

Picture 1



Picture 2



Genetic testing using targeted sequencing for TSC1 and TSC2 identified pathogenic variant c.1734_1738delinsT (p.Ile580SerfsTer48) in the exon 15 from the TSC1 gene, inherited from her father. This particular variant is not previously described in literature and according to the criteria of American College of Medical Genetic (ACMG), this variant is interpreted as a likely pathogenic. Further testing for neurological development by the sixth month showed slight developmental delay, and retesting was required 6 months later. The patient started manifesting febrile seizures by the fifth month, and a month later continued with afebrile partial seizures resistant to antiepileptic monotherapy.

Further electroencephalographic recordings revealed bihemispherical epileptiform discharges, with dominant left-sided foci and a tendency for generalisation.

The child became seizure free after antiepileptic drug therapy was initiated with Levetiracetam and Vigabatrin. The child is brought for routine multidisciplinary follow ups at the University Children's Hospital, and has no further complications. As a next step for disease management, therapy with Everolimus is taken in consideration. The parents are advised to attend genetic counseling in order to adapt and manage the child's condition in the best possible outcome, and to provide help for the possible risk in the next pregnancies.

DISCUSSION

Cardiac rhabdomyomas are the most common pediatric primary tumor. Multiple cardiac rhabdomyomas are associated with TSC in around 70% of the patients. 4 The

presence of congenital cardiac rhabdomyomas, as one of the major criteria for TSC, should lead to high index of suspicion and should implicate performing further diagnostic procedures. 3,4 Cardiac rhabdomyomas typically are presented in the ventricular cavities or the outflow tracts and can cause inflow or outflow obstruction. Fortunately, in our case there was no obstruction in blood flow, neither on the initial transthoracic ultrasonographic examination, nor on the following check-ups. There is no indication for surgical treatment as long as there is no presence of inflow/outflow tract obstruction causing heart failure and poorly controlled or intractable arrhythmias. Usually, congenital cardiac rhabdomyomas tend to regress by the age of 6 years. Despite the typical history of cardiac tumor regression, lifelong follow-up is necessary for the appropriate management of these patients.

	Initial Testing	Repeat Testing
Neurodevelopmental testing	At diagnosis & school entry	As indicated
Ophthalmic testing	At diagnosis	As indicated
Electroencephalography	If seizures occur	As indicated for seizure management
Electrocardiography	At diagnosis	As indicated
Echocardiography	If cardiac symptoms occur	If cardiac dysfunction
Renal ultrasonography	At diagnosis	Every 1–3 years
Chest CT	Adulthood (women only)	If respiratory dysfunction
Head CT	At diagnosis	Every 1–3 years in children
Head MRI	At diagnosis	Every 1–3 years in children

Table 2

Once the differential diagnosis is consistent of TS, the following diagnostic procedures are recommended at the moment of diagnosis and for future follow ups (Table 2). 5

Except for the cardiac rhabdomyomas, our patient is with Epilepsy even though there are no any abnormalities shown on the brain MRI. It is not excluded that some cortical tubers persist beyond current imaging resolution. Problems with central nervous system are more prevalent in patients with TS, but also more amenable to medicamentous therapy. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and vigabatrin (VGB) are considered mainstay therapies for the treatment of seizures in TSC patients. 7,8 Vigabatrin combined with levetiracetam gave satisfying

response in our patient resulting with reduced, almost absent seizures. Because there are no other tuberous formations identified, therapy with mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase inhibitor is not started yet. 7 It is not clear whether this therapy provokes regression for the cardiac tumors, even though it is proven to show successful regression in CNS lesions.

CONCLUSION

The severity of TSC can vary from patient to patient, but it often results in a wide range of physical and cognitive symptoms that can significantly impact a person's quality of life. While there is no curative treatment, there are

a variety of therapeutic interventions that can help improving the outcome. According to literature and experience, as a first drug of choice for experiencing seizures in this condition is Vigabatrin, which gave satisfying results combined with Levetiracetam in this case. Currently mTOR inhibitors (Sirolimus/ Everolimus) are effective in controlling TSC-associated tuber growths, implying a bright future for patients with TSC. Multidisciplinary approach is essential in order to achieve the best outcome.

REFERENCES

1. Luo C, Ye WR, Shi W, et al. Perfect match: mTOR inhibitors and tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):106. Published 2022 Mar 4. doi:10.1186/s13023-022-02266-0
2. Van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science.* 1997; 277: 805-808
3. Curatolo P, Tuberous sclerosis complex: from basic science to clinical phenotypes. Mac Keith Press for the International Child Neurology Association, London 2003
4. Smythe JF, Dyck JD, Smallhorn JF, Freedom RM, Natural history of cardiac rhabdomyoma in infancy and childhood. *Am J Cardiol.* 1990; 66: 1247-1249
5. Roach ES, Gomez MR, Northrup H, Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol.* 1998; 13: 624-628
6. Astrinidis A, Henske EP, Tuberous sclerosis complex: linking growth and energy signaling pathways with human disease. *Oncogene.* 2005; 24: 7475-7481
7. Uliel-Sibony S, Chernuha V, Meirson H, Fattal-Valevski A. Medical treatment of tuberous sclerosis-related epilepsy. *Childs Nerv Syst.* 2020 Oct;36(10):2511-2517.
8. Schubert-Bast S, Strzelczyk A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021 Jul 17;14:17562864211031100.

CASE STUDY: 4 -YEAR OLD MALE PRESENTS CHRONIC COUGH, AFTER PREVIRAL INFECTION OF ADENOVIRUS

Ljubica Proeska Stojanovski¹, Katerina Grabuloska²

¹Institute for lung disease in children - Kozle

²General Hospital Prilep

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 146-148

ABSTRACT

Chronic cough is a specific problem in children. The incidence is 5-10 %,but a small number of patients visits the doctor's office and even a smaller number visits the specialist.2,5 % of the visits to the family doctor ,aged 5-15 years are due to prolonged cough. Only 10-25 % of children have a history of prolonged cough. The most common chronic cough is induced by asthma, but there are many other reasons for it, such as tracheomalacia, post viral infections, different types of bronchitis, whooping cough, chronic lung disease, cystic fibrosis, gastroesophageal reflux.

Coughing is a physiological reflex that protects the lungs. It is a forced ejection of air from the lungs. The cough is initiated by the afferent root of n. vagus to the medulla oblongata, but is controlled by the cortex. Cough has 3 stages, first is the inspirational phase, second is the pressure stage and the third one is the expiratory phase. Chronic cough is a challenging because many pulmonary and extra pulmonary causes can be part of it.

Chronic cough can be specific (accompanied with respiratory infection or systemic disease) or can be nonspecific (cough as an isolated symptom, without any other findings)

For a cough to be chronic, we must say that it lasts more than a four weeks of period. The management is different and it depends of many factors age of the child, etiology, intensity and frequency.

Key words: children, cough reflex, respiratory irritants, asthma, gastroesophageal reflux.

AIM

The aim of this case report is to connect the previral infection to chronic cough. Understanding that sometimes the virus has evolved mechanisms to produce and enhance cough production, for longer period of time.

CASE DESCRIPTION

Our patient is 4-year old boy who has been coughing persistently for the past two months. The mother says that the coughing begins after the child had symptoms of nasal congestion and fever during two days. The symptoms resolved simultaneously, but coughing persisted, through

days and nights. It's a child who had normal peri and post-natal period, with regular immunization, adequate nutrition and had recently started kindergarten. In the first checkup, the examination showed reduced entry over the right side and inspiratory crepitation due auscultation. The chest X-ray showed patchy or diffuse infiltrates without consolidation, prominent Broncho vascular markings. (chest x-ray 1)



(chest x-ray 1)

The laboratory blood tests were in the normal range. We did pneumoslide (immunofluorescence test for simultaneous detection of 9 species of bacteria and viruses), where we got positive results for a Adenovirus IgG. He received empiric therapy of oral penicillin antibiotic, inhalation with ipratropium bromide (open airways and prevents mucus accumulation), otc decongestants such as diphenhydramine and drinking plenty of fluids. It improved with antibiotics and on the next few days it had good clinical response. On the next checkup, the cough was completely gone and the auscultator finding was normal.

DISCUSSION

Adenoviruses are DNA viruses, there are forty-one serotypes, who have been identified, but only six them are associated with pneumonia. Because adenovirus is a viral respiratory infection, sometimes can lead to chronic cough, it can be related to, inflammatory response to the infection that damages the lining of airways, causing coughing and increased sensitivity of the coughing reflex following an infection. Adenovirus infection affects 20%, of pneumonia in children, younger than 5 years

of age. Adenovirus is contagious, which means it can easily spread around by being in contact with infectious material (our patient visited kindergarten), it can survive many hours on objects (doorknobs, hard surfaces, toys), also the contact can be feco-oral (poor hand washing or from consuming contaminated food or water.

Adenoviruses can cause upper respiratory infections (croup, cold, tonsilopharyngitis), diarrhea, vomiting, dehydration (gastrointestinal symptoms) and lower respiratory infections such as bronchitis, bronchopneumonia in addition to chronic cough, complications such as necrotizing bronchitis, bronchiectasis, pleural effusion.

Chest x-ray is the first imaging method we can think about, after many weeks of coughing. When the lungs were affected by adenovirus chest X ray include diffuse or patchy infiltrates, with or without consolidation or pleural effusion. Children are mainly affected, by adenovirus type 7,3 or adenovirus 21 serotypes. The specific mechanism of adenovirus leads to inflammation and cytokine release and host immune system activation, it can be highly pathogenic and can cause necrotizing bronchitis and bronchiolitis, pulmonary destruction and results of abnormal function of the lungs. The diagnosis can be approved by nasal swab, stool culture, chest x ray, immunofluorescence test (after two weeks of beginning of the clinical symptoms) The treatment is symptomatic-empiric, and the prevention is by live adenovirus vaccines (no adenovirus vaccine is currently available to the general public), rarely antiviral medication such as cidofovir or ribavirin can be used in children.

CONCLUSION

Chronic cough in children usually has self-limiting nature, but also can indicate a serious underlying disease, which requires thorough treatment, diagnosis, assessment and evaluation. With every chronic cough it is also necessary to consider the environmental factors and parents attitude toward it. Previous adenovirus infection, with complication like pneumonia has a good prognosis, but in immunocompromised children, the mortality rate is higher, that's why coughing as a symptom should never became unnoticed by the pediatrician.

Conflict of interest

The author and co-author declares no conflict of interests. Some of the work done described in this case report was done in Institute for lung disease in children-Kozle, where

the author works and the co-author took rotation.

REFERENCES

1. <https://www.contemporarypediatrics.com/view/chronic-cough-watch-red-flags>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4148026/>
3. Chang A. B., Widdicombe J. G. (2007). Cough throughout life: children, adults and the senile. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 20, 371-382 10.1016/j.pupt.2006.10.004
4. Corrigan D. L., Paton J. Y. (2003). Pilot study of objective cough monitoring in infants. *Pediatr. Pulmonol.* 35, 350-357 10.1002/ppul.1026
5. <https://www.consultant360.com/articles/chronic-cough-children-and-teens-simplified-ap>
6. <https://www.contemporarypediatrics.com/view/chronic-cough-watch-red-flags>
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4148026/>

DOBRAVA-BELGRADE HANTAVIRUS INFECTION MIMICKING ACUTE APPENDICITIS: DIAGNOSTIC CHALLENGE

Shkelqim Muharremi¹, Arlind Sejдини², Selami Zhaku¹, Jetmir Ziba¹, Gjulsen Selim³

¹Specialized hospital of Nephrology-Struga, R. of North Macedonia

²General hospital-Kicevo, R. of North Macedonia

³University Clinic of Nephrology-Skopje, R. of North Macedonia

Corresponding author: arlindsejdini@gmail.com

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 149-152

ABSTRACT

We present a case of Hantavirus infection with hemorrhagic fever and renal syndrome mimicking acute appendicitis in North Macedonia. The 37-years old man was first admitted to the abdominal surgery department because of increasing appendicitis-like abdominal pain, localized mainly at the right lower quadrant of the lower abdomen and with fever, nausea, headache, vomiting and diarrhea. Based on these findings supported by ultrasound and plain abdominal radiology, acute perforated appendicitis was suspected and an explorative laparotomy was performed, which did not confirm the diagnosis. Next day he developed acute oliguric renal failure accompanied with a clinical picture including influenza like syndrome, fever, conjunctival hyperemia and thrombocytopenia, raising the possibility of Hantavirus infection and was transferred to the department of Nephrology where hemodialysis treatment was initiated. Specific serum IgG and IgM antibodies against Hantavirus were identified and by molecular methods (ELISA) and the presence of Dobrava-Belgrade virus was proven. This case describes a rare clinical manifestation of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), and shows that HFRS might be difficult to diagnose especially when symptoms mimic those of an acute appendicitis

Key words: Hantavirus, Dobrava-Belgrade virus, hemorrhagic fever, renal syndrome, acute appendicitis

INTRODUCTION

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is a disease caused by viruses of the family Bunyaviridae, genus Hantavirus.

The most important Hantaviruses known to cause disease in humans are HNTV in Eastern Asia, PUUV and Dobrava-Belgrade virus in Europe including western Russia, Sin Nombre virus (SNV) in North America, Andes virus (ANDV)

and related viruses in South America, and Seoul virus worldwide [1]. From the data of the Institute of Public Health in North Macedonia in January 2020, the first detected patient as Dobrava-Belgrade infection was in 2016. Before it, all cases were classified as epidemic hemorrhagic fever. Since 2016, 23 new cases were detected, more in 2017, 16 in total, of which two died. Transmission mostly occur by inhalation of dust containing virus shed

in urine, feces, and saliva from persistently infected rodents: shrews, moles, and bats which act as reservoirs [2]. Common activities associated with increased risk of human Hantavirus infection include handling firewood, cleaning (often inside buildings unused for some time, e.g. summer cottage), forestry work, farming, and camping. HFRS is characterized by an abrupt onset of 'influenza-like' symptoms including fever, muscle, abdominal and joint pain followed by deterioration of kidney functions. Hemorrhagic manifestations, like a petechial rash, gastrointestinal bleeding, and pulmonary failure may also occur. We present a case of a patient infected with DOBV, who had a false clinical picture of acute appendicitis and therefore had an explorative laparoscopy. Although not very common, always along with the clinical picture including conjunctival hyperemia or diarrhea, low serum sodium level, acute kidney injury, and proteinuria always should keep in mind Hantavirus infection.

CASE DESCRIPTION

A previously healthy 37-year-old man, working as a security man in a ski center, visited (day 6) the emergency room in his home town with abdominal pain localized mainly at his right lower quadrant of the abdomen. Concomitant complaints were nausea, vomiting, fever, anorexia, and diarrhea. The first symptoms (fever 38°C and serious, diffuse abdominal pain) appeared 5 days earlier (on day 1). From his medical history, he is positive about congenital Ichthyosis Vulgaris. Based on the signs and physical examination was suspected of acute appendicitis. Ultrasound and abdominal x-ray was performed. First ultrasound was carried on the 6 day which revealed edematous appendix and perforation of the appendix was not excluded, liver, spleen, and kidney were normal. The patient was indicated to go for further investigations and consultations with an abdominal surgeon. The same day he carried another ultrasound which revealed the presence of a small amount of ascites fluid present in the Douglas area. Being not sure about the diagnosis they choose watch and wait strategy, treating conservatively. On day 8 they due to the persistence of the symptoms, another third ultrasound was performed which revealed the presence of free fluid in all abdominal compartments in minimal quantity and bilateral pleural effusion and distended intestinal vesicles in the mesogastrium. Still not being sure about the diagnosis of plain abdominal x-ray (Figure 1.) was performed which revealed an appendicolith in the right lower quadrant.

This radiograph did not exclude appendicitis. Based on these results the suspicion of acute appendicitis was corroborated and the patient was decided to operate. On admission, his blood pressure and heart rate were in the normal range and no fever was detected. However he was disorientated with extensive perspiration and complained about severe abdominal pain. The abdomen was diffusely tender, with a maximum of pain at McBurney's point.



Figure 1. Plain radiographic image of the abdomen—appendicolith in the right lower quadrant.

Laboratory findings included: leukocytosis 16.5, with 73% neutrophils, 11% lymphocytes and 16% monocytes, thrombocytopenia 2.9×10^9 , high serum Creatinine 626 $\mu\text{mol/L}$, C-reactive protein 53 mg/L, alanine aminotransferase 46 U/L, aspartate aminotransferase 41 U/L and lactate dehydrogenase 293 U/L. The hemoglobin level was 15.3 g/L and the urine analysis showed proteinuria (>3.5 g/L) and hematuria. Based on these results an explorative laparotomy was performed. The acute surgical intervention could not confirm the previous diagnosis and found the appendix normal. On the day following surgery (on day 9) the patient developed oliguria. Nephrologist was consulted and based on the clinical laboratory parameters and anamnesis, Hantavirus was suspected as an etiological agent. ELISA tests (Hantavirus IgG/IgM DxSelect, Focus Diagnostics, IgG:5.91, reference range: >1.1 , IgM 6.9, reference range: >1.1) were Positive ($>1:100$) for both IgG and IgM Hantavirus antibodies. Blood tests confirmed that the person had been infected with Hantavirus-Dobrava-Belgrade. Based

on the phylogenetic and molecular sequence analysis of the RT-PCR amplicon the virus identified from the blood of the patient was closely related to DOBV. The patient was transferred to the Department of Nephrology. Due to acute oliguric renal failure hemodialysis was initiated. Four hemodialysis were performed. Seven days later, by day 16, the patient became polyuric and his thrombocyte, sodium and leukocyte count normalized. During the hospitalization, the point of treatment was managing fluid balance, electrolytes, hypotension, organ perfusion, oxygenation and ameliorate patient discomfort. He was discharged after 18 days of hospitalization with normal laboratory results and good physical condition.

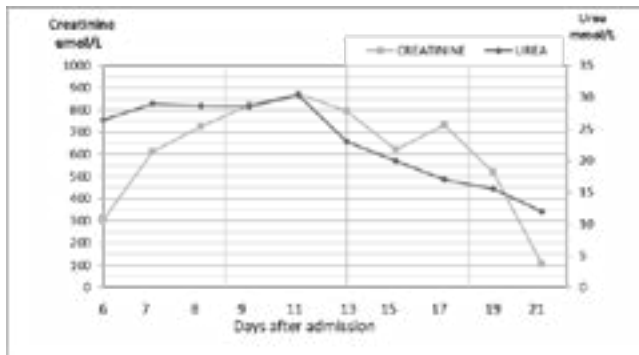


Figure 2. Progression of selected laboratory parameters: Creatinine and urea

DISCUSSION

HFRS is caused by two types of Hantaviruses-Puumala (PUU) and Dobrava (DOB). In North Macedonia, HFRS is caused by one type of Hantaviruses-Dobrava (DOB). The incubation period is most often 2 to 3 weeks but may range from 1 to 6 weeks. A principal characteristic is vascular dysfunction, leading to capillary leakage syndrome and development of hypotension and edema, which explain the hypotensive period and the presence of ascites fluid in the ultrasound examination. Typical finding include: thrombocytopenia and elevated D-dimer as a sign of coagulopathy, inflammation in terms of leukocytosis and high C-reactive protein (CRP), acute kidney injury evidenced by increased creatinine and proteinuria, elevated lactate dehydrogenase (LDH) suggesting cell damage, and elevated liver transaminases as a sign of hepatitis. Hemoconcentration and hypoalbuminemia are seen as signs of vascular leakage, also suggesting by detection of low circulating plasma volume and patient complaining of thirst. Electrolyte disturbances are also common, with hyponatremia being most frequently found. Aside from the classic and brief syndrome

description patients may encounter many other more or less frequent complications to the clinical course, including blurred vision in approximately one-third of patient, respiratory manifestations, myocarditis [3], appendicitis [4], pancreatitis or calculous cholecystitis [5], hypophyseal injury leading to hormonal insufficiency [6] and Guillan-Barre syndrome [7]. The most difficult part is to raise suspicion and include in the differential diagnosis. In general, it may be suspected by a combination of typical symptom presentation, positive epidemiology including potential exposure to rodent excreta and characteristic laboratory examinations (thrombocytopenia and urine dipstick revealing proteinuria/and or hematuria, later elevated serum creatinine). But to secure the diagnosis normally should be done serology (immunofluorescence or ELISA assays) determining virus-specific immunoglobulin M (IgM) and IgG that are present by disease onset or during the early febrile prodrome in almost all patients. Rapid serological tests with >95 % sensitivity and specificity are often used and help us to avoid unnecessary antibiotics use, as bacterial sepsis is a common differential diagnosis. Historically, clinical misdiagnosis is common;

20% of patients presumed to have appendicitis undergo a nontherapeutic laparotomy with removal of a normal appendix. According to the key clinical recommendations if the diagnosis of acute appendicitis is clear from the history and physical examination, no further testing is needed. The cornerstone of Hantavirus disease treatment has always been supportive care as there is still no effective treatment available. Important aspects include the management of fluid balance, electrolytes, hypotension, organ perfusion, oxygenation, and to ameliorate patient discomfort (such as nausea and pain). Treatment recommendations have stressed the importance of maintaining the fluid balance according to input and output to reduce mortality and morbidity. The goal should be to maintain organ perfusion and oxygenation and not to achieve normal blood pressure readings. About 16%-48% of DOBV patients require dialysis and some prolonged intensive-care treatment. Although has a low case fatality rate, complications and long-term hormonal, renal, and cardiovascular consequences commonly occur. It has been known that Hantavirus infections can mimic an acute abdomen, especially paralytic ileus. There are case reports from Russia when unnecessary procedures were done due to suspected acute appendicitis. Also, a similar case was published by Wichman et al. in 2001 with Puumala infection. In that case, the diagnosis of appendicitis

was based on clinical and laboratory examinations, the use of imaging procedures were not reported. A further similar case was published by Çelikbas et al. In 2005, when Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV) infection mimicked acute appendicitis [8].

CONCLUSION

Recognized cases represent the tip of the iceberg, as studies have indicated that approximately seven out of eight infections go undiagnosed, suggesting the likelihood of frequent mild or even asymptomatic infections. So, always along with the clinical picture of acute abdomen or appendicitis including conjunctival hyperemia or diarrhea, low serum sodium level, acute kidney injury, and proteinuria always should keep in mind Hantavirus infection.

REFERENCES

1. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:412-41.
2. Botten J, Mirowsky K, Ye C, et al. Shedding and intracage transmission of Sin Nombre hantavirus in the deer mouse (*Peromyscus maniculatus*) model. *J Virol* 2002; 76:7587-94.
3. Settergren B, Juto P, Trollfors B, Wadell G, Norrby SR. Clinical characteristics of nephropathia epidemica in Sweden: prospective study of 74 cases. *Rev Infect Dis* 1989; 11:921-7.
4. Latus J, Fritzenkotter M, Schmidt-Chanasit J, et al. Hantavirus and acute appendicitis--the diagnosis behind the diagnosis? *J Clin Virol* 2012; 53:156-8.
5. Du H, Li J, Jiang W, et al. Clinical study of critical patients with hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by acute respiratory distress syndrome. *PLoS One* 2014; 9:e89740.
6. Lukes RJ. The pathology of thirty-nine fatal cases of epidemic hemorrhagic fever. *Am J Med* 1954; 16:639-50.
7. Forslund T, Saltevo J, Anttinen J, et al. Complications of nephropathia epidemica: three cases. *J Intern Med* 1992; 232:87-90.
8. Celikbaş A1, Ergönül O, Dokuzoğuz B, Eren S, Baykam N, Polat-Düzgün A. Crimean Congo hemorrhagic fever infection simulating acute appendicitis. *J Infect.* 2005 May;50(4):363-5.

INTRASPINAL HEMOPHILIA BLEEDING WITH SUCCESSFUL TREATMENT WITH FACTOR IX CONCENTRATE. A CASE REPORT

Teuta Dalipi¹, Rezeart Dalipi², Danica Popovska²

¹University Clinic of Neurology - Skopje.

²Universty Clinic for Traumatology, Orthopaedic diseases, Anaesthesia, Reanimation, Intensive care and Emergency centre- Skopje

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 153-155

ABSTRACT

Intraspinal bleeding especially in the form of extradural hematoma is rare in hemophiliacs. In the present case, we report a neglected hemophilic B boy with such a problem and discuss its management options.

Case Presentation: A 15-year old hemophilic B minor boy presented with acutely arising condition with neck and back pain quadriparesis, and meningismus. There was no sign of direct trauma to his back, a day before the symptoms he worked lifting a heavy load. His CTM Scan was normal and MRI showed spinal extramedullary hematoma extended from C5 to L2. We gave factor IX contributed to a remarkable clinical recovery, accompanied by radiological resolution of the haematoma.

Conclusion: This case attracts attention to the clinical manifestation, radiological features options to manage the rarely reported intraspinal hematoma in hemophilic children. Infusion of large doses of factor IX concentrate led to dramatic improvement and avoided the need to operate.

Keywords: haemophilia, hematoma

INTRODUCTION

Hemophilia is an inherited hemorrhagic disease caused by a deficiency of a clotting factor. Hemophilia B is an X linked recessive disorder caused by a deficient factor IX and accounts for 15 percent of hemophilic cases. Although central nervous system bleeding is a leading cause of morbidity and mortality among hemophiliacs, intraspinal bleeding especially in the form of subdural hematoma is extremely rare. In the present case we report a neglected hemophilic B child with quadriparesis due to an intraspinal bleed.

CASE REPORT

A 15-year-old boy with a history of hemophilia B presented with acute severe back, neck and chest pain. He consults an orthopaedic who gives a pain killer but the pain persists and get worst so he begins to lose control over feet and feel them heavier. When he came to our clinic there were difficulties in walking, accompanied walking. There was no sign of direct trauma to his back a day before the symptoms he worked lifting a heavy load.

On examination, the patient was awake, afebrile with normal vital signs. Examination of the chest and abdomen

was unremarkable. Cranial nerve well innervates. He had a generalized quadriparesis more paraparesis with spastic characteristics with hardened tendon reflexes with an extended reflex zone in the lower limbs. Positive bill Babinski sign. And no meningismus sign.

Admission laboratory studies in blood and urine revealed normal: complete blood cell counts, electrolytes, liver functions, amylase and sedimentation rate. Hemostasis also was normal

A CT scan of the head and neck was normal. During the next day, the patient exhibited increased pain on attempted movements of the back and legs as well as mild meningismus, and continued to exhibit weakness of both legs. The same day we do magnetic resonance imaging (MRI) of the spine revealed a large, multicompartimentalized intraspinal, extradural lobular cystic lesions with hyper signal in T2 and hipo in T1 post contrast administration which is in favour of hematoma in hyperacute - acute phase haemorrhage (Figure 1 , 2). The lesion extended from cervical C4/C5 to thoracic Th2/Th3 with compression to medulla spinalis.

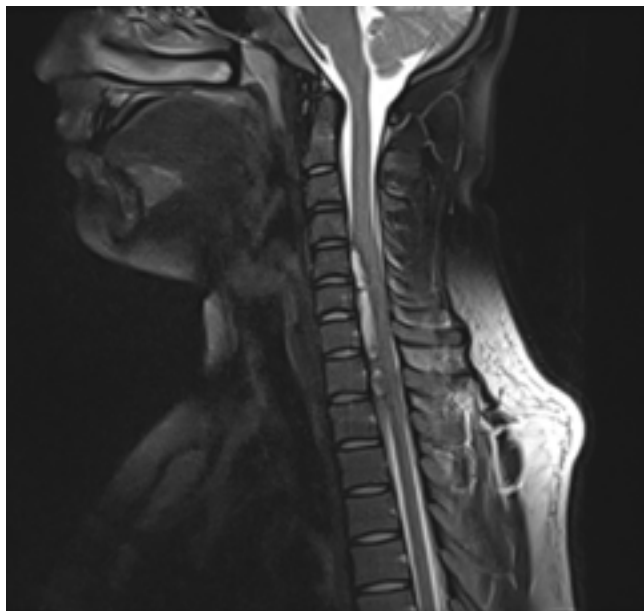


Fig. 1 Saggital T2-weighted MRI of the cervicothoracic lesion. The extramedullary hematoma is extended from C4 to Th3.

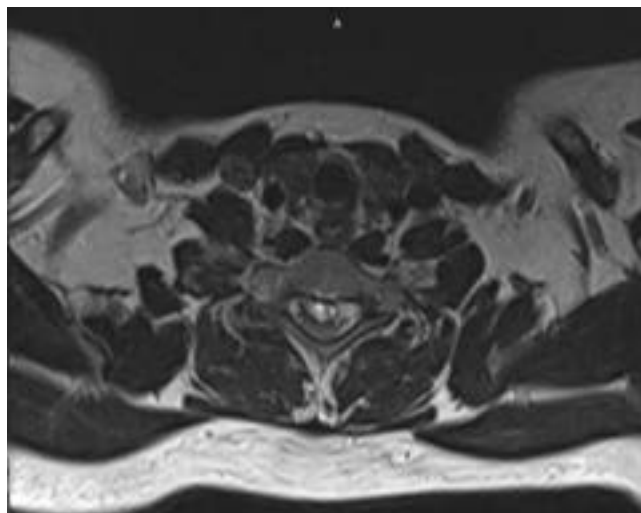


Fig 2. Axial Cervicothoracal MRI. The posterior fat pad and the hyperintensity rim around the anteriorly located hematoma (arrow).

It was a consulted neurosurgeon who excluded an indication of operational treatment. After consulting the transfusionist with their recommendation a factor IX concentrate (2500 IE) infused immediately.

To minimize the pain paracetamol and COX inhibitors such as ibuprofen was given.

The ten-th day of hospitalization we did control magnetic resonance imaging (MRI) of the spine (Figure 3) where the hemorrhagic change seen at the level C4/C5 and Th2/Th3 were significantly reduced, with dimensions of 2-3 millimeters AP without stenosis of the spinal canal.

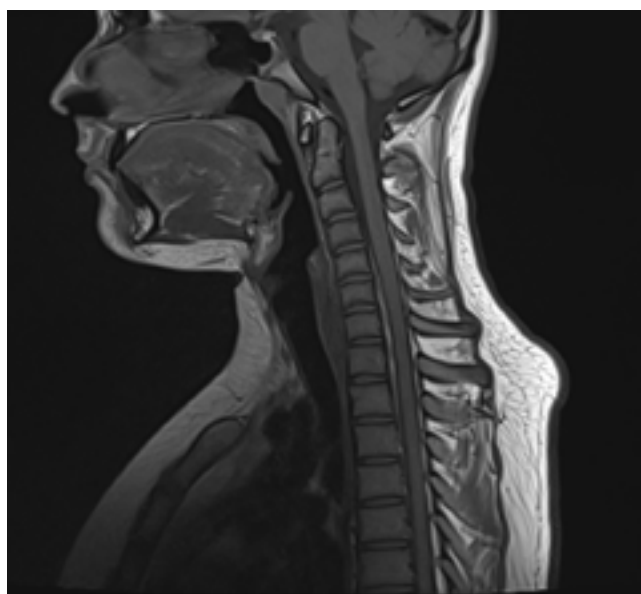


Fig. 3. Saggital T2-weighted control MRI of the cervicothoracic reduced lesion. The extramedullary

hematoma reduced with dimension 2-3 mm.

He was discharged home two weeks after admission with normal muscle power and no difficulties on walking.

DISCUSSION

Spinal subdural hematoma is a rare clinical entity that typically manifests with sudden local neck or back pain followed by neurological deficit.

Intraspinal bleeding in the hemophilic patients is rare. De Tezanos Pinto et al(1) reported only two cases of intraspinal bleeding among his patients (1410 hemophiliacs) between 1960 and 1991. In another 11-year study from 1965 to 1976, there were 6 patients with intraspinal bleeding in a population of 2500 hemophiliacs (2). Most reported cases have followed minor or major trauma to the back or have followed lumbar puncture or spinal surgery. (3,6,7) Spontaneous bleeding into the spinal subdural space is rare, (4,5) with less than 20 cases reported in the literature. The rarity of this process in patients with hemophilia is exemplified by the results of several large reviews in which only 2%-8% of CNS bleeding episodes involved the spinal canal, and of these, virtually all were within the epidural space. (9) In a large review involving 156 episodes of CNS bleeding among 106 patients from a total population of 1410 hemophiliacs, only two episodes were intraspinal. (8)

In retrospect, from consideration of this patient, pain in the neck radiating to the shoulders in a haemophiliac should suggest neural involvement before the onset of neurological symptoms and signs; such radicular symptoms in a haemophiliac should warrant admission, observation, and intensive replacement therapy with concentrates of th appropriate factor. In this patient, rapid intensive factor IX replacement, even when severe cor compression was apparent, produced a remarkable degree of clinical recovery accompanied by resolution of the haematoma on repeat myelography. In dealing with such patients, however, there should be close liaison with the haematologist for the provision of adequate factor replacement to ensure haemostasis for surgery, myelography, and rehabilitation, as well as for treatment of the initial haemorrhage. Central nervous system bleeding is still the major cause of death in young haemophiliacs but with increased awareness of its importance, and the availability of potent factor concentrates, this hazard can be reduced.

CONCLUSION

This report describes an unusual cause of back pain and inability of walking in a patient with hemophilia B. Bleeding within the spinal canal should be considered in the differential diagnosis in patients with disorders of coagulation who present with symptoms and signs such as back pain and impaired walking. Once the diagnosis was established, prompt correction of the patient's coagulation status led to a complete resolution of the referable symptoms and signs.

REFERENCES

1. de Tezanos Pinto M, Fernandez J and Perez Bianco PR: Update of 156 episodes of central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Haemostasis* 1992, 22(5):259-267.
2. Eyster Elaine M et al.: Central Nervous System Bleeding in Hemophiliacs. *Blood* 1978, 51(6):1179-88.
3. Abdelaal MA, McGuinness FE, Sagar G. Case report: spinal extradural haematoma in hemophilia A-a diagnosis not to be missed. *Clin Radiol* 1994; 49:573-575.
4. Russell NA, Benoit BG. Spinal subdural hematoma: a review. *Surg Neurol* 1983; 20:133-137.
5. Calhoun JM, Boop F. Spontaneous spinal subdural hematoma: case report and review of the literature. *Neurosurgery*. 1991 ;29: 133- 134.
6. LeeJ-I, Hong S-C, Shin H-J, Eoh W, Byun HS, KimJH. Traumatic spinal subdural hematoma: rapid resolution after repeated lumbar spinal puncture and drainage. *J Trauma*. 1996; 40:654-655.
7. Mosher DF. Disorder of blood coagulation. BennettJC, Plum F, Gill GN, et al, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 20th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1996:987-1003.
8. De-Tezanos-Pintos M, Fernandez J, Perez-Bianco PR. Update of 156 episodes of central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Haemostasis*. 1992; 22:259-267.
9. HuttJ, Herold E, Koenig B, Gilchrist G. Spinal extradural hematoma in an infant with hemophiltation of a rare complication. *JPediatr*. 1996; 128:704-705.

DISTAL LEG RECONSTRUCTION WITH REVERSE ISLAND SURAL FLAP AFTER A PATHOLOGIC TIBIAL FRACTURE: A POST BURNED CASE REPORT

Gëzim XHEPA¹, Rezart ÇIPI², Gentian ZIKAJ¹, Sokol ISARAJ¹

¹Clinic of Plastic and Burn Surgery, Hospital University Center “Mother Teresa” – Tirana, Albania

²Department of Orthopedy, Hospital University Center of Trauma – Tirana, Albania.

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 156-161

ABSTRACT

Distal leg trauma remains a surgical challenge for regional soft tissue reconstruction and in clinics most specialized in post-traumatic reconstructive treatment. Among the efficient surgical alternatives, we see that more and more attention is being paid to the use of the reverse sural flap, transformed into an optimal reconstructive technique in front of the free flap, which has always

Material and method: Case report: A 57-year-old male was admitted to the Burns and Plastic Surgery Clinic with a pathological fracture of the tibia in the setting of an abandoned post-burn ulcer on the distal half of the leg, over a 10-month period. We were asked by the orthopedist to cover the exposed broken bone with soft tissue, to open the possibility of bone reconstruction, in the absence of our professional skills to make a free osteo-musculocutaneous flap in our clinic.

Surgery: For soft tissue reconstruction, after applying the flap delay procedure three weeks before the intervention, a reverse sural island flap was applied. The delay procedure was deemed necessary because of the postcombustional sequelae at the flap donation site. Post-surgery result was good and exposed only a 1-2 cm area of cortical necrosis at the distal extremity of the flap, with no bony exposure. The patient was transferred in orthopedic clinic for further treatment of the fractured bone.

Conclusion: The island reverse sural flap is an efficient surgical alternative to reconstruct distal leg tissue defects and in severe cicatricial injuries of the flap donor site after aggressiveness accident, as it was the flame burn in our case.

Key words: tibial pathologic fracture, island revers sural flap, post burn scarred, delay procedure, partial cortical necrosis, superficial sural artery, small saphein vena, sural nerve.

INTRODUCTION

The distal third of the leg remains a challenge for plastic surgery in soft tissue reconstruction, due to the paucity of local donor tissue, limited skin mobility, and poor regional blood supply. [1] The lower leg is often affected by trauma or arteriopathy. [2] But if the proximal and middle third of the leg are more easily reconstructed with

local muscle, or musculocutaneous flaps [3], the lower leg is problematic in its reconstruction with local tissue. On the other hand, due to the presence of the tibia and a number of tendons directly under the skin and a thin subcutaneous adipose-areolar tissue, exposure of the tibia and its fracture, or tendons and their injuries are often present after regional trauma. [4] Classically, the

use of cross-leg flap has been the operation of choice to cover the lower leg defect. But prolonged hospitalization, coupled with donor site morbidity and joint stiffness, made this surgical procedure stressful for the patient, especially the elderly. [5] So, the application of the first distal-based sural fasciocutaneous flap by Donski (1983) [6] and its detailed anatomical description by Masquelet (1992) [7] led to the application of this flap in a short time finding a wide use especially in developing countries. Although the use of free flaps is of great importance in the reconstruction of the lower part of the foot and leg, due to the limited options for local flaps [8], the use reverse sural flap gained ground due to the short time of its application, and the lack of need for microsurgical skills. [1] The advantages of free flaps in lower leg and foot reconstruction are obscured by their problems, as donor site morbidity, longer operative times, bulky contour, recipient vessel trauma, and the requirement of advanced surgical expertise and expensive equipment. [9] These problems are particularly amplified in the modest tertiary centers of developing countries with small populations, where special professional skills in free flap microsurgery cannot be consolidated due to the very limited number of cases that need these operations. So, in these countries, the reverse sural arterial flap becomes an elective intervention to solve the problems of traumatic soft tissue defects with bony exposure. This is because of the different ways of applying this flap, such as a cross-pedicle fasciocutaneous flap to cover the soft tissue defect of the contralateral limb, as an efficient reverse island flap to cover defects of the ipsilateral distal third of leg, or the proximal half of the leg, and also as a reverse island flap to cover large defects of the lower area of the ipsilateral extremities, due to its size that can reach up to 15 cm in diameter after one delay procedure. [10] This is possible due to its long and relatively thin fascio-adipose pedicle, which make this flap very flexible in its mobility to reach the defect.

MATERIAL AND METHOD

Case report

A 57-year-old male was admitted to the Clinic of Plastic and Burns Surgery in January 2018 with a pathological tibial fracture, in the bony segment exposed in the area of an abandoned burn wound. The patient was transferred to us from the Orthopedic Clinic of the University Trauma Hospital after reduction of the fracture with an external fixator. Fig. 1



Fig. 1 The pathologic tibial fracture in an abandon post combustional bony exposure

The patient's history begins a year ago, after a deep accidental burn of the right leg. The patient's wounds were closed with mesh skin grafts, circumferentially around the entire leg. 2 months after discharging from hospital, it was opened a wound on the skin of the distal third of the tibial shaft. The patient stated that 2 months

after discharge from the hospital, a wound opened over the skin of the distal third of the tibial shaft, accompanied by bone exposure. The wound had been incompetently treated for a period of ten months until 3 weeks ago, when it suffered a pathologic fracture of exposed necrotic bone. He was treated during these 3 weeks by orthopedists to neutralize the local infectious secretions from the wound and the external fixation of the bone fracture was done. The patient was transferred to plastic surgery to cover the defect with soft tissue and to create conditions for orthopedists to perform bone grafting of the tibial shaft.

We decided to apply a reverse sural artery flap. The therapeutic decision was very difficult, due to the application of the split skin graft in the entire crural region and the associated pathologic fibrotic tissue in the donor and recipient flap areas, which could have damaged the vascularization of the superficial sural artery.

The supporting points in making our therapeutic decision were:

- The presence of adipose tissue not compromised by fibrotic processes of the mesh skin graft at the donor site of the flap and in the axial trajectory of its pedicle.
- The supramalleolar area of superficial sural artery anastomoses with peroneal perforators was safe from postburn sequelae.
- A flap pedicle rotation angle of less than 150 degrees guaranteed easier venous drainage to avoid flap congestion.
- The peroneal muscle compartment was safe from the burn and our surgical procedures in the early postburn treatment protected the intact peroneal artery and its branches.

We decided to start with a delay procedure of this flap, to be sure of our predictable clinical success in its application.

The surgical technique

The surgical delay procedure: We did a delay surgical procedure of our designed reverse sural flap three weeks before its elevation. This delay procedure was done under local anesthesia. We raise the flap in the subfascial plane, ligating gastrocnemius perforators of the flap. During the delay procedure, the pedicle flap area at the lower border of the flap was protected. It was noted that the gastrocnemius fascia and epifascial adipose tissue were unaffected by the fibrotic process of burn healing,

assuring us of a relatively safe reverse vascularization. The three-week postoperative period passed without any ischemic problems in the flap.

The surgical transposition of the flap: The delay flap of 15 cm in diameter was outlined slightly larger in size to guarantee coverage of the defect without tension. The entire flap cover skin was scarred mesh skin graft. The flap was raised to the area of the flap pedicle. The fascioadipose pedicle of the flap was raised in the trajectory of the Small Saphenous Vein, 12 cm in length and 4 cm in width. It involved the gastrocnemius fascia and altered subcutaneous adipose tissue under the scarred mesh skin graft. Fig. 2

The wound defect was achieved with a rotation of the axis of the flap pedicle by 150°. The wound borders were debrided from the fibrous ischemic cicatrix to the hemorrhagic tissue, and the flap was transposed over the defect, covering it completely. The flap was sutured in two layers and attention was paid to careful fixation of the gastrocnemius fascia, to minimize stretching forces on the skin. The flap was sutured in two layers and attention was paid to careful fixation of the gastrocnemius fascia to minimize stretching forces on the skin. Fig. 3



Fig. 2 The elevation of the island fasciocutaneous flap and fascioadipous flap pedicle



Fig. 3 The prepared wound defect and its coverage with the flap

The donor site of the flap and flap pedicle was covered with mesh skin graft, to prevent pressure on the pedicle caused by direct suturing of the skin of the pedicle lodge.

The flap was successfully consolidated over the fractured bone. It didn't suffer venous congestion in the early post-intervention period. The only complication was a 1 cm wide cortical necrosis in the distal marginal area. Fig. 4

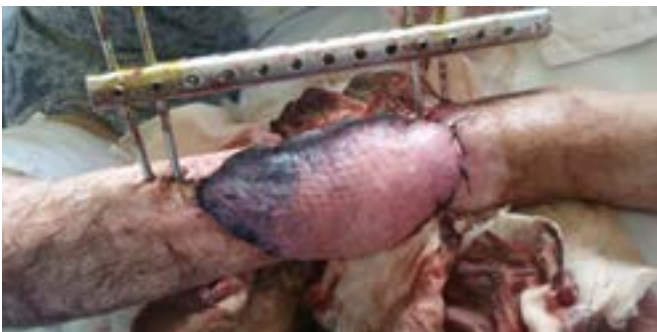


Fig. 4 Consolidated flap 3 weeks after surgery

The patient was transferred after 3 weeks for further treatment of the necrotic tibial segment under the flap at

the Orthopedic Clinic.

DISCUSSION

Although free flaps are the main alternatives in the reconstruction of severe trauma and major injuries of the foot and leg, it is not always possible to apply them due to a long operation, morbidity of the donor area, sacrifice of a major artery or nerve and the need for a specialized team and center. [11] The use of the reverse sural flap is a common and optimal surgical alternative for distal leg reconstruction, especially in modest clinics in developing countries with small populations, where the preparation and active maintenance of specialized microsurgical teams is difficult and almost impossible due to the limited number of clinical cases. [2] This flap is easy dissected, has low profile and bulk, and preserves the major arteries of the lower extremity. [12] On the other hand, the reverse sural flap has a larger arc of rotation and moderate to large defects can be covered adequately. [13] Its low regional morbidity in the donor area allows its use also in children and makes it the chosen alternative at this age. [14] It is necessary to emphasize the use of this flap in massive foot trauma, when the peroneal compartment and the lateral supramalleolar area should not be included in the traumatic area of the foot. [15] This is because the reverse sural flap is supplied with blood from the anastomosis between the sural artery and the peroneal arterial system. [16] The cutaneous perforators of the sural artery that enable reverse blood supply to the flap are the superficial sural artery (accompanying the medial sural cutaneous nerve) and the saphenous artery (accompanying the small saphenous vein). [17] Anastomotic perforators originate from the posterior lateral malleolar and lateral calcaneal branches of the peroneal artery to anastomose with the superficial sural artery 1 - 3 cm proximal to the lateral malleolus. [18] In our case, the peroneal compartment and the lateral supramalleolar area were unaffected by the burn trauma and its fibrotic consequences, so in our clinical prediction the reverse blood flow in the sural island flap was not compromised..

Another problem of this operation is the postsurgery venous congestion of the flap due to the presence of the valvular system in the small saphenous vein that makes retrograde blood drainage of the flap difficult. This drainage is aided from the superficial concomitant veins of superficial sural and saphenous arteries. [19] It is known that one of the deep burns sequelae in the lower

extremities is the insufficiency of the superficial venous system, due to the fibrotic retraction of veins and their insufficient valvular system. But in our opinion, this pathological condition favors retrograde blood drainage of the flap, so in our case, the presence of flap congestion after surgery was not observed.

Also, the size of the flap we needed was larger than the normal size of a reverse sural island flap. Under these conditions, we have applied a three weeks delay procedure, which creates the possibility of increasing the standard dimensions of the flap. [20] On the other hand, the donor site of the flap and its pedicle were covered with mesh skin grafts avoiding their direct suturing, to prevent increased pressure on the pedicle and peroneal compartment. [21]

Despite our favorable judgment of the clinical prognosis in determining the surgical treatment strategy, our flap suffered a distal cortical necrosis, which was not problematic for the orthopedic team.

CONCLUSION

The reverse superficial sural artery (RSSA) flap is one of the safest flaps in the correction of the defect of the lower leg and proximal foot region. This flap is easy to dissect and quick to apply. It doesn't impair leg function and is beneficial in the long term for the patient. The surgical treatment of this case showed that this flap is a successful therapeutic alternative in the local pathological condition of subcutaneous fibrotic alteration after burn trauma.

REFERENCES

1. Tripathee S, Basnet SJ, Lamichhane A, Hariani L: How safe is reverse sural flap? A systematic review, *Eplasty* 2022, 22: e18.
2. Daar DA, Abdou JA, Kirby DJ, Wilson SC, Saadeh PB: Revisiting the reverse sural artery flap in distal lower extremity reconstruction: a systematic review and risk analysis, *Annals of Plastic Surgery* 2020, 84 (4): 463 – 70.
3. Gummener R, Zbrodowski A, Montandon D: The reversed fasciosubcutaneous flap in the leg, *Plastic Reconstructive Surgery* 1991, 88 (6): 1034 – 41.
4. Msemwa JR, Mweya CN: A case report of a reverse sural flap for posterior ankle soft-tissue defect following an injury in a patient from Tanzania, *SAGE Open Medical Case Reports* 2021, 9: 1 – 5.
5. Olawoye OA, Ademola SA, Iyun K, Michael A, Oluwatoshin O: The reverse sural flap for the reconstruction of the distal leg and foot, *International Wound Journal* 2014, 11 (2): 210 – 4.
6. Donski PK, Fogdestam I: Distally based fasciocutaneous flap from sural region. A preliminary report. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1983, 17 (3): 191 – 6.
7. Masquelet AC, Romana MC, Wolf G: Skin island flaps supplied by the vascular axis of the sensitive superficial nerves: anatomic study and clinical experience in the leg. *Plast Reconstr Surg* 1992, 89 (6): 1115 – 21.
8. Clivatti GM, Ribeiro RDA, Briza DN, Garcia CEV, Milcheski DA, Gemperli R: Reverse sural flap as an alternative to microsurgical reconstruction of extensive foot wound after electrical burn: case report, *Revista Brasileira de Cirurgia Plastica* 2022, 37 (2): 239 – 44.
9. Mohamed MEM, Al Mobarak BA: Role of reverse sural artery flap in reconstruction of lower third of the leg, ankle and foot, *Modern Plastic Surgery*, 2018, 8 (3): 50 – 9.
10. Elsaftawy A, Jablecki J, Domanasiewicz A, Paruzei M, Kacmarzyk J, Kacmarzyk L: Treatment possibilities of reverse-flow sural flap in covering the defects of lower extremities, *Polski Przegląd Chirurgiczny* 2013, 192 – 7.
11. Hollenbeck ST, Woo S, Komatsu I, Erdmann D, Zenn MR, Levin LS: Longitudinal outcomes and application of the subunit principle to 165 foot and ankle free tissue transfers. *Plastic Reconstructive Surgery* 2010, 125 (3): 924 – 34.
12. Hollier L, Sharma S, Babigumira E, Klebuc M: Versatility of the sural fasciocutaneous flap in the coverage of lower extremity wound. *Plast Reconstr Surg* 2002, 110 (7): 1673 – 9.
13. Cheema TA, Saleh ES, De Carvalho AF: The distally based sural artery flap for foot coverage, *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 2007, 46 (1): 40 – 7.
14. Luo Z, Ni J, Lv G, Wei J, Liu L, Peng P, Dong Z: Utilization of distally based sural fasciocutaneous flaps in lower extremity reconstruction: a single-centre experience with 88 pediatric patients, *Journal of Orthopedic Surgery and Research* 2021, 16 (1): 52.
15. Baumsterister SP, Spierer R, Erdmann D, Sweis R, Levin LS, Germann GK: A realistic complication analysis of 70 sural artery flaps in a multimorbid patient group, *Plastic Reconstructive Surgery* 2003, 112 (1): 129 – 40. discussion 41 – 2.
16. Nakajima H, Imanishi N, Fukuzumi S, Minabe T, Fukui Y, Miyasaka T, Kodama T, Aiso S, Fujino T: Accompanying

- arteries of the lesser saphenous vein and sural nerve: anatomic study and clinical applications. *Plast Reconstr Surgery* 1999, 103 (1): 104 – 20.
17. Gascoigne AC, Taylor GI, Corlett RJ, Briggs C, Ashton MW: The relationship of superficial cutaneous nerves and inter perforator connections in the leg: a cadaveric anatomical study. *Plast Reconstr Surg* 2017, 139 (4): 994e – 1002e.
 18. Zhang FH, Chang SM, Lin SQ, Song YP, Zheng HP, Lin-eaweaver WC, Zhang F: Modified distally based sural neuro-veno-fasciocutaneous flap. *Microsurgery* 2005, 25 (7): 543 – 50.
 19. Loonen MP, Kon M, Schuurmann AH, Bleys RL: Venous bypass drainage of the small saphenous vein in the neurovascular pedicle of the sural flap: anatomical study and clinical implications. *Plast Reconstr Surg* 2007, 120 (7): 1898 – 905.
 20. Parrett BM, Pribaz JJ, Matros E, Przylecki W, Sampson CE, Orgill DP: Risk analysis for the reverse sural fasciocutaneous flap in distal leg reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2009, 123(5): 1499 – 504.
 21. Buluç L, Tosun B, Sen C, Sarlak AY: A modified technique for transposition of the reverse sural artery flap. *Plast Reconstr Surg* 2006, 59 (8): 839 – 45.

A RARE, AGGRESSIVE AND DIFFICULT TO DIAGNOSE MALIGNANT MELANOMA OF RECTUM; CASE REPORT

Rexhep Selmani¹, Vladimir Joksimovic¹, Fesih Shehu², Fatjona Mislimi², Arian Selmani³

¹University Clinic of Digestive Surgery, Medical University, Skopje, R. North Macedonia;

²General City Hospital of Struga, Struga, R. North Macedonia;

³Univeristy Clinic of Cardiac Surgery, Medical University, Skopje, R. North Macedonia;

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 162-165

ABSTRACT

Introduction: Malignant melanoma of the rectum is a rare disease, it is more often manifested in the fifth or sixth decade of life and has a very poor prognosis. The lesions have no obvious pigmentation, they are often histologically amelanous, therefore the timely diagnosis of this disease is very difficult.

Methods: We present a case of a 71-year-old patient with a history of altered defecation, rectal bleeding and anemia. A tumorous change in the distal rectum is palpated on rectal examination. A set of laboratory tests with tumor markers (CEA, CA 19-9), CT of the abdomen and small pelvis with contrast and rectosigmoidoscopy with biopsy, with a pathohistological finding of adenocarcinoma of the rectum, were performed. The patient underwent preoperative radiochemotherapy. Two months after radiochemotherapy, the patient underwent surgical treatment, resection of the sigmoid colon and TME with amputation of the rectum according to Miles. The pathohistological finding of the preparation has been verified with additional immunohistochemical analyzes for malignant melanoma of the rectum.

Conclusion: Malignant melanoma of the rectum is very aggressive, difficult to diagnose and has a poor prognosis. The only hope for improving survival lies in timely diagnosis and early treatment.

Key words: Malignant melanoma, rectum, metastases, resection, amputation

INTRODUCTION

Melanoma is a malignant disease that develops from pigment-containing cells known as melanocytes. This cancer most often occurs in the skin, and its location at presentation differs between men and women. In women, melanoma most often occurs on the legs, while in men it is most common on the back. Malignant melanoma of the gastrointestinal tract is primarily from blood metastases that mostly affect the stomach and small intestine due to high blood supply. However, very few primary cases of malignant mucosal melanoma have been reported in

the esophagus and anus, but the rectum is the rarest area of involvement. 0.5-4% of all anorectal malignancies and less than 1% of all melanomas fall into this group.(1) The prognosis is very poor with a median survival of 24 months and a 5-year survival of 10-15%.(2)

Although surgical intervention is the mainstay of treatment, wide local excision and abdominoperineal resections are options depending on the stage of the disease. For patients with anorectal malignant melanoma, the treatment strategy includes surgery, chemotherapy, and radiotherapy. However, the tumor tends to be

significantly resistant to radiotherapy and shows a poor response to chemotherapy. Anorectal malignant melanomas spread along submucosal planes, for that reason, complete resection is impossible at the time of diagnosis. Almost all patients die from metastases.(3)

CASE DESCRIPTION

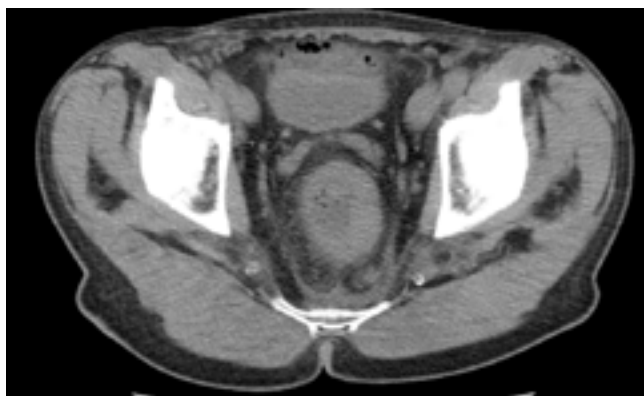
A 71-year-old patient presents for examination with a history of altered defecation and rectal bleeding. A set of laboratory analysis with TU Markers, abdominal CT with contrast, and rectosigmoidoscopy were performed.

On laboratory analysis, CEA < 0.50; CA 19-9 < 3.00

On rectal examination, a change in the distal rectum is palpated. On rectosigmoidoscopy, just behind the anal canal, a cauliflower-like infiltration can be seen on the wall, from where 5 biopsies were taken for histopathological examination. Pathohistology of the biopsy resulted in adenocarcinoma.

Computed tomography of the abdomen and pelvis revealed irregularly thickened, edematous rectal walls lightly compressing the prostate ventrally, without clear demarcation of the walls, so prostate infiltration could not be excluded. Mesorectally, several lymphatic nodes, the largest 13 mm. From the left-dorsal aspect, an enlarged lymphatic node 9 mm can be observed. Para-aortic small lymphatic nodes are noted, the largest infrarenal with a diameter of 10 mm. Bilaterally, morphologically altered nodes with a diameter of up to 28 mm are visible in the inguinal area. The ischiorectal pits are free.

Conclusion: Neoprocess of the rectum with possible infiltration of the prostate, morphologically changed lymphatic nodes mesorectally and immediately next to the m.obturator internus and bilaterally inguinal.



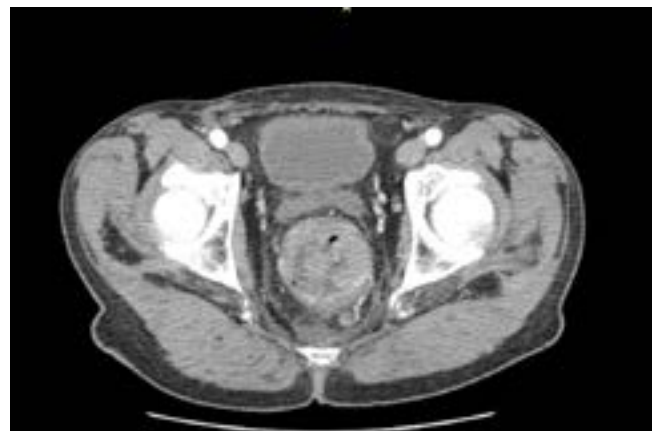
Picture no. 1 - CT scan of the abdomen before radiochemotherapy

The patient underwent preoperative radiochemotherapy for locally advanced rectal adenocarcinoma. Radiotherapy was carried out on a linear accelerator according to the previously prepared 3D conformal plan, whereby with standard fractionation, a total tumor dose of 45 Gy/1.8Gy fraction was realized in the area of the primary tumor and the locoregional lymph pool.

In competition with the radiation, an attempt was made to start chemotherapy with Tabl.Capecitabine, but due to the appearance of diarrhea immediately after the start, the therapy was stopped.

5 cycles of radiation therapy were carried out in the period from 08.08.2022 to 09.09.2022.

After radiation therapy, a control CT scan of the abdomen with contrast was performed, which shows the weak effect of radiation therapy on this type of cancer.



Picture no. 2 - CT scan of the abdomen after radiochemotherapy

2 months after radiotherapy, the patient underwent surgical treatment with resection of the sigmoid colon and TME with amputation of the rectum followed by the creation of a definitive colostomy (Resectio recti abdomino-perinealis sec. Miles. Peritonisatio.Colostoma definitiva).

The specimen was sent for a histopathological examination, where a malignant melanoma of the rectum was verified. Microscopic findings showed the wall of the large intestine showing tumor proliferation, made up of atypical epithelial cells, mainly in a solid, and in some places, nest-like arrangement.

A moderate to rich lymphocytic infiltrate is present in the surrounding tumor tissue. Out of the 14 lymph nodes isolated, in 2 lymph nodes, metastatic deposits were

found

In addition, an immunohistochemical analysis was performed, which showed the following immunoprofile: Melan A (+), S-100 (+) HMB45 (+), Vimentin (+), Desmin (-), SMA (-), CK 20 (-), CD X2(-)

DISCUSSION

All melanomas, whether cutaneous or mucosal in origin, originate from melanocytes, which are cells derived from the embryonic neural crest.(4,5)

These cells migrate to many places throughout the body, primarily the skin. But, melanocytes are also found in the eyes and mucosal surfaces. Of the remaining (<10%) forms of melanoma, 5% are ocular melanomas, 2% are of unknown origin, and mucosal melanoma 1%. Malignant transformation can happen to melanocytes when exposed to ultraviolet UVB light, which is a carcinogenic stimulus, but this case is not evident in anorectal melanoma. In the development of anorectal melanoma, immunology has an important role, because the incidence is higher in patients with human papilloma virus (HPV) and HIV infections. (6) Different methods should be used for diagnosis, as in our case, it is seen how sigmoid-colonoscopy is essential for evaluating the cause of the symptoms and to obtain a tissue biopsy from a suspicious lesion. CT scan with contrast enables the characterization and assessment of the extent of the tumor. On CT scans, primary rectal malignant melanomas appear as voluminous intraluminal masses in the distal rectum, the same as the CT finding of our patient, with focal enlargement and opacification of the lumen without causing obstruction, with perirectal infiltration and often enlarged lymph nodes.(7,8)

Malignant melanoma of the rectum is a rare and very aggressive rectal tumor.(9) Lymphatic spread to the inguinal or lower mesenteric nodes is common. The most common sites for metastases are inguinal lymph nodes, mesenteric lymph nodes, hypogastric lymph nodes, para-aortic lymph nodes, liver, lungs, skin, and brain. Incidence rates for locoregional lymph node metastases at initial presentation are nearly 60%. At the time of diagnosis, distant metastases are identified in 26-38% of patients.(10)

The success of the treatment of anal melanoma is only moderate. Surgery stands still as the best kind of treatment. The 5-year survival rate can range from 16 to 34%, but if the patients have metastases at the time of diagnosis, it may drop to 16% from 22%. It is still in

discussion whether abdominoperineal resection (APR) or wide local excision (WLE) is the more adequate kind of treatment. (11) APR, although a very morbid operation, is considered as the best treatment.(12)Recently, there have several studies have shown that WLE can be able to control the disease while minimizing the morbidity of surgery because anorectal melanoma, when diagnosed, is considered as a systematic disease, so no matter how aggressive the surgery plan is, the outcome could not be changed.(13) Dissection of lymph nodes with sentinel lymph node (SLN) techniques is used for identification of occult diseases.(14)

Malignant melanoma of rectum is quite resistant to radiotherapy and shows a poor response to chemotherapy, the same can be seen in our patient's CT findings before and after radiochemotherapy, there is no significant difference.(15) The role of adjuvant chemotherapy has not been established. (16) The prognosis is poor regardless of any therapy, and the most important predictors of prognosis are disease stage, duration of symptoms, tumor size, and nodal status.(17)

CONCLUSION

Malignant melanoma of the rectum is extremely rare, very aggressive and difficult to diagnose.

The only hope for improving survival lies in early diagnosis and treatment. Because complaints are usually non-specific; this is only possible with a high index of suspicion followed by early sigmoidoscopy and biopsy.

Although biopsy and histopathological examination are essential for diagnosis, the different radiological features of CT and MRI may suggest the possibility of malignant melanoma.

REFERENCES

1. Row D, Weiser MR: Anorectal melanoma. Clin Colon Rectal Surg. 2009, 22:120-6.
2. Liptrot S, Semeraro D, Ferguson A, Hurst N. Malignant melanoma of the rectum: A case report. J Med Case Rep. 2009;3:9318
3. Stefanou A, Nalamati SP: Anorectal melanoma. Clin Colon Rectal Surg. 2011, 24:171-6.
4. Singer M, Mutch MG: Anal melanoma. Clin Colon Rectal Surg. 2006, 19:78-87.
5. Mikkelsen LH, Larsen AC, von Buchwald C, Drzewiecki KT, Prause JU, Heegaard S. Mucosal malignant mela-

- noma - a clinical, oncological, pathological and genetic survey. *APMIS*. 2016;124:475-86.
6. Cagir B, Whiteford MH, Topham A, Rakinic J, Fry RD. Changing epidemiology of anorectal melanoma. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:1203-8
 7. Wang S, Sun S, Liu X, Ge N, Wang G, Guo J, Liu W, Wang S. Endoscopic diagnosis of primary anorectal melanoma. *Oncotarget*. 2017;8:50133-40.
 8. Latteri S, Malaguarnera G, Mannino M, Pesce A, Currò G, Tamburrini S, Scuderi M. Ultrasound as point of care in management of polytrauma and its complication. *J Ultrasound*. 2017;20:171-177.
 9. Hillenbrand A, Barth TF, Henne-Bruns D, Formentini A. Anorectal amelanotic melanoma. *Colorectal Dis*. 2008;10:612-15
 10. van Schaik PM, Ernst ME, Meijer HA, Bosscha K. Melanoma of the rectum: A rare entity. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1633-5
 11. Korenkov M, Gönner U, Dünschede F, Junginger T: Rectal melanoma: the value of modern treatment [in German]. *Zentralbl Chir*. 2008, 133 (6): 564-567.
 12. Buissin D, Sterle A, Schmiegelow P, Wassenberg D, Ambe PC." Primary anorectal malignant melanoma: a rare but aggressive tumor: report of a case." *World J Surg Oncol*. 2015;13:12.
 13. H. Menon, R.R. Patel, T.R. Cushman, A. Amini, S.N. Seyedin, A.C. Adams, C. Lin, V. Verma "Management and outcomes of primary anorectal melanoma in the United States: *Future Oncol.*, 16 (2020), pp. 329-338
 14. N.A. Negbenebor, E. Feller; A rare case of amelanotic anorectal melanoma. *R. I. Med. J.*, 100 (2017) (2013), pp. 31-32
 15. G. Malaguarnera, R. Madeddu, V.E. Catania, G. Bertino, L. Morelli, R.E. Perrotta, F. Drago, M. Malaguarnera, S. Latteri "Anorectal mucosal melanoma" *Oncotarget*, 9 (2018), pp. 8785-8800
 16. S. Ranjith, M. Muralee, A. Sajeed, P.M. Arun, K. Cherian, C.K. Nair, P. Augustine, I. Ahamed "Anorectal melanoma: experience from a tertiary cancer care centre in South India" *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 100 (2018), pp. 185-189,
 17. S.R.M. Giovanni Paolino, Dario Didona, Giulia Macrì, Stefano Calvieri ; "Anorectal melanoma" J.F. Scott, M.R. Gerstenblith (Eds.), *Noncutaneous Melanoma* (2018), pp. 83-98

RADIOLOGICAL FINDINGS OF A LARGE RETROPERITONEAL LEIOMYOSARCOMA: A CASE REPORT

Trajculeska T³, Ogenoska B¹, Jovanovska Stojovska E^{1,2}, Pasoska M^{1,2}, Stojkovski A^{1,2}

¹PHI University Institute for Radiology Skopje, Republic of North Macedonia

²Faculty of Medicine, "Ss. Cyril and Methodius" University in Skopje, Republic of North Macedonia

³PHI Zdravstven dom Krushevo, Republic of North Macedonia

Medicus 2023, Vol. 28 (1): 166-171

ABSTRACT

Retroperitoneal leiomyosarcoma is a malignant neoplasm that shows smooth muscle differentiation. The retroperitoneum is considered the most common extrauterine site for leiomyosarcoma. Imaging is the most important part of the evaluation in all patients with a present retroperitoneal mass, although as in all sarcomas radiological findings can be nonspecific. All radiologic modalities can be used in the evaluation of a present retroperitoneal tumor mass, but most of them have their limitations. A multiphase contrast enhanced computed tomography (CT) should be used as a primary imaging modality because it determines the tumor mass's exact anatomic relationship to adjacent organs and major vascular structures, can also detect the presence of metastases and is essential in the preoperative planning and further management. Contrast enhanced CT is the primary imaging modality for the assessment of abdominopelvic sarcomas and is used in the evaluation of metastatic disease. However, magnetic resonance imaging (MRI) can also be used because of its multiplanar capabilities, which allow a more confident assessment of the site of origin of a mass, in particular within the pelvis, and its involvement with local structures. More often musculoskeletal lesions are primarily evaluated with MRI because of its superior soft tissue contrast and better definition of tumor boundaries. The aim of our case report is to present the imaging features of a retroperitoneal leiomyosarcoma with CT, because radiologic imaging is important in the diagnosis, operative planning, staging of the disease and follow-up of patients with retroperitoneal leiomyosarcoma.

INTRODUCTION

Leiomyosarcomas are mesenchymal tumors that show smooth muscle differentiation. The retroperitoneum is the most common site of origin of leiomyosarcomas, accounting for 12%–69% of cases. Retroperitoneal leiomyosarcomas are most diagnosed in patients between 54 and 65 years of age. Women are more affected than men, with leiomyosarcomas with inferior vena cava

(IVC) involvement occurring five times more commonly in women than in men (2). In literature it is said that is probably due to the estrogen influence in women, but evidence has not yet been established.

Retroperitoneal leiomyosarcomas are classified into IVC and non-IVC origin tumors; although the two subtypes are resected through a different surgical approach, they are similar in their internal composition, metastatic pattern,

and long-term prognosis (3). They can be completely extra-vascular: 62%, completely intra-vascular: 5% or have extra- and intra-luminal components: 33% (4)

The majority of non-IVC origin leiomyosarcomas arise in the perirenal space of the retroperitoneum. Because of their retroperitoneal location and the relative sparing of visceral structures, retroperitoneal extravascular leiomyosarcomas may grow to large sizes before detection and are commonly an incidental finding at imaging. Tumors that originate from the IVC wall and most commonly arise at or caudal to the level of the retro hepatic IVC, presenting at an earlier stage due to development of clinical symptoms related to IVC obstruction (2).

When symptomatic, retroperitoneal leiomyosarcomas may cause compressive symptoms, including pain. Metastases are typically hematogenous, most commonly to the lungs, liver, bone, soft tissue, and the peritoneum. Local lymph node metastases are uncommon.

The differential diagnosis of retroperitoneal masses should include undifferentiated pleomorphic sarcoma (previously known as malignant fibrous histiocytoma MFH), liposarcoma, metastases, angiosarcomas (when they arise from the IVC), GISTs, large necrotic lymphomas and primitive neuroectodermal tumors (PNET). In our case a retroperitoneal leiomyosarcoma is described by its characteristics on a multiphase contrast enhanced CT scan and confirmed with a CT guided biopsy.

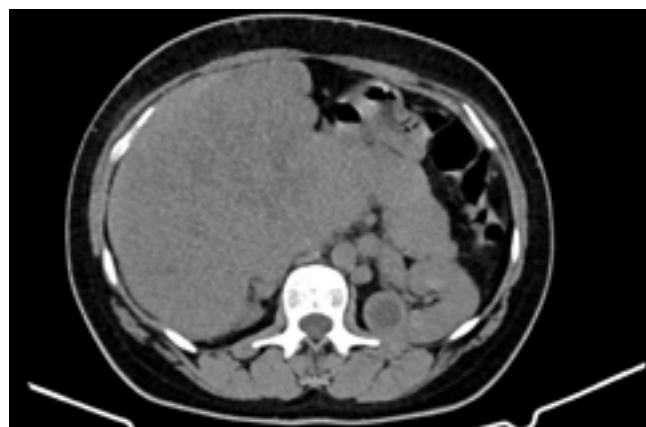
Leiomyosarcomas and other soft tissue sarcomas in general can be staged based on the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system. Tumor size is categorized as less than (T1) or greater than (T2) 5 cm, and the importance of histologic grade is recognized. For Retroperitoneal Soft Tissue Sarcomas, the AJCC TNM system, however, is not particularly relevant as the vast majority of tumors are over 5 cm and none of the two predominant histologic subtypes (liposarcoma, leiomyosarcoma) spread via the lymphatic system, obviating the need for N staging. (5)

CASE REPORT

We report a 34-year-old woman that underwent a bilateral uterine artery embolization for a treatment of a large uterine fibroid that was presented with menorrhagia and a prolonged anemia that was not corrected with medications. A few days later the patient had a sudden onset of an abdominal right upper quadrant pain and

was brought to the emergency department in another hospital. The physical exam found a hard palpable mass in the right abdomen and an abdominal ultrasound was appointed. The ultrasonographic examination showed a large well defined hetero-echogenic mass, with hypo-echogenic features as well as iso-echogenic compounds, which presented under the liver, and it was compressing the right kidney. No calcifications were seen. Because the exam was performed in a different hospital, we are not able to present the findings.

In our institution a multiphase contrast enhanced CT scan was made that showed a large heterogeneous right-sided retroperitoneal mass with dimensions 221x100x138mm. The tumor mass passes the median line in left and has well defined borders from the liver parenchyma in the proximal parts, but in the middle and distal parts it cannot be distinguished from the liver. It compresses the right kidney caudally, but it doesn't invade it as well as the other surrounding organs (pancreatic head, right adrenal gland, ascending colon, right psoas muscle). It is completely extravascular; although it makes a significant compression on IVC which shows a dilated lumen in the distal parts above the bifurcation. No calcifications were noted in the lesion, only insignificant nephrolithiasis in the calyces of the right kidney.



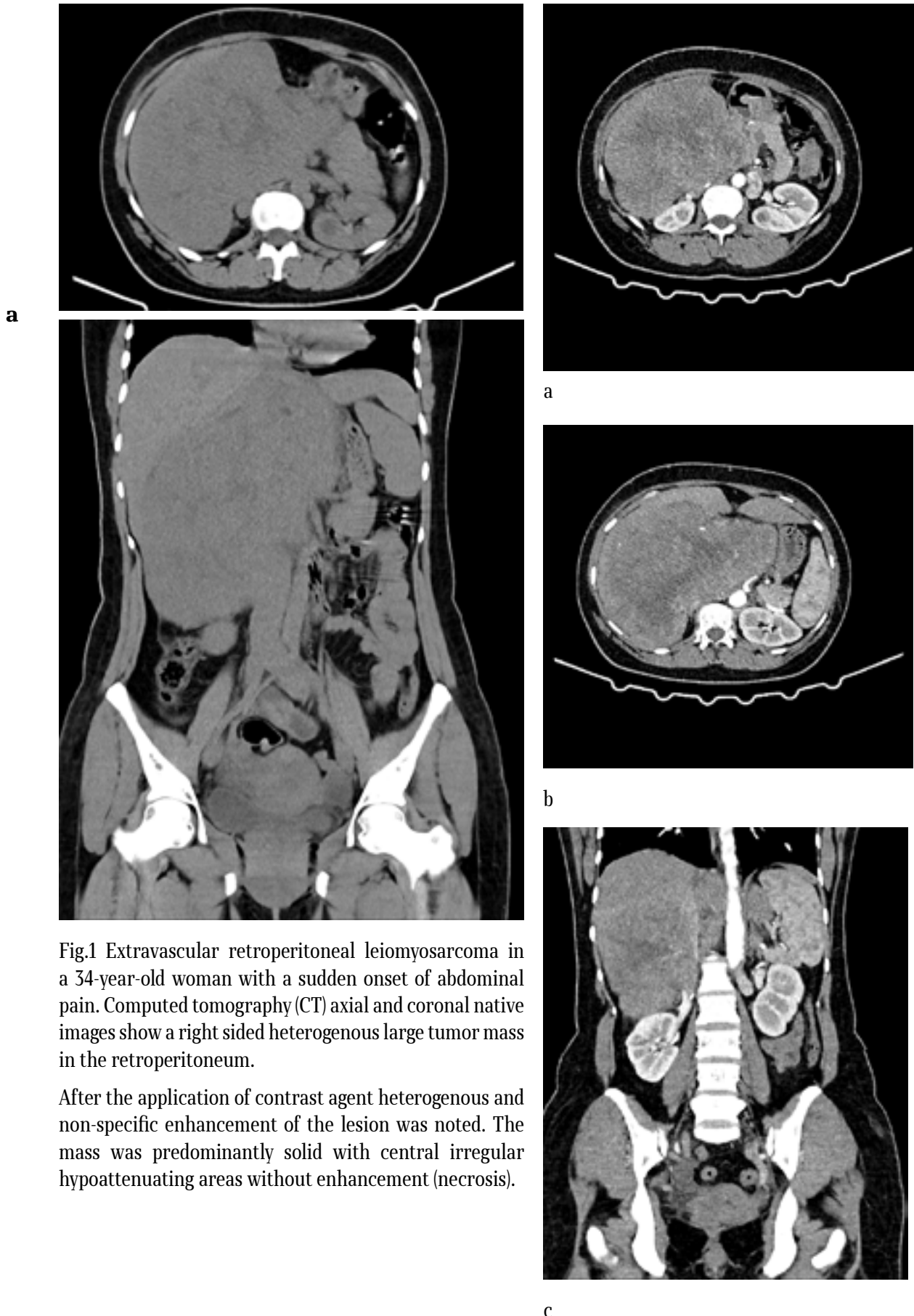


Fig.1 Extravascular retroperitoneal leiomyosarcoma in a 34-year-old woman with a sudden onset of abdominal pain. Computed tomography (CT) axial and coronal native images show a right sided heterogenous large tumor mass in the retroperitoneum.

After the application of contrast agent heterogenous and non-specific enhancement of the lesion was noted. The mass was predominantly solid with central irregular hypoattenuating areas without enhancement (necrosis).



d



e



f

Fig.2 Extravascular retroperitoneal leiomyosarcoma
 Computed tomography (CT) axial (a,b), coronal (c,d,e) and sagittal (f) contrast-enhanced CT images show a heterogenous large right sides tumor mass in the retroperitoneum. Note the invasion in the liver(a,b,c,d,e,f) and the compression of the right kidney (a,d,f). IVC is compressed on the axial images (a,b), and you can see the dilatation of the lumen in the coronal images in venous phase (e). There is also free intra-abdominal fluid



Fig.3. Well-defined heterogenous lesion on the anterior uterine wall that shows no enhancement on the post contrast series (black arrow).

The uterus was enlarged with a well-defined heterogenous lesion (dimensions 46x45x43mm) on the anterior uterine wall that showed no enhancement on the post contrast series. This was probably the result of the embolization of the uterine arteries three days before the CT scan. This lesion was suggestive of fibroids (uterine leiomyoma), but it wasn't pathohistologically confirmed.

No metastases were found in the lungs, liver, or the lymphatics.

Since a specific diagnosis couldn't be established based only on the CT findings, 5 days later a preoperative CT guided core biopsy with an 18 G needle was performed. The pathohistological report described spindle cell tumor composed of cells with vesicular nuclei and eosinophilic cytoplasm. The spindle cells were arranged in fascicles and showed mild nuclear pleomorphism. The morphological features were very suggestive of a leiomyosarcoma.



Fig.4 CT guided biopsy of the tumor mass with an anterior approach

Because of the tumor invasion in a large part of the right hepatic lobe, the case was declared as inoperative tumor mass and the patient underwent one cycle of chemo with Docetaxel 100mg and Gemcitabine 1200mg. It proceeded with a symptomatic and palliative therapy. The patient died one year later.

DISCUSSION

Leiomyosarcomas are rare tumors that may arise from any smooth muscle. Retroperitoneal leiomyosarcoma occurs most commonly in the 5th to 7th decade and are more common in females. The age of our female patient (34) is not consistent with these previous reports. Retroperitoneal tumors, because of their retroperitoneal location and the relative sparing of visceral structures, typically have no presenting symptoms until it reaches a large size and affects the surrounding organs. Like other sarcomas, radiographic imaging findings are nonspecific.

All radiologic modalities can be used in the evaluation of a present retroperitoneal tumor mass, but most of them have their limitations. Ultrasound has its limitations as an imaging modality because of its limited field of view and variable tissue penetration, hence its findings can be non-conclusive, especially for large and giant tumor masses.

A multiphase contrast enhanced computed tomography should be used as a primary imaging modality because it

determines the tumor mass's exact anatomic relationship to adjacent organs and major vascular structures, can also detect the presence of metastases and is essential in the preoperative planning and further management.

First line of treatment, if the patient's condition allows, is a radical surgical resection that includes a resection of involved organs, with a goal of negative margins.

Retroperitoneal leiomyosarcomas are often fatal owing to local recurrence and distant metastases. Since they are typically large at diagnosis, leiomyosarcomas are often difficult or impossible to resect with clear margins. The adequacy of surgical resection is the most important predictor of prognosis. Histologic grade and the presence of osseous involvement are other reliable prognostic factors. The 5-year local recurrence-free survival after complete resection of soft-tissue sarcoma ranges between 55% and 78%. Local recurrence accounts for 75% of sarcoma-related deaths. The overall 5-year survival for retroperitoneal soft-tissue sarcoma is 39%-68%. (2)

CONCLUSION

Imaging is an important part of the evaluation of any patient with a retroperitoneal tumor mass. The most used imaging modalities include CT of the chest, abdomen, and pelvis and/or MRI of the abdomen and pelvis. When there is a suspected retroperitoneal soft-tissue sarcoma, including leiomyosarcoma, preoperative image guided core biopsy is indicated if the diagnosis is unclear after imaging or if a definitive histologic diagnosis is required to plan surgery and neoadjuvant or palliative therapy.

Radiologic imaging plays a key role in determining the possibility of surgical resection, given its ability to determine the mass's precise anatomic relationship to key retroperitoneal organs and major vascular structures. Imaging also helps detect metastases, altering the patient's prognosis and treatment options.

REFERENCES

1. O'Sullivan PJ, Harris AC, Munk PL. Radiological imaging features of non-uterine leiomyosarcoma. *Br J Radiol.* 2008 Jan;81(961):73-81. doi: 10.1259/bjr/18595145. Epub 2007 Aug 6. PMID: 17681989.
2. Marko J, Wolfman DJ. Retroperitoneal Leiomyosarcoma From the Radiologic Pathology Archives. *Radiographics.* 2018 Sep-Oct;38(5):1403-1420. doi: 10.1148/rg.2018180006. PMID: 30207936; PMCID: PMC6166742.
3. Czeyda-Pommersheim, F., Menias, C., Boustani, A. et al. Diagnostic approach to primary retroperitoneal pathologies: what the radiologist needs to know. *Abdom Radiol* 46, 1062-1081 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02752-8>
4. Jones, J., Hanh, L. Retroperitoneal leiomyosarcoma. Reference article, *Radiopaedia.org.* (accessed on 21 Sep 2022) <https://doi.org/10.53347/rID-6337>
5. Olimpiadi Y, Song S, Hu JS, Matcuk GR, Chopra S, Eisenberg BL, Sener SF, Tseng WW. Contemporary Management of Retroperitoneal Soft Tissue Sarcomas. *Curr Oncol Rep.* 2015 Aug;17(8):39. doi: 10.1007/s11912-015-0462-0. PMID: 26092408.

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

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

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.

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)

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

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.

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, Metodat, 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 vrotimit 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 vrotimet 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 të 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 vrojtimit. 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 acetylpro-cainamide. *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 acetylpro-cainamide. *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).

