

# MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 20 (3) · 2015

## Original scientific paper

- 325** RELATIONSHIP BETWEEN AGE, PROSTATE VOLUME, PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA) AND LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS IN KOSOVA  
Neziri A., Tartari F., Xhani M., Fetahu A., Selmani L., Miftari I.
- 333** EPIDEMIOLOGY OF HEPATITIS C INFECTION IN R.MACEDONIA - CHALLENGES AND PERSPECTIVES  
Velikj Stefanovska V., Zafirova Ivanovska B., Stefanovska Petkovska M., Kuzmanovska G.
- 341** EARLY AND LATE INITIATION OF NUTRITION IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS  
Pilika K., Boçari G., Xhumari A.
- 346** КОРЕЛАЦИЈА ПОМЕЃУ ВРЕДНОСТИТЕ НА СЕДИМЕНТАЦИЈАТА И ВКУПНИТЕ ЛИПИДИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ  
Исмаили X., Извирни A., Елези H., Каремани H.
- 353** KRAHASIMI I METODËS ELISA ME IMUNOFLUORESHENCË NË PËLLAKË NITROCELULOZË PËR PËRCAKTIMIN E ANTIGENTIT KARCINOEMBRIONAR CEA  
Gecaj P., Buzo S.
- 360** IS THE LEVEL OF EMOTIONAL INTELLIGENCE IN STUDENTS AND HEALTH WORKERS SATISFACTORY?  
Pop-Jordanova N., Demerdzieva A.
- 368** ТЕРАПИСКИ ПРИСТАП СО БУПРЕНОРФИН ОДНОСНО МЕТАДОН КАЈ ЗАВИСНИЦИ ОД ХЕРОИН  
Бабуловска A., Велиќ-Стефановска B., Јуруков И., Симовска H., Переска Ж.
- 374** EKSPRESIONI IMUNOHISTOKIMIK I GJENT P 53 DHE KORELACIONI I TIJ ME PARAMETRAT DHE KARAKTERISTIKAT KLINIKOPATOLOGJIKE DHE PATOHISTOLOGJIKE TE PACIENTËT ME KARCINOM TË LUKTHIT  
Selimi F., Haxhirexha K., Trajkovska E., Alili R., Rakipi A.
- 379** ASSESSMENT OF PATIENT SATISFACTION WITH COMMUNICATION WITH DOCTORS AND NURSES IN PUBLIC AND PRIVATE HOSPITALS DURING HOSPITALIZATION IN KOSOVO FOR THE PERIOD 2014 AND 2015  
Hoxha R., Kosevska E., Berisha M., Ramadani N., Begolli I., Gashi S., Zhjeqi V., Zajmi D., Jerliu N.

## Professional paper

- 385** NEW CONCEPTS IN CONTINUATION OF ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH DENTAL SURGICAL PROCEDURES  
Janev E., Redjep E.
- 390** MENAXHIMI I MBROJTJES ANTENATALE NË SPITALIN RAJONAL TË FERIZAJT  
Sahiti E.

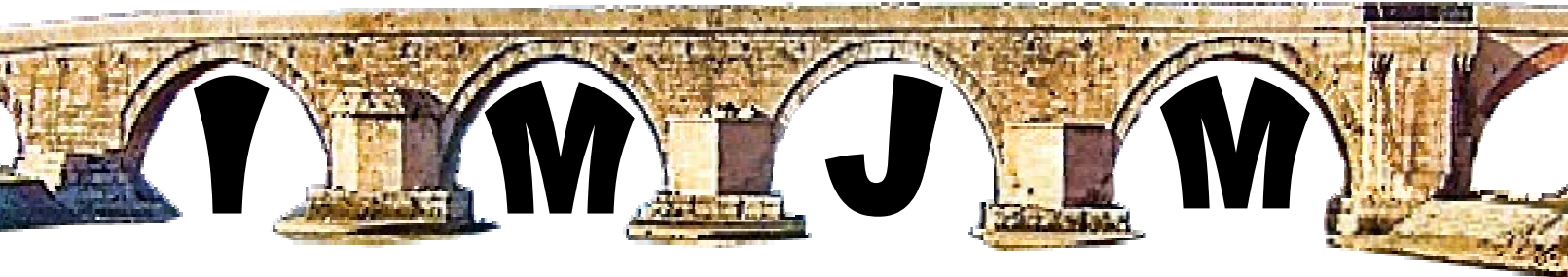
## Review

- 398** GLAUKOMA NEOVASKULARE, IMPAKTI KLINIK DHE MENAXHIMI NË KUSHTET TONA  
Ajvazi H.
- 403** ASSOCIATION OF LUPUS NEPHRITIS AND CROHN'S DISEASE  
Ktona E., Barbullushi M., Backa T., Idrizi A., Nake A., Furrxhi B., Zoto A., Rrapushi E., Roshi E.
- 407** PEDUNCULATED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR (GIST) OF THE STOMACH: A CASE REPORT

## Case report

- Karpuzi A., Vejseli J., Elezi G., Trajkova R., Prgova B., Rogac I.
- 412** КОРЕНАЛНИ МЕЛТИНГ ПО ОПЕРАЦИЈА НА КАТАРАКТА  
Голубаовиќ С., Татешки Б., Блажевска З.К.
- 416** VERTEBRAL HEMANGIOMA  
Malenko S., Cifligaroski T., Markoska-Dameska A., Mzenkovski V., Bajrami S.
- 419** PARAQITJA E TROMBOZËS SË SINUSIT VENOZ CEREBRAL NË SHTATZANI DHE PUERPERIUM  
Hundozi Z., Istrefi E., Ibishi-Musliu N., Musliu N., Rustemi J., Shala A.
- 424** MEDICAL ASSISTANCE IN PIRAVA 1931 TRUGHT IMAGES  
Verica Josimovska





# MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 20 (3) · 2015

## Original scientific paper

- 325 RELATIONSHIP BETWEEN AGE, PROSTATE VOLUME, PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA) AND LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS IN KOSOVA**  
Neziri A., Tartari F., Khani M., Fetahu A., Selmani L., Miftari I.
- 333 EPIDEMIOLOGY OF HEPATITIS C INFECTION IN R.MACEDONIA - CHALLENGES AND PERSPECTIVES**  
Velikj Stefanovska V., Zafirova Ivanovska B., Stefanovska Petkovska M., Kuzmanovska G.
- 341 EARLY AND LATE INITIATION OF NUTRITION IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS**  
Piliha K., Boçari G., Xhumari A.
- 346 КОРЕЛАЦИЈА ПОМЕЃУ ВРЕДНОСТИТЕ НА СЕДИМЕНТАЦИЈАТА И ВКУПНИТЕ ЛИПИДИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ**  
Исмаили X., Извирни A., Елези H., Каремани H.
- 353 KRAHASIMI I METODËS ELISA ME IMUNOFLUORESHENCË NË PILLAKË NITROCELULOZË PËR PËRCAKTIMIN E ANTIGENTIT KARCINOEMBRIONAR CEA**  
Gecaj P., Buzo S.
- 360 IS THE LEVEL OF EMOTIONAL INTELLIGENCE IN STUDENTS AND HEALTH WORKERS SATISFACTORY?**  
Pop-Jordanova N., Demerdzieva A.
- 368 ТЕРАПИСКИ ПРИСТАП СО БУПРЕНОРФИН ОДНОСНО МЕТАДОН КАЈ ЗАВИСНИЦИ ОД ХЕРОИН**  
Бабуловска A., Велик-Стефановска B., Јуруков И., Симовска H., Переска Ж.
- 374 EKSPRESIONI IMUNOHISTOKIMIK I GJENTË P 53 DHE KORELACIONI I TIJ ME PARAMETRAT DHE KARAKTERISTIKAT KLINIKOPATOLOGJIKE DHE PATOHISTOLOGJIKE TE PACIENTËT ME KARCINOM TË LUKTHIT**  
Selimi F., Haxhirexha K., Trajkovska E., Alili R., Rakipi A.
- 379 ASSESSMENT OF PATIENT SATISFACTION WITH COMMUNICATION WITH DOCTORS AND NURSES IN PUBLIC AND PRIVATE HOSPITALS DURING HOSPITALIZATION IN KOSOVO FOR THE PERIOD 2014 AND 2015**  
Hoxha R., Kosevska E., Berisha M., Ramadani N., Begolli I., Gashi S., Zhjeqi V., Zajmi D., Jerliu N.

## Professional paper

- 385 NEW CONCEPTS IN CONTINUATION OF ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH DENTAL SURGICAL PROCEDURES**  
Janev E., Redjep E.,
- 390 MENAXHIMI I MBROJTJES ANTENATALE NË SPITALIN RAJONAL TË FERIZAJT**  
Sahiti E.

## Review

- 398 GLAUKOMA NEOVASKULARE, IMPAKTI KLINIK DHE MENAXHIMI NË KUSHTET TONA**  
Ajvazi H.
- 403 ASSOCIATION OF LUPUS NEPHRITIS AND CROHN'S DISEASE**  
Ktona E., Barbullushi M., Backa T., Idrizi A., Nake A., Furrxhi B., Zoto A., Rrapushi E., Roshi E.

## Case report

- 407 PEDUNCULATED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR (GIST) OF THE STOMACH: A CASE REPORT**  
Karpuzi A., Vejseli J., Elezi G., Trajkova R., Prгова B., Rogac I.
- 412 КОРЕНАЛНИ МЕЛТИНГ ПО ОПЕРАЦИЈА НА КАТАРАКТА**  
Голубаовиќ С., Татешки Б., Блажевска З.К.
- 416 VERTEBRAL HEMANGIOMA**  
Malenko S., Cifligarowski T., Markoska-Dameska A., Mazonkovski V., Bajrami S.
- 419 PARAQITJA E TROMBOZËS SË SINUSIT VENOZ CEREBRAL NË SHTATZANI DHE PUERPERIUM**  
Hundozi Z., Istrefi E., Ibishi-Musliu N., Musliu N., Rustemi J., Shala A.
- 424 MEDICAL ASSISTANCE IN PIRAVA 1931 TRUGHT IMAGES**  
Verica Josimovska

## **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.*

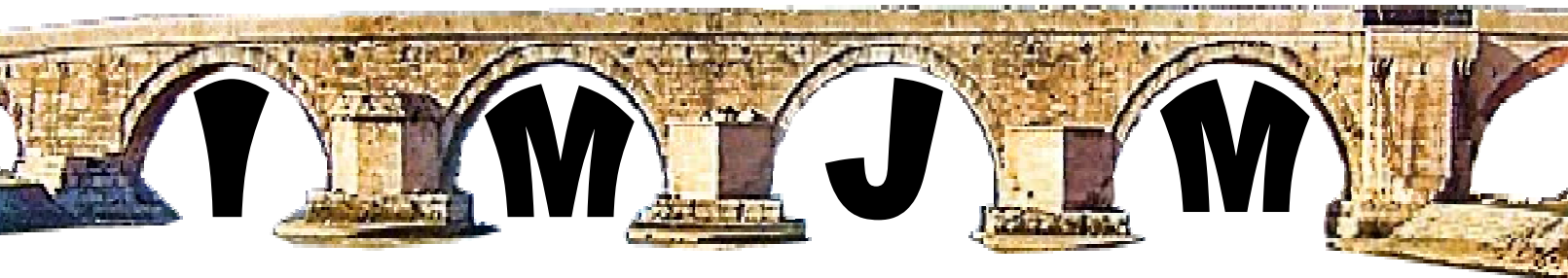
*Në ushtrimin e profesionit ndaj të sëmurit tek unë nuk do të ndikojë përkatësia e besimit, e nacionalitetit, e racës, e politikës, apo përkatësia klasore. Që nga fillimi do ta ruaj jetën e njeriut në mënyrë absolute. As në kushtet e kërcënimit nuk do të lejoj të keqpërdoren njohuritë e mia mjekësore 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*



# MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 20 (3) · 2015

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)31 25 044**

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

Numri tatimor / tax number: **4028999123208**

Adresa e Redaksisë-Editorial Board Address: **50 Divizija, No 6, 1000 Shkup**

e-mail: **medicus.shmshm@gmail.com**

## **Kryeredaktori**

Prof. Dr. Aziz K. Pollozhani

## **Editor-in-Chief**

Aziz K. Pollozhani, MD. PhD

## **Redaktorët**

Dr. Sci. Besnik Bajrami, Boston, SHBA  
Dr. Sci. Atilla Rexhepi, Tetovë, Maqedoni  
Lul Raka, MD, PhD, Prishtinë, Kosovë  
Doc. Dr. Arben Taravari, Shkup, Maqedoni

## **Editors**

Besnik Bajrami, MD, PhD, Boston, USA  
Atilla Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia  
Lul Raka, MD, PhD, Prishtina, Kosova  
Arben Taravari, MD, PhD, Skopje, Macedonia

## **Këshilli Redaktues**

Nobelisti Prof. Dr. Ferid Murad, Hjuston, SHBA  
Prof. Dr. Rifat Latifi, Arizona, SHBA  
Prof. Dr. Alex Leventia, 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  
Kadri Haxhihamza, MD, PhD, Shkup, Maqedoni  
Prof. dr. sci. Elena Qoseska, Shkup, Maqedoni  
Prof. dr. Gentian Vyshka, Tiranë, Shqipëri  
Prim. dr. Gani Karamanaga, Ulqin, Mali Zi  
Prof. dr. Sylejman Rexhepi, Prishtinë, Kosovë  
Dr. Shenasi Jusufi, Koordinator, Maqedoni

## **Editorial Board**

Nobel Laureate Ferid Murad, MD, PhD, Houston, USA  
Rifat Latifi, MD, PhD, Arizona, USA  
Alex Leventia, MD, PhD, Jerusalem, Israel  
Sedat Ustundağ, Edirne, Turkiye  
Avdyl Krasniqi, MD, PhD, Prishtina, Kosova  
Kirk Milhoan, MD, PhD, Texas, USA  
Minir Hasani, MD, PhD, Germany  
Alfred Priftanji, MD, PhD, Tirana, Albania  
Naser Ramadani, MD, PhD, Prishtina, Kosova  
Yovcho Yovchev, MD, PhD, Stara Zagora, Bulgaria  
Kadri Haxhihamza, MD, PhD, Skopje, Macedonia  
Elena Kosevska, MD, PhD, Skopje, Macedonia  
Gentian Vyshka, MD, PhD, Tirana, Albania  
Gani Karamanaga, MD, Ulcinj, Montenegro  
Sylejman Rexhepi, MD, PhD, Prishtina, Kosova  
Shenasi Jusufi, MD, Coordinator, Macedonia



### **Bordi Këshillëdhënës**

Prof. Dr. Remzi Izairi,  
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. Florin Ramadani, Austri

### **Sekretariati i redaksisë**

Dr. Besnik Hamiti, Maqedoni  
Dr. Sead Zeynel, Maqedoni  
z. Armend Iseni, Maqedoni

### **Këshilli Botues**

Prof. Dr. Nevzat Elezi  
Prim. Dr. Ali Dalipi  
Prim. Dr. Ferit Muça  
Prim. Dr. Lavdërim Sela  
Dr. Bekim Ismaili  
Dr. Nadi Rustemi  
Dr. Bedri Veliu  
Dr. Arif Latifi  
Dr. Gafur Polisi  
Dr. Valvita Reçi  
Dr. Xhabir Bajrami  
Dr. Gazi Mustafa  
Prim. Dr. Beqir Ademi  
Dr. Murat Murati  
Dr. Dukagjin Osmani  
Dr. Bari Abazi  
Dr. Atip Ramadani

### **Dizajni & Pamja**

Besnik Hamiti

### **Shtypur në**

Shtypshkronjen "Pruf Print", Shkup

Medicus shtypet në tirazh: 600 ekzemplarë  
Revista shperndahet falas

### **Advisory Board**

Remzi Izairi, MD, PhD  
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-Sahatci, MD, PhD  
Florin Ramadani, MD, PhD, Austria

### **Editorial Secretariat**

Besnik Hamiti, MD, Macedonia  
Sead Zeynel, MD, Macedonia  
Armend Iseni, BSc. Macedonia

### **Editorial Council**

Nevzat Elezi, MD, PhD  
Ali Dalipi, MD  
Ferit Muça, MD  
Lavderim Sela, MD  
Bekim Ismaili, MD  
Nadi Rustemi, MD  
Bedri Veliu, MD  
Arif Latifi, MD  
Gafur Polisi, MD  
Valvita Reçi, MD  
Xhabir Bajrami, MD  
Gazi Mustafa, MD  
Beqir Ademi, MD  
Murat Murati, MD  
Dukagjin Osmani, MD  
Bari Abazi, MD  
Atip Ramadani, MD

### **Design & Layout**

Besnik Hamiti

### **Printed in:**

Print House "Pruf Print", Skopje

The Journal Medicus is printed and distributed free  
of charge with a circulation of 600 copies.

## PLAGIARISM AS A PROBLEM IN SCIENTIFIC PUBLISHING

### ПЛАГИЈАТОТ КАКО ПРОБЛЕМ ВО НАУЧНОТО ПУБЛИЦИРАЊЕ

Donev D.

Institute of Social Medicine, Faculty of Medicine, University "Ss Cyril and Methodius"  
Skopje, Republic of Macedonia

Corresponding autor: e-mail: dmdonev@gmail.com

#### ABSTRACT:

**Aim:** To present the main types of scientific and publishing misconduct with emphasis on plagiarism and self-plagiarism, as well as the frequency, methods of detection and approach to prevention and elimination. Methods: Critical analysis of relevant materials and documents, Internet sources and published literature, and the personal experience and observations of the author.

**Results:** Plagiarism of other people's ideas, research results, parts or whole published articles is a particularly significant problem in publishing and scientific research in general. In the last three decades, more attention has been paid to better define misconduct and fraud in science and publishing, and to develop approaches, policies and information programs for their detection and punishment, overcoming and prevention. Today the definitions of scientific dishonesty and plagiarism are largely harmonized, but there are considerable differences in policies and approaches for response in terms of education on ethics in science and publishing, prevention and punishment of fraud in the implementation of research and publication of results in scientific journals.

**Conclusion:** Raising awareness and educating the scientific community, starting from undergraduate and postgraduate education and doctoral studies, aims to create an ethical environment and tradition to prevent scientific and publishing dishonesty, fraud and plagiarism. The editors of scientific journals ...

**Keywords:** scientific dishonesty and fraud, plagiarism, self-plagiarism, duplicate publications, retraction of published articles, education on ethics

#### INTRODUCTION

Honesty and trust are foundations of the scientific research. Publishing the results of scientific research in the form of a report - scientific paper in peer reviewed journals, in accordance with internationally accepted principles and criteria in scientific communication, is a crown and final product of the efforts of each scientist (1-5). In the professional and academic environment it is necessary to continuously publish new findings and results of professional, research and academic work in order to verify ones status and career advancement. Unpublished research results are invisible and unknown to the scientific community. The published scientific paper is a strong reference and lasting legacy, and forever shall remain subject to examination and criticism (4-6). Due to the constant pressure in the academic environment to generate extensive scientific production, researchers often resort to unethical behavior in

the research and publication of the results and to plagiarising the appropriation of authorship of someone else. Any dishonesty and ethical breaches in science and publication, regardless of the reasons as to why it was done, unintentionally- resulting from a lack of awareness and knowledge- or intentionally, devalues science, providing undue benefit to such authors (3, 7).

#### THE MOST COMMON TYPES OF PLAGIARISM - DEFINITIONS AND FREQUENCY

Among the most serious forms of scientific misconduct several types are identified such as: scientific and publishing dishonesty and fraud, inventing data and results (*fabrication*) and tampering with or falsifying results (*falsification*). *Plagiarism* is also one type of scientific misconduct, including *self-plagiarism*, as well as *fragmentation*, *redundant* and *duplicate publication* (1, 3, 5,

7-12). Besides these, there are a number of other breaches that scientists should avoid, such as: “pathology” of authorship, conflict of interest, conflicts of loyalty, “pathologic” science etc. (3, 6, 7, 9, 13).

**Plagiarism** comes from the Latin word “plagiarius” meaning kidnaper or abductor. Plagiarism in the scientific and publishing endeavours means to omit to recognize the scientific work of another scientist with unauthorized appropriation of the authorship by taking other people’s ideas, procedures, data or text without proper recognition (quoting the author and the source), in order to present the issue taken as someone’s own work. This includes abuse of the unique methods and/ or results obtained by privileged communications such as project-proposals or manuscripts for publication in scientific journals, master thesis and doctoral dissertations by some reviewers (1, 4, 9, 11, 14-17).

Plagiarism can be done in different ways and to a different extent. Plagiarism on a smaller scale or “*micro-plagiarism*” means copying unchanged sentences of less than 100 words, while “*big plagiarism*” involves copying unchanged sentences with more than 100 words. Taking whole articles, a bigger part of a text or chapter and publishing it without adequate indication of the author/source is the most severe form of plagiarism and theft of intellectual property, which is sometimes described as shameless/aggressive (*blatant*) plagiarism (6, 10, 11, 17-19).

It is possible to plagiarize a text from a foreign language which involves the translation of most or the entirety of the text, without any indication of the author/source and without their knowledge and permission. Such plagiarism is much harder to detect through a computer program search.

Sometimes the authors of the original papers are cited, but the downloaded content is not inserted in quotation marks, so one gets the impression that the text is paraphrased although it was literally taken over from the original text, which is also not allowed. Citing the literature does not grant immediate permission to take over the text. It is recommended to cite facts, ideas and results of other authors in the context of your own research and with your own words (6, 11).

Plagiarism is theft of intellectual property by the plagiarist and a criminal act against the scientist and against science itself, and as such it is punishable. The results of plagiarized papers are unusable and useless because they do not bring new knowledge, do not contribute to science and can be misleading. They serve exclusively for the acquisition of undeserved recognition

and benefit of the author/s of such articles (9, 20).

Plagiarism in the field of science is a very complex problem because, in essence, it constitutes theft and stands in contradiction to the fundamental principles of science. Unlike the fabrication and falsification of the results, which are more closely related to the scientific experiment, plagiarism is possible at all stages of the research process and the publication of research results, in electronic or printed form. Due to this plagiarism is one of the most common unethical forms of scientific fraud (11, 21, 22).

Although plagiarism is unethical, dishonest and prohibited, a number of investigations show that the incidence of plagiarism and other forms of dishonesty in the scientific and academic community are increasing following the development of information technology. By searching the database *Medline* and *PubMed* of the National Library of Medicine in the United States, we recognize that from 1990 to 2009 more than 670 published papers have been declared and designated as plagiarised (6, 18). Plagiarism is a particularly widespread practice in our environment by applying the technique of “copy-paste” (15, 23), especially among young scientists and students of medicine in the preparation of many seminar papers in all years of study in accordance with the implementation of the Bologna process in Higher education in the Republic of Macedonia and other Balkan countries. Winning extra points for prepared seminar papers (usually 5-10 points) may be crucial for passing an exam or to gain a higher grade. Plagiarism among students is mostly due to their lack of knowledge, as well as tolerance by teachers in accepting such seminar papers, often without a list of references or incorrect citation and references in the text of the paper. Plagiarism is relatively common among authors of papers submitted for publication in scientific journals, chapters in books, master thesis and doctoral dissertations (14, 15, 18).

**Self-plagiarism:** Taking over one’s own ideas which have already been published or taking over whole sentences, chapters or extensive text from one’s own article which has already been published and showing it as a novelty and original, is called self-plagiarism. It is considered as an ethical breach alike plagiarism.

Besides taking over copyrighted work from someone else, self-plagiarism is also an unethical procedure, rewriting one’s own texts, ideas and results, which those authors usually presenting them as original (1, 3, 4, 6).

Most scientists understand the term self-plagiarism and agree that it is wrong. However, led by the conviction



that “one can’t steal from oneself” many people do not understand why self-plagiarism is harmful and why it is not allowed. In most cases authors tend to self-plagiarise in order to increase their own scientific production and mostly because of academic advancement, providing support for application or justification of research projects, etc. Such activities are improper and worthless, and also do not contribute to increasing the global scientific knowledge (3, 4).

The frequency of self-plagiarism is not easy to determine. Anyhow, a greater incidence of self-plagiarism is noted in review articles in comparison to the original scientific papers. According to the editors of the journal *Nature* the incidence of self-plagiarism is growing, probably due to the allocation of funds and because the progress in the scientific and academic career is based largely on the number of published scientific papers (3, 6).

Self-plagiarism is usually detected as taking over the previously published article without mentioning the source. The border-line of self-plagiarism is difficult to set up because some editors of magazines consider self-plagiarism as a milder form of scientific dishonesty and enable up to 30% of the text in the introduction to be taken from a published scientific paper by the same author (6, 24). In order to avoid unnecessary rewriting of the text, the descriptions of previous research in the introduction of scientific papers should be written as short as possible, with attribution of the source in which readers can find more detailed information.

In the introductory part of the article, usually parts of already published texts are taken from the description of the procedures and the substrate (material and methods, subjects and procedures) which are often repeated. There is a rule, in the description and the methodology section, not to exceed basic information, but to properly cite what has already been published. Taking over parts of the results, discussion and conclusions are considered as the heaviest violation of scientific honesty.

**Double and multiple publications:** In multiple publications, authors, for various reasons, submit the manuscript, to editors of several magazines at the same time. Instructions for authors in almost all scientific journals contain clear warnings to ban such practices. Sending the same text to two scientific journals (*simultaneous submissions*) parallelly, as well as publishing similar text under a similar title in two or more scientific journals is known as *duplicate or multiple publications* (4, 24, 25).

In the process of publication of scientific papers it is

important to know how a completed study should be described in a scientific paper. Fragmented, multiple publications, using the “salami technique”, stemming from the same research, undermines the public to misconception because it doesn’t give a complete overview of the survey results. Such behavior is often motivated by the desire for a greater number of published papers. A more pronounced dishonest procedure is that in which the same results of the same survey are published or attempted to be published in various journals. It is called repeated publications (*redundant publications*), (3, 4, 6, 15, 24). The public is fooled by presenting one study as two or more studies. It is especially frightening when such articles are included in the systematic review or meta-analysis of the system of evidence-based medicine, giving a false, greater number of respondents and surveys that could significantly affect the formulation of guidelines and recommendations in clinical practice (3, 11).

Vedran Katavić, editor of the scientific integrity of the scientific journal *Croatian Medical Journal*, points out in the five-year report of the editor for scientific honesty/integrity that the authors are often not aware that multiple publication is an unacceptable act, and the reason for that lies in their inadequate education (26).

#### METHOD OF DETECTION AND APPROACH FOR RESPONSE AND PREVENTION OF PLAGIARISM

The development of information and communication technologies facilitates the unauthorized take over of a text with the simple commands for application of the technique - *copy & paste*. But, at the same time, thanks to the same technology, powerful computer programs and network services are developed to detect plagiarism, as *CrossCheck* (<http://www.crossref.org/crosscheck.html>), which uses the *iThenticate* software (<http://crossref.ithenticate.com/>), *eTBLAST*, *Déjà vu* and others (1, 11, 15, 19). Editors and publishers of scientific journals decide which form to apply in order to check for plagiarism in accordance with the possibilities to cover the costs for scanning of all or part of the manuscripts received for publication, before or after the articles are reviewed or only when the manuscript is suspected of plagiarism (19). In cases of flagrant plagiarism or unauthorized take over of most or the entire text of the paper, there is no consent of the editors on how to act, i.e. how to punish the authors of the article. Most often, the main measure of editors is withdrawing the article from the journal (*retraction*) by decision of the competent body for scientific honesty (1, 11, 27). The National Library of Medicine (NLM) in the United States presented data in

2006 that 607 articles were found in the Medline database which were designated as duplicate publications (3, 5, 9). However, due to difficulties in detecting unethical conduct of the research and publishing, the detected and reported plagiarism and other academic fraud showing only the “tip of the iceberg” hidden below the water surface (22, 28-30).

Information on “retraction” of an article from a journal is deposited in the citation databases, too. For example, a search in PubMed would show articles whose title at the end is marked for withdrawal, which means that such an article is considered as non-existent and should not be used in the citation of literature. Beside the withdrawal of the article and the public (written) apology by the plagiarist, some editors advocate radical solutions, such as reporting to the competent institutions (e.g. the relevant committee/commission within the related faculty and university and/or ministry), as well as a ban on publication for some period, especially for authors who are found to have repeated the offense or that they did it with apparent intent to deceive (19, 31).

The practice of unauthorized taking of intellectual property in biomedicine becomes a serious problem due to the unnecessary enlargement of the scientific literature with false results and texts. At the time of measuring the scientific productivity of the scientist, as an indicator of success, unethical scientists seize possession of undeserved profits for him/herself. In our environment it is tacitly tolerated and left unpunished by the scientific community and judicial bodies (3, 6, 16).

Besides the editors and publishers of scientific journals and reviewers, an important role is played by the professional and academic associations, scientific institutions and state bodies whose task is to promote research honesty and integrity, to prevent academic dishonesty, and to play the role of advisory bodies in cases of scientific and publishing dishonesty (32, 33). The world’s most famous body is the Office of Research Integrity - ORI (10, 34).

The Ministry of Education and Science of the Republic of Macedonia, in accordance with Article 54 of the Law on Scientific Research, circulated the notification, in August 2012, to all universities and higher education institutions in the country for the obligation of mentors. This obligation ascribes that for all doctoral, master and specialist final reports are required to be entered in the database and be checked for plagiarism, and to receive a report from the database, at least 30 days before the defense/public presentation of the thesis. Seminar/graduation papers should be checked at least 10 days

before the assessment/defense. The basis for checking for plagiarism is set and available on the website of the Ministry of Education and Science of the Republic of Macedonia (<http://plagijati.mon.gov.mk/plagiarism>) and contains information about the author and title of the work, as well as the higher educational institution in which the author/student is enrolled (4, 5).

Universities and scientific journals in R. Macedonia did not have enough will and strength to build effective mechanisms for protection from scientific and publishing misconduct and plagiarism, or for mechanisms to prohibit dishonest candidates to re-apply with their research thesis or manuscript for publication in a scientific journal after the fraud had been discovered. Under the Criminal Law of the Republic Macedonia, Art. 157, plagiarism is a crime which is prosecuted by financial penalties and imprisonment (35).

The scientific community must be intolerant and unyielding to plagiarists, whereas editors of scientific journals should be responsible guardians of scientific and publishing integrity by recognizing and preventing plagiarism.

Scientists and authors, reviewers and editors of scientific journals should fight together against unethical research that contradicts the scientific idea and which is harmful to the scientific community and society. They need to critically read and examine the scientific literature, to report on plagiarism and other questionable procedures in research to the editorial boards of the journals and to the competent bodies in the faculties and/or universities and relevant ministries. It is important to recognize plagiarism and to teach how to prevent it in the academic community at all levels of education (5, 6, 19, 22, 27, 30). The recommendations of the Committee on Publication Ethics to the editors of scientific journals about plagiarism include educating the scientific community and authors, contacting the institutions of the authors, issuing corrections to small plagiarism, denial or withdrawal of large plagiarism or already published completely plagiarized papers (15, 19).

## CONCLUSION

Honesty in science is the foundation of its existence. Everything we do in science should be done honestly and objectively. It is necessary to be honest in conclusions, fair and just to associates, to be consistent in accuracy and never falsify or fabricate data, do not appropriate any other intellectual property, no matter how irrelevant it may seem. Plagiarism is a dishonest and harmful

procedure of unauthorized downloading and taking over of the copyright, which gives undeserved profit to the author, decreases the scientific creativity and does not contribute to science and society. Continuing the education of the scientific community, particularly of young scientists and students in the biomedical sciences, oversight of scientific literature with repeated use of software technology for detection and reporting of unethical behavior, fraud and plagiarism by the editors of scientific journals, ethical committees and institutions, competent state bodies and institutions are important steps to promote scientific research honesty and integrity.

## REFERENCES

- Masic I, Kujundzic E. Science editing in biomedicine and humanities. Avicena, Sarajevo, 2013: 272.
- Marušić M. Science and scientific research. In: Marušić M (ed.) Principles of research in medicine. Zagreb: Medicinska naklada, 2008:1-26.
- Bilić-Zulle L. Scientific honesty – the foundation of the existence and development of science. [In Croatian]. *Biochemia Medica* 2007;17:143-50.
- Donev D. Scientific and Publication Ethics and Misconduct. [In Macedonian]. *Vox Medici*, Dec 2012;77:235-40.
- Donev D. Principles and ethics in scientific communication in biomedicine. *Acta Informatica Medica*, 2013; 21 (4): 228-33. Available at: <http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=48407>
- Baždarić K, Pupovac V, Bilić-Zulle L, Petrovečki M. Plagiarism as a violation of scientific and academic integrity. *Medicina* 2009, Vol. 45, No. 2, p. 108-117.
- Trajkovski V. Ethics in publishing of scientific papers. [In Macedonian]. Annual Proceedings of the Faculty of Philosophy, University “Ss Cyril and Methodius”, Skopje, 2011:453-67.
- Benos DJ, Fabres J, Farmer J, Guti errez JP, Henessy K, Kosek D et al. Ethics and scientific publication. *Adv Physiol Educ* 2005;29:59-74.
- Katavić V. Responsible conduct of research. In: Marušić M (ed.) Principles of research in medicine. Zagreb: Medicinska naklada, 2008:234-45.
- The Office of Research Integrity. Annual Report 2010. Available from: <http://ori.hhs.gov/images/ddblock/oriannualreport2010.pdf> Accessed: Oct 16, 2012.
- Sanjeev H. Plagiarism and publication ethics: Dos and don'ts. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, July-August, 2008;74(4):301-3 Available from: <http://www.bioline.org.br/request?dv08146> Accessed: Oct 16, 2012.
- Masic I. Plagiarism in Scientific Publishing. *Acta Inform Med*. 2012; 20(4):208-213.
- Donev D. New developments in publishing related to authorship. *Prilozi-Contributions, Sec. Biol. Med. Sci., MASA* 2014;35(3): 57-66. Available at: [http://manu.edu.mk/prilozi/35\\_3/09-D\\_DONEV.pdf](http://manu.edu.mk/prilozi/35_3/09-D_DONEV.pdf)
- Bilić-Zulle L, Erković V, Turk T, Ažman J, Petrovečki M. Prevalence of plagiarism among medical students. *Croat Med J* 2005;45:126-31.
- Trajkovski V. Plagiarism in the scientific research. [In Macedonian]. Annual Proceedings of the Faculty of Philosophy, University “Ss Cyril and Methodius”, Skopje; 2012:262-273.
- Committee on Publication Ethics. Promoting integrity in research publication. Available from: <http://publicationethics.org/> Accessed: Oct 27, 2012.
- Plagiarism.org. What is Plagiarism? Available at: <http://www.plagiarism.org/plagiarism-101/what-is-plagiarism/> Accessed: Oct 6, 2015.
- Pupovac V, Bilic-Zulle L, Petrovecki M. On academic plagiarism in Europe. An analytic approach based on four studies. In: R. Comas R, Sureda J (eds.). “Academic cyberplagiarism”. *Digithum* 2008;10. UOC. Available from: [http://www.uoc.edu/digithum/10/dt/eng/pupovac\\_bilic-zulle\\_petrovecki.pdf](http://www.uoc.edu/digithum/10/dt/eng/pupovac_bilic-zulle_petrovecki.pdf) Accessed: Oct 24, 2012.
- Wager E. Defining and responding to plagiarism. *Learned publishing* 2014; 27(1):33-42.
- Joanna Polanin-Huk J, Huk J, Filip R. Fraud and misconduct in clinical research. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*, 2010, Vol 4, No 2, 158-160
- Ferris L. Scientific Misconduct and International Communities. In: Carmi A, Ferris L, Nachshon D, eds. *Medicine and law - Theme issue on scientific misconduct*. World Association for Medical Law. *Medicine and Law* 2007; 26(3):3-5.
- Mojon-Azzi SM, Mojon DS. Scientific misconduct: from salami slicing to data fabrication. *Ophthalmic Res*. 2004;36(1):1-3. Available from: <http://content.karger.com/produktedb/produkte.asp?typ=pdf&file=ORE2004036001001> Accessed: Oct 27, 2012.
- Begovic E. My view on plagiarism. *Acta Informatica Medica*, 2014; 22 (1): 145-6.
- Editage Insights. Duplicate publications and simultaneous submissions. Available from: <http://www.editage.com/resources/art15.html> Accessed: Oct 20, 2012.
- SIAM Journals. Plagiarism, duplicate publication, and other suspected author, editor, or referee misconduct - SIAM Guidelines for Journal Editorial Boards. Available from: [http://www.siam.org/journals/plagiary/Plagiarism\\_guidelines\\_Mar2011.pdf](http://www.siam.org/journals/plagiary/Plagiarism_guidelines_Mar2011.pdf) Accessed: Oct 20, 2012.
- Katavić V. Five year report of Croati an Medical Journal's research integrity editor – policy, policing, or policing

- policy. Croat Med J 2006;47:220-7.
27. Nath SB, Marcus SC, Druss BG. Retraction in the research literature: misconduct or mistakes? Med J Aust 2006;185:152-4.  
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16893357> Accessed: Oct 14, 2012.
  28. Neill US. Publish or perish, but at what cost? J Clin Invest 2008;118:2368.
  29. Grieneisen ML, Zhang M. A Comprehensive Survey of Retracted Articles from the Scholarly Literature. PLoS ONE 2012;7(10): e44118. doi:10.1371/journal.pone.0044118. Available from: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0044118> Accessed: Oct 16, 2012.
  30. Scheetz M. The Teaching Scholars Program: a proposed approach for promoting research integrity. In: Carmi A, Ferris L, Nachshon D, eds. Medicine and law - Theme issue on scientific misconduct. World Association for Medical Law. Medicine and Law 2007; 26(3):599-614.
  31. Marusic A, Katavic V, Marusic M. Role of editors and journals in detecting and preventing scientific misconduct: strengths, weaknesses, opportunities, and threats. In: Carmi A, Ferris L, Nachshon D, eds. Medicine and law - Theme issue on scientific misconduct. World Association for Medical Law. Medicine and Law 2007; 26(3):545-66.
  32. Wager E. Publication ethics: whose problem is it? Prilozi-Contributions, Sec. Biol. Med. Sci., MASA 2014;35(3): 23-7.  
Available at: [http://manu.edu.mk/prilozi/35\\_3/04-E\\_WAGER.pdf](http://manu.edu.mk/prilozi/35_3/04-E_WAGER.pdf)
  33. Wager E. How should journal editors respond to cases of suspected misconduct? Prilozi-Contributions, Sec. Biol. Med. Sci., MASA 2014;35(3): 95-101. Available at: [http://manu.edu.mk/prilozi/35\\_3/14-E\\_WAGER.pdf](http://manu.edu.mk/prilozi/35_3/14-E_WAGER.pdf)
  34. Petrovečki M, Scheetz MD. Croati an Medical Journal introduces culture, control, and the study of research integrity. Croat Med J 2001;42:7-13. Available from: <http://www.cmj.hr/2001/42/1/11172649.htm> Accessed: Oct 14, 2012.
  35. Ministry of Justice of R. Macedonia. The Criminal Law. Official Gazette of RM 37/96 & 41/14.

## ПЛАГИЈАТОТ КАКО ПРОБЛЕМ ВО НАУЧНОТО ПУБЛИЦИРАЊЕ

Донев Д.

Институт за Социална медицина, Медицински Факултет,, Универзитет Св. Кирил и Методиј,, Скопје, Република Македонија

### А П С Т Р А К Т:

**Цел на трудот:** Да се прикажат главните видови на научна и публицистичка измама со акцент на плагирањето и самоплагирањето, нивната раширеност, начин на откривање и пристап за превенција и надминување.

**Методи:** Критичка анализа на релевантни материјали и документи, извори од интернет и објавена литература, како и лично искуство и согледувања на авторот.

**Резултати:** Плагирањето на туѓи идеи, истражувачки резултати, делови или цели објавени трудови е посебно значаен проблем во публикувањето и во научните истражувања воопшто. Во последните три децении се посветува поголемо внимание за поцелосно дефинирање на недоличното однесување и измами и плагирањето во науката и публикувањето, како и за развивање пристапи, политики и информатички програми за нивна детекција и казнување, надминување и превенција. Денес дефинициите за научната нечесност и плагијат главно се усогласени, но значително се разликуваат политиките и пристапот за одговор во смисла на едукација за етиката во науката и публикувањето, превенција и казнување на измамите во спроведувањето на истражувањата и објавувањето на резултатите во научните списанија.

**Заклучок:** Подигањето на свесноста и едукацијата на научната заедница, почнувајќи од додипломската и последипломската настава и докторските студии, има за цел создавање етичка средина и традиција за спречување научна и публицистичка нечесност, измама и плагирање. Уредниците на научните списанија

**Клучни зборови:** научна нечесност и измама; плагијат, самоплагијат, дупликат публикации; повлекување на објавени публикации; едукација за етика

# RELATIONSHIP BETWEEN AGE, PROSTATE VOLUME, PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA) AND LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS IN KOSOVA

## RAPORTI NË MES TË MOSHËS, VËLLIMIT TË PROSTATËS, ANTIGJENIT SPECIFIK TË PROSTATES (PSA) TE SIMPTOMET E INFEKSIONIT TË TRAKTIT TË POSHTËM URINAR NË KOSOVË

Neziri A.<sup>1</sup>, Tartari F.<sup>2</sup>, Xhani M.<sup>2</sup>, Fetahu A.<sup>1</sup>, Selmani L.<sup>1</sup>, Miftari I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Urology Clinic, University Clinical Center of Kosovo, Prishtina, Kosovo

<sup>2</sup>Service of Urology, M.Tereza, Tirana, Albania

Corresponding author: e-mail: arberlindialtini@hotmail.com

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 325 -332

### ABSTRACT

**Objective:** To determine relationship between prostate volume and serum values of prostatic specific antigen (PSA) among men with lower urinary tract symptoms (LUTS) caused by benign prostatic hyperplasia (BPH).

**Material and Methods:** Prospective and retrospective 142 patients classified in four age-groups with LUTS were analyzed. Patients were treated for BPH in the urology clinical at the University Clinical Center of Kosovo during the period of January 2010 - October 2014. Data were recorded from patients according to age, prostate size estimated by transabdominal ultrasound using 3.5MHz *ultrasonography*, according to the ellipsoid formula,  $V = D1 \times D2 \times D3 / 2.5$ , volume of prostate,  $V = T \times AP \times CC \times \pi / 6$  where T = transverse diameter, AP = antero-posterior diameter, CC = cranial caudal diameter. Patients with confirmed prostate cancer were excluded from the study. Statistical analyses used t-test and ANOVA with 95 and 99% confidence intervals.

**Results:** Mean prostate volume and concentration of serum PSA for the total 142 patients in the study were 46.8 cm<sup>3</sup> and 3.5 ng/mL, respectively. It is clear that the both values rises with aging. The mean prostate volume and concentration of serum PSA in the different age- groups respectively were 33.2 cm<sup>3</sup> and 1.8 ng/mL (50-59 years-old), 37 cm<sup>3</sup> and 3.1 ng/mL (60-69 years-old), 49.2 cm<sup>3</sup> and 5.1ng/mL(70-79 years-old), and 49.2 cm<sup>3</sup> and 5.1ng/mL (80-89 years-old).

**Conclusions:** The data confirms that prostate volume and PSA concentration of sermic PSA have significant correlation and rises with aging.

**Key Words:** Prostate specific antigen, Prostate Volume, Age, Lower urinary tract symptoms

### BACKGROUND

Benign prostate hyperplasia (BPH) is the most common neoplasia in men (1). BPH probably starts appearing after 30 years of age. On the fourth decade of life, the prevalence of pathological signs is only 8%. However, most of males at the age above 50 years old are considered to show lower urinary tract symptoms (LUTS) which are attributed to BPH.

BPH disease is rare before the age of 30 years old in men.

After the age of 50, the disease appears more often, and the obstructive symptoms are present in around 50% of men at the age of 75 and in 30% of men at the age of 80 at which prostatectomy intervention is required. The presence of testicular androgens and estrogens hormones are necessary in the development of the prostate in the embryo and its intensive growth until puberty. Estrogens have significant action in stroma. They stimulate stromal proliferation and collagen synthesis.

Of all markers used in for prostate cancer screening the most important is the prostate specific antigen (PSA). As tumor markers may serve specific products of tumor cells, their metabolites including also molecular markers. Since PSA is produced by benign cells and is also found in malignant prostate cells, they certainly do not represent an ideal tumor marker. An ideal tumor marker should be strongly specific and positive only in the presence of prostate cancer and adverse to other diseases. PSA is not quite sensitive which comes from the fact that 38% to 48% of patients with intra-prostatic carcinoma have normal PSA levels.

If the upper limit of normal PSA serum levels is considered to be 4ng/ml, PSA as a prostate cancer tumor marker compared to BPH has a specificity of 49% and sensitivity of 71%.

#### The gray zone represents serum PSA values between 4.1 to 10 ng \ ml.

It is named gray area because PSA increase causes can be different: prostate cancer, BPH , prostatitis, ischemia and prostate infarct as well as various changes caused by age.

To distinguish the causes of high serum PSA levels from prostate cancer, in clinical practice, prostate biopsy is necessary (7).

#### MATERIALS AND METHODS

Prospectively and retrospectively 142 patients with LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) were analyzed. Patients were treated for BPH in the University Clinical Center of Kosovo - Urology Clinic, during the period of time: January 2010 - October 2014. Data recorded from patients: age, prostate size estimated by transabdominal ultrasound using 3.5MHz sonde, according to the ellipsoid formula, where  $V = D1 \times D2 \times D3 \div 2.5$  or Volume of prostate formula =  $T \times AP \times CC \div 6$  where T = transverse diameter, AP = Antero-posterior diameter, CC = cranial caudal diameter. Also a digito-rectal (DRE) examination of prostate was performed. In cases suspected for prostate malignity ultrasound guided biopsy was performed.

Patients in which prostate cancer was confirmed were excluded from the study.

PSA values were calculated using IRMA method (Immunoradioassay) monoclonal antibodies were obtained by a manufacturing company . The manufactured product is IMMUNOTECH - manufacturing company (Czech Republic). Laboratory analysis was conducted at the Institute of

Physiology and Immunology in UCCK in Pristina. Determination of PSA levels was based on the use of two different types of mouse monoclonal antibodies. Samples of serum or plasma were placed in test tubes incubated with monoclonal antibodies, which were present in the inner wall of the tube, in the presence of a second monoclonal antibody, which was marked with J125. After incubation the content of the test tube was washed so that antibodies tagged with J125 are left and not connected. Afterwards radioactivity was detected with gamma meters. These values are determined by a standard curve. Total PSA concentration in sample is proportional to the radioactivity. Radioactivity was measured by gamma radiation meter type DPC.

The concentration of total PSA in the range of 146 healthy people is determined by this method. PSA average concentration was 0.77 ng/ ml with a standard deviation of 0.76 ng/ml.95% of the samples had total PSA below 1.8 ng/ml, and 99% of samples below 4.2ng/ml.

Statistical parameters were calculated for the index of structure, the arithmetic average, standard deviation, minimum and maximum values, as well as linear correlation. Statistical analyses used t-test and ANOVA with 95 and 99% confidence intervals.

#### RESULTS

The research included 142 patients with benign prostate hyperplasia.

The average age of the patients involved in the research was 67.33 years old (standard deviation  $\pm$  8:07 years). The youngest patient with benign prostate hyperplasia was 50 years old and the oldest 87 years old. Divided by age group, the largest number of patients 67, or 47.2% belonged to the age group 60-69 years old and 42 patients, or 29.6% to the age group 70-79 years old, 21 of them, or 14.8% to the age group 50-59 years and 12 patients, or 8.5% of the age group 80-89 years (Tab. 1 and Figure. 1).

**Tab. 1.** Patients included in the survey classified by age group

Age group	N	%
50-59	21	14.8
60-69	67	47.2
70-79	42	29.6
80-89	12	8.5
<b>Total</b>	<b>142</b>	<b>100.0</b>
Mean $\pm$ SD ( vjet )	67.33 $\pm$ 8.07	
Range	50 - 87 years	



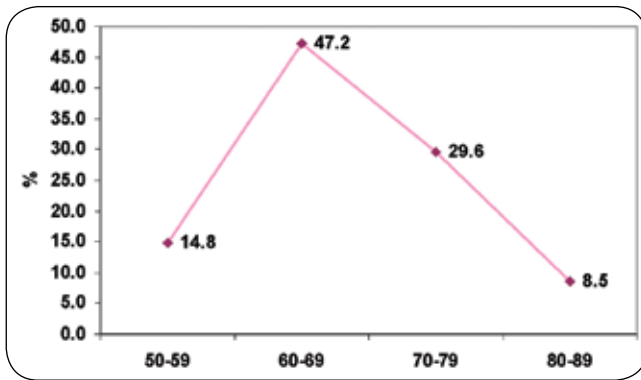


Fig.1. Structure of patients according to the age group

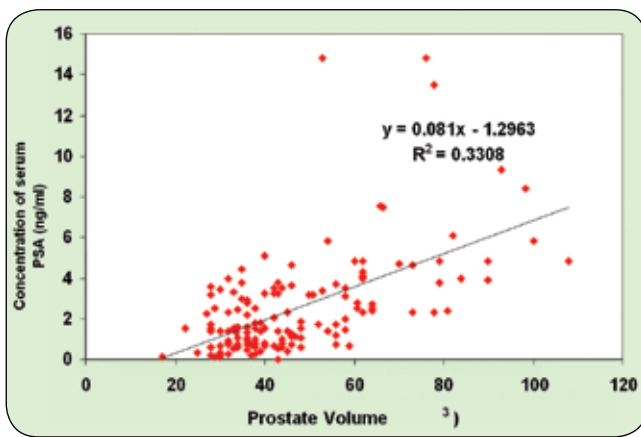


Fig. 2. The correlation between prostate volume (cm<sup>3</sup>) and PSA serum concentration (ng / ml)

In Figure 2, we have introduced the degree of correlation between PSA serum concentration in examined persons and prostate volume (cm<sup>3</sup>). The data show a positive correlation of a medium scale ( $r = 0.58$ ,  $t = 8.32$ ,  $df = 140$ ,  $p = 0.000$ ), with the regression line:  $y = 0.081x - 1.2963$ . From the regression lines presented in all cases, we expected that without the prostate volume influence, serum PSA concentration should be 1.2963 ng/ml. This PSA concentration increases to 0.081 ng/ml for each prostate volume.

In order to measure quantitative changes in serum PSA concentration in examined persons by the influence of prostate volume, from the obtained results we have defined a coefficient of determination with 0.3308 ( $R^2 = 0.3308$ ), according to which the changes in PSA serum concentration in the examined persons, in structure of 33.08%, were caused by the impact of prostate volume.

Since  $|t| \geq t_{\alpha(2), df, (2), df}$ , have thrown zero hypothesis ( $H_0$ ) in a degree of reliability  $p = 0.01$ , in which no significant

correlation between serum PSA concentration of examined patients and prostate volume was concluded ( $H_0 \neq |8.32| \geq t_{0.01(2), 140} = 2.61$ ).

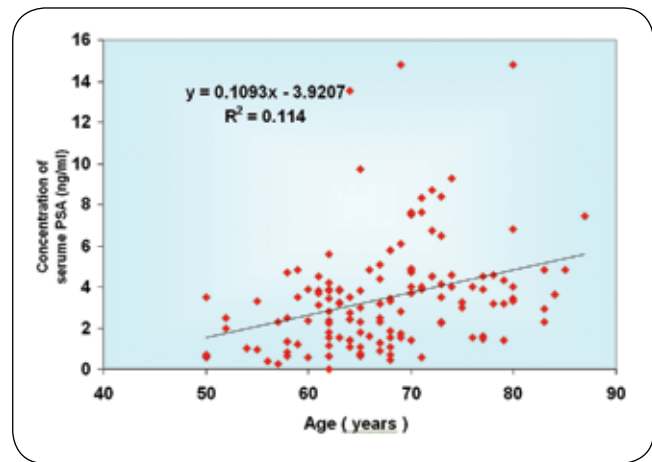


Fig. 3. The correlation between serum PSA concentration (ng / ml) and age (years)

In Figure 3 we have introduced the degree of correlation between serum PSA concentrations of examined persons and age (years). We found a positive correlation, of a low scale ( $r = 0.33$ ,  $t = 4.19$ ,  $df = 140$ ,  $p = 0.000$ ), with the regression line:  $y = 0.1093x - 3.9207$ . From the regression lines presented, we see that in all cases, without age impact - serum PSA concentration to be 3.9207 ng / ml. This concentration increased to 0.1093 ng / ml per year. In order to measure quantitative changes in serum PSA concentration of examined patients by age group from the obtained results, we have defined a coefficient of determination of 0.114 ( $r^2 = 0.114$ ), according to which the concentration of PSA changes in the serum of the examined patients, where 11.4% of them were caused by the influence of age. Since  $|t| \geq t_{\alpha(2), df}$ , we have thrown zero hypothesis ( $H_0$ ) in degree of reliability  $p = 0.01$ , according to which there is no significant correlation between serum PSA concentration of examined persons and their age ( $H_0 \neq |4.19| \geq t_{0.01(2), 140} = 2.61$ ).

Tab. 2. Patients according to the concentration of PSA values

PSA values	N	%
<4.1 ng/ml	103	72.5
4.1-10 ng/ml	36	25.4
>10 ng/ml	3	2.1
<b>Total</b>	<b>142</b>	<b>100.0</b>

In our clinical material, most patients - 103 of them, or 72.5% had serum PSA concentration below 4.1 ng / ml, 36 or 25.4% of 4.1-10 ng / ml ie belong gray zone(Tab. 5 and Graf. 7).

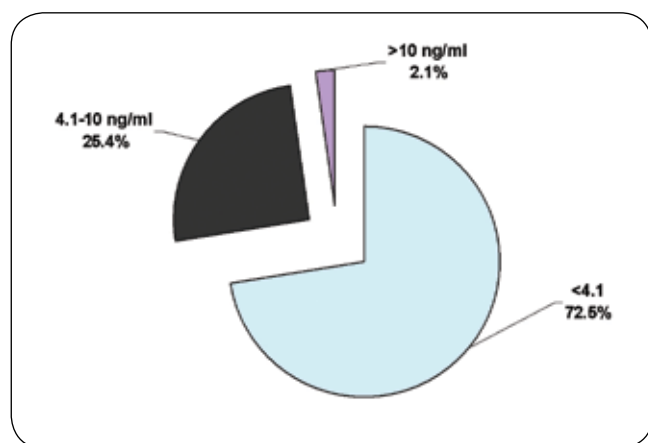


Fig.4. Structure of patients belonging to the "gray zone"

Tab. 3. Values of PSA and prostate volume in "gray zone" patients

PSA Values	Volume of prostate cm <sup>3</sup>		T-test p-value
	Mean	SD	
<4.1 ng/ml n=120	36.9	8.2	t=4.328 p<0.0001
4.1-10 ng/ml n=19	44.6	11.6	

Table 3. The average prostate volume of gray zone patients and patients with PSA concentration <4.1 ng / ml. The average prostate volume for gray zone patients was 44.6 cm<sup>3</sup> (standard deviation ± 11.6 cm<sup>3</sup>), while the average prostate volume patients with PSA values <4.1ng / ml is 36.9 cm<sup>3</sup> (standard deviation ± 8.2 cm<sup>3</sup>). T-test obtained a distinction with a high statistical significance between prostate volume of the two groups (t = 4328, p <0.0001).

Tab. 4. Average Prostate volumes and average values of serum PSA by age group

Age -group	N	%	Volume of prostate (cm <sup>3</sup> )	PSA (ng/ml)
50-59	21	14.8	33.2	1.8
60-69	67	47.2	37.0	3.1
70-79	42	29.6	43.0	4.4
80-89	12	8.5	49.2	5.1
Total	142	100.0	46.8	3.5

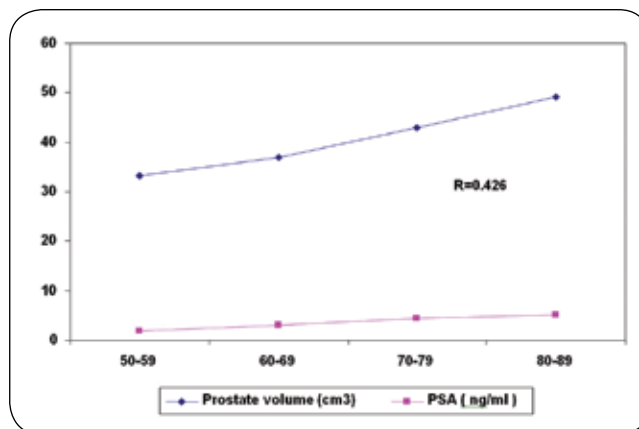


Fig 5. Correlation between age, prostate volume and PSA levels

Using MULTIPLE correlation a positive correlation of medium scale (r = 0,426) between age, prostate volume and serum PSA values was gained i.e. by aging - prostate volume and serum PSA values increase.

## DISCUSSION

Despite the fact that PSA today is considered the leading tumor marker in prostate cancer detection, it is still far away as being an ideal tumor marker. Ideal tumor markers should be strongly specific to prostate cancer and negative to other diseases (7.11). In the present study, PSA does not fulfill this condition. PSA also is not very sensitive, from the fact that 38% to 48% of patients with intra-prostatic cancer have normal PSA values. Despite these shortcomings PSA is still considered the main tumor marker tool in prostate carcinoma detection (7,9,11).

PSA is strongly correlated with prostate volume and age in patients with BPH. It is proven that at the age of 60, the incidence of BPH is around 60%, whereas in the eighth decade approximately in 95.5% of men BPH is present (Harbitz and Haugen, 1972) (7.11).

Accordingly, high BPH incidence is associated with prostate volume enlargement with a strong correlation with increased values of serum PSA. Therefore, PSA shows an important role in diagnose and treatment of BPH patients (1,2,3). Prostate volume and PSA both represent an age dependent variables (1,2,3,7,9,).

Histological normal prostate tissue reaches a weight of 20 g in males aged 21-30 years and this weight remains constant until the start of BPH development (1, 5, and 11). In a normal population, prostate weight grows with the increase of the age, this phenomena was observed during autopsies. The prostate weight or volume in patients

with LUTS (Low urinary tract symptoms) is greater than in normal population (1).

Serum PSA in our study had significant correlation with prostate volume. Hence the greater the prostate volume, there is a greater risk for AUR (acute urinary retention) and an indication for surgery (1,4). Serum PSA is important in calculating prostate volume enlargement and also in determining individual treatment of HBP (2). Previously it was noted that PSA and PV (prostate volume) in patients with BPH increase with age. The ability to use serum PSA to predict prostate volume can be very useful in the treatment of patients with HBP.

This phenomena is very useful especially for patients with BPH with prostate volume above 40ml, in that case 5 $\alpha$  reductase inhibitors such as finasterid is more effective in patients with prostate volume > 40 mL and sPSA > 1.5 ng \ ml (2). This suggests that there is a limit of prostate gland size higher than 40 ml so the symptoms of BPH could appear.

Increased serum PSA values except BPH and prostate cancer also affects many other factors such as urethral catheterization, acute prostate inflammation, AUR (acute urinary retention), then endo-urolologic interventions such as cystoscopy, Prostate TUR, and prostate biopsy (4). A correlation between AUR and PSA was determined in patients with chronic prostate inflammation (4).

PSA level above 4ng/ml were detected in 64% of AUR patients and 38% in patients without AUR. Mean PSA levels in patients with chronic prostate inflammation in AUR was 7.75 ng/ml while in patients without AUR was 5.32 ng/ml (4).

Nadler and colleagues also suggested that prostate chronic inflammation increased PSA levels and these data were more compatible with other authors results such as Iran and colleagues who also demonstrated that inflammation in the prostate biopsy has significantly increased PSA levels as a result of damaged glandular epithelium (4).

Damage to the integrity of the prostate gland from inflammation may be the main cause of increased PSA values in the group with AUR (acute urinary retention).

Every pathology that damages the prostate glands leads to distribution of prostate intraluminal secretion through stromal vascular structures and thus increases serum PSA levels. For that particular reason we suggest that prostate chronic inflammation seems to play a very

important role in patients with AUR as a result of BPH and consequently increases PSA serum levels (4).

Through our research we have established a significant correlation between two important parameters such as prostate volume and serum PSA values.

Statistics of prostate main volume (prostate volume classification according to Lege) and corresponding PSA serum levels for 142 patients with LUTS due to BPH are reflected in Fig. 5.

In Figure 5 the degree of correlation between serum PSA concentration and prostate volume (cm<sup>3</sup>) in examined patients is presented. A positive correlation, of a medium scale was obtained ( $r = 0.58$ ,  $t = 8.32$ ,  $df = 140$ ,  $p = 0.000$ ), with the regression line:  $y = 0.081x - 1.2963$ .

From the regression lines presented, we see that in all cases without the prostate volume influence, PSA serum concentration is 1.2963 ng/ml, this concentration increases to 0.081 ng/ml for each cm<sup>3</sup> of prostates volume.

On the other side prostate size examination and serum PSA values corresponded to patients with HBP classified by age group where through MULTIPLE correlation a positive correlation of a medium scale was obtained ( $r = 0,426$ ) between age, prostate volume and PSA values in the serum of researched patients. I.e. by aging prostate volume and serum PSA values increase.

These results match with the results of other authors eg. Stepan V. and co-authors Department of Urology, University Hospital - Goteborg Sweden which studied the correlation between prostate volume and serum PSA concentration in 354 males with LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) as a result of BPH. In their study the prostate average volume was 40.1 cm<sup>3</sup>, and the average concentration of serum PSA was 3.99 ng\ml. These values match with our values, in which average prostate volume was 46.8 cm<sup>3</sup> and average value of the corresponding serum PSA was 3.5 ng\ml (1).

Even in our study as well as in other authors' studies it is noted that prostate volume as well as serum PSA are parameters that increase with age.

On the other hand given the correlation between prostate volume and serum PSA value, depending on PSA values prostate size can be predicted (2).

We have also analyzed the degree of correlation between serum PSA concentrations of examined patients and age (years). A positive correlation of a low scale was obtained

( $r = 0.33$ ,  $t = 4.19$ ,  $df = 140$ ,  $p = 0.000$ ), with the regression line:  $y = 0.1093x - 3.9207$ .

These results match well with the results of other authors studies.

So, it can be concluded that with increasing age of patients suffering from BPH, PSA serum levels increase.

On the other hand, Dalkin and co. (1993) after a study of 5520 men comes to a conclusion that the upper limit of normal values increases after 55 years of life.

## CONCLUSIONS

The data confirms that prostate volume and PSA concentration of serumic PSA have significant correlation and rises with aging. This phenomena is obvious as well among the "grey zone" patients.

## REFERENCES

- Vesely S et al. Relationship Between Age, Prostate Volume, Prostatespecific Antigen, Symtome Score and Uroflowmetry in Men with Lower Urinary Tract Symptoms. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:322-328.
- Chung BH, Hong SJ, Cho JS et al. Relationship between serum prostate-specific antigen and prostate volume in Korean men with Benign prostatic hyperplasia: a multicentry study. *BJU International* 2006, 97:742-746.
- Hedelin H, Johansson N, Stroberg P. Relationship between benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms and correlation between prostate volume and serum prostatic-specific antigen in clinical routine. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2005; 39:154-159.
- Kefi A, Koseoglu H, Celebi et al. Relation between acute urinary retention, chronic prostatic inflammation and accompanying elevated prostate-specific antigen. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2006; 40:155-160.
- Tanagho EA, McAninch JW. *Smiths General Urology USA*. Prentice-Hall International. Fourteenth edition. 1998:8-11, 410-434.
- Heidennreich A, Aus G, Abbou CC et al. *Guidelines on prostate Cancer*. EAU, 2007 edition: 9-19.
- Mochtar CA, Kiemeney LA, Van Riemsdijk MM et al. Prostate -specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2003 Dec;44(6):695-700.
- Marberger MJ, Andersen JT, Nickel JC et al. Prostate volume and serum prostate-specific antigen as predictors of acute urinary retention. Combined experience from three large multinational placebo-controlled trials. *EUR urol*, 2000 Nov; 38(5):563-568.
- Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1999 Mar; 53(3):581-589.
- Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997;158:481-487.
- Boyle P, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; 48:398-405.
- Roehrborn CG, Malice M, Cook TJ et al. Clinical predictors of spontaneous acute reteention in men with LUTS and clinical BPH: a comprehensiv analysis of the pooled placebo groups of several large clinical trials. *Urology* 2001; 58:210-216.
- Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long term changes in symptoms and flow rate; results of four-year, randomized trial compering finasteride versus placebo. *PLESS study Group. Urology* 1999; 54:662-669.
- Bo M, Ventura M, Marinello et al. Relationship between prostatic antigen (PSA) and volume of the prostate in benign prostatic hyperplasia in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47:207-211.
- Hochberg DA, Armenakas NA, Fracchia JA. Relationship of prostate-specific antigen and prostate volum in patients with biopsy proven benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44:695-700.
- Di Silverio F, Sciarra A, D Eramo G et al. Relationship among age, prostate specific antigen in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and in different groups of men with and without benign and malignant prostate diseases. *Prostate* 1998; 36:1-7.
- Jacobson SJ, Jacobson DJ, Girman CJ et al. Natural history of prostatism; risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997;158:581-487.



17. Emberton M, Anson K. Acute urinary retention in men: an age old problem. *Br Med J* 1999; 318:921-925.
18. Gustafsson O, Mansour E, Norming U. Prostate-specific antigen (PSA), PSA density and age-adjusted PSA reference values in screening for prostate cancer - a study of a randomly selected population of 2.400 men. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32:373-377.
19. Anjum I, Ahmed M, Azzopardi A et al. Prostatic infection in acute urinary retention secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998; 160:792-793.
20. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 154:407-413.
21. Kessler OJ, Keiseri Y, Servadio C et al. Role of chronic inflammation in the promotion of prostatic hyperplasia in rats. *J Urol* 1998; 159:1049-53.
22. Hasui Y, Marutsuka K, Asada Y et al. Relationship between serum prostate specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1994; 25:91-6.
23. Powell PH, Smith PJ, Fenely RC. The identification of patients at risk from acute retention. *Br J Urol* 1980; 52:520-522.
24. Klarskov P, Andersen JT, Asmussen CF et al. Symptoms and signs predictive of the voiding pattern after acute urinary retention in men. *Scand J Urol Nephrol* 1987; 21:23-8.
25. Kohnen PW, Drach GW. Pattern in inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol* 1979; 121:755-60.
26. Irani J, Levillain P, Goujon JM et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol* 1997; 157:1301-3.
27. Scattoni V, Raber M, Montorsi F et al. Percent of free serum prostate-specific antigen and histological findings in patients undergoing open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1999; 36:621-30.
28. Nickel JC, Downey J, Yung I et al. Asymptomatic inflammation and infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999; 84:976-81.
29. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132:474-9.
30. Partin AW, Oesterling JE, Epstein JI et al. Influence of age and endocrine factors on the volume of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1991; 145:405-9.
31. Collins GN, Lee RJ, McKelvie GB et al. Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. *Br J Urol* 1993; 71:445-50.
32. Uygur MC, Erol D, Cetinkaya M et al. Analysis of prostate-specific antigen values from 4.846 Turkish men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. The correlation between prostate-specific antigen and age. *Eur Urol* 1997; 32:416-9.
33. Morote J, Encabo G, Lopez M et al. Prediction of prostate volume based on total and free serum prostate-specific antigen: is it reliable? *Eur Urol* 2000; 38:91-5.
34. Eckhardt MD, Venrooij GE, Boon TA et al. Symptoms and quality of life versus age, prostate volume and urodynamic parameters in 565 strictly selected men with LUTS suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 57:695-700.
35. Watanabe H. Natural History of benign prostatic hypertrophy. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12:567-71.
36. Boyle P, Napakov P. Epidemiology of benign prostatic hyperplasia: current perspectives. *Eur Urol* 1996; 29 (Suppl 1):7-11.
37. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *Br Med J* 1994; 308:929-30.
38. Abrams P. Evaluating lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1999; 203:1-7.
39. Richardson TD, Oesterling JE. Age specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24:339-51.
40. Hedelin H, Johansson N, Stroberg P. Uneven quality of referrals for lower urinary tract symptoms in men. *Lakartidningen* 2003; 100:1435-7.
41. Lepor H, Machi G. Comparison of the AUA symptom index in unselected males and females between 55 and 79 years of age. *Urology* 1993; 42:36-40.
42. Nickel JC. Effective office management of chronic prostatitis. *Urol Clin North Am* 1998; 25:667-84.
43. Mehik A, Hellstrom P, Lukkarinen A et al. Epidemiology of prostatitis in Finish Men. *BJU Int* 2000; 86:443-8.

## RAPORTI NË MES TË MOSHËS, VËLLIMIT TË PROSTATËS, ANTIGJENIT SPECIFIK TË PROSTATES (PSA) TE SIMPTOMET E INFEKSIONIT TË TRAKTIT TË POSHTËM URINAR NË KOSOVË

Neziri A<sup>1</sup>, Tartari F.<sup>2</sup>, Xhani M.<sup>2</sup>, Fetahu A.<sup>1</sup>, Selmani L.<sup>1</sup>, Miftari I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika urologjike, QKUK, Prishtinë, Kosovë

<sup>2</sup> Shërbimi urologjik, QKU Nëna Tereza, Tiranë, Shqipëri

Autori korrespondent: e-mail: arberlindialtini@hotmail.com

---

### ABSTRAKTI

**Qëllimi i punimit:** Të evaluohet marrdhënia mes vëllimit të prostatës dhe vlerave të PSA serumike koresponduese tek pacientët me LUTS (Lower urinary tract symptoms) si pasojë e hiperplazionit beninjë të prostatës.

**Materiali dhe metodat:** Seria prej 142 pacientëve me LUTS (Lower urinary tract symptoms) si pasojë e hiperplazionit beninjë të prostatës janë klasifikuar në katër grupmosha dhe janë shqyrtuar në mënyrë prospektive dhe retrospektive. Të gjithë pacientët iu kanë nënshtuar evaluimit standard, duke përfshirë ekzaminimin digitorëktal të prostatës, determinimin e PSA (antigjenit specifik të prostatës) sipas metodës Irma count dhe Vidas TPSA dhe ultrasonografisë transabdominale gjat periudhës Janarë 2010-Tetorë 2014 në QKUK-Klinika e Urologjisë dhe Ambulancën Specialistike Uromedica në Prishtinë. Prezentimi i të dhënave është bërë përmes tabelave dhe grafikoneve. Prej parametrave statistikor janë llogaritur indeksi i strukturës, mesatarja aritmetike, devijimi standard, vlera minimale dhe maksimale, si dhe korelacioni linear. Për testimin e të dhënave është përdorur t-testi dhe analiza e variancës One Way ANOVA për besueshmërinë 95% dhe 99%, gjegjësisht  $p < 0.05$  dhe  $p < 0.01$ .

**Rezultatet:** Vëllimi mesatarë i prostatës është  $46.8 \text{ cm}^3$  dhe koncentrimi mesatarë i PSA ishte  $3.5 \text{ ng/ml}$ . Shtë e qartë se të dy vlerat rriten me rritjen e moshës. Kështu në grupmoshën 50-59 vjetë vëllimi mesatarë i prostatës dhe PSA mesatare ishte  $33.2 \text{ cm}^3$  dhe koncentrimi i PSA serumike ishte  $1.8 \text{ ng/ml}$ .

Këto vlera rriten në mënyrë progresive kështu që grupmosha e pacientëve 60-69 vjetë kanë vëllim mesatarë të prostatës prej  $37.0 \text{ cm}^3$  dhe PSA  $3.1 \text{ ng/ml}$ , grupmosha 70-79 vjetë ka vëllim mesatarë  $43.0 \text{ cm}^3$  dhe PSA  $4.4 \text{ ng/ml}$ , grupmosha 80-89 vjetë kanë vëllim mesatarë të prostatës prej  $49.2 \text{ cm}^3$  dhe PSA prej  $5.1 \text{ ng/ml}$ .

**Konkluzionet:** Të dhënat konfirmojnë se vëllimi i prostatës dhe koncentrimi i PSA serumike kanë korelacion sinjifikant dhe rriten me avansimin e moshës.

**Fjale Kyç:** Antigjeni specifik i prostatës, vëllimi i prostatës, moshë, hiperplazioni beninjë i prostatës

---



# EPIDEMIOLOGY OF HEPATITIS C INFECTION IN R.MACEDONIA - CHALLENGES AND PERSPECTIVES

## ЕПИДЕМИОЛОГИЈА НА ХЕПАТИТИС Ц ВО Р.МАКЕДОНИЈА - ПРЕДИЗВИЦИ И ПЕРСПЕКТИВИ

Velikj Stefanovska V.<sup>1</sup>, Zafirova Ivanovska B.<sup>1</sup>, Stefanovska Petkovska M.<sup>2</sup>, Kuzmanovska G.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of epidemiology and biostatistics with medical informatics, Medical faculty, University "St. Kiril and Metodij" Skopje

<sup>2</sup> University American College Skopje

<sup>3</sup> Public Health Institute of R.Macedonia

Corresponding author: e-mail: vesnamia@t-home.mk

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 333 - 340

### SUMMARY

Last decade has been marked with initiatives aimed at raising awareness of HCV, strengthening the surveillance and citing a need for measuring potential epidemiologic burden to healthcare systems. No published data on surveillance system either overall estimates of the epidemiologic burden of hepatitis C infection from R.Macedonia has been presented.

**Objective:** The aim of this paper is to present the existing surveillance system and availability of testing on HCV infections in R.Macedonia as well as to synthesize current data on mortality and morbidity and select the places for improvement.

**Methods:** This paper is designed as a qualitative analytical cross sectional study, conducted during a period February – June, 2014. To collect the needed data on HCV infections for R.Macedonia, the second data analysis, key informant interviews and observation were used as methodology tools.

**Results:** There is general awareness among the relevant health professionals in R.Macedonia on the numerous inconsistencies in the registering and monitoring of the HCV cases in the country, which puts the accuracy of the official national level data into question. In our study the cumulative incidence of HCV in the general population is 5.5/ 10.000. Population study on HCV prevalence, till now, was not found to be implemented neither on local not at national level.

**Conclusion:** There is an urgent need for extensive surveillance networks, for a common protocol for prevalence studies and for improved and more representative epidemiological data on HCV.

**Key words:** epidemiology, European Region, HCV infection, incidence, prevalence, R.Macedonia, hepatocellular carcinoma, mortality, surveillance

### BACKGROUND

Viral hepatitis presents a largely hidden epidemic and until recently not fully recognized public health problem in many parts of the world. An estimated two to three percents of the world's population is infected with hepatitis C virus (HCV), with global incidence of three to four million new infections per year (1 - 4). Most of the people with HCV are unaware of their infection. While

some of these infections have a spontaneous resolution, the majority of 85% will stay unresolved and progress to chronic HCV infection. According to some authors, between 130 and 170 million people with chronic HCV infection are living worldwide with about 9 million people living with this infection in World Health Organization (WHO) European Region (5, 6).

Overwhelming lines of epidemiological evidence have indicated that being often left as untreated, chronic HCV infections is a major risk for the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) (7, 8). The estimated mortality due to acute HCV infection is very low ( $\leq 0.1\%$ ), contrasting with that verified for chronic HCV infection (3, 6, 8, 9). Approximately 350.000 and 86.000 people die each year from HCV-related causes in the world and WHO European Region, respectively (3, 6, 9). It is that about 27% of all cirrhosis and 25% of primary liver cancer cases trace back to hepatitis C (10). Despite these staggering data, there is still little understanding at all authority levels of the health implications of HCV infection in many countries worldwide.

In Europe, the threat posed by HCV infection is becoming more apparent. Although occurrence of HCV differs geographically within WHO European Region, most of the countries faced similar challenges on public or policy level related to this problem (11, 12, 13). Surveys conducted by the European Liver Patients Association (ELPA) suggest that up to 90% of HCV infected people in the EU admitted that they were unaware of their condition, and among diagnosed individuals, 20% had never heard of viral hepatitis at the time of their diagnosis (14).

Last decade has been marked with initiatives of the European Union (EU) aimed at raising awareness of HCV, strengthening the surveillance and citing a need for measuring potential epidemiologic burden to healthcare systems due to the high morbidity, costs of treatment and mortality (15, 16). Over recent years, data about existing surveillance systems on HCV in the countries from the WHO European Region were collected and some estimates of the epidemiologic burden have been shown (2, 17). Unfortunately no data on surveillance system either overall estimates of the epidemiologic burden of hepatitis C infection from R.Macedonia has been presented. The paper was motivated by the lack of reliable published epidemiologic data needed to priorities public health measures related to HCV problem in R.Macedonia.

## OBJECTIVE

The aim of this paper is to present the existing surveillance system and availability of testing on HCV infections in R.Macedonia as well as to synthesize current data on mortality and morbidity and select the places for improvement.

## MATERIAL AND METHODS

This paper is designed as a qualitative analytical cross sectional study, conducted during a period February – June, 2014. To collect the needed data on HCV infections for R.Macedonia, the second data analysis, key informant interviews and observation were used as methodology tools.

### The second data

The second data or existing information reviewed was data that already have been officially published internationally or nationally, legislation as well as internal data of relevant institutions related to HCV in R.Macedonia. Articles indexed in Pub Med database were searched by adding a country name and combining key words as: hepatitis C or HCV, epidemiol\*, inciden\*, prevalen\*, surveillance, geno\*. To obtain information on risk groups or other epidemiological features of HCV the following auxiliary terms were added to the search: prisoners, haemodialysis, blood transfusion, blood donors, and health care workers. Both review articles and original research reports were included in final analysis. The reference lists of retrieved publications were also reviewed. Article in languages other than English were not the subject of analysis. Several databases (WHO, UN, Euro stat, EMCDDA, Euro surveillance) and country-specific institutions (State Statistical Office and Institute of Public Health) were also accessed to obtain additional data particularly in the case of population demography, morbidity and mortality. The 10th revision of the International Classification of diseases (ICD-10) was used to identify HCV and HCC cases, and their corresponding codes were: B17.1 hepatitis C acuta, B18.2 hepatitis C chronica and C22.0 hepatocellular carcinoma. Paper research covered public, private and NGO sector. The collected informations on Pub Med were supplemented with data extracted trough a review of published and publically available government reports and national health agency web sides. All sentences and quotes in this paper used from the reviewed literature related to the issues of interest were specially acknowledged by footnotes and bibliography.

### Key informant interviews and observations

Key informant interviews were conducted in order to assess current situation and needs and to test the respondents views related to the problem with HCV at country level. The interviews were organized in a semi-

structured manner and for that purpose an interviewing guideline was created. Selection criteria of individuals for interviews were their professional competence, readiness and wish for sharing additional information and/or need for discussion related to the issues of interest for the research. During the paper research the total number of twenty-one key informer interviews was conducted including patients with viral hepatitis, health professionals, pharmacists, representatives from pharmaceutical companies, scientists and relevant health authorities. Observations were made because of the need for personal assessment of the situation and environment. During the research implementation nine observations on different locations (hospitals/laboratories/ departments) at national level were conducted.

### Statistical analysis

Data entry and statistical analysis was performed using Statistics version 7 and Epi Info version 3.4.3. Basic descriptive statistics were presented to analyze data. Categorical variables were expressed as numbers and percentage. Some ordinary categorical variables were cross tabulated with multiple response variables/dichotomies. The Chi-square test was used to test differences. Trend was used to present variation of number of deaths from HCC during a time period. Statistical values were considered significant at  $p$ -values  $\leq 0.01$  and  $\leq 0.05$ .

## RESULTS

### Surveillance system

As one of the relatively small countries from WHO European region, R.Macedonia is situated in the middle of the Balkan Peninsula, with total population of 2.022.547, life expectancy at birth m/f (years) 72/76, and total expenditure on health as 7.1% of GDP (18). The cases of viral hepatitis in the country were initially reported in 1956, mainly on the basis of clinical features (with or without a laboratory confirmation). Regardless of the fact that the separate reporting of hepatitis was required since 1978 (19), due to the lack of objective possibilities for laboratory differentiation, this has not been implemented in practice until 1983. Up until the year 1983, all cases of hepatitis virosa were reported as untypified. The mandatory reporting of hepatitis on the basis of laboratory-serological differentiation of the type of the cause began in 1983, and since 1984 there is related legal regulation (20). The testing for HCV infections

begun as sporadic and limited in 1990 (21). Though the reporting of HCV began in 1996 (22), the compulsory reporting was regulated by the Law on the protection of the population from infectious diseases from 2004 (23) and its amendments from 2009 (24). Standard case definition for HCV infection is used at national level.

Surveillance data of HCV and other viral hepatitis at national level is mainly based on passive reporting of acute cases. The reporting is a responsibility of the doctors and microbiology laboratories, and is legally regulated within the framework of the mandatory surveillance of 48 infectious diseases (25). The doctors are obliged to, immediately upon clinically diagnosing the disease, or in cases of death caused by hepatitis virosa (with or without laboratory confirmation), to report the case with the relevant Regional Centre for Public Health (RCPH). Also all cases of carriers of any hepatitis virus are required to be reported. The reporting should be done in accordance with the legal regulations and within 24 hours on a special document, prescribed by the Minister of health, named "Report of a case of disease-death from an infectious disease and carrier of a cause of infectious disease" (24, 26).

In relation to the laboratory testing for HCV, it can only be performed by laboratories authorized by the Minister of health and accredited in accordance with the regulations for accreditation (25). Laboratories are obliged to report to the authorized center for public health any isolate of HCV (by types) (25). The reporting is performed on a document titled "Report of an isolated - proven cause of infectious disease and resistance to antibiotics" (24). In accordance with the legal regulations, the HCV outbreak should be performed immediately in direct communication, and by submission of a separate document-application from the RCPH to the Institute for Public Health (IPH) (24). Due to the absence of a defined protocol for epidemiological procedures in cases of epidemics, there is no possibility for comparison of the results from the HCV epidemics from different regions of the state. There is no national public health research agenda for HCV infections and HCV serosurveys are not conducted.

### Testing

A number of private laboratories are among the accredited laboratories for diagnosing of HCV and other hepatitis virosa, as well as the laboratories of the 10 RCPH, and the 14 infectious diseases departments in the general and clinical hospitals throughout the state. The most of the accredited laboratories use second and third generation

of Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA), as well as recombinant immunoblot assays (RIBA) as confirmation test. In practice, the accredited laboratories within the frameworks of the public health face a common problem of lack of tests, whereas the private laboratories use only rapid tests. At national level, referent laboratories for the diagnostic of HCV infections are the laboratories at the IPH, Clinic for infectious diseases and febrile conditions (CIDFC) and the Research Centre for Genetic Engineering and Biotechnology at the Macedonian Academy of Sciences and Arts (RCGEB-MANU). In spite of the fact that PCR equipment is available in all of these institutions, due to the constant lack of tests, genotypicisation is only performed at the RCGEB-MANU premises which delay the timely obtaining of the materials for HCV RNA genotypization.

People testing for HCV infection are registered by name which should be kept confidential within the system. Hepatitis C tests are not free of charge for all individuals, but they are free of charge for people who inject drugs, blood donors and people living with HIV. Hepatitis C tests are not compulsory for members of any specific group.

### Morbidity

During the analyzed period of eighteen years (1996 - 2013), a total number of 1.106 cases with HCV infection were registered at national level, out of which 858 (77.6%) were male (Table 1). The HCV cumulative incidence in general population, for the analyzed period 1996 - 2013, was 5.5/10.000 (2.5/10.000 for woman and 8.45/10.000 for man). There was a significant differences ( $p < 0.01$ ) between male and female with HCV infection due to age. Most of the male 345 (40.2%) and female 62 (25%) were from the age group 20 - 29, followed by the age group 30 - 39 for male 260 (30.3%) and the age group 60 and up for female 49 (19.8%) (Table 1).

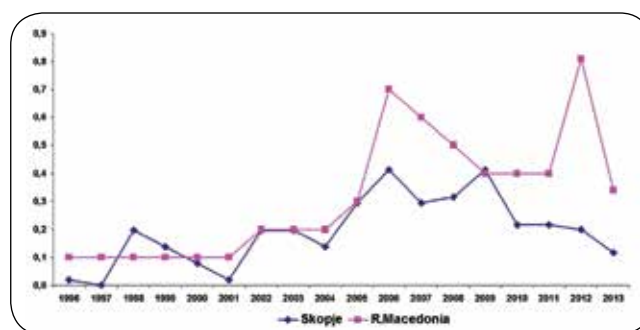
**Table 1.** Distribution of HCV infections by gender and age (1996 - 2013)

Age groups (years)	Gender				Total	
	male		female			
	No	%	No	%	No	%
≤ 19	37	4.3	17	6.9	54	4.9
20 - 29	345	40.2	62	25	407	36.8
30 - 39	260	30.3	46	18.5	306	27.7
40 - 49	87	10.2	31	12.5	118	10.7
50 - 59.	73	8.5	43	17.3	116	10.5
60 and up	56	6.5	49	19.8	105	9.4
Total	858		248		1.106	

Chi-square = 75.04 df=5  $p < 0.01$

The incidence rate of HCV in 10.000 inhabitants for the period 1996-2013 at national level ranges from 0,1% to 0,8%, on average around 0,3% (Graphic 1). Related to data from RCPH, the analysis of incidence showed that out of ten regions, the incidence average is highest in Prilep and Kumanovo region (0.69/10.000) followed by Stip region(0.57/10.000), Veles region (0.51/10.000) and Bitola region (0.49/10.000). The lowest incidence average was found in Kocani region (0.18/10.000) and Skopje region (0.19/10.000) (Graphic 1).

**Graphic 1.** Incidence rate of HCV in 10.000 inhabitants (1996-2013)



### Mortality

According to the official data of the State Statistical office of the Republic of Macedonia, the number of deaths caused by HCV as main cause of death (number of Death Certificates listing HCV as a Cause of Death) in the period 2007-2013 were 4 persons from hepatitis C acuta (1 male and 3 female) and 3 person (2 man and 1 female) from hepatitis C chronica. Out of three people who died from HCV acuta two were from Macedonian nationality, one from Albanian nationality and one belong to other ethnics. All three cases of death from HCV chronica were from Macedonian nationality (27, 28, 29).

Official data on the number of deaths from hepatocellular carcinoma (C.22) as main cause of death for the period of 2007 to 2013 is presented in Table 2 and Table 3 (30). No significant differences ( $p > 0.05$ ) has been found in distribution by years due to gender and ethnics. The lowest annual HCC mortality was 8.75 per 100.000 (7.8/100.000 for women and 9.65/100.000 for man) found in 2008 and the highest annual HCC mortality was 10.5 per 100.000 (7.8/100.000 for women and 13.2/100.000 for male) found in 2009. The trend of HCC deaths for the period 2007 - 2013 had a negative tendency as shown on Graphic 2.



**Table 2.** Distribution of HCC death by gender (2007 - 2013)

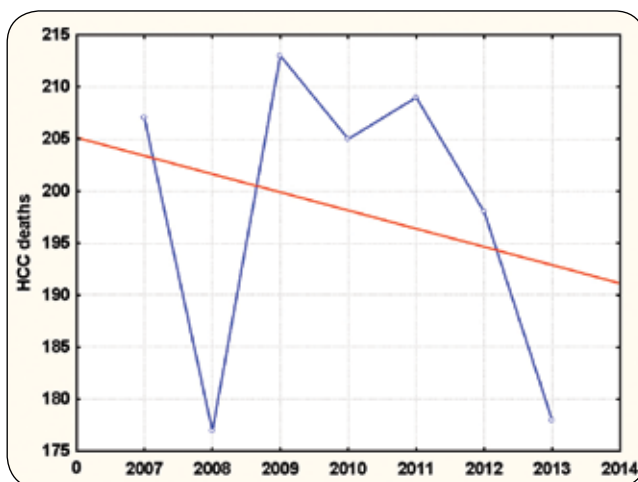
year	Gender				Total	
	male		female			
	No	%	No	%	No	%
2007	130	15.3	77	14.3	207	14.9
2008	98	11.6	79	14.7	177	12.8
2009	134	15.8	79	14.7	213	15.4
2010	127	15.0	78	14.5	205	14.8
2011	133	15.7	76	14.1	209	15.0
2012	118	13.9	80	14.8	198	14.3
2013	108	12.7	70	12.9	178	12.8
Total	848	100	539	100	1387	

Chi-square=3.82; df=6; p>0.05

**Table 3.** Distribution of HCC death by ethnics (2007 - 2013)

Years	Ethnics					
	Macedonian		Albanian		Other	
	No	%	No	%	No	%
2007	155	15.0	23	11.1	29	20.4
2008	131	12.6	23	11.1	23	10.2
2009	164	15.8	31	14.9	18	12.7
2010	150	14.5	37	17.8	18	12.7
2011	160	15.4	35	16.8	14	9.8
2012	148	14.3	32	15.4	18	12.7
2013	129	12.4	27	12.9	22	15.5
Total	1037	100	208	100	142	100

Chi-square=3.95; df=6; p>0.05

**Graphic 2.** Trend of HCC deaths (2007 - 2013)

## DISCUSSION

There is general awareness among the relevant health professionals in R.Macedonia on the numerous inconsistencies in the registering and monitoring of the HCV cases in the country, which puts the accuracy of the official national level data into question. As competent

institution, the IPH publishes official annual reports on the absolute numbers of HCV cases, but there is lack of data on the prevalence, incidence and mortality rate (31). Although mandatory surveillance infrastructure is in place for reporting of HCV infections, reports of chronic HCV infections, which account for the greatest burden of disease, is limited at the state and local levels, resulting in incomplete and variable data.

There are no official data or publications on the prevalence of HCV among pregnant women, blood donors at their first-time donation, and hemophilia patients for now. Our findings demonstrate the continued risk posed by lapses in HCV infection-control practices, particularly in health-care settings. Distinguished cases of health-care-acquired viral hepatitis from those transmitted outside the health-care setting obtained through current surveillance mechanisms are subject to limitations. The suspicion exist that HCV infections are generally under-diagnosed and under-treated which might partly be explained with the low awareness which exist among the local health care and social service providers as well as the little possibility for linking existing registries because of the poor network.

In our study the cumulative incidence of HCV in the general population is 5.5/ 10.000. General population study on HCV prevalence was not found to be implemented neither on local not at national level. According to some published paper, estimated population-based prevalence of HCV infections in R.Macedonia is between 1-2% which is the same as Creece, Bugaria and Albania. Related to the same study in neighboring countries as Croatia, Romania, Bosnia and Herzegovina, Serbia and Montenegro the seroprevalence of HCV infection is > 2% (32). Some authors found that the prevalence of HCV in different at-risk groups of patients such as IV drug users, hemodialysis patients, patients under a blood transfusion regimen and those with unknown factors in R.Macedonia varies between 23.0 and 43.0% (33, 34, 35, 36, 37). Evidence indicate that prevalence figures for high-risk vulnerable groups such as IDUs, migrants, homeless persons and prisoners tend to be considerably underestimated, especially in low-prevalence countries (6, 38).

The analysis in this study showed that testing can be assessed anonymously in either public or private facilities with people register by name and indication that it will be kept confidential. This is finding the same as 90% of WHO European region countries (39). Significant barriers prevent access to testing. Almost all of the private

diagnostic laboratories for the HCV testing have no agreements with the Health Insurance Fund (HIF) and the price of the rapid tests they perform is 6.5 EUR per unit analysis. The laboratories that have an agreement with the HIF, the testing for Anti HCV is performed with ELISA and patients with health insurance pay 3 EUR for unique analysis, while for those who are not insured, the price is 13 EUR. For genotipicization patients with health insurance pay 4 EUR, while those with no insurance pay 44 EUR. With the Law on health insurance from 2011 (40), around 25% of the population has no health insurance during one year, which delays the timely diagnosis of cases with HCV infection, and their monitoring. At the same time, a large group of potentially insured patients receive their medical insurance with delay, i.e. at the end of the month, which forces them to pay without the right for reimbursement. Due to the high poverty rate in the country, any additional payment for testing/treatment represents a large financial burden. In 45% of countries from WHO European region testing can be accessed free of charge by all citizens comparing to 75% of them where hepatitis C test is free of charge for members of specific groups (39).

This study information on mortality due to HCV indicates these represent a fraction of deaths attributable in whole or in part to chronic hepatitis C. Several descriptive epidemiological studies showed that LC incidence and LC mortality rates vary greatly across Europe (41). About 60–70% of HCC cases in Europe are caused by HCV (6). Related to these studies, over the last two decades, the European countries denoted as countries at significant high LC risk have also showed increased LC incidence and/or mortality rates. The analysis of mortality confirmed an excess of LC mortality in both sexes for Bulgaria, Czech Republic, Albania, Bosnia and Herzegovina but not for R.Macedonia (41).

## CONCLUSION

Available data on HCV infections in particular may be more a reflection of existing screening practices and laboratory test data rather than actual epidemiological surveillance. In practice, the accuracy of the surveillance data is endangered by the fact of multiple reports of one person, disrespect of the legal regulations for regular reporting, difficulties in separation of acute from chronic cases, as well as the lack of regular communication on the issue among relevant institutions. The modernization of the reporting documents and regulation for reporting

is necessary, as is the need for furthering of the system of electronic evidence and processing of data with the aim of getting a clear set of relevant data. There is an urgent need for extensive surveillance networks, for a common protocol for prevalence studies and for improved and more representative epidemiological data on HCV.

## ACKNOWLEDGMENTS

This work has been supported by the Association for support of people living with HIV - Stronger together.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors state no conflict of interest.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Hepatitis C-global prevalence (update) Weekly Epidemiological Record. 1999;74:425.
2. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. BMC Public Health. 2009 Jan 22;9:34.
3. Wiersma S. The global burden of disease of viral hepatitis. Viral Hepat 2011; 19: 9–10.
4. Hope VD, Eramova I, Capurro D, Donoghoe MC. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. Epidemiol Infect. 2014 Feb;142(2):270-86.
5. Kamal SM. Acute hepatitis C: A systematic review. Am J Gastroenterol. 2008;103:1283–97.
6. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, Colombo M, Delarocque-Astagneau E, Dusheiko G, Esmat G, Esteban R, Goldberg D, Gore C, Lok AS, Manns M, Marcellin P, Papatheodoridis G, Peterle A, Prati D, Piorkowsky N, Rizzetto M, Roudot-Thoraval F, Soriano V, Thomas HC, Thursz M, Valla D, van Damme P, Veldhuijzen IK, Wedemeyer H, Wiessing L, Zanetti AR, Janssen HL. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. J Viral Hepat. 2011 Sep;18 Suppl 1:1-16.
7. Koike K, Tsutsumi T, Miyoshi H, Shinzawa S, Shintani Y, Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K. Molecular basis for the synergy between alcohol and hepatitis C virus



- in hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Mar;23 Suppl 1:S87-91.
8. Andrade LJ, D'Oliveira A, Melo RC, De Souza EC, Silva CA, Parana R. Association between hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *J Global Infect Dis* 2009;1:33-7.
  9. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczyński G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health.* 2009 Jan 22;9:34.
  10. Perz J, Armstrong G, Farrington L, Hutin Y, Bell B, "The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide". *Journal of Hepatology.* 2006.
  11. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe. ECDC. 2007.
  12. Brown RS Jr, Gaglio PJ: Scope of worldwide hepatitis C problem. *Liver Transpl.* 2003; 9:S10-S13.
  13. World Health organization: Hepatitis B. WHO Facts sheet. [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs\\_204\\_2011](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs_204_2011).
  14. European Liver Patients Association (ELPA). Report on hepatitis patient self-help in Europe. 2010. Available at: <http://www.hepsummit2010.org>
  15. Ganesh Kumar A, Sridharan K, Thirunalasundari T: Prevalence Pattern of Blood Borne Hepatitis Group of Viruses in Liver Disease Patients. *World Journal of Medical Sciences.* 2007; 2(1):33-38.
  16. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS: The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology.* 2000; 31:777-782.
  17. Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill.* 2008 May 22;13(21).
  18. Gjorgjev D et al. The former Yugoslav Republic of Macedonia: health system review. *Health Systems in Transition.* 2006; 8 (2):1-98.
  19. Federal Law on protection of the population from infectious diseases that endanger the whole country - Official Gazette of the SFRY no. 5/78.
  20. Federal Law on the protection of the population from infectious diseases that endanger the whole country - Official Gazette of the SFRY no. 51/84.
  21. Dejanov I, Davcev P, Dimovska N, Kamcev N. Viral Hepatitis: Nature and medico-social importance. *Macedonian Academy of science and arts.* 1991.
  22. Annual report for the implementation of the Program for preventive health protection of the Republic of Macedonia for 1996. State bureau for health protection, Skopje, R. Macedonia. 1997.
  23. The Law on protection of the population from infectious diseases, Official Gazette of the RM no.66/2004.
  24. Book of rules for the registering of infectious diseases. Official gazette of the RM no. 46/2009.
  25. Law on protection of the population from infectious diseases, Official Gazette of RM no. 66/2004.
  26. Law on protection of the population from infectious diseases, Official Gazette of RM no. 66/04 and 139/08.
  27. State Statistic Office of R.Macedonia. Statistical Yearbook of the Republic of Macedonia, 2010. 2010. <http://www.stat.gov.mk/PrikaziPublikacija.aspx?id=34&rbr=114>
  28. State Statistic Office of R.Macedonia. Statistical Yearbook of the Republic of Macedonia, 2011. 2011. <http://www.stat.gov.mk/PrikaziPublikacija.aspx?id=34&rbr=246>
  29. State Statistic Office of R.Macedonia. Statistical Yearbook of the Republic of Macedonia, 2012. 2012. <http://www.stat.gov.mk/PrikaziPublikacija.aspx?id=34&rbr=338>
  30. State Statistic Office of R.Macedonia. <http://makstat.stat.gov.mk/pxweb2007bazi/Dialog/Saveshow.asp>
  31. Institute for Public Health of R.Macedonia. <http://www.iph.mk>
  32. Ribes J, Clèries R, Esteban L, Moreno V, Bosch FX. The influence of alcohol consumption and hepatitis B and C infections on the risk of liver cancer in Europe. *J Hepatol.* 2008 Aug;49(2):233-42.
  33. Polenakovic M, Dzekova P, Sikole A. Hepatitis C in dialysis patients. *Articles.* 2007 Jul;28(1):239-65.
  34. Kiprijanovska S, Sukarova-Stefanovska E, Noveski P, Chalovska V, Polenakovic M, Plaseska-Karanfilska D. Study of the hepatitis c virus in the Republic of Macedonia. *BJMJ*, vol. 15, supplement, 2012.
  35. Polenakovic M., Kalajdziska M., Amitov V. et al. HCV, HBV and HIV infection in patients on maintenance chronic intermittent haemodialysis treatment. *Mac. Med. Review.* 2003; 57: 221.

36. Polenakovic M. Hepatitis C infection of patients on dialysis treatment: current problem. Prilozi (Contributions). 2003; 24: 19.
37. Polenakovic M., Sikole A., Kalajdziska M. et al. Prevalence of hepatitis and human immunodeficiency virus infection in patients on maintenance haemodialysis. Int J Artif Organs. 2005; 9: 871.
38. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. ECDC technical report, Stockholm, September 2010.
39. World Health Organization. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO member states. W 536: 2013.
40. Law on health insurance of the Republic of Macedonia, Official Gazette of the RM, no. 53/2011.
41. Bosch FX, Ribes J, Cle`ries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis. 2005; 9:191-211.

## ЕПИДЕМИОЛОГИЈА НА ХЕПАТИТИС Ц ВО Р.МАКЕДОНИЈА - ПРЕДИЗВИЦИ И ПЕРСПЕКТИВИ

Velikj Stefanovska V.<sup>1</sup>, Zafirova Ivanovska B.<sup>1</sup>, Stefanovska Petkovska M.<sup>2</sup>, Kuzmanovska G.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of epidemiology and biostatistics with medical informatics, Medical faculty, University "St. Kiril and Metodij" Skopje,

<sup>2</sup> University American College, Skopje, R.Macedonia,

<sup>3</sup> Public Health Institute of R.Macedonia

Corresponding author: e-mail: vesnamia@t-home.mk

### РЕЗИМЕ

Последната деценија е одбележана со иницијативите насочени кон подигнувањето на свеста за хепатитис Ц инфекцијата, зајакнување на сисемот за следење и истакнување на потребата од мерење на потенцијалниот товар од ова заболување врз здравствениот систем. Нема публикувани податоци за системот на следење на хепатитис Ц инфекцијата во Р.Македонија ниту пак глобални проценки за епидемиолошкиот товар од ова заболување.

**Цел:** Трудот има за цел да укаже на постоечкиот систем за следење на хепатитис Ц инфекцијата и расположливоста на тестирањето во Р.Македонија, да ги синтетизира постоечките податоци за морталитетот и морбидитетот од ова заболување и да укаже на местата каде е потребно подобрување.

**Методи:** Трудот претставува квалитативна аналитичка студија на пресек спроведена во периодот февруари - јуни, 2014. Податоците за хепатитис Ц инфекциите во Р.Македонија се добиени преку анализа на постоечката документација, интервјуа со клучни информатори и обсервации.

**Резултати:** Постои генерална свесност меѓу релевантните здравствени професионалци во Р.Македонија за бројните недоследности во регистрирањето и следењето на случаите со хепатитис Ц во земјата, што поттикнува дилема за точноста на официјалните податоци на национално ниво. Во нашата студија, кумулативната инциденција на ХЦВ инфекциите во генералната популација изнесува 5.5/ 10.000. Популациона студија на преваленција на ХЦВ инфекцијата засега не е спроведена ниту на локално ниту на национално ниво.

**Заклучок:** Постои итна потреба за екстензивна мрежа на следење на ХЦВ инфекциите, усвојување на заеднички протокол за спроведување на студии на преваленција и подобри и поверодостојни епидемиолошки податоци.

**Клучни зборови:** епидемиологија, европски регион, ХЦВ инфекција, инциденција, преваленција, Р.Македонија, хепатоцелуларен карцином, морталитет, следење

# EARLY AND LATE INITIATION OF NUTRITION IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS

## EFEKETET E USHQYERJES SË HERSHME DHE TË VONSHME NË TË SËMURËT E E SHTRUAR NË NJËSINË KUJDESIN INTENSIV

Pilika K.<sup>1</sup>, Boçari G.<sup>2</sup>, Xhumari A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Anesthesia and Intensive Care Service, “Mother Theresa” University Hospital Center Tirana, Albania

<sup>2</sup> Department of Pharmacology, Medical Faculty, Medical University of Tirana

<sup>3</sup> Neurosurgical Service, “Mother Theresa” University Hospital Center Tirana, Albania

Corresponding author: e-mail: kpilika@yahoo.com

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 341 - 345

### ABSTRACT

**Background:** Critically ill patients admitted in the intensive care unit (ICU) are unable to feed orally and are subjected to energy deficit which is associated with adverse outcomes.

**Aim:** The aim of the study is the assessment of the course and outcome of patients in early and late initiation of parenteral nutrition

**Study Design:** This is a prospective cohort study including 154 adult patients admitted to Intensive Care Unit (ICU) of Neurological Hospital at University Hospital Center “Mother Theresa” in Tirana over the period January 2009 - December 2012.

**Methods:** Patients were assigned into the early and late initiation of parenteral nutrition.

**Results:** Patients in the early initiation group had a lower duration of stay in ICU ( $p = 0.02$ ) and in mechanical ventilation ( $p = 0.03$ ). The survival rate in the ICU was higher in the early initiation group. All patients with septic shock (100%) and 6 (85.7) patients with multiple organ dysfunction syndrome had a fatal outcome ( $p < 0.01$ ). Patients in the early initiation group, had fewer ICU infections (12.3%) as compared with the late-initiation group (48.1%), ( $p < 0.01$ ) and a lower incidence of decubitus (pressure ulcer) ( $p < 0.01$ ). A larger number of patients with subarachnoid hemorrhage (SAH) remained with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in early (24.7%) vs. late initiation group (3.7%)  $p < 0.01$ .

**Conclusions:** Early initiation of parenteral nutrition was associated with greater survival and fewer complications, as compared with late initiation.

**Key-words:** early initiation, nutrition, complications, survival

### INTRODUCTION

Critical illness induces anorexia and the inability to eat normally, predisposing patients to serious nutritional deficits, muscle wasting, weakness, and delayed recovery. Whether artificial nutritional support improves the outcome for critically ill patients is unclear. The administration route, the time until the initiation of artificial nutrition, the number of calories, and the type

of nutrients may be important (1-3). Enteral nutrition is associated with fewer complications than parenteral nutrition and is less expensive to administer (4-6). However, the use of enteral nutrition alone often does not achieve caloric targets (7). In addition, underfeeding is associated with weakness, infection,(8) an increased duration of mechanical ventilation (8) and death (9).

Combining parenteral nutrition with enteral nutrition constitutes a strategy to prevent nutritional deficit but may risk overfeeding, which has been associated with liver dysfunction, infection, and prolonged ventilatory support (10). The increased levels of blood glucose that are associated with parenteral nutrition could contribute to such complications (11) and have been hypothesized to explain the failure of parenteral nutrition to prevent muscle wasting (12). Current clinical practice guidelines for nutritional support in critically ill patients are largely based on expert opinion and differ substantially across continents. The guidelines of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) recommend that practitioners consider initiating parenteral nutrition within 2 days after admission to the intensive care unit (ICU) for patients who cannot be adequately fed enterally (12). In contrast, the American and Canadian guidelines recommend early initiation of enteral nutrition but suggest that parenteral nutrition not be initiated concomitantly, thus advising that hypocaloric nutrition be tolerated during the first week in patients who are not malnourished at baseline (13). In this study, we compared the effect of late initiation of parenteral nutrition (American and Canadian guidelines) with early initiation (ESPEN guidelines) on rates of death and complications in adults in the ICU who were nutritionally at risk but who were not chronically malnourished (body mass index [the weight in kilograms divided by the square of the height in meters],  $\geq 17$ ) (14). It is recommended that initiation of parenteral nutrition within early after admission to the ICU to prevent the nutritional deficit of patients. The aim of the study is the assessment of the course and outcome of patients in early and late initiation of parenteral nutrition.

## MATERIAL AND METHODS

This is a prospective cohort study including 154 adult patients admitted to Intensive Care Unit (ICU) of Neurological Hospital at University Hospital Center "Mother Theresa" in Tirana over the period January 2009 - December 2012. Patients were assigned into the early and late initiation of parenteral nutrition.

Baseline demographic and clinical characteristics of the patients were well matched between the two study groups. Daily records were kept regarding all intensive care treatments and procedures, new bacterial or fungal infections, the results of blood and urine chemical analyses and hematologic studies, and markers of

inflammation. Also recorded were the total energy intake delivered daily by means of enteral and parenteral nutrition, interruptions of delivery of enteral nutrition, and feeding-related complications. In addition, whenever practically feasible, the functional status of patients before hospital discharge was quantified.

## OUTCOME MEASURES

### Safety End Points

Safety end points included vital status (the proportion of patients who were alive at discharge from the ICU in  $\leq 8$  days, the rates of death in the ICU and the hospital, and the rates of survival up to 90 days, regardless of ICU and hospital discharge status) and the rates of complications and hypoglycemia. Hypoglycemia that was resistant to parenteral glucose administration during the intervention window was considered to be a serious adverse event.

### Primary Efficacy End Point

The primary end point was the duration of dependency on intensive care, assessed as the number of ICU days (for survivors and nonsurvivors) and the time to discharge from the ICU. To reduce bias that might result from variability in the availability of beds on regular wards, we defined the time to discharge from the ICU as the time by which patients were ready for ICU discharge, according to prespecified objective criteria.

### Secondary Efficacy End Points

Secondary end points were the number of patients with new infections; the infection site (airways or lungs, bloodstream, urinary tract, or wounds); the duration of antibiotic therapy; inflammation, as reflected by the maximum level of plasma C-reactive protein; the time to final weaning from mechanical ventilatory support and the need for tracheotomy;

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed with SPSS 16.0 software. Descriptive statistical analysis was done and the mean age, duration of hospital stay and duration of ICU stay were calculated. Chi-square ( $\chi^2$ ) test was performed to find the associations. Survival analysis with Kaplan Meier curves. It is used for comparing the survival of patients with early and late. Cox proportional hazard model was used for the assessment of risk factors for mortality. A  $p < 0.05$  was considered to be statistically.

## RESULTS

In the study participated 154 patients, whose mean age was  $53.9 \pm 4.3$  years. Minimum age is 17 years old while the oldest age 83 years, median is 53 years old.

Details regarding the patients' nutrition, which was administered according to the study protocol, are shown in table 1.

Table 1. The course and outcome of the patients

Variables	Nutrition		P*
	Early initiation (n=73)	Late initiation (n=81)	
<b>Resp. frequency / min M (SD)**</b>			
on admission	18 (5.0)	17.1(5.1)	0.2
> 4 days	18.1 (5.1)	19.7 (4.5)	<b>0.03</b>
<b>Cardiac frequency / min M (SD)</b>			
on admission	94.9 (20.6)	92.9 (17.1)	0.5
> 4 days	86.5 (20.8)	93.7 (20.7)	<b>0.03</b>
<b>Duration of stay, ICU M (SD)</b>	10 (4.5)	12.5 (8.4)	<b>0.02</b>
<b>Mechanical ventilation M (SD)</b>	8.1 (5.4)	10.4 (7.2)	<b>0.03</b>
<b>Outcome in ICU n (%)</b>			
Discharge	65 (89)	50 (61.7)	
Death	8 (11)	31 (38.3)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Hazard ratio (95%CI) for death</b>		2.5 (1.3-4.9)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Leucocytes, (mm<sup>3</sup>) M (SD)</b>			
on admission	10740.6 (3400.8)	9818.0 (3611.8)	0.1
> 4 days	13958.8 (3224.7)	15431.5 (3937.7)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Lymphocytes, (mm<sup>3</sup>) M (SD)</b>			
on admission	1754.6 (510.5)	1650.5 (423.4)	0.1
> 7 days	1642.2 (553.8)	925.8 (247.4)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Fever, (°C) M (SD)</b>			
on admission	37.7 (0.38)	37.6 (0.21)	0.2
> 4 days	37.9 (0.26)	38.6 (0.58)	<b>&lt;0.01</b>
<b>PaCO<sub>2</sub>, mmhg M (SD)</b>			
on admission	37.6 (1.7)	37.1 (2.6)	0.2
> 4 days	37.4 (1.9)	35.2 (3.1)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Infection, n (%)</b>	9 (12.3)	39 (48.1)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Complications n (%)</b>			
SIRS	45 (61.6)	11 (13.6)	<b>&lt;0.01</b>
MODS	2 (2.7)	5 (6.2)	0.5
Sepsis	19 (26.0)	58 (71.6)	<b>&lt;0.01</b>
Septic shock	2 (2.7)	12 (14.8)	<b>0.01</b>
<b>Decubitus n (%)</b>	9 (12.3)	37 (45.7)	<b>&lt;0.01</b>

\*p = p value  $\leq 0.05$  was consider as statistical significance

\*\*  $\pm$ SD standard deviation

\*\*\* M Mean

Patients in the early initiation group had a lower duration of stay in ICU ( $p = 0.02$ ) and in mechanical ventilation ( $p = 0.03$ ). The survival rate in the ICU was higher in the early initiation group (Kaplan Meier Logrank test= 6.7  $p < 0.01$ ). Early nutrition was a protective factor against death (Cox proportional hazard: Exp(b)=0.3 95% CI (0.16 - 0.79)  $p < 0.01$ ). All patients with septic shock (100%) and 6 (85.7) patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) had a fatal outcome ( $p < 0.01$ ). Patients in the early initiation group, had fewer ICU infections (12.3%) as compared with the late-initiation group (48.1%), ( $p < 0.01$ ) and a lower incidence of decubitus ( $p < 0.01$ ). A larger number of patients with subarachnoid hemorrhage (SAH) remained with SIRS in early (24.7%) vs. late initiation group (3.7%)  $p < 0.01$ .

## DISCUSSION

We found that there was a significant difference in mortality between late initiation and early initiation of parenteral nutrition among patients in the ICU who were at risk for malnutrition, due to the use of early enteral feeding plus micronutrients in a protocol that prevented hyperglycemia. Early initiation of parenteral nutrition until was associated with fewer ICU infections and a lower degree of acute inflammation. It was also associated with a shorter duration of mechanical ventilation and a shorter course of renal-replacement therapy, a shorter ICU stay despite a slight increase in hypoglycemic episodes, a shorter hospital stay without a decrease in functional status, and reduced health care costs. Our results support the conclusions from previous observational studies (15,16) that earlier achievement of nutritional targets improves the outcome for critically ill patients. Such observational studies could not differentiate between cause and consequence, since the sickest patients were often those who could not tolerate enteral nutrition. Such associations also formed the basis of the recommendation that critically ill patients should undergo early initiation of enteral tube feeding and that patients with insufficient enteral nutrition should receive early parenteral supplementation. In our study, all primary and secondary morbidity end points indicated that early parenteral nutrition was beneficial (17,18). Such factors as the body-mass index, severity of nutritional risk, and presence or absence of sepsis on admission did influence the results, indicating that our findings have general application. Furthermore, the effect of early initiation of parenteral nutrition in the large cohort of patients who had undergone neuro-surgery was identical



to that in other diagnostic groups. The subgroup of patients for whom early enteral nutrition was initiated appeared to have a greater benefit from early nutrition than did other patients, perhaps because such patients in the early-initiation group received the largest amount of parenteral nutrition. Alternatively, withholding of macronutrients in the early stages of a critical illness, regardless of the route of nutrition, may delay recovery (19,20).

## REFERENCES

- Barr J, Hecht M, Flavin KE, Khorana A, Gould MK. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest* 2004;125:1446-57.
- Martin CM, Doig GS, Heyland DK, Morrison T, Sibbald WJ. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ* 2004;170:197-204.
- Doig GS, Simpson F, Finfer S, et al. Effect of evidence-based feeding guidelines on mortality of critically ill adults: a cluster randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2731-41.
- Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clinical Nutrition* 2001;74:534-42.
- Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J. A met analysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Critical Care Medicine* 2005;33:213-20.
- Simpson F, Doig GS. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Medicine* 2005;31:12-23.
- Heyland DK, Schroter-Noppe D, Drover JW, et al. Nutrition support in the critical care setting: current practice in Canadian ICUs – opportunities for improvement? *Journal Parenter Enteral Nutritional* 2003;27:74-83.
- Rubinson L, Diette GB, Song X, Brower RG, Krishnan JA. Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Critical Care Med* 2004;32: 350-7.
- Reid C. Frequency of under- and overfeeding in mechanically ventilated ICU patients: causes and possible consequences. *Journal Human Nutritional Diet* 2006; 19:13-22.
- Dhaliwal R, Jurewitsch B, Harrietha D, Heyland DK. Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients: harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. *Intensive Care Med* 2004;30:1666-71.
- McClave SA, Lowen CC, Kleber MJ, et al. Are patients fed appropriately according to their caloric requirements? *Journal Parenter Enteral Nutritional* .1998;22:375-81.
- Grau T, Bonet A, Rubio M, et al. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Critical Care* 2007;11:R10.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 2001;345:1359-67.
- Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al. Intensive insulin therapy for patients in pediatric intensive care: a prospective, randomized controlled study. *Lancet* 2009;373:547-56.
- Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, et al. Negative impact of hypo caloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clinical Nutrition* 2005;24: 502-9.
- Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clinical Nutrition* 2006;25:37-44.
- Alberda C, Gramlich L, Jones N, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009;35:1728-37. Erratum, *Intensive Care Med* 2009;35:1821.
- Streat SJ, Beddoe AH, Hill GL. Aggressive nutritional support does not prevent protein loss despite fat gain in septic intensive care patients. *Journal of Trauma* 1987;27: 262-6.
- Biolo G, De Cicco M, Lorenzon S, et al. Treating hyperglycemia improves skeletal muscle protein metabolism in cancer *Med* 2008;36:1768-75.
- Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clinical Nutrition* 2009; 28:387-400.



## EFEKETET E USHQYERJES SË HERSHME DHE TË VONSHME NË TË SËMURËT E E SHTRUAR NË NJËSINË KUJDESIN INTENSIV

Pilika K.<sup>1</sup>, Boçari G.<sup>2</sup>, Xhumari A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sërbimi i anesteziologjisë dhe reanimacionit ,Fakulteti i Mjeksisë, Tiranë

<sup>2</sup> Departamenti i farmakologjisë,Fakulteti i mjeksisë ,Tiranë

<sup>3</sup> Shërbimin e Neurokirirurgjise ne Spitalin Universitar “Nene Tereza” Tirane

Autori korrespondent: e-mail: klipika@yahoo.com

---

### ABSTRAKT

**Hyrje:** Pacientët e sëmurë rëndë dhe që trajtohen në njësine e kujdesit intensiv (NJKI) e kanë të pamundur ushqyerjen orale dhe si të tillë efektet e mungësë së ushqyerjes shoqërohen me përfundimet jo të favorëshme shëndetsore në këtë kontigjent pacientësh.

**Qëllimi:** Qëllimi i këtij studimi është të vlerësohen ushqyerje parenterale e herëshme krahasura me atë të vonëshme kontigjent pacinëtvë të trajtuar në NJKI

**Material dhe metoda:** 154 pacientë të trajtuar në NJKI në Shërbimin e e Reanimacionit të Neurokirirurgjisë në Spitalin Universitar “Nënë Tereza” Tiranë , nga viti janr 2009 deri më Dhjetor 2012 u morën në shqyrtim për një periudhë . Pacinetë u vlerëuan dhe krahasuan në bazë të fillimit të herëshme ose të vonë të ushqyerjes parentarale

**Rezultatet:** Pacientë me fillim të herëshëm te ushqyerjes parentreale kishin ditëqëndrim të më ultë krahasura më grupin e pacientevë me fillim të vonë të ushqyerjes parenterale ( $P=0.02$ ) si edhe një ventilim mekanik më të mire( $p=0.03$ ). Mbijetesa në grupin e pacientëve me fillim të herrshëm të ushqyerjes ishte më e lartë krahasur me grupin tjetër. Në paciente që patën fillim të hershëm të ushqyerjes prevalenca e infeksionëve ishte më e ulët (12.3%) krahasur me grupin me fillim të vinë të ushqyerjes (48.1%).

**Konkluzionet:** Fillimi i hershëm i ushqyerjes parenterale është një ndër masat më efikase në rritjen e mbijetese së të sëmurëve dhe prevalencë të ulët të infeskioneve dhe komplikacioneve.

**Fjalet kyç:** Ushyerja e herëshme parenterale, njësia e kujdesit intensiv, infeksione, mbijetese

---

# КОРЕЛАЦИЈА ПОМЕЃУ ВРЕДНОСТИТЕ НА СЕДИМЕНТАЦИЈАТА И ВКУПНИТЕ ЛИПИДИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ

## CORRELATION BETWEEN THE VALUES OF SEDIMENTATION AND TOTAL LIPIDS AT PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Исмаили Х.<sup>1</sup>, Изаири А.<sup>2</sup>, Елези Н.<sup>3</sup>, Каремани Н.<sup>4</sup>

ДУТ, Медицински Факултет, Ревматолог, Тетово

ПЗО Дентал Лукс - Тетово

ДУТ, Медицински факултет, Микробиолог, Тетово

ДУТ, Медицински факултет, Интернист, Тетово

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 346 - 352

### АБСТРАКТ

**Цел на трудот:** Наша цел беше да ги одредиме вредностите на вкупните липиди и седиментацијата, и да ја испитае евентуалната, корелација помеѓу нивните вредности во текот на лекувањето на пациентите со ревматоиден артрит со имunosупресивната терапија од една година.

**Материјал и методи:** Вклучени беа 80 новооткриени заболени од активен и нетретиран Ревматоиден Артрит и истите се подложени на терапија со имunosупресивни лекови. Кај сите пациенти беа одредени вредностите на седиментацијата на еритроцитите, како и вредностите на вкупните липиди, и тоа на почетокот на студијата, после 6 и 12 месеци од почетокот на студијата, т.е. пред и после третирањето на пациентите

**Резултати:** За  $Z=5,44$  и  $p > 0,001$  ( $p = 0,000$ ) просечните вредности на седиментацијата после 12 месеци ( $X=24,89$  мм/час) терапија се значајно помали во однос на вредностите на седиментацијата при приемот. ( $x=40,78$  мм/час). За  $Z=0,04$  и  $p > 0,05$  ( $p = 0,69$ ) нема значајна разлика помеѓу просечните вредности на Вк.липиди после 12 месеци ( $x=9,16$  г/л.) и вредноста на Вк.липиди при прием ( $x=9,16$  г/л.). Постои умерено слаба значајна негативна корелација помеѓу вредноста на седиментацијата и вредностите на вкупните липиди само на почетокот на студијата.

**Заклучок:** Кај пациентите со нетретиран РА присутно е системско воспаление кое доведува до покачување на седиментацијата но не и на вредностите на вкупните липиди. После 12 месечен третман на РА пациентите со, вредностите на седиментацијата се намалуваат но не и вредностите на вкупните липиди. Постои умерено слаба значајна негативна корелација само на почетокот на студијата.

**Клучни зборови:** Ревматоиден артрит, седиментација, вкупни липиди, имunosупресиви.

### ВОВЕД

Ревматоидниот артритис (РА) е хронично системско воспалително заболување, со непозната етиологија, која примарно ја зафаќа синовијата и води кон оштетување на зглобовите и деструкција на коските. Пациентите со РА имаат 2-5 пати поголем ризик за развој на Кардиоваскуларни заболувања (КВЗ) во однос на нормалната популација, а со тоа и скусување на животот за 5-10 години. (1,2,3)

Во последните десетина години бројни студии го поврзуваат РА со атеросклерозата а со тоа и зголемената КВ смртност кај овие пациенти. Прогредиентната атеросклероза кај РА пациентите е комплексен процес кој се поврзува на присутната инфламација не само на синовијата туку и во ѕидовите на крвните садови, како и на присуството на Дислипидемиите кај истите пациенти.(4) Следствено на тоа овие пациенти имаат

значаен морбидитет и морталитет предизвикан од настанувањето на КВЗ. Имено, пациентите со РА најчесто умираат (до 50%) од КВЗ и тоа: коронарна инсуфицијенција, срцева инсуфицијенција, миокарден инфаркт и др. (5,6,7,8,9)

Присутната дислипидемија кај РА која се манифестира најчесто со зголемени вредности на Вкупниот холестерол, Липопротеин-а (Лп-а), Аполипопротеин Б (Апо Б) и намалени вредности на ХДЛ холестеролот и Аполипопротеин А1 (Апо А1) имаат важна улога во настанувањето на КВЗ. (10,11) Нивоата на про и антиатерогените липопротеини се најголемите ризик фактори за васкуларните заболувања. Врз основа на бројни студии и епидемиолошки податоци јасна е поврзаноста на нивоата на поедини липидни фракции и ризикот од настанување на атеросклерозата. (12,13,14)

Различни мерила се користени за евалуација на активноста на заболувањето кај РА. Лабораториските тестови како што се: седиментацијата (Се), Ц-реактивниот протеин (ЦРП) и реуматоидниот фактор (РФ) веќе долго време се интегрален дел на клиничките испитувања и сеуште се користени како маркери на воспалението. Се и ЦРП од страна на American College of Rheumatology (ACR) се вбројуваат како главни лабораториски маркери за оценување на активноста на заболувањето кај РА. (15)

Антиреуматската терапија со лекови кои го модифицираат текот на заболувањето имаат позитивен ефектнакардиоваскуларниот морталитет и морбидитет преку ефектите на липидниот метаболизам. (16,17)

## ЦЕЛ НА СТУДИЈАТА

Наша цел беше да ги одредиме вредностите на вкупните липиди и седиментацијата, и да ја испитаме евентуалната, корелација помеѓу нивните вредности во текот на лекувањето на пациентите со реуматоиден артрит со имunosупресивната терапија од една година.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Во ова студија се вклучени 80 новооткриени заболени од активен и нетретирани Ревматоиден Артрит од Клиничкиот Центар (Клиника за Ревматологија) во Скопје, и истите се подложени на антиреуматска терапија со имunosупресиви, поточно со лекови кои го модифицираат текот на заболувањето (DMARDs – Disease Modification anti rheumatic drugs). Како контролна група се издвоени група од 30 здрави

волонтери, преземени од Клиничкиот Центар во Тетово. Сите пациенти беа од женски пол на возраст од 32 до 59 години со средна возраст од 45.7 години. Просечното времетраење на заболувањето кај овие пациенти беше 6.2 год. Како критериуми за вклучување на заболениите во испитуваната група беа користени ревидираните критериуми на АРА од 1987 год. за класифицирање на акутниот РА. (18) Тие критериуми вклучуваат: утринска вкочанетост од најмалку 60 минути, артрит во минимум 3 групи на зглобни подрачја, артрит на рачните зглобови, симетричен артрит, постоење на реуматоидни нодули, серумски реуматоиден фактор и типични радиографски промени. За да се вброи пациентот во групата на РА треба да ги задоволи најмалку 4 од овие критериуми. Во студијата не беа вклучени пациенти со заболувања кои на директен или индиректен начин можеа да влијаат на статусот на липидите, како што се: карциноми, син. Кушинг, дијабетот, акутни инфекции, вегетаријанци, цереброваскуларни и кардиоваскуларни заболувања, пациенти на терапија со бета блокатори, антилипидни лекови, пациенти со инсулти, орални контрацептиви, трудници, обезни, и др. (19,20)

Лабораториските анализи се изведени во Институтот за Биохемија во Скопје, додека за контролната група во Биохемиската лабораторија во Тетово. Кај сите пациенти беа одредени вредностите на седиментацијата на еритроцитите според Вестергрин како и вредностите на вкупните липиди, и тоа на почетокот на студијата, после 6 и 12 месеци од почетокот на студијата, т.е. пред и после третирањето на пациентите со имunosпреивната терапија. Истотака, беа одредувани и другите липопротеински фракции како и вредностите на реуматоидниот фактор (РФ) и Ц реактивниот протеин (ЦРП). Активноста на заболувањето кај овие пациенти со РА е одредувана според: траењето на утринската вкочанетост, со бројот на отечените зглобови, деформираните зглобови, со модифицираните прашања за подобрување на состојбата на пациентите (MHAQ), со аналогна визуелна скала за болката (VAS), и со општата проценка на лекарот. (21) Пациентите се третирани со имunosупресивни лекови како што се: Метотрексат, соли на злато (Ауропан), Хидроксихлороквин, и Сулфасалазин.

Примероците за крв кај овие пациенти се земени наутро, најмалку после 12 часовно воздржување од храна и избегнување на масни производи најмалку 24 часа пред земањето на крвните примероци.

Статистичката обработка е изведена според статистичката програма СТАТИСТИКА 7.1

## РЕЗУЛТАТИ

**Табела 1.** Карактеристики на пациенти и контроли

Особености	РА (n=30)	Контроли (n=30)
Возраст (год)	45.7 ± 9.8	45.2 ± 9.8
Род м/ж	4/26	4/26
ВМИ (кг/м <sup>2</sup> )	22.3 ± 2.6	21.8 ± 2.2
Времетраење на заболувањето (мес)	23.8 ± 16.6	
МНАQ (1-4)	1.5 ± 0.5	
Времетраење на вкочанетоста	111.4 ± 133.2	
Зафатени зглобови	7.8 ± 7.1	
Отечени зглобови	5.2 ± 3.7	
VAS (0-10)	6.0 ± 2.1	
Глобална проценка на лекарот	4.5 ± 2.3	
Седиментација (мм/ч)	40.2 ± 31.1	8.2 ± 23.2
ЦРП (мг/л)	42.4 ± 29.4	
РФ (позитивни/негативни)	22/8	3/27

ВМИ: Body Mass Index; МНАQ: Модифицирани прашања за подобрување на здравјето; VAS: Визуелна аналогна скала за болка; ЦРП: Ц реактивен протеин; РФ: Ревматоиден фактор.

На табела 2 се прикажани резултатите на тестираните разлики на вредностите на седиментацијата во релација: Се прием/Се 6 месеци/Се 12 месеци кај заболени од ревматоиден артрит.

За Chi Sqr=42,57 и  $p > 0,001$  ( $p = 0,000$ ) постои значајна разлика помеѓу вредностите на седиментацијата во наведената релација. (табела 1)

**Табела 2.** Седиментација

Friedman ANOVA ; Chi Sqr. (N = 80, df = 2) = 42,57 $p = ,000$				
	Average Rank	Sum of Ranks	Mean	Std.Dev.
Се прием	2,53	182,50	40,78	28,07
Се 6 м.	1,99	143,50	29,06	22,29
Се 12 м.	1,47	106,00	24,89	22,15

За  $Z=5,44$  и  $p > 0,001$  ( $p = 0,000$ ) просечните вредности на седиментацијата после 12 месеци ( $X=24,89$  мм/час) терапија се значајно помали во однос на вредностите на седиментацијата при приемот. ( $X=40,78$  мм/час) (табела 2.1.).

**Табела 2.1.** Седиментација /Се прием / Се 12 м

Wilcoxon Matched Pairs Test				
	Valid	T	Z	p-level
Се прием & Се 12 м.	80	313,00	5,44	0,000

На табела 3. се прикажани резултатите од тестираната разлика на вредностите кај Вкупните липиди во релацијата Вклипиди прием & Вклипиди 6 месеци & Вклипиди 12 месеци кај болните од ревматоиден артрит.

За Chi Sqr. = 3,87 и  $p > 0,05$  ( $p = 0,14$ ) не постои значајна разлика помеѓу вредностите на Вклипиди во наведената релација. (табела 3)

**Табела 3.** Вкупни липиди

Friedman ANOVA; Chi Sqr. (N = 80, df = 2) = 3,87 $p = , 14$				
	Average Rank	Sum of Ranks	Mean	Std.Dev.
Vk.lipidi прием	1,84	132,50	9,16	1,86
Vk. lipidi 6 м.	2,15	154,50	9,23	1,90
Vk.lipidi 12 м.	2,01	145,00	9,16	1,83

За  $Z=0,04$  и  $p > 0,05$  ( $p = 0,69$ ) нема значајна разлика помеѓу просечните вредности на Вклипиди после 12 месеци ( $x=9,16$  г/л.) и вредноста на Вклипиди при прием ( $x=9,16$  г/л.) (табела 3.1.).

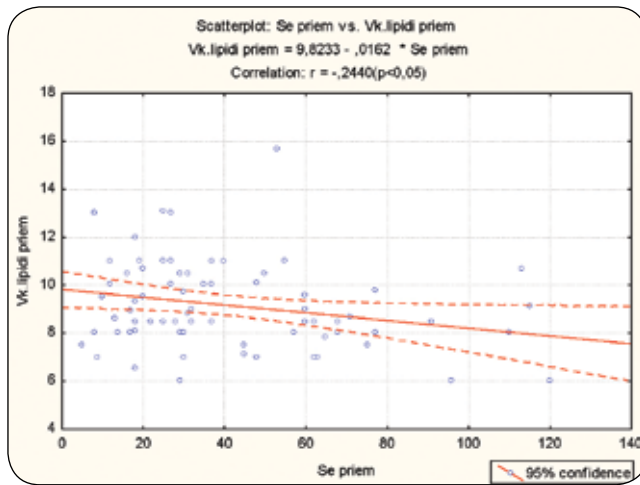
**Табела 3.1.** Вклипиди прием & Вклипиди 12 м.

Wilcoxon Matched Pairs				
	Valid	T	Z	p-level
Вк.липиди прием & Вк.липиди 12 м.	80	980,00	0,40	0,69

Корелација помеѓу вредностите на Седиментацијата и Вк. Липиди

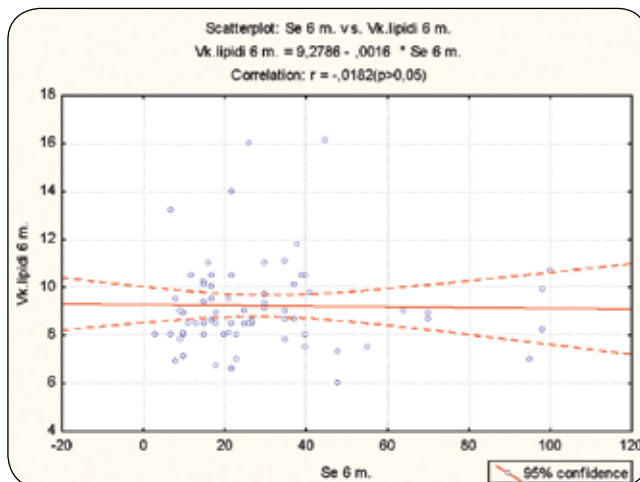
Се 0 месец & Вкупни липиди 0 месеци

На графикон 1. Прикажани се резултатите од испитаниот однос (корелација) помеѓу вредностите на седиментацијата при прием (Се прием/мм/час) и вредностите на Вкупните липиди (Вклипиди прием/г/л) при прием. За  $p = -0,24$  ( $p < 0,05$ ) постои умерено слаба значајна негативна корелација помеѓу вредноста на седиментацијата и вредноста на Вк. липиди. Имено, порастот на седиментацијата за 1 мм/час пратен е со опаѓање на вредностите на вкупните липиди за 0,02 г/л.



Графикон 1. Се 6 месеци/вк.липиди 6 месеци

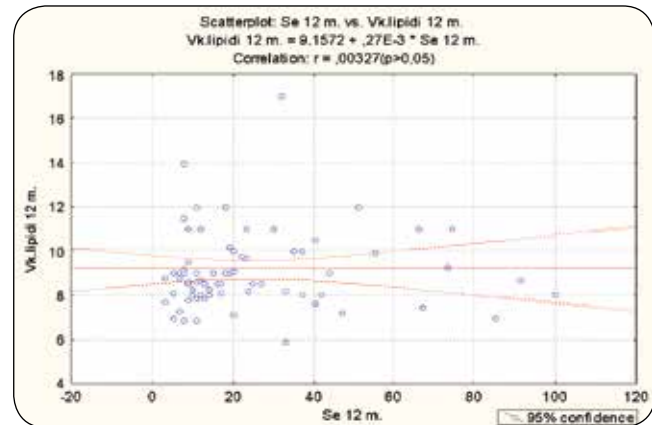
На графикон 2. Прикажани се резултатите од испитаниот однос (корелација) помеѓу вредностите на седиментацијата 6 месеци од прием (Се 6м/мм/час) и вредностите на вкупните липиди (Вк.липиди 6м/г/л) при прием. За  $p = -0,02$  и ( $p > 0,05$ ) постои многу слаба незначајна негативна корелација помеѓу вредноста на седиментацијата и вредностите на вкупните липиди. Имено, порастот на седиментацијата за 1мм/час пратен е со опаѓање на вредностите на вкупните липиди за 0,002 г/л..



Графикон 2. Се.12 месеци/Вк.липиди 12 месеци

На графикон 3. прикажани се резултатите од испитаниот однос (корелација 0 помеѓу вредностите на седиментацијата 12 месеци од приемот (Се 12м/мм/ час) и вредностите на вкупните липиди (Вк.липиди 12 мг/л) 12 месеци од приемот. За  $p=0,003$  и ( $p>0,05$ ) постои изразито слаба незначајна корелација помеѓу вредностите на седиментацијата и вредноста на

вкупните липиди. Имено, порастот на седиментацијата за 1 мм/час пратен е со пораст на вредностите на вкупните липиди за 0,0003 г/л/..



Графикон 3.

## ДИСКУСИЈА

Целта на ова студија беше да се одредат вредностите на Вкупните липиди кај пациенти со активен и нетретиран РА на почетокот на студијата, на 6 и 12 месеци од почетокот на студијата после третман со имunosупресивни лекови. Напоредно со тоа се одредени и вредностите на седиментацијата како маркер на воспалението во истиот временски период, како би се добило увид за активноста на заболувањето. Добиените резултати од вредностите на вкупните липиди и седиментацијата се тестирани преку евентуалната корелација помеѓу истите.

Вредностите на седиментацијата после 6 и 12 месечен третман се значајно намалени во споредба со вредностите на седиментацијата на почетокот на студијата, истотака вредностите на седиментацијата на 12 месец се значајно намалени во однос на почетокот на студијата. Ова ни сугерира на тоа дека третманот на овие пациенти со имunosупресивни лекови доведува до намалување на вредностите на седиментацијата, што е знак за стивнување на воспалението. Истото не може да се потврди кога се во прашање вредностите на Вкупните липиди после 6 и 12 месеци од почетокот на студијата. Вредностите на Вкупните липиди се незначајно променети на 6 односно на 12 месеци од почетокот на студијата, како и на 12 месец во однос на почетокот на студијата.

Кај корелацијата на вредностите на седиментацијата на еритроцитите во однос на вкупните липиди на 0, 6 и 12 месеци од почетокот на студијата постои



умерено слаба и незначајна корелација (на почетокот на студијата), многу слаба незначајна корелација (на 6-от месец) и изразито слаба незначајна корелација (на 12 месеци од почетокот на студијата).

Во една од најновите американски студии за влијанието на реактантите на акутната фаза (Се и ЦРП) за настанувањето на инфарктот на миокардот, се наведува дека вредностите на седиментацијата кај новооткриените пациенти (Се >42мм/час) ги доведува овие пациенти во зголемен ризик од настанувањето на миокардниот инфаркт. Ова студија ја потврдува хипотезата дека постоењето на хроничното воспаление кај РА пациенти има голема улога во детерминирањето на настанувањето на кардиоваскуларниот ризик кај овие пациенти. (22)

Во една од најраните студии за дислипидемиите кај РА пациентите, Лазаревиќ и сор. наведува дека постои статистички значајна редукција на концентрацијата на вкупните липиди кај нетретирани пациенти со РА во споредба со контролната група. После терапија на овие пациенти со ДМАРДС иако се регистрира намалена активност на заболувањето, нема сигнификантни промени во концентрацијата на вкупните липиди. (20) Магаро со сор. во својата студија од 35 пациенти со РА, наведува дека постои незначајна редукција на концентрацијата на вкупните липиди. Ова намалување на вкупните липиди тој го објаснува со намалувањето на концентрацијата на ХДЛ холестеролот кај нетретирани РА пациенти. (23)

Традиционалните ризик факторите поврзани со РА (вклучувајќи ја активната инфламација, активност на заболувањето и други фактори) придонесуваат за ваквата висока преваленца на кардиоваскуларните заболувања кај РА. Сите докази ја потврдуваат потребата за рана и агресивна терапија на РА и на традиционалните кардиоваскуларни ризик фактори, што би довело до намалување на активност на РА и ограничување на проатеросклеротичните процеси. (9,19,24) Како што е атеросклерозата воспалително заболување, настанатата автоимуна инфламација обсервирана кај овие пациенти придонесува за зголемена ендотелна дисфункција, оксидативниот стрес и активација како и миграцијата на леукоцитите. Овој концепт е увиден со редукцијата на КВ ризик после користењето на лекови кои го модифицираат текот на заболувањето, како што се Метотрексатот и ТНФ алфа инхибитори. (25). После анализирањето на 2420 абстракти, група автори сугерираат дека

употребата на метотрексатот е во тесна врска со намалувањето на КВ појави кај РА пациентите. Според нив, употребата на Метотрексатот не само што ја супримира инфламацијата, туку исто така ја редуцира колатералната штета како што е атеросклерозата кај овие пациенти. (26,27) И во нашата студија од 80 пациенти со новооткриен активен РА, Метотрексатот беше најмногу користен лек (57 пациенти).

Активноста на заболувањето и вредностите на поедини липидни параметри треба да се мониторираат и менажираат кај РА пациентите со цел да се намали ризикот од КВ заболувања на подолг рок. Потребни се повеќе испитувања за да се квантифицира односот помеѓу системската инфламација и липопротеинските нивоа и да се одреди влијанието на специфичните партикли како што се; малите ЛДЛ партикли и субфракциите на ХДЛ холестеролот за настанувањето на КВ ризик на подолг рок. Контролата на заболувањето може да има ефект на модифицирањето на КВ ризик кај овие РА пациенти. (28)

## ЗАКЛУЧОК

Кај пациентите со нететран РА присутно е системско воспаление кое доведува до покачување на седиментацијата но не и на вредностите на вкупните липиди. После 12 месечен третман на РА пациентите со ДМАРДС, вредностите на седиментацијата се намалуваат но не и вредностите на вкупните липиди. Во однос на корелацијата помеѓу вредностите на седиментацијата и вкупните липиди постои умерено слаба значајна негативна корелација само на почетокот на студијата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hurlimann D, Enseleit F, Ruschitka F. Rheumatoid arthritis, inflammation and atherosclerosis. *Herz*, 2004; 29(8):760-8.
2. Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Methotrexate and Ann Rheum Dis*. 2008; 67:30-34.
3. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population based study. *Arthritis rheum*. 2005; 52(3):722-33.
4. Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidemia in rheumatological autoimmune disease. *Open Cardiovasc Med J*. 2011; 5:64-75.

5. Hansel B, Bruckert E. Lipid profile and cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: Effect of the disease and of drug therapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010; 71(4):257-63.
6. Touze E, Trinquart L, Allanor Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: levels of association of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(5):651-7.
7. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2008; 121(10):S21-31.
8. Holt K. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 64:303-5
9. Kitas GD, Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *British Society for Rheumatology*. 2003; 42(5):607-613.
10. Toms TE, Panoulas VE, Kitas GD. Dyslipidemia in rheumatological autoimmune disease. *Open Cardiovasc Med J*. 2011; 5:64-75.
11. Park YB, Lee SK, Lee WK, Suh CH, Lee CW, Song CH, Lee J. Lipid profile in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 1999 26(8):1701-4.
12. Sniderman AD, Kiss RS. The strength and limitations of the apoB/apo A1 ratio to predict the risk of vascular disease: a Hegelian analysis. *Curr Atheroscler Rep*. 2007; 9(4):261-5.
13. Garcia-Gomez C, Nolla JM, Valverde J et al. Conventional lipid profile and lipoprotein (a) concentrations in treated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009; 36(7):1365-70.
14. Dhawan SS, Quyyumi AA. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(3):722-32.
15. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in Rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(7):727-735.
16. Nurmohamed MT. Atherogenic lipid profile and its management in patients with rheumatoid arthritis. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3(6):845-852.
17. Munro R, Morrison E, McDonald A, Hunter J, Madhok R, Capell H. Effect of Disease modifying agents on the lipid profiles of patients with Rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997; 56:374-377.
18. Arnet FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Friers JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
19. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, et al. Atherogenic lipid profile is a future characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8:R82.
20. Lazarevic MB, Vitic J, Mladenovic V, Myones BL, Skosey JL, Swedler WI, Dislipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1992; 22:172-80.
21. Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB eds. *Kelly's textbook of rheumatology*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders 2001; 967-1000.
22. Zhang J, Chen L, Delzel E, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. 2014;
23. Magaro, L. Altomonte, A. Zoli, L. Mirone. Serum lipid pattern and apolipoproteins (A1 and B100) in active rheumatoid arthritis. *Z. Rheumatol*, 1991; 50:158-170.
24. Sanders S, Geraci SA. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: disease and treatment interactions and their implications on treatment decisions. *J Miss State Assoc*, 2010; 51(3):75-80.
25. Van Breukelen, Klop B, van Zeben D, Hazes JM, Castro Cabeas M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: how to lower risk? 2013; *Atherosclerosis*, 231(1):163-72.
26. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Choy E, Ostor AJ, Edwards CJ. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb; 49 (2):295-307.
27. Marks JL, Edwards CJ. Protective effect of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular comorbidity. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012; 4(3):149-57.
28. Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanism and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2009; 38(5):372-81.

## CORRELATION BETWEEN THE VALUES OF SEDIMENTATION AND TOTAL LIPIDS AT PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Ismaili H.<sup>1</sup>, Izairi A.<sup>2</sup>, Elezi N.<sup>3</sup>, Karemani N.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> SUT-State University of Tetova, Faculty of Medicine, Rheumatology

<sup>2</sup> Dentallux, Tetovo

<sup>3</sup> SUT-State University of Tetova, Faculty of medicine, Microbiology

<sup>4</sup> SUT- State University of tetovo, faculty of medicine, Internal med.

---

### ABSTRAKT

**Aim of study:** The goal is oriented to sort the values of total lipids and sedimentation, and to observed the eventual correlation in their values during medical treatment in patients with Rheumatoid Arthritis with immunosuppressive therapy for one year.

**Material and Methods:** included were 80 newly discovered suffering from active and untreated Rheumatoid arthritis and they are subjected to treatment with immunosuppressive drugs. At all patients were determined values of the sedimentation of erythrocytes, as well as the values of total lipids, and this, at the beginning of the study, after 6 and 12 months from the beginning of the study, and before and after treatment of the patients

**Results:** For  $Z = 5.44$  and  $p > 0.001$  ( $p = 0.000$ ) the average value of the sedimentation after 12 months ( $X = 24.89$  mm / hour) therapy is significantly smaller in comparison with the values of the sedimentation in the receipt. ( $X = 40.78$  mm / hour). For  $Z = 0.04$  and  $p < 0.05$  ( $p = 0.69$ ) there is no significant difference between values in Total lipids after 12 months ( $x = 9.16$  g / l.) and the value of the Total lipids at reception ( $x = 9.16$  g / l.). There is a moderately weak significant negative correlation between the values of the sedimentation and values of total lipids only at the beginning of the study.

**Conclusion:** In patients with untreated RA is present systemic inflammation which leads to increase of the sedimentation but not the values of total lipids. After 12 monthly treatments of RA patients, the values of sedimentation are reduced but not the value of the total lipids. There is a moderately weak significant negative correlation only at the beginning of the study.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, sedimentation, total lipids, immune-suppressants.

---

# KRAHASIMI I METODËS ELISA ME IMUNOFLUORESHENCË NË PLLAKË NITROCELULOZË PËR PËRCAKTIMIN E ANTIGENIT KARCINOEMBRIONAR CEA

## COMPARISON OF CLASSICAL ELISA METHOD TO IMMUNOFLUORESCENCE IN NITROCELLULOSE PLAQUE FOR DETERMINING CARCINOEMBRYONIC CEA ANTIGEN

Gecaj P., Buzo S.

Klinika Orthodoxke e Ungjillizimit, Rruga e Dibrës Nr.159, Tiranë

Autori korrespondent: e-mail: gecaj.petrit@yahoo.com

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 353 - 359

### ABSTRAKT

Në këtë punim është krahasuar metoda e shpejtë e imunofluoreshencës me pllakë nitroceluloze për matjen e CEA, me metodën klasike ELISA. Në metodën e imunofluoreshencës në pllakë nitroceluloze, përdoret teknika analitike sandwich e imunodeteksi. Në fazën e parë të metodës analitike, bufferi i dedektimit i pranishëm në pocetë, përzihet me serumin e gjakut, ku ndodhet CEA në trajtën e antigenit. Sa më shumë antigene të CEA të ketë në serumin e gjakut aq më shumë komplekse të tipit Sandwich do të ketë në pllakën e nitrocelulozës. Për rrjedhojë aq më i lartë do të jetë rrezatimi i fluoreshencës kur pllaka e nitrocelulozës ti nënshtrohet rrezatimit analitik. Intensiteti i fluoreshencës është në përpjestim të drejtë me përqëndrimin e CEA në serumin e gjakut. Vlerat normale të CEA, matur me metodën e imunofluoreshencës në pllakë nitrocelulozë rezultuan nga 1.52ng/ml në 5.56 ng/ml. Për metodën klasike ELISA, të aplikuar në kushtet e laboreve tone, intervali i vlerave normale rezultoi nga 0.1 ng/ml në 5.3 ng/ml. Krahasuar me vlerat e intervalit normal për CEA cituar në literaturë nga 0 ng/ml deri në 5 ng/ml, nuk vihet në dukje asnjë ndryshim statistikor sinjifikativ. Metoda e imunofluoreshencës në pllakë nitroceluloze për matjen e CEA, ka një korelacion ( $r=0.99$ ) shumë të mirë me metodën klasike ELISA. Nëse protokoli analitik i kësaj metode do të respektohet (vecanërisht koha e inkubimit) metoda është po aq e sigurt sa edhe metoda klasike ELISA. Metoda e imunofluoreshencës në pllakë nitrocelulozë është e sigurve, e shpejt dhe ekonomike për përcaktime të shpejta brënda 15 minutave, të vlerave të CEA, në rastet kur ky përcaktim është i nevojshëm.

**Fjalë kyçe:** CEA, Metoda ELISA, Metoda e imunofluoreshencës, me pllakë nitrocelulozë, intervali i vlera venormale, koeficienti i korrelacionit.

### HYRJE

Sëmundjet malinje (kanceret) përbëjnë sot një problem madhor për mjeksinë dhe shoqërinë. Këto sëmundje kanë shkallë të lartë mortaliteti, ndërkohë që mjekimi dhe trajtimi i tyre mjeksor, ka një kosto të lartë ekonomike. Për këtë arsye, një nga synimet e mjeksisë së sotme, është zbulimi i hershëm i sëmundjeve malinje. Në qoftë se një sëmundje malinje kapet në stadin e saj të hershëm egziston mundësia e mjekimit të plotë të saj. Metodatat moderne të trajtimit të sëmundjeve malinje, të tilla si kirurgjia onkologjike, radioterapia dhe kemioterapia, kërkojnë një diagnostikim sa më të hershëm të tyre. Në arsenalin

e metodave mjeksore të diagnostikimit të sëmundjeve malinje, një vend të rëndësishëm kanë markuesit tumoralë. Në bashkësinë e markuesve tumoralë, një rol të posaçëm ka antigeni karcinoembrionar CEA, i cili është aktualisht më i përdorshëm.

Qëllimi i studimit ka të bëjë me këto objektiva:

- Të studiojë metodën e imunofluoreshencës me pllakë nitrocelulozë, si një teknikë e re për laboratorët e vendit tonë.
- Të krahasojë këtë metodë, me metodën klasike ELISA, për përcaktimin e CEA.

c. Në përputhje me rekomandimet e Federatës Botërore të Kimisë Klinike dhe laboratorëve mjekësore (IFCC), të përcaktojnë intervalin e vlerave normale për parametrin që matet, në përputhje me teknologjinë e përdorur.

### ANTIGENI KARCINOEMBRIONAR CEA DHE PËRDORIMI I TIJ SI MARKUES TUMORAL ME SPEKTËR TË GJËRË

Nga këndvështrimi biokimik, antigeni karcinoembrionar (CEA), është një glikoproteinë me peshë molekulare 180 KD. Në këtë molekulë glucidet përfaqësojnë rreth 60% të molekulës. Pjesa e peptidit përfaqëson një njësi të thjeshtë të përbërë nga një zinxhir aminoacidesh, i cili përmban 28 pika potenciale të N -glikolizimit. Molekulat e CEA bëjnë pjesë në familjen e imunoglobulinave dhe janë molekula të adezionit. Për herë të parë molekulat e CEA, janë izoluar nga Gold dhe Freedman në karcinomën gastrointestinale, duke përdorur teknikat imunologjike. Me anë të metodës së imunofluoreshencës, molekulat e CEA, janë lokalizuar në membranën qelizore të tumorit epitelial të traktit gastrointestianal. Antigeni karcinoembrional CEA është një nga markuesit tumoralë më të studiuar, deri tani në praktikën mjekësore. Ky përdorim i CEA është i lidhur me korelacionin e lartë midis vlerave të larta të CEA në plazmën e gjakut dhe pranisë së tumorit epitelial, në traktin gastrointestinal. vecanërisht në rectocolon.

Duke qënë se përcaktimi i CEA, në plazmën e gjakut është i rëndësishëm, janë zhvilluar teknika të ndryshme analitike, për përcaktimin e tij.

### METODA IMUNOLOGJIKE ME ENZIMA

Thelbi i kësaj metode bazohet në antigenët e markuar me enzima. Kjo metodë përdoret për të përcaktuar hormonet, markuesit tumorale, medikamentet etj. Në metodën ELISA, antikorpi analitik është i lidhur në menyrë kovalente me një matriks të pa tretshëm si celuloza, bioxheli, sephadex etj. Për këtë arsye metoda merr emrin ELISA nga anglishtja, (enzyme linked Immuno sorbent Assay).

Në këtë metodë, matja përfundimtare bazohet në metodën fotometrike e cila realizohet me anë të një mikrofotometri të kompjuterizuar.

### METODA E IMUNOFLUORESHENCËS ME PLLAKË NITROCELULOZË

Metoda e imunofluoreshencës në pllakë nitrocelulozë është një metodë e shpejtë analitike. Kjo metodë është përpunuar kohët e fundit duke u mbështetur në parimet e kimisë së thatë (dry chemistry). Kjo metodë rekomandohet

të përdoret për qellime depistimi (screening test). Parimi i kësaj metode analitike është imunoteknika detektuese e modelit sandwich. Kjo teknikë analitike, kalon në disa faza. Në fazën e parë serumi i gjakut, që përmban antigenin karcinoembrionar CEA, hidhet në një pocetë plastike, e cila përmban bufferin e dedektimit. CEA e pranishme në serum të gjakut është në rolin e antigenit. Në pocetën me bufferin e dedektimit, antigenet e CEA lidhen me antikorpet analitike të CEA. Antikorpet analitike të CEA janë të markuar me një bashkëdyzim fluoreshent. Si rrjedhojë e këtij bashkëveprimi, formohen komplekset antigen-antikorp të CEA, të bashkuar me bashkëdyzimin fluoreshent. Në fazën e dytë të metodës analitike, përzieria analitike e pocetes kalohet në sistemin e migrimit. Sistemi i migrimit është një pllakë nitroceluloze. Kjo pllakë përfaqëson një matriks me një bashkësi kapilarësh uniforme. Në këtë bashkësi kapilarësh uniforme janë fiksuar antikorpe të CEA, në formën e tyre të imobilizuar. Kompleksi fluoreshent antigen-antikorp duke migruar në sistemin kapilar të pllakës të nitrocelulozës, kapet nga antikorpet anti - CEA, të imobilizuar në kapilarët e pllakës. Në këtë mënyrë formohet një sistem i modelit Sandwich. Ky model është i trajtës antikorp CEA-Antigen CEA- bashkëdyzim fluoreshent-antikorp anti CEA. Kjo do të thotë që sa më shumë antigen CEA të ketë në serum të gjakut që analizohet ( pra sa më i lartë të jetë përqëndrimi i CEA në serum) aq më shumë komplekse Sandwich do formohen në pllakën e nitrocelulozës. Gjatë matjes së pllakës së nitrocelulozës në kamerën e mikrofluometrit, dukuria e mësipërme do të shoqërohet me një intensitet të lartë të rrezatimit, të fluoreshencës. Intensiteti i fluoreshencës është në përpjestim të drejtë me përqëndrimin e CEA në serum të gjakut. Në studimin tonë, ne përdorëm teknikën e mësipërme analitike. U përdor një kit analitik i teknologjisë i-CHROMA. Në pocetën analitike të këtij kiti ndodhet bufferi i dedektimit. Në bufferin e dedektimit përmbahen antikorpe anti CEA me natyrë humane, të lidhur me një bashkëdyzim fluoreshent si dhe antikorpe IgG nga serumi i gjakut të lepurit. Në mikropilarët e pllakës të nitrocelulozës janë fiksuar në trajtë të imobilizuar antikorpet anti-CEA dhe IgG të serumit të lepurit. Leximi i pllakave të nitrocelulozës u bë me anë të mikrofluometrit i-CHROMA. Në këtë mikrofluometër u instalua çipi (chip) parametrik i CEA. Ky çip përmban të gjithë parametrat analitike të përcaktimit të CEA me këtë teknikë. Në këto të dhëna përmbahet lakorja e kalibrimit, kufiri i poshtëm dhe i sipërm i linearitetit, limiti minimal i dedektimit të përqëndrimit etj. Mbas çipi montohet në mikrofluometër, të gjitha këto të dhëna, i kalojnë procesorit të tij, duke bërë të mundur matjen



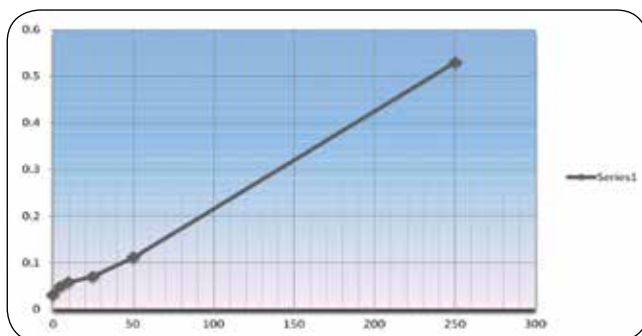
e përqëndrimit të CEA. Pra siç shihet në këtë teknologji lakorja e kalibrimit është e gatshme në çipin që shoqëron kittin analitik.

## MATERIALI DHE METODA

Studimi përfshinë 20 subjekte (individ) të shëndoshë dhe 20 pacientë me patologji malinje të traktit digjestiv. Në këto dy grupe u përcaktua përqëndrimi i CEA në serum in e gjakut. Mostrat e gjakut u morën nga venat e krahut në tuba platikë, që përmbanin gjel aktivizues për përfitim sa më të mirë të serumit. Për përcaktimin e CEA me metodë ELISA u përdor një kit i firmës Diametra. Matjet u bënë në mikrofotometin automatik Human Reader HS. Matjet e CEA me metodën e imunofluoreshencës, në pllakë nitrocelulozë u realizua duke përdorur teknologjinë i-CHROMA. Të dhënat e fituara nga matjet u përpunuan statistikisht për të nxjerrë intervalet e vlerave normale dhe korelacionin midis dy metodave.

## PËRCAKTIMI I INTERVALIT TË VLERAVE NORMALE TË ANTIGENIT KARCINOEMBRIONAR (CEA) ME METODËN ELISA, NË KUSHTET E LABORATOREVE TONA

Që një analizë të interpretohet në mënyrë korrekte, ajo duhet t'i referohet intervalit të vlerave normale. Sipas rekomandimit të Federatës Botërore të Kimisë Klinike dhe Laboratorëve Mjekësorë (IFCC), çdo laborator mjekësor duhet të përcaktojë intervalin e vlerave normale. Një gjë e tillë është e nevojshme pasi intervali i vlerave normale të një analize varet nga faktotë të shumtë. Ndër këta faktorë bëjnë pjesë teknologjia analitike që përdor laboratorit si dhe kushtet e jetesës së popullatës. Në kushtet analitike të përcaktimit të një analize, një rëndësi të veçantë ka saktësia e lakores (Kurbës) së kalibrimit. Kurba (lakorja) e kalibrimit u ndërtua duke matur 6 standarte, me vlera të njohura të antigenit karcino-embrionar. Matjet e serisë së standarteve u bënë me dy paralele (në dublikatë). Lakorja e kalibrimit e përfutur në matjet tona paraqitet në.



Figurën Nr. 1. Paraqitja e Kurbës Standarte.

Pas ndërtimit të lakores (kurbës së kalibrimit), u përcaktua përqëndrimi i antigenit karcino embrionar në 20 subjekte, të cilët nuk pinin duhan, pasi studime të shumta dëshmojnë se pirja e duhanit ndikon në intervalin e vlerave normale. Të dhënat e fituara jepen në tabelën Nr. 1.

Tabela Nr. 1. Përqëndrimi i CEA në serum in e 20 subjekteve të shëndoshë jo duhan pirës, matur me metoda ELISA.

Numer	CEA ng/ml (ELISA)
1	2.5
2	0.5
3	4.5
4	3.5
5	0.6
6	4.6
7	0.4
8	2.9
9	2.8
10	0.4
11	0.6
12	4.6
13	0.5
14	3.5
15	4.6
16	4.5
17	0.3
18	2.9
19	2.8
20	3.0

Të dhënat e fituara u përpunuan statistikisht duke llogaritur vlerën mesatare ( $\bar{X}$ ), shmangien deviacionin standard ( $D.S$ ), dhe intervalin e vlerave normale  $\bar{X} \pm 2\delta$ . Të dhënat e këtij përpunimi paraqiten në tabelën Nr. 2.

Tabela Nr.2. Përpunimi matematiko statistikor i vlerave të CEA të matura me metodën ELISA, në serum in e 20 subjekteve të shëndoshë jo duhan pirës.

Emri i analizës	Numri i rasteve N	Vlera mesatare $\bar{X}$	Shmangia standarte D.S( $\delta$ )	Intervali $\bar{X} \pm 2\delta$
Përcaktimi i CEA me metodën ELISA	20	2.7	1.3	0.1-5.3
Vlerat normale të CEA në literaturë	20	2.5	1.25	0-5

Të dhënat e tabelës Nr. 2, dëshmojnë që vlerat e CEA në popullatë të shëndoshë jo duhan pirëse, matur me

metodën klasike ELISA është shumë i ngjashëm me vlerat që referohen në literaturë (NOVATEC immune diagnostic GmbH, Germany, 2009).

### PËRCAKTIMI I ANTIGENIT KARCINO-EMBRIONAR CEA, NË 20 SUBJEKTE TË SHËNDOSHË JO DUHAN PIRËS ME METODËN IMONOFLUROSHENCËS

Në të 20 subjekte të shëndoshë tek të cilët u bë përcaktimi i CEA me metodën ELISA, po ku përcaktim u bë dhe me metodën e imunofluoreshencës në pllakë nitrocelulozë. Protokoli i matjes u realizua sipas kësaj skeme:

- Në pocetën analitike me buffer dedektimi u shtua serum i prej 75 µl.
- Përzierja buffer dedektimi, serum gjaku u homogenizua me kujdes në vortex.
- Në pllakën e nitrocelulozës u hodh në të thelluarën e migrimit, 75 µl përzierje analitike, buffer dedektimi-serum.
- Inkubohet pllaka e nitrocelulozës për 12 minuta, në temperaturë ambjenti.
- Vendoset në mikrofluometrin i-CHROMA çipi (chip) parametrik i CEA.
- Pas përfundimit të inkubimit, vendoset pllaka e nitrocelulozës në kamerën matëse të mikrofluometrit dhe mbas leximit aparati jep rezultatin.
- Të dhënat e fituara paraqiten në tabelen Nr.3.

**Tabela Nr. 3.** Përqëndrimi i CEA, në 20 subjekte të shëndoshë, jo duhan pirës matur me metodën e imunofluoreshencës, në pllakë nitrocelulozë

Numër	CEA ng/ml
1	1.42
2	1.62
3	2.55
4	3.10
5	2.69
6	3.46
7	5.09
8	4.27
9	2.89
10	3.15
11	5.29
12	2.80
13	3.05
14	2.84
15	5.5
16	2.84
17	5.5
18	2.10
19	5.19
20	2.44

Vlerat e tabelës Nr. 3.u përpunuan matematikisht, duke llogaritur vlerën mesatare  $\bar{X}$ , shmangien standarte D.S ( $\delta$ ) si dhe intervalin  $\bar{X} \pm 2\delta$ . Ky interval në shkencat biologjike dhe mjeksore, konsiderohet si interval i vlerave normale. Të dhënat e fituara paraqiten në tabelën Nr. 4.

**Tabela Nr. 4.** Krahasimi i vlerave të CEA të matura me imunofluoreshencë në 20 subjekte të shëndoshë jo-duhanpirës, me vlerat e matura me metodën ELISA dhe ato që raporton literatura për intervalin e vlerave normale

Emri i analizës	Numri i rasteve	Vlera mesatare $\bar{X}$ ng/ml	Shmangia standarte $\delta$	Intervali $\bar{X} \pm 2\delta$	T-test Testi studentit
Përcaktimi i CEA me metodën ELISA	20	2.7 ng/ml	1.1 ng/ml	0.1-5.3 ng/ml	P>0.05
Përcaktimi i CEA me metodën e imunofluoreshencës	20	3.2 ng/ml	0.84 ng/ml	1.25-4.88 ng/ml	
Vlerat normale të CEA cituar në literaturë	20	2.5 ng/ml	1.25 ng/ml	0-5 ng/ml	

Të dhënat e tabelës Nr. 4. Vënë në dukje që midis intervaleve të vlerave normale të CEA, të matur me imunofluoreshencë, me metodën klasike ELISA dhe atyre të cituara në literaturë, ka ndryshime të vogla. T-testi (Testi student) vërteton nga pikëpamja statistikore, që këto ndryshime janë të vogla dhe statistikisht jo të besueshme (jot ë rëndësishme, jo sinjifikative).

### KRAHASIMI I METODËS FLUROSHENTE ME PLLAKË NITROCELULOZË ME METODËN KLASIKE ELISA

Metoda ELISA është metoda klasike për përcaktimin e CEA dhe markuesve të tjerë tumoral në praktikën mjeksore. Në varësi të kapacitetit të laboratorit ajo mund të realizohet në mënyrë manuale, gjysëm automatike ose automatike. Duke u nisur nga ky fakt ne krahasuam metodën imunofluoreshente në pllakë nitrocelulozë me metodën ELISA. Për të realizuar këtë synim u mat përqëndrimi i CEA, në serum i gjakut të 20 subjekteve të shëndoshë, të cilët nuk kishin histori dhe shënja klinike për patologji malinjë, duke përdorur të dyja metodat. Metoda ELISA u realizua me një kit immunoenzimatik të kompanisë Human (Germany). Matjet u bënë në mikrofotometrin automatic Huma Reader HS. Matjet e

CEA me metodën e imunofluoreshencës, u realizuan me teknologjinë i-CHROMA. Rezultata e fituara nga matjet jepen në tabelën Nr. 5.

**Tabela Nr.5** krahasimi i matjeve paralele të përqëndrimit të CEA, në serumit e gjakut të 20 subjekteve pa patologji malinjë me të dyja metodat

Nr	Përcaktimi i CEA me metodën ELISA ng/ml	Përcaktimi i CEA me metodën e imunofluoreshencës ng/ml
1	1.0	1.42
2	1.2	1.62
3	2.5	2.95
4	2.65	3.10
5	2.25	2.69
6	3.0	3.46
7	4.6	5.09
8	3.8	4.27
9	2.45	2.89
10	2.70	3.15
11	4.80	5.29
12	2.35	2.80
13	2.60	3.05
14	2.50	2.95
15	2.60	3.05
16	2.40	2.84
17	5.0	5.5
18	1.7	2.10
19	4.7	5.19
20	2.0	2.44

Të dhënat e tabelës Nr. 5 u përpunuan statistikisht. U llogarit vlera mesatare  $\bar{X}$ , shmangia standarte D.S ( $\delta$ ) koeficienti i korelacioit midis dy metodave r, dhe ekuacioni i regresionit i formës  $y=ax+b$  Rezultatet e këtij përpunimi jepen në tabelën Nr. 6.

**Tabela Nr. 6.** Krahasimi i rezultateve paralele, midis metodës ELISA dhe imunofluoreshencës, në pllakë nitrocelulozë

Metoda analitike për matjen e CEA	Numri i rasteve	Vlera mesatare $\bar{X}$ , ng/ml	Shmangia standarte D.S ( $\delta$ ) ng/ml	Parametra të tjerë
Metoda Elisa për përcaktimin e CEA	20	2.84	1.15	r=0.99 Ekuacioni I regresionit $y=1.02 \cdot x$ T-test 0.4 P>0.05
Metoda e imunofluoreshencës për përcaktimin e CEA	20	3.2	1.18	

Të dhënat e kësaj table, vënë në dukje se midis dy metodave të krahasuara ka një korelacion shumë të mirë ( $r=0.99$ ) dhe ndryshimet e vërejtura janë statistikisht jo sinjifikative ( $P>0.05$ ) Kjo do të thotë që të dy metodat janë të njëvlefshme.

#### KRAHASIMI I METODËS KLASIKE ELISA ME METODËN E IMUNOFLUORESHENCËS NË PLLAKË NITROCELULOZË GJATË MATJES SË CEA NË PËRQËNDRIME TË LARTA NË PACIENTË ME PATOLOGJI MALIJE

Një metodë analitike është e përshtatshme në biokimin mjeksore kur ajo ka një precision të mjaftueshëm gjatë përcaktimit të përqëndrimeve, në rastet me patologji malinjë. Bazuar në parimin e lartpërmendur u mat përqëndrimi i CEA në 20 pacientë me patologji malinjë. Të 20 pacientët ishin me patologji malinjë të vërtetuara dhe vazhdonin ciklet e kemioterapisë. Matjet e përqëndrimit të CEA u bënë me të dy metodat, duke përdorur të njëjtët kite analitike dhe të njëjtët aparate të përdorur për matjet e përqëndrimit të CEA, në subjektet normal. Të dhënat e fituara nga këto matje paralele praqiten në tabelën Nr.7.

**Tabela Nr.7** Krahasimi i matjeve paralele të përqëndrimit të CEA, me dy metodat analitike, në pacientë me patologji malinjë.

Nr	Metoda ELISA, CEA ng/ml	Metoda e imunofluoreshencës CEA ng/ml
1	5.0	5.5
2	7.0	7.5
3	9.0	9.6
4	3.0	3.5
5	14.0	14.7
6	500.0	510.0
7	15.0	16.0
8	35.0	37.0
9	42.0	43.2
10	24.0	25.0
11	60.0	62.0
12	45.0	46.3
13	40.0	41.2
14	6.0	6.5
15	4.0	4.5
16	51.0	52.4
17	60.0	63.0
18	80.0	82.0
19	15.0	16.0
20	55.0	56.5

Të dhënat e tabelës Nr. 7, u përpunuan statistikisht, duke llogaritur vlerën mesatare  $X$  ng/ml, shmangien standarte D.S koeficientin e korelacionit  $r$ , ekuacionin e regresionit të formës  $Y=ax+b$ , si dhe T-testin (testin student).

**Tabela Nr. 8** Krahasimi i matjeve të CEA në serumin e gjakut të 20 pacientëve, me patologji malinje me metodën ELISA dhe me metodën e imunofluoreshencës në pllakë nitrocelulozë.

Emri i analizës	Numri i rasteve n	Vlerat mesatare ng/ml x	Deviacioni standart D.S.ng/ml	T-test
Metoda ELISA për matjen e CEA	20	53.5	108	$P>0.05$
Metoda e imunofluoreshencës në pllakë nitrocelulozë për matjen e CEA	20	55.14	109.7	

Nga të dhënat e tabelës Nr. 8 vihet në dukje që midis përcaktimit të CEA në serumin e gjakut të pacientëve në patologji malinje me metodën ELISA dhe me metodën e imunofluoreshencës në pllakë nitrocelulozë nuk ka asnjë ndryshim statistikor të rëndësishëm. Kjo do të thotë që dy metodat janë ekuivalente midis tyre. Metoda ELISA padyshim përdoret në ato raste kur kemi një numër të madh përcaktimesh të CEA që justifikon ndërtimin e lakores së kalibrimit të cilën analisti e ndërton vet sa here që ka një seri matjesh Në të kundërt metoda e imunofluoreshencës në pllakë nitrocelulozë është shumë e përshtatshme për tu përdorur kur kemi për të matur një apo dy analiza të CEA në serumin e gjakut. Kjo për arsye se me këtë metodë nuk është e nevojshme të ndërtohet lakorja e kalibrimit por kjo e fundit është e vendosur në çipin e Kitit i cili montohet në lexuesin e imunofluoreshencës. Ky çip të gjithë të dhënat e tij analitike i'a përcjell procesit të apartait matës. Me këto të dhëna përpunohet edhe lakorja e kalibrimit.

## PËRFUNDIME

- Metoda e imunofluoreshencës në pllakë nitrocelulozë është një metodë e saktë pasi ka një korelacion shumë të mirë  $R>0.9$  me metodën klasike ELISA, si në rastet normale ashtu dhe në rastet patologjike.
- Metoda e imunofluoreshencës në pllakë nitrocelulozë është veçanërisht e përshtatshme për laboratorët e vogla. Kjo për arsye se me këtë metodë lakorja e kalibrimit është e gatshme dhe i përcillet aparatit

matës nëpërmjet një çipi që përmbahet në kitin analitik. Kjo ul koston e analizës.

- Vlerat normale të CEA në serumin e gjakut përcaktuar në kushtet e laboratoreve tona, të dyja metodat janë shumë të ngjashme, si midis tyre ashtu edhe ato që citohen në literaturë. Ndryshimet në këto interval janë të vogla dhe statistikisht të parëndësishme.
- Vlerat normale të CEA me metodën e imunofluoreshencës në pllakë nitrocelulozë përcaktuar në kushtet e laboratoreve tanë janë në intervalin 1.52 ng/ml-5.56 ng/ml.
- Përdorimi i imunofluoreshencës në pllakë nitrocelulozë është e përshtatshme për qëllime depistuese. Siguria në matje, shpejtësia e bërjes së analizës dhe çmimi i ulët justifikojnë përdorimin e kësaj metode depistuese.

## LITERATURA

- Ladd J., Lu H, Taylor AD, et al. Direct detection of carcino-embryonic antigen autoantibodies in clinical human serum samples using a surface Plasmon resonance sensor. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2009;70: 1-6 (Pub Med)
- Li N, Xia B, Chen XB, et al. Relationship between expression of CEA, E-Cadherin and liver metastases in colorectal cancer. *Chin J Clin Oncol* .2008: 429-32
- Tan HT, Loë J, Lim SG et al. Serum auto antibodies as biomarkers for early cancer detection. *FEBS J* .2009, 276: 6880-694 (Pub Med)
- R. Kolpepaj, S. Buzo, *Biokimia klinike* 2009
- Novatec imunodiagnostica GMBH, Germany . 2009.
- Ladd J, Lu H, Taylor AD, et al. Direct detection of carcino-embryonic antigen autoantibodies in clinical human serum samples using a surface plasmon resonance sensor. *Colloids surf B: Biointerfaces* 2009; 70:1-6 (PubMed)
- Li N, Xiao B, Chen XB, et al. Relationship between expressions of CEA, E-cadherin and liver metastasis in colorectal cancer. *Chin J Clin Oncol* 2008; 5; 429-432.
- Tan HT, Loë J, Lim SG, et al. Serum autoantibodies as biomarkers for early cancer detection. *FEBS J* 2009, 276, 6880-904 (Pub Med).
- Marchesi Mc, Conti MB, Pieramati C, et al. Assessment and behavior of Alpha fetoprotein (AFP), Antigen Cancer 15/3 (CA 15/3), carcinoembryonic Antigen (CEA) in clinical oncology of the dog. Preliminary study. *Vet Res Commun* 2007; 31 301-4 (Pub Med)

## COMPARISON OF CLASSICAL ELISA METHOD TO IMMUNOFLUORESCENCE IN NITROCELLULOSE PLAQUE FOR DETERMINING CARCINOEMBRYONIC CEA ANTIGEN

Gecaj P., Buzo S.

Orthodox Clinic of Evangelism , Rruga e Dibrës Nr.159, Tirana, Albania

Corresponding author: e-mail: gecaj.petrit@yahoo.com

---

### ABSTRACT

In this paper it is compared the rapid immunofluorescence method in Nitrocellulose plaque for measuring of CEA, through classical ELISA method. In immunofluorescence method in Nitrocellulose plaque, it is used sandwich analytical techniques of immunodetection. In the first phase of the analytical method, the detection buffer, which is present in pocet, it is mixed with blood serum, which is in the form of antigen CEA. As more as CEA antigens will be in the blood serum, more complex type Sandwich will be in nitroceluloze plaque. As a result fluorescence radiation will be higher, when nitroceluloze plaque undergoes analytical radiation. The intensity of fluorescence is proportional to the concentration of CEA in blood serum. CEA normal values, measured by immunofluorescence method in Nitrocellulose plaque resulted between 1.52 ng/ml-5.56 ng/ml. For classical ELISA method applied in our laboratory conditions, the range of normal values resulted from 0.1 ng/ml to 5.3 ng/ml. Compared to normal range values for CEA cited in the literature from 0 ng/ml to 5 ng/ml, it did not note any statistically significant difference. Immunofluorescence method in Nitrocellulose plaque has a very good correlation ( $r=0.99$ ) with classical ELISA method. If analytical protocol of this method will be respected (especially the incubation time), the method is as accurate as the ELISA method. Immunofluorescence method in Nitrocellulose plaque being accurate fast and economical, it can be used for express determinations and examinations of the CEA in necessary cases.

**Key words:** CEA, ELISA Method, Immunofluorescence method in Nitrocellulose plaque, interval of normal values, correlation coefficient.

---



# IS THE LEVEL OF EMOTIONAL INTELLIGENCE IN STUDENTS AND HEALTH WORKERS SATISFACTORY?

## ДАЛИ НИВОТО НА ЕМОЦИОНАЛНА ИНТЕЛИГЕНЦИЈА КАЈ СТУДЕНТИТЕ И ЗДРАВСТВЕНИТЕ РАБОТНИЦИ Е ЗАДОВОЛИТЕЛНО

Pop-Jordanova N.<sup>1</sup>, Demerdzieva A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Macedonian Academy of Sciences and Arts

<sup>2</sup> Department for pediatrics, AcibademSistina Hospital

Corresponding author: e-mail: popjordanova.nadica@gmail.com

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 360 - 367

### ABSTRACT

Emotional intelligence (EI) is the ability to recognize one's own and other people's emotions, to discriminate between different feelings and label them appropriately, and to use emotional information to guide thinking and behavior. It was confirmed that EI is important psychological characteristics needed in everyday life.

The aim of this research is to evaluate the EI construct in three groups of adolescents: students of medicine, psychology and special education and rehabilitation, representing groups of young intellectual population. In addition, groups of examinees containing health workers (doctors and nurses), as well as non-medical professionals are evaluated as an example of adult intellectual people. The purpose was to compare the obtained EI scores between young and adult population both related to actual or future work with patients. Non-medical professionals serve as a control.

Obtained results for students in this study showed that the group of special education and rehabilitation are the most extrovert and have the highest self-confidence, while the most optimist are students of medicine. We did not obtain significant differences between groups for the level of anxiety as well as for the level of empathy.

Concerning adult population, anxiety is the lowest while the optimism is the highest in non-medical group. Similar scores of extroversion, self-confidence and empathy are obtained in all groups of adults.

Having in mind the importance of emotional intelligence we suggest introduction of teaching EI skills in educational curricula.

**Key words:** emotional intelligence, achievement, prosocial behavior, psychometric assessment.

### INTRODUCTION

As it is known, it's not the smartest people that are the most successful or the most fulfilled in life. Some people who are academically brilliant yet are socially inept and unsuccessful at work or in their personal relationships. It is clear that intellectual intelligence (IQ) isn't enough on its own to be successful in life. It is thought that IQ can help to obtain high diploma, but its emotional intelligence quotient (EQ) that will help people to manage the stress and emotions when facing everyday challenges.

Emotional intelligence (EI) refers to individual differences

in the extent to which one appropriately appraises and regulates self-related and other-related emotions. The two main aspects of EQ are: a) understanding own self, own goals, aspirations, responses and behaviour and b) understanding others and their feelings [1, 2, 3, 4].

The important opinion of many psychologists is that EI is not innate personality characteristics like IQ. The key skills of emotional intelligence can be learned by anyone, at any time, especially in the period of childhood. Here, the influence of parents and teachers involved in the

educational system is very important. However, there is a difference between learning about emotional intelligence and applying that knowledge in the practical life.

Many researches using neuroimaging techniques showed that EI is related to the number and activity of “mirror neurons” located in the prefrontal regions of the brain [5, 6].

EI has generally been associated with prosocial behavior. High levels of EI are mainly associated with better interpersonal relationships. However, recent studies have suggested that EI can facilitate not only socially valued behavior, but also may manipulate others’ behaviors to suit their own interests rather than achieving general prosocial outcomes using high-level capabilities to read and manage the emotions of others.

The construct of Emotional Intelligence is not a new one, it has some history, which is presented shortly in the following points:

- 1930s - Edward Thorndike describes the concept of “social intelligence” as the ability to get along with other people.
- 1940s - David Wechsler suggests that affective components of intelligence may be essential to success in life.
- 1950s - Humanistic psychologists such as Abraham Maslow describe how people can build emotional strength.
- 1975 - Howard Gardner publishes *The Shattered Mind*, which introduces the concept of multiple intelligences.
- 1985 - Wayne Payne introduces the term emotional intelligence in his doctoral dissertation entitled “A study of emotion: developing emotional intelligence; self-integration; relating to fear, pain and desire (theory, structure of reality, problem-solving, contraction/expansion, tuning in/coming out/letting go).”
- 1987 - In an article published in *Mensa Magazine*, Keith Beasley uses the term “emotional quotient.” It has been suggested that this is the first published use of the term, although Reuven Bar-On claims to have used the term in an unpublished version of his graduate thesis.
- 1990 - Psychologists Peter Salovey and John Mayer publish their landmark article, “Emotional Intelligence,” in the journal *Imagination, Cognition, and Personality*.
- 1995 - The concept of emotional intelligence is popularized after publication of Daniel Goleman’s book *Emotional Intelligence: Why It Can Matter More Than IQ*.

There are three models for describing EI. The *ability model*, developed by Peter Salovey and John Mayer, focuses on the individual’s ability to process emotional information and use it to navigate the social environment [1]. The *trait model* as developed by Konstantin Vasily Petrides, “encompasses behavioral dispositions and self-perceived abilities and is measured through self-report” [5, 6]. The *mixed model* is a combination of both ability and trait EI. It defines EI as an array of skills and characteristics that drive leadership performance, as proposed by Daniel Goleman [3].

Different models of EI have led to the development of various instruments for the assessment of the construct. As John Mayer said, “In regard to measuring emotional intelligence - I am a great believer that criterion-report (that is, ability testing) is the only adequate method to employ. Intelligence is an ability, and is directly measured only by having people answer questions and evaluating the correctness of those answers.”

The most frequently used tests for measuring EI are: *Reuven Bar-On Emotional Quotient Inventory* (A self-report test designed to measure competencies including awareness, stress tolerance, problem solving, and happiness). According to Bar-On, EI is an array of non-cognitive capabilities, competencies, and skills that influence one’s ability to succeed in coping with environmental demands and pressures.

*Multifactor Emotional Intelligence Scale (MEIS)* is an ability-based test in which test-takers perform tasks designed to assess their ability to perceive, identify, understand, and utilize emotions. *Seligman Attributional Style Questionnaire (SASQ)* is originally designed as a screening test for the life insurance company Metropolitan Life, and mainly measures optimism and pessimism.

*Emotional Competence Inventory (ECI)* is based on an older instrument known as the Self-Assessment Questionnaire. The ECI involves having people who know the individual offer ratings of that person’s abilities on a number of different emotional competencies.

Measuring EQ gives general information if some person is reliable as a team-worker, and his social adaptability which is especially important for managers or employers. It is also important for adolescents for helping them to choose profession.

The aim of this research is to evaluate the EI construct in three groups of adolescents: students of medicine, psychology and special education and rehabilitation representing a group of intellectual young population. In addition, groups of examinees containing health workers (doctors and nurses) as well as non-medical professionals are evaluated as an example of adult intellectual people. The purpose was to compare the obtained EI scores between young and adult population related to the actual or future work with patients. Non-medical professionals serve as a control.

### SAMPLE AND METHODOLOGY

The evaluated examinees are randomly selected comprising three groups of a first year students: of medicine (N= 30), psychology (N= 73) and special education and rehabilitation (N= 66), mean age  $18.9 \pm 0.63$  years. All students are recruited from faculties which are related to the future work with patients. In addition, doctors and nurses (recruited from University Pediatric Clinic in Skopje), and non-medical people (engineers, mathematicians, businessmen's), each group containing of 30 examinees (total N=90), are evaluated for comparison with the adolescent's groups. Medicine-related adults are selected for assessment the EI, which is supposed to be important in their profession. The non-medical people are recruited from different working places, and we used them as independent i.e. professionally not related to close relationship with other people which need health care.

As a psychometric instrument we used EI test selected from Filip Carter's *Complete Book of Intelligence Tests* published in 2005, England [7]. The test comprises five subtests for evaluation of: anxiety level, extraversion/intraversion, optimism, self-confidence and sensibility. All facets are related with the EI concept described by Goleman (self-awareness, self-management, social awareness and relationship management).

All subtests comprise 25 statements rated by using a 5-point Likert scale.

Subtest *anxious/relaxed* comprises 25 statements with 1-5 possible answers the most applicable to the examinee. Total score 90-125 means overly anxious nature who finds it very difficult to relax completely; score 65-89 means average anxiety; while score less than 65 means relaxed attitude to life.

Subtest *extrovert/introvert* comprises also 25 statements with three possible answers. Scores of 40-50 points means extroversion; 25-39 points - average extroversion; less than 25 points indicate introversion.

Subtest *optimist/pessimist* gives the general outlook on life. Total score 90-125 means eternal optimism; score 65-89 means realism; score less than 65 means predominantly pessimistic outlook on life.

The assessment of the subtest *self-confidence* gives several possibilities: 40-50 points means high self-confidence factor; 25-39 points means average self-confidence factor and less than 25 points means below average self-confidence factor.

The subtest *empathy* assesses the sensitivity of the person. Total score 90-125 means very caring person who is deeply touched by the feelings of others; score 65-89 means a generally tender-hearted person who would never wish to hurt other people's feelings deliberately. Total score less than 65 indicate a high degree of toughness.

We performed descriptive statistics (Mean and SD) as well ANOVA and Student t-test included in the Statistic 10 package. The results are presented in tables, figures, and discussed further.

### RESULTS

The evaluated sample comprises three groups of adolescents (students of medicine, special education and rehabilitation and psychology) total N=168, as well as groups of adults (doctors, nurses, and non-medical people), total N=90. Each group comprises randomly selected participants. Adolescents, all at the first year of studies, are recruited from corresponding faculties in Skopje University (Faculty for Medicine, Institute for Psychology and Institute for Special education and rehabilitation). Doctors and nurses are recruited from University Children Hospital Skopje, and the other adults are recruited from different institutions. The age (in years) of evaluated groups is presented on Table 1.

**Table 1.** Mean age (in years) of examined groups

Adolescents	18,9±0,63
Doctors	35,3±2,98
Nurses	30,3±5,37
Others	39,9±2,37

Result obtained for EI facets in the three groups of students are presented in Table 2.

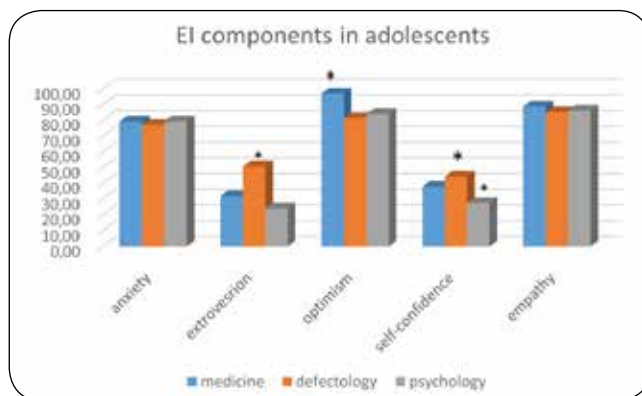
**Table 2.** EI facets in student's groups

	med.	defect.	psychol.
anxiety	79.4	77.35	79.4
extrovesrion	32,1	50.91*	24.25*
optimism	97,2*	81.64	84.15
self-confidence	38,1	44.44*	27.75*
empathy	89	85.39	86.34

\* p<0.05

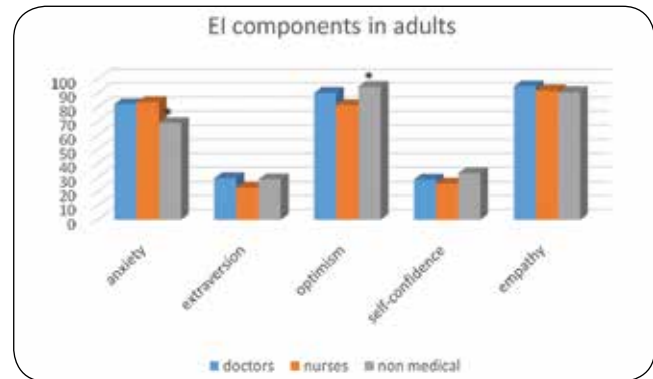
For clearer apprehension we choose graphical figures for EI facets, as presented on Figure 1.

Significant differences are obtained in extroversion, optimism and self-confidence levels. More precisely, students of special education and rehabilitation are the most extrovert; the most optimistic are students of medicine, while the self-confidence is the highest in students of special education and rehabilitation and the lowest in psychology group. We did not obtained significant differences for the level of anxiety as well as for the level of empathy. However, obtained scores seems us logical: extroversion is important for professional success in defectologists whose future work is related to people with special needs; while optimism is very important for future doctors. However, high self-confidence in defectologist is not appropriate with the professional expectations, and the lowest one in the group of students of psychology is related maybe with the absence of any practical experience and not enough knowledge in this group of students.



**Figure 1.** EI components in adolescents groups

The obtained scores of EI components in adults are presented on Figure 2. Anxiety is lowest while the optimism is the highest in the non-medical group, in comparison with other groups of examinees. Similar scores of extroversion, self-confidence and empathy are obtained in all groups of adults.



**Figure 2.** EI components in adults

\*p<0.05

In the following analysis we used one way ANOVA for scores obtained for different facets (anxiety, extroversion, optimism and empathy) in both groups of participants (adolescents and adults). If ANOVA shows significance, we calculated Student t-test for evaluating differences in mean values and standard deviations of the scores obtained for specific facet.

For the facet anxiety, ANOVA is not significant which means there is no significant variance in obtained scores (ANOVA for anxiety p=0.2).

For the facet extroversion obtained ANOVA was p=0.005, which is statistically significant. In the following, we calculated Student's t-test for different groups of participants (Table 3).

**Table 3.** Student t-test for extroversión/introversión facet

Examinees	t-test
Nurses/doctors	p=0.004*
Nurses/students	p=0.004*
Nurses/others	p=0.002*
Others/students	p=0.26
Others/doctors	p=0.77
Students/doctors	p=0.39

Statistically significant differences of t-test was obtained between groups of nurses and other groups (doctors, students, and non-medical people). It means that nurses have the lowest level of extroversion in comparison with others which could be a negative psychological characteristics concerning their profession. Not enough extroversion in nurses is not suitable characteristics for good relationship with people who need health care.

For the facet optimism obtained one way ANOVA was  $p=0,007$ , which is significant. The calculated Student's t-test for optimism/pessimism scores between different groups is shown on Table 4.

**Table 4.** T-test for optimism/pessimism facet

Examinees	t-test
Nurses/doctors	$p=0.15$
Nurses/students	<b><math>p=0.003^*</math></b>
Nurses/others	$p=0.04$
Others/students	$p=0.46$
Others/doctors	$p=0.25$
Students/doctors	<b><math>p=0.006^*</math></b>

Significant differences are obtained between optimism in nurses in comparison with students, as well as in students and doctors. Students are the most optimistic group, which seems us very logical.

For the facet self-confidence obtained one way ANOVA was  $p=0, 000001$  which is highly significant. The calculated Student's t-test is presented on Table 5.

**Table 5.** Student t-test for self-confidence facet

Examinees	t-test
Nurses/doctors	$p=0.24$
Nurses/students	<b><math>p=0.004^*</math></b>
Nurses/others	<b><math>p=0.00002^*</math></b>
Others/students	<b><math>p=0.0014^*</math></b>
Others/doctors	<b><math>p= -0.000013^*</math></b>
Students/doctors	<b><math>p=0.004^*</math></b>

We obtained significant differences in the level of self-confidence in compared groups: self-confidence is the highest in students in comparison to nurses, nurses compared with other professionals, as well as in doctors compared with students; doctors are significantly

with lower and negatively related self-confidence in comparison to non-medical professions. However, nurses and doctors have not significant differences in the self-confidence level, which is related to similar professional aim, to help ill people.

We tested separately self-esteem in student population with self-esteem questionnaire ([www.growing-self-esteem.com/self-esteem-questionnaire.html](http://www.growing-self-esteem.com/self-esteem-questionnaire.html)) and obtained results showed relatively high self-esteem in all examinees ( $M= 73, 76$ ;  $SD= 12, 18$ ). Maximum possible scores in this 20- item test is 100 and the lowest one is 20. So, the results obtained for evaluated groups is relatively high. This corresponds to obtained results on subtest for self-confidence included in EI test. Self-esteem is an important psychological characteristics for better achievement during studies, as well as in the future carrier.

ANOVA for empathy was no significant ( $p=0.62$ ). It means that all groups are similar in empathy subtest. These results mean a generally tender-hearted persons who would never wish to hurt other people's feelings deliberately.

## DISCUSSION

The Emotional intelligence is assume to be important in many field of life. It was shown that EI influence on the performance at work (complexities of the workplace, motivation the others and excellence in the career). EI influence on the physical health as well, by managing the stress level. Uncontrolled stress can raise blood pressure, suppress the immune system and increase the risk of heart attack and stroke. Uncontrolled stress can also impact to mental health making higher the vulnerability to anxiety and depression [8].

Having in mind that EI can be learned, it is important to include education about EI skills in educational system. Skills related to EI comprise ability to stress relief in the moment, improving nonverbal communication and conflict resolution skills and learn to fixing relationship problems with humor. Finally, trait emotional intelligence can facilitate interpersonal behaviors for achieving goals. Even the most recently published articles accentuate the importance of EI and suggest teaching young people on EI skills.

In this context, the study of Ravichandra KS. (2015) showed that only 11.55% undergraduate students in dentistry had a good EI and a major percentage of the students require immediate intervention to improve their EI.



In the study of Gharetepeh A. (2015) emotional intelligence was evaluated as a predictor of self-efficacy among students with different levels of academic achievement at University of Medical Sciences. It was concluded that emotional intelligence can explain self-efficacy. Therefore, it is recommended to teach emotional intelligence skills in students with low academic achievement through training workshops.

Weiszbrod T. (2015) showed that health care leader competencies are strongly related to emotional intelligence and suggested that including the study and development of emotional intelligence in health care administration programs could have a positive impact on the degree of leader competence in graduated professionals.

Fabio AD. (2015) in his research has identified an association between emotional intelligence (EI) and social support. Social support represents an important individual resource that has been associated with multiple indices of adaptive functioning and resiliency.

Trying to improve emotional intelligence skills Lindquist KA (2015) evaluate the importance of language. It was shown that language helps constitute emotion by cohering sensations into specific perceptions of "anger," "disgust," "fear," etc. The powerful role of language in emotion suggests that emotions occur when sensations are categorized using emotion category knowledge supported by language. By teaching use the emotion words it is possible to go beyond communication and to help constitute emotional perceptions, and perhaps even emotional experiences related to improve EI.

Given that EI is the subset of social intelligence, it is important to reveal how emotionally intelligent people behave in interpersonal situations. When people confront interpersonal problems, they have to appraise and regulate others' emotions as well as their own emotions to achieve a constructive outcome. Therefore, how people behave in an ostracism situation will reflect the individual differences in trait EI (Yuki Nozaki, 2013). In the laboratory study it was empirically revealed that people with high interpersonal emotional intelligence influence others' emotions based on their own goals contrary to the general view.

In a study of Tsirigotis K (2015) emotional intelligence was evaluated in women experiencing domestic violence and it was shown that it is a lower than emotional intelligence of women not experiencing domestic violence. Their

abilities and skills making up emotional intelligence are also less developed. It was shown that the internal structure of emotional intelligence in women experiencing domestic violence differs from emotional intelligence of women not experiencing domestic violence. Authors advised to consider emotional intelligence in the process of providing women experiencing domestic violence with psychosocial help.

Emotional intelligence is supposed to play an important role in the onset and persistence of different psychopathologies. In the study of Mohagheghi A. (2015) it was investigated the relationship between emotional intelligence and alcohol dependence. It was concluded that patients with alcohol dependence have deficits in components of emotional intelligence. Identifying and targeted training of the individuals with lower scores in components of emotional intelligence may be effective in prevention of alcohol dependence.

Having in mind all this issues which confirm the importance of EI, Choi Y (2015) suggest improving communication skills training for nursing students by using a video clip on a smart phone.

As we mentioned before, EI is important in private life too. Nasiri Zarch Z (2014) showed that EI influence also marital satisfaction beside the economic level of the family.

In our study we evaluate EI in two groups: adolescents and young adult people and showed some specifics. These results are important especially for professions related to work with patients. Our findings showed some differences between young and adult population. Having in mind the importance of emotional intelligence we suggest to organize teaching skills of EI early in the life (starting in primary school, but especially in students).

## CONCLUSIONS

- The Emotional intelligence is assumed to be important in many field of life, achievement in studies, performance at work, and physical and mental health.
- It is very important knowledge that Emotional intelligence is a psychological traits/ability which can be learned.
- The evaluated groups of students in this study showed that the group of special education and rehabilitation are the most extrovert and have the

highest self-confidence; while the most optimist are students of medicine. We did not obtain significant differences for the level of anxiety as well as for the level of empathy.

- Self-esteem is relatively high in all students.
- Concerning adult population, anxiety is lowest while the optimism is the highest in non-medical group in comparison with other groups of examinees. Similar scores of extroversion, self-confidence and empathy are obtained in all groups of adults.
- Having in mind the importance of emotional intelligence we suggest introduction of teaching EI skills in education curricula.

## REFERENCES

1. Mayer JD, Salovey P (1997). What is emotional intelligence? In: Salovey P, Sluyter D, *Emotional development and emotional intelligence: Educational implications*. New York: Basic Books. 3-31.
2. Petrides KV, Furnham A (2003). Trait emotional intelligence: Behavioural validation in two studies of emotion recognition and reactivity to mood induction. *Eur J Pers* 17: 39-57
3. Goleman D (1995). *Emotional Intelligence*. New York: Bantam Books.
4. Lopes PN, Salovey P, Coté S, Beers M (2005). Emotion regulation abilities and the quality of social interaction. *Emotion* 5: 113-118
5. Petrides KV, Furnham A. (2001). Trait emotional intelligence: Psychometric investigation with reference to established trait taxonomies. *Eur J Pers* 15: 425-448
6. Petrides KV, Pita R, Kokkinaki F. (2007). The location of trait emotional intelligence in personality factor space. *Br J Psychol* 98: 273-289
7. Carter F. (2005). *Complete Book of Intelligence Tests*. Wiley, 2005, England
8. Fernández-Abascal EG, Martín-Díaz MD. (2015). Dimensions of emotional intelligence related to physical and mental health and to health behaviors. *Front Psychol.*; 6:317. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00317. eCollection 2015.
9. Ravichandra KS, Ravi GR, Kandregula CR, Vundavalli S, Srikanth K, Lakhotia D. (2015). Emotional Intelligence among Dental Undergraduate Students: An Indispensable and Ignored Aspect in Dentistry. *J Int Oral Health.*;7(4):69-72.
10. Gharetepeh A, Safari Y, Pashaei T, Razaeei M, Bagher Kajbaf M. (2015). Emotional intelligence as a predictor of self-efficacy among students with different levels of academic achievement at Kermanshah University of Medical Sciences. *J Adv Med Educ Prof.*; 3(2):50-5.
11. Weiszbrod T. (2015). Health care leader competencies and the relevance of emotional intelligence. *Health Care Manag.*; 34(2):140-6.
12. Fabio AD (2015). Beyond fluid intelligence and personality traits in social support: the role of ability based emotional intelligence. *Front Psychol* ; 6:395. eCollection 2015.
13. Lindquist KA, Satpute AB, Gendron M. (2015). Does language do more than communicate emotion? *Curr Dir Psychol Sci.*; 24(2):99-108.
14. Nozaki Y, Koyasu M. (2013). The Relationship between Trait Emotional Intelligence and Interaction with Ostracized Others' Retaliation. *PLoS One.*; 8(10): e77579.
15. Tsirigotis K, Łuczak J. (2015). Emotional Intelligence of Women Who Experience Domestic Violence. *Psychiatr Q.* 2015 May 16. [Epub ahead of print]
16. Mohagheghi A, Amiri S, Mousavi Rizi S, Safikhanlou S. (2015). Emotional intelligence components in alcohol dependent and mentally healthy individuals. *ScientificWorldJournal*;2015:841039. doi: 10.1155/2015/841039. Epub 2015 Mar 29.
17. Choi Y, Song E, Oh E. (2015). Effects of teaching communication skills using a video clip on a smart phone on communication competence and emotional intelligence in nursing students. *Arch Psychiatr Nurs.*;29(2):90-5.
18. Nasiri Zarch Z, Marashi SM, Raji H. (2014). The Relationship between Emotional Intelligence and Marital Satisfaction: 10-Year Outcome of Partners from Three Different Economic Levels. *Iran J Psychiatry.*; 9(4):188-96.

## ДАЛИ НИВОТО НА ЕМОЦИОНАЛНА ИНТЕЛИГЕНЦИЈА КАЈ СТУДЕНТИТЕ И ЗДРАВСТВЕНИТЕ РАБОТНИЦИ Е ЗАДОВОЛИТЕЛНО

Нада Поп-Јорданова Н.<sup>1</sup>, Демерџиева А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Македонска академија на науки и уметности, Скопје

<sup>2</sup> Одделение за педијатрија, Болница Ацибадем -Систина, Скопје

Автор за кореспонденција: e-mail: popjordanova.nadica@gmail.com

---

### АБСТРАКТ

Емоционалната интелигенција (ЕИ) подразбира способност за препознавање на сопствените како и на емоциите кај другите луѓе, разликување на чувствата и нивно соодветно балансирање, како и користење на емоционалните информации во мисловниот процес и однесувањето.

Цел на ова истражување е евалуирање на ЕИ конструктот кај три групи адолесценти: студенти по медицина, психологија и дефектологија како примерок на млади интелектуалци. Дополнително, групи на здравствени работници (доктори и сестри) како и оние кои се од немедицинска струка се примерок на интелектуална возрастна популација. Целта беше споредба на добиените скорови за ЕИ кај младите со возрастните кои работат или ќе работат во иднина со пациенти. Немедицинските професионалци служат како контролна група.

Добиените резултати за групата студенти покажаа највисока екстровеизија и само-доверба кај студентите по дефектологија, а највисок оптимизам кај медицинарите. Не добивме значајни разлики во нивото на анксиозност и емпатија.

Што се однесува до адултната популација, анксиозноста е најниска, а оптимизмот највисок кај немедицинската група; слични скорови за екстровеизија, само-доверба и емпатија добивме кај сите адултни испитаници.

Имајќи го предвид значењето на емоционалната интелигенција сугерираме воведување учење на ЕИ вештини во едукативните курикулуми.

**Клучни зборови:** емоционална интелигенција, постигања, просоцијално однесување, психометриско мерење.

---

# ТЕРАПИСКИ ПРИСТАП СО БУПРЕНОРФИН ОДНОСНО МЕТАДОН КАЈ ЗАВИСНИЦИ ОД ХЕРОИН

## THERAPEUTIC APPROACH WITH BUPRENORPHIN AND METHADONE IN HEROIN ADDICTION

Бабуловска А.<sup>1</sup>, Велиќ-Стефановска В.<sup>2</sup>, Јуруков И.<sup>1</sup>, Симовска Н.<sup>1</sup>, Переска Ж.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Универзитетска Клиника за Токсикологија Медицински Факултет Скопје, Р.Македонија

<sup>2</sup> Институт за епидемиологија и биостатистика со медицинска информатика Медицински факултет Скопје Р.Македонија

Автор за кореспонденција: e-mail: ababulovska@yahoo.com

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 368 - 373

### АБСТРАКТ

**Резиме:** Овој труд има за цел да ги спореди искуствата од терапискиот пристап со бупренорфин односно метадон при зависност од хероин.

**Материјал и методи:** Истражувањето е проспективно рандомизирано, контролирано. Спроведено е на Универзитетската Клиника за Токсикологија и Центарот за зависности. Со истражувањето се опфатени вкупно 140 зависници од хероин поделени во две групи од по 70 испитаници кои минимум три месеци пред почетокот на истражувањето биле доброволно вклучени на супституционен третман со бупренорфин (испитувана група) односно метадон (контролна група). Во двете групи следена е: просечната доза на одржување како и влијанието на времетраењето на зависноста од хероин врз висината на просечната доза на одржување.

**Резултати:** Постои сигнификантна разлика од две години ( $t\text{-test} < 0,05$ ), во однос на просечното времетраење на злоупотребата на хероин помеѓу испитуваната ( $5,9 \pm 2,3$ ) и контролната група ( $7,8 \pm 2,4$ ). Согледана е позитивна, односно директна корелација помеѓу просечното времетраење на користење на хероин и просечната доза на одржување на бупренорфин односно метадон при третман на хероински зависници.

**Заклучок:** Соодветната доза на бупренорфинот и метадон во индукционата фаза е критичниот фактор за успешноста во лекувањето на хероинските зависници. Ниските дози на бупренорфин и метадон во фазата на одржување ја зголемуваат “гладта” за хероин, со што се објаснува зголемениот процент на рецидиви. Постои позитивна корелација помеѓу историјата на просечното времетраење на користење на хероин и просечната доза на одржување на бупренорфин односно метадон при третман на хероински зависници

**Клучни зборови:** хероинска зависност, метадонски третман, бупренорфински третман, компарација

### ВОВЕД

Зависноста од хероин е хронична рецидивирачка болест, поради што третманот на хероинските корисници преставува долготраен најчесто доживотен процес со непредвидлива динамика и конечен резултат. (52,53) Супституциона терапија или терапија на надоместување со агонисти е давање на препишана психоактивна супстанца која е фармаколошки поврзана со психоактивната супстанца што ја предизвикува зависноста.

Третманот со опиоидни агонисти влијае на: (1) намалување на незаконската употреба на наркотик (хероин); (2) намалување на морбидитетот и на морталитетот предизвикан со злоупотреба на незаконската опиоидна дрога; (3) подобрување на физичкото и психолошкото здравје; (4) намалување на криминалното однесување; (5) овозможување и поддршка за реинтеграција на работното место и во системот на образование како и (6) унапредување на социјалното функционирање. (54)

Најчесто употребувани медикаменти во третманот на опиоидната зависност се метадононот и бупренорфинот. Метадононот во третманот на зависноста од хероин се користи орално, се дозира еднаш дневно. Тој е целосен агонист на  $\mu$ -рецепторите. Се врзува и на NMDA глутаминергичките (N-metil-D-aspartat) рецептори, и на тој начин делува како рецептор антагонист према глутаматот. (68) Со делувањето на NMDA рецепторите како антагонист ја намалува желбата за опијати и толеранцијата. (69) Во третманот на лица кои употребуваат опијати, метадононот се применува во детоксикациони програми и како терапија на оджување со метадонон. Метадононот ја спречува или ублажува појавата на апстиненцијални пречки кои се последица на прекин на употреба на опијати. (64)

Бупренорфинот во третманот на зависноста од хероин се користи сублингвално. Тој е парцијален опијатен агонист на  $\mu$ -рецепторите како и антагонист на  $\kappa$ -рецепторите во мозокот. Бупренорфинот може да се користи и еднократно како лек во ургентни состојби како акутен опијатски апстиненцијален синдром и повремено во мали дози еднократно кај зависници кои се во апстиненција од опијати, како начин да се превенираат хероински рецидиви. Од големо значење при употребата на бупренорфин е почитување на препораките за почетокот и текот на третманот. Кај хероинските зависници третманот со бупренорфин може да започне и 4-6 часа по последното земање на хероин, за предходно земените количини хероин да се метаболизираат, односно со првиот знак на апстиненцијална криза, со цел да се превенира преципитирачка апстиненцијална криза која може да се предизвика, доколку со воведување на бупренорфинот се започне порано. Најчесто се почнува со доза од 4мг бупренорфин, а во наредните денови се зголемува секојдневно за 2-8мг (најчесто 4мг) до стабилизација на пациентите. (105) Стабилизација вообичаено се постигнува со доза помеѓу 12-24мг дневно, не повеќе од 32мг бупренорфин. (106)

### ЦЕЛ НА ТРУДОТ

1. Да се одреди просечната доза на одржување на зависниците од хероин при тераписки третман со бупренорфин (споредено со метадонон).
1. Да се утврди влијанието на времетраењето на зависноста од хероин врз висината на просечната доза на одржување со бупренорфин (споредено со метадононот)

### МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата беше проспективна, рандомизирана, контролирана. Истражувањето беше спроведено Клиника за Токсикологија во Скопје и Центарот за зависности Кисела Вода. Истражувањето опфати 140 испитаници поделени во две групи (испитувана и контролна група) на кои е спроведен тераписки супституционен третман со бупренорфин односно метадонон во времетраење од минимум три месеци. Податоците во истражувањето беа добиени од самите пациенти како и податоци од достапната медицинска документација.

Селекцијата на испитаниците за студијата ќе биде спроведено според однапред утврдени инклузии и ексклузии критериуми.

#### Инклузии критериуми:

- независно од пол;
- старост над 16 години кои имаат симптоми на апстиненција;
- хероинска зависност од 2 до 10 години, последната година секојдневна апликација;
- нормална тензија (од 110/70ммХг до 140/90ммХг);
- добра бубрежна, црнодробна и срцева функција;
- писмена согласност за доброволно учество во истражувањето (за лица помлади од 18 години лишна согласност и согласност потпишана од родител/старател);
- соработливост и одговорност;

#### Ексклузии критериуми:

- автоимунски заболувања;
- системски болести;
- неопластични заболувања;
- значајни отстапувања на ЕКГ наод;
- бремена жени, доилки или жени кои планираат да останат бремена во следните 12 месеци.

#### Критериуми за прекинување на супституциониот третман:

- не почитување на редот на Инститүцијата, согласно со пропишаната согласност за лекување при прием во истата;
- неможност да се купи болка со стандардни аналгетици (освен опиоидна терапија).



## РЕЗУЛТАТИ

Просечната возраст на зависниците од хероин во испитуваната група е  $28,8 \pm 4,8$  години, а на оние од контролната група е  $32,9 \pm 5,6$  години. Согласно структурата по национална припадност на испитаниците во нашата студија, и во испитуваната и во контролната група, доминираат македонците следени со албанците.

Просечното времетраење на злоупотребата на хероин во испитуваната група е  $5,9 \pm 2,3$ , а во контролната група  $7,8 \pm 2,4$ . Просечната иницијална доза на бупренорфин изнесува  $7,8 \pm 4,1$  mg, додека просечната доза на метадон која на почетокот на терапијата ја примале пациентите од контролната група изнесува  $43,3 \pm 16,9$  mg. Најниската иницијална доза на бупренорфин е 2mg, на метадон е 20mg. Максималната пак доза на бупренорфин ординирана на почетокот е 20mg, на метадон е 110mg. Пресметаните средни вредности, односно медијани покажуваат дека 50% од хероинските зависници на терапија со бупренорфин иницијално примале доза поголема од 8mg, додека 50% од хероинските зависници на терапија со метадон иницијално примале доза поголема од 40 mg.

Табела 1. Иницијална доза на бупренорфин и метадон

Иницијална доза / mg	Mean	Median	Mode	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Standard Error
Испитувана гр.	7,8	8,0	4,0	2,0	20,0	4,1	0,5
Контролна гр.	43,34	40,0	30,0	20,0	110,0	16,9	2,0

Максималната доза на бупренорфин се движи во граници од 4 до 32 mg, и просечно изнесува  $14,2 \pm 6,9$  mg. Максималната доза на метадон се движи во интервал од 40 до 120 mg, и просечно изнесува  $101 \pm 21,6$  mg. Половина од испитаниците од испитуваната група примале максимална доза на бупренорфин поголема од 12mg, додека 50% испитаници од контролната група примале максимална доза на метадон поголема од 107,5mg.

Табела 2. Максимална доза на бупренорфин и метадон

Максимална доза / mg	Mean	Median	Mode	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Standard Error
Испитувана група	14,2	12,0	12,0	4,0	32,0	6,9	0,8
Контролна група	101,0	107,5	120,0	40,0	120,0	21,6	2,6

Во табела 3, табела 4 и табела 5 прикажани се мерките на централна тенденција (mean, median, mode), мерките на варијабилност (стандардна девијација), како и минималните и максимални дози на одржување на бупренорфин и метадон кај хероинските зависници по 7 дена, 3 и 6 месеци од почетокот на супституциониот третман.

Табела 3. Доза на одржување на бупренорфин и метадон по седум дена

Доза на одржување по 7 дена / mg	Mean	Median	Mode	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Standard Error
Испитувана група	10,8	10,0	8,0	2,0	28,0	4,8	0,58
Контролна група	75,3	75,0	70,0	20,0	120,0	23,8	2,8

Табела 4. Доза на одржување на бупренорфин и метадон по 3 месеци

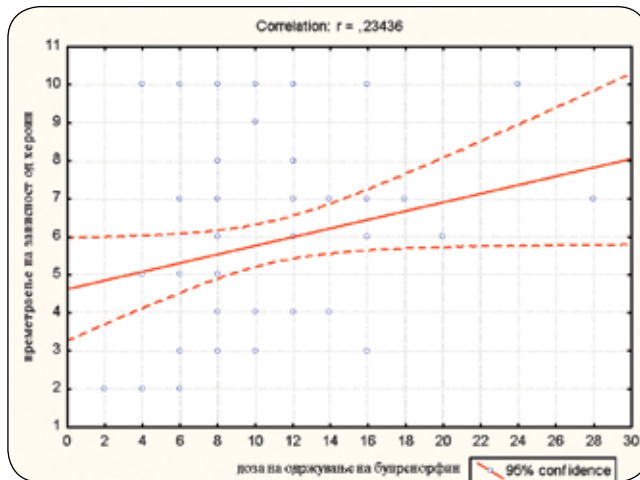
Доза на одржување 3 месеци / mg	Mean	Median	Mode	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Standard Error
Испитувана група	8,63	8,0	8,0	2,0	26,0	4,4	0,5
Контролна група	84,14	90,0	90,0	20,0	120,0	23,9	2,8

Табела 5. Доза на одржување на бупренорфин и метадон по 6 месеци

Доза на одржување 6 месеци / mg	Mean	Median	Mode	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Standard Error
Испитувана група	7,83	8,0	8,0	1,0	24,0	4,2	0,5
Контролна група	87,43	90,0	120,0	20,0	120,0	24,06	2,9

Графиконот 1. ја прикажува поврзаноста, односно корелацијата помеѓу времетраењето на зависност од хероин и дозата на одржување со бупренорфин. Од обликот на линијата на регресија и вредноста на Pearson-овиот коефициент на линеарна регресија ( $r=0,23$ ), може да се заклучи дека меѓу овие два параметра постои позитивна, односно директна корелација.

Тоа значи дека кај испитаниците со подолг стаж на зависност од хероин просечната доза на одржување со бупренорфин е поголема, и обратното. Сепак поврзаноста е со слаб интензитет и статистички е несигнификантна.



**Графикон 1.** Pearson коефициент на linearna korelacija  $r=0,23$   $p>0,05$

## ДИСКУСИЈА

Просечната иницијална доза на бупренорфин во нашата студија изнесува  $7,8 \pm 4,1$  mg, додека просечната доза на метадон која на почетокот на терапијата ја примале пациентите од контролната група изнесува  $43,3 \pm 16,9$  mg. По седмиот ден дозата на одржување на бупренорфин во испитуваната група е  $10,8 \pm 4,8$  mg, а дозата на метадон во контролната група е  $75,3 \pm 23,8$  mg. Половина од испитаниците од испитуваната група примале максимална доза на бупренорфин поголема од 12mg, додека 50% испитаници од контролната група примале максимална доза на метадон поголема од 107,5mg. Според студија која го обработува овој проблем, просечната иницијална доза на бупренорфин  $9,8 \pm 5,5$  mg, додека просечната доза на метадонот е  $34,7 \pm 16,1$  mg. Дозите најмногу се зголемуваат првите седум дена од третманот. Седмиот ден од третманот просечната доза на бупренорфин е  $12,1 \pm 5,5$  mg, додека просечната доза на метадон е  $44,7 \pm 20,1$  mg. Во ова истражување просечната доза на бупренорфин се намалува во третиот месец и тоа на  $9,5 \text{ mg} \pm 4,7$  и повторно се зголемува на  $10,7 \pm 5,2$  mg во шестиот месец од третманот. Дозите на метадон се зголемуваат во вториот месец од третманот и тоа на  $49,8 \pm 22,6$  mg, а се намалуваат во петиот месец и тоа на  $46,8 \pm 25,3$  за да повторно се зголемат на  $49,1 \pm 26,7$  mg во шестиот месец од третманот. (119) Повисоките дози на бупренорфин и метадон во третманот на хероинските зависници се должат на подолгиот стаж на употребата на хероинот, како и на повисоките дневни дози на злоупотребуван хероин. Во нашето истражување согледана е позитивни,

односно директни корелација помеѓу дневната доза на земен хероин и дозата на одржување со бупренорфин ( $R=0,74$   $p<0,05$ ) односно метадон ( $R=0,65$   $p<0,05$ ).

Целта на индукционата фаза е да се постигне стабилна доза на одржување. Соодветната доза на бупренорфинот во индукционата фаза е критичниот фактор за успешноста во лекувањето на хероинските зависници. Иницијалните дози од 16mg се поврзани со подолго останување во третманот, во споредба со ниските индукциони дози кои се поврзани со повисок процент на релапси и зголемена употреба на нелегални дроги. (144) Брзата титрацијата на дозата на бупренорфин и постигнувањето соодветна доза на одржување е клучен фактор за успешноста на третманот на опијатната зависност. (145,146)

Дозите на бупренорфин во фазата на одржување од 12-32mg/дневно, се добро прифатени од пациентите кои се на третман и ја зголемуваат успешноста на третманот. Ниските дози на бупренорфин во фазата на одржување ја зголемуваат “гладта“ за хероин, со што се објаснува зголемениот процент на рецидиви. Пациентите кои инјектираат хероин една недела пред започнување на третманот со бупренорфин се со поголем ризик од рецидиви во споредба со пациентите кои не инјектирале хероин една недела пред почетокот на третманот. Ризикот од рецидиви се зголемува ако дозата во индукционата фаза е помала или еднаква на 8mg/ден. (147) Дозирањето преку ден е алтернатива на дневното дозирање, (148) ги намалува трошоците и овозможува пациентите подолго да останат во третманот. (149)

Ретроспективна студија на Leonardi вклучува 979 лица кои злоупотребувале опијатни од 32 центри од Италија. Според оваа студија високата индукциона доза на бупренорфин во третманот на опијатната зависност значително го намалува ризикот од рецидиви и го зголемува процентот на пациентите вклучени во третманот. Студијата укажува дека пониските индукциски дози резултираат со значително повисока стапка на рецидив (кај пациентите третирани со 2mg бупренорфин стапката на рецидив е 51,2% наспроти пациентите третирани со 10mg бупренорфин каде стапката на рецидив е 20,6%. Повеќе од 89% од пациентите кои примиле 16mg во фазата на индукција успешно го продолжиле третманот на одржување со бупренорфин. (147)

## ЗАКЛУЧОЦИ

1. Соодветната доза на бупренорфинот и метадон во индукционата фаза е критичниот фактор за успешноста во лекувањето на хероинските зависници.
2. Ниските дози на бупренорфин и метадон во фазата на оджување ја зголемуваат “гладта“ за хероин, со што се објаснува зголемениот процент на рецидиви
3. Постои позитивна корелација помеѓу историјата на просечното времетраење на користење на хероин и просечната доза на одржување на бупренорфин односно метадон при третман на хероински зависници.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP & Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *Journal of the American Medical Association*, 2000;284(13): 1689-1695
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. rev. Washington, DC: American Psychiatric Assoc; 2000
3. BERTSCHY, G.: Methadone maintenance treatment: an update. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:114-124
4. Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE, et al. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the Nmethyl- D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett* 1997; 223: 5-8
5. 69. Ebert B, Andersen S, Krosggaard-Larsen P, et al. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive Nmethyl- D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett* 1995;187:165-8
6. Donny EC, Walsh SL, Bigelow GE, Eisscnbcrg T, Stitzer ML. High-dose methadone produces superior opioid blockade and comparable withdrawal suppression to lower doses in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;161(2):202-12
7. Ford, C., Morton, S., Lintzeris, N., Bury, J., & Gerada, C. Guidance for the use of burprenorphine for the treatment of opioid dependence in primary care. London: Royal College of General Practitioners, 2003
8. Petitjean, S., Stohler, R., Deglon, J. J., Livoti, S., Waldvogel, D., Uehlinger, C., et al. Double-blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 2001;62:97-104
9. Soyka M; Zingg C; Koller G; Kuefner H. Retention rate and substance use in methadone and buprenorphine maintenance therapy and predictors of outcome: results from a randomized study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2008;11: 641-653
10. Johnson, R.E., Strain, E.C., Amass, L. Buprenorphine: how to use it right. *Drug Alcohol Depend*. 2003;21: S59-77
11. Di Petta, G., Leonardi, C. Buprenorphine high-dose, broad spectrum, long-term treatment: a new clinical approach to opiate alkaloid dependency. *Heroin Add and Rel Clin Probl*. 2005; 7: 21-6
12. Johnson, R.E., Eissenberg, T., Stitzer, M.L., Strain, E.C., Liebson, I.A., Bigelow, G.E. Buprenorphine treatment of opioid dependence: clinical trial of daily versus alternate-day dosing. *Drug Alcohol Depend*. 1995;40:27-35
13. Leonardi C; Hanna N; Laurenzi P; Fagetti R. Multi-centre observational study of buprenorphine use in 32 Italian drug addiction centres. *Drug and Alcohol Dependence*. 2008; 94(1/3): 125-132
14. Amass, L., Kamien, J.B., Mikulich, S.K.. Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioiddependent humans. *Drug Alcohol Depend*. 2001;61:173-81
15. Amass, L., Bickel, W.K., Crean, J.P., Blake, J., Higgins, S.T. Alternate-day buprenorphine dosing is preferred to daily dosing by opioid-dependent humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;136:217-25

## THERAPEUTIC APPROACH WITH BUPRENORPHIN AND METHADONE IN HEROIN ADDICTION

Babulovska A.<sup>1</sup>, Velic-Stefanovska V.<sup>2</sup>, Jurukov I.<sup>1</sup>, Simonovska N.<sup>1</sup>, Pereska Z.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University Clinic of Toxicolog, Faculty of Medicine, Skopje, Macedonia

<sup>2</sup> Institut of Epidemiology and biostatistics, Faculty of Medicine, Skopje, Macedonia

Corresponding author: e-mail: ababulovska@yahoo.com

---

### ABSTRACT

The purpose of this paper is to compare experiences of therapeutic approach with buprenorphine i.e. methadone with heroine addictions.

**Material and metods:** The study was prospective, randomized, controlled and conducted on the University Clinic for Toxicology and Center for Addictions Kisela Voda in Skopje. The research covered total number of 140 heroin addicts divided in two groups of 70 interviewees who have been voluntarily enrolled for minimum three months prior the research in the substitutive treatment with buprenorphine (research/inquiry group) and methadone (controlled group). Both groups were followed for maintenance dose and the effect of duration of the heroine addiction on the amount of the maintenance dose.

**Results:** In regards to the average time of heroine abuse, there is a significant difference of two years (t-test<0,05) between research/inquiry group (5,9±2,3) and controlled group (7,8±2,4). The results have shown that there is a positive and direct correlation between the daily dose of abused heroine and the maintenance buprenorfin dose (R=0,74 p<0,05) i.e. methadone dose (R=0,65 p<0,05).

**Conclusion:** Appropriate dose of buprenorphine and methadone in the induction phase is critical factor for successful treatment of heroin addicts. Low doses of buprenorphine and methadone in the maintenance/sustenance phase increases the “hunger” for heroin which explains the increased percentage of recidivism. There is a positive correlation between the history of the average duration of heroin abuse and the average dose of maintenance/sustenance on buprenorphine i.e. methadone during the treatment of heroin addicts.

**Key words:** Heroine addiction, methadone treatment, buprenorfin treatment, comparison

---

# EKSPRESIONI IMUNOHISTOKIMIK I GJENIT P 53 DHE KORELACIONI I TIJ ME PARAMETRAT DHE KARAKTERISTIKAT KLINIKOPATOLOGJIKE DHE PATOHISTOLOGJIKE TE PACIENTËT ME KARCINOM TË LUKTHIT

## IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF GENE P 53 AND ITS CORRELATION WITH CLINICOPATHOLOGICAL AND PATHOHISTOLOGICAL PARAMETERS AND FEATURES OF PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Selimi F.<sup>1</sup>, Haxhirexha K.<sup>1</sup>, Trajkovska E.<sup>2</sup>, Alili R.<sup>1</sup>, Rakipi A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Reparti kirurgjik "B", Spitali klinik Tetovë

<sup>2</sup> Reparti i Patohistologjisë, Spitali klinik Tetovë

<sup>3</sup> Reparti i Patohistologjisë dhe mjekësisë ligjore, Spitali klinik Tetovë

Autori korrespondent: e-mail: fselimi\_dr@yahoo.com

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 374 - 378

### ABSTRAKT

**Qëllimi:** Qëllimi i këtij punimi është që të përcaktohet dhe të vlerësohet niveli i ekspresionit imunohistokimik të gjenit p53 dhe korelacioni i tij me faktorët klinikopatologjik sic janë: moshja, gjinia, lokalizimi i neoplazmës, klasifikimit sipas Lauren, tipi histologjik, gradës histologjike, pTNM-karakteristikave, pTNM stadiumit dhe infiltrimit limfovaskular.

**Materiale dhe metoda:** Studimi përfshin analizimin me metodë imunohistokimike të preparateve patohistologjike të 86 pacientëve të operuar nga karcinomi i lukthit, është përcaktuar dhe analizuar ekspresioni imunohistokimik I gjenit p53 dhe korelacioni I tij me faktorët klinikopatologjik të karcinomit të lukthit ndërsa për analizë imunohistokimike është përdorur metoda LSAB/HRP. Për detekcion të gjenit mutant është përdorur Monoclonal Mouse Anti-Human protein p53, kod No-M7001.

**Rezultatet:** Ekspresioni pozitiv imunohistokimik i gjenit p53 është gjetur tek 40 (46.5%) nga preparatet e analizuara. Është gjetur korelacion i ngushtë me rëndësi të lartë statistikore mes p53 ekspresionit dhe gradës histologjike (G) ( $p=0.008$ ). Në studimin tonë nuk është vërejtur korelacion mes p53 ekspresionit dhe faktorëve të tjerë si: moshja, gjinia, lokalizimi i neoplazmës në lukth ( $p=0.610$ ), tipit histologjik të tumorit sipas Lauren ( $p=0.349$ ), pTNM stadiumit ( $p=0.780$ ) dhe infiltracionit limfovaskular ( $p=0.627/p=0.486$ ).

**Konkluzioni:** Të dhënat nga ky punim tregojnë se ekspresioni imunohistokimik i gjenit p53 është ngushtë i lidhur vetëm me gradën histologjike të malinjitetit tumoral dhe ka rol të rëndësishëm në sjelljen biologjike të karcinomit të lukthit. Korelacioni i ngushtë mes gradës histologjike dhe ekspresionit imunohistokimik të gjenit p53 mund të jetë i rëndësishëm për selektimin e pacientëve për kemoterapi adjuvante, për shkak se përcaktimi dhe zgjedhja e kemoterapeutikëve mvarret nga vet grada histologjike e tumorit.

**Fjalët kyçe:** Gjeneri p53, karcinoma e lukthit, Ekspresioni imunohistokimik, faktorët klinikopatologjik.

### HYRJE

Edhe pse incidenca e karcinomit të lukthit në aspekt global zvogëlohet, karcinomi i lukthit gjendet në pozitat udhëheqëse të neoplazmave malinje të traktit digjestiv dhe është në vendin e pestë me incidencë mes neoplazmave

malinje në botë. [1,2] Sipas të dhënave nga OBSH deri në 70 % e rasteve me karcinom të lukthit paraqiten në shtetet me zhvillim të ulët dhe të mesëm ekonomik në botë, ashtu që gjysma e incidencës botërore gjendet në lindjen



e largët, shtetet aziatike nga ish bashkimi sovjetik, shtetet e Europës lindore si dhe në shtetet e Amerikës jugore, [3] që është si rezultat i faktorëve të ndryshëm nga karakteri ekonomik, sociologjik, tradicional dhe dietetik. [2] Kohëve të fundit, rëndësi të veçantë i jepet gjenit E-khaterin në lidhje me paraqitjen dhe zhvillimin e karcinomit të trashëguar difuz të lukthit. Mutacionet në gjen lidhen me zhvillimin e karcinomit difuz të lukthit e cila vërtetohet në më shumë grupe farefisnore nëpër botë tek të cilët është vërtetuar mutacion i trashëguar i gjenit E-khaterin. [3] Poashtu, signifikante është edhe abnormaliteti gjenetik (ADN aneuploidi, amplifikacione ose mutacione onkogjene, humbje e aleleve të tumor supresor gjeneve), por nuk është i sqaruar dhe i formuluar deri në fund roli i tyre mbi zhvillimin dhe progresin e karcinomit të lukthit. [4] Pothuajse gjysma e rasteve të tipit intestinal të karcinomës së lukthit është e lidhur me mutacionet në gjenin tumor supresor p 53, e cila kulminon me alteracione të shpeshtuara në lukth dhe zhvillim të karcinomës së lukthit, të cilët vërehen në më shumë se 60 % të tumoreve invazive. [5,6]. Gjeni p 53 është zbuluar në vitin 1979 si protein qelizor i cili hyn në interreksion me antigenin T onkogjen të virusit SV 40. [7,8,9]. Për rolin tumor supresor të gjenit p 53 përgjegjëse është një pjesë e ADN e cila quhet pjesë për ADN-lidhje dhe më shumë se 80 % e të gjitha anomalive të cilët çojnë deri në mutacione të atij gjeni, gjenden po në atë vend. Gjeni mutant p 53 është stabil, nuk lidhet me ADN dhe nuk inicon transkripcion. [7] Gjeni tumor supresor mban rolin kyç mbi kontrollin në ndarjen qelizore dhe stabilitetit gjenetik. Ato aktivitete janë rezultat i vetë faktit që gjen p 53 formon tetramere të cilët lidhen me pjesë të caktuara të ADN dhe aktivizojnë transkripcionin. Me humbjen e rolit të tumor supresorit, proteinat mutante të p 53 fitojnë potenciale onkogjene të cilat në fund rezultojnë me rritje të pakontrollueshme të qelizave tumorozë. [7]

## QELLIMI I PUNIMIT

Qëllimi i këtij punimi është të përcaktohet dhe vlerësohet niveli i ekspresionit imunohistokimik të gjenit p53 në indet e karcinomit të lukthit, dhe të vërtetohet korelacioni i tij me parametrat klinikopatologjik dhe karakteristikat patohistologjike të karcinomit të lukthit.

## MATERIALE DHE METODA

Studimi përfshin analizimin e preparateve patohistologjike në institutine Patologjisë-Shkuptë 86 pacientëve të operuar nga karcinomi i lukthit në periudhën prej vitit 2011-2014.

Preparatet e fiksuara patohistologjike të vendosura në blloqe parafini priten me ndihmën e mikrotomit ashtu që trashësia e prerjes të jetë 4  $\mu$ m, të cilët pastaj ngjyrosen me hematoksilin-eozin. Analiza imunohistokimike është bërë me ndihmën e metodës histokimike LSAB/HRP, ndërsa për detektim të ekspresionit është përdorur Monoclonal Mouse Anti-Human protein p 53, kod No-M7001, në tretje 1:25-1:75. Rezultatet e fituara nga ekspresioni formojnë pesë grupe bazuar në Remmele Score [10] (IRS, Immunoreactive score according to Remmele and Stegner, 1987): negativ, pozitivitet i dobët (niveli i ekspresionit është <10 %), pozitivitet mesatar (niveli i ekspresionit është prej 10-50 %), pozitiv (niveli i ekspresionit është 51-80 %), pozitivitet i lartë (niveli i ekspresionit është më i lartë se 80 %). Për përpunim të të dhënave nga studimi është përdorur versioni SPSS për Windows 13.0. E përdorura nga ne nivel kritik për vlefshmëri është  $\alpha=0.05$ .

## REZULTATET

Ekspresioni pozitiv imunohistokimik i p 53 protein është vërejtur te 40 (46.5 %) nga preparatet e analizuar. Ekspresion më i lartë i p 53 protein është vërejtur tek preparatet nga pacient të gjinisë mashkullore-25 (62.5 %), ndërsa te 15 (37.5 %), janë të gjinisë femërore. Moshë mesatare e pacientëve me ekspresion pozitiv imunohistokimik të p 53-protein është 61.9 vjet. Për sa i përket lokalizimit të neoplazmës në lukth, ekspresion më i madh të p53 protein është vërejtur tek karcinomat e lokalizuara në pjesën korporale të lukthit-në 19 raste (47.5 %), në pjesën antropilorike të lukthit tek 14 (35 %), dhe në 7 raste (17.5 %) në regjionin e kardias. Për sa i përket klasifikimit sipas Lauren, p 53 ekspresion pozitiv imunohistokimik është vërejtur tek karcinomat të tipit intestinal te 21(52.5%) raste, të tipit difuz tek 16 (40 %), ndërsa të tipit të përzier tek 3 (7.5 %) nga material et e analizuar. Tip dominant histologjik në materialet e analizuar është tipi papilar i karcinomit te 18 (45 %), i ndjekur nga tipi mucinoz te 13 (32.5%), tipit tubular te 6 (15%) dhe Sig.R.Cell te 3 (7.5%). Për sa i përket gradës histologjike, përqindja më e madhe e pozitivitetit të p 53 proteinit është vërejtur te grada G2-26 (65%), G3-12 (30%), G1-1(2.5%) dhe G4-1(2.5%). Analizimi i preparateve për sa i përket pTNM stadiumit, tregon këto rezultate: IA-3(7.5%), IB-4(10%), II-7(17.5%), IIIA-8(20%), IIIB-8(20%), IIIC-8(20%), IV-2(5%). Nuk është gjetur korelacion me rëndësi statistikore mes ekspresionit pozitiv imunohistokimik të p 53 proteinit dhe lokalizimit të tumorit (p=0.610),

mes p53 ekspresionit dhe tipit sipas Lauren ( $p=0.349$ ), p 53 ekspresionit dhe tipit histologjik ( $p=0.193$ ), p53 ekspresionit dhe pTNM stadiumit ( $p=0.780$ ), infiltracionit limfovaskular dhe p 53 ekspresionit ( $p=0.627/p=0.486$ ). Është gjetur korelacion me rëndësi të lartë statistikore mes gradës histologjike (G) dhe ekspresionit pozitiv imunohistokimik të p53, ( $p=0.008$ ).

**Tabela 1.** Ekspresioni imunohistokimik I p53, korelacioni me parametrat klinikopatologjik dhe patohistologjik te karcinomi i lukthit

Faktoret Klinikopatologjik		Ekspresioni imunohistokimik I p53		P vlera
		Positive	Negative	
Gjinia	Meshkuj	25 (62,5%)	35 (76,1%)	0,239
	Femra	15 (37,5%)	11 (23,9%)	
Mosha		61.9	63.13	
Lokalizimi	Antrum	14 (35%)	20 (43.5%)	0,610
	Kardia	7 (17.5%)	9 (19.6%)	
	Korpus	19 (47.5%)	17 (37%)	
Lauren klasifikimi	Intestinal	21 (52.5%)	21 (47.5%)	0,349
	Difuz	16 (40%)	24 (52.2%)	
	Përzier	3 (7.5%)	1 (2.2%)	
Tipi histologjik	Papilar	18 (45%)	18 (39.1%)	0,193
	Mucinoz	13 (32.5%)	8 (17.4%)	
	Tubular	6 (15%)	10 (21.7%)	
	SigR cell	3 (7.5%)	7 (15.2%)	
	Anaplastik	0 (0%)	3 (6.5%)	
Grada histologjike	G1	1 (2.5%)	2 (4.3%)	0,008
	G2	26 (65%)	15 (32.6%)	
	G3	12 (30%)	28 (60.9%)	
	G4	1 (2.5%)	1 (2.2%)	
pTNM stadium	I	7 (17.5%)	12 (26.1%)	0,780
	II	7 (17.5%)	9 (19.6%)	
	III	24 (60%)	20 (43.4%)	
	IV	2 (5%)	5 (10.9%)	
Infiltrimi limfatik		40 (46.51%)	46 (53.49%)	0,627
Infiltrimi vaskular		40 (46.51%)	46 (53.49%)	0,486

## DISKUTIMI

Gjeni p53 vlerësohet si mbrojtës i gjenomit qelizor i cili mbron nga aberacionet gjenetike dhe në atë mënyrë pengon në paraqitjen dhe ekspansionin e qelizave karcinomatoze [11] dhe është i lokalizuar në kromozomën e 17p. Egzistojnë studime të cilët ekspresionin e p53 protein e vlerësojnë si faktor të rëndësishëm prognostik tek tumoret e zorrës së trashë, mushkërive të bardha, karcinomës së gjirit dhe karcinomës së ezofagut, por për sa i përket karcinomës së lukthit, rezultatet janë tepër kontradiktore.[12] Në studimin tonë janë kyçur preparate patohistologjike

të 86 pacientëve të operuar nga karcinomi i lukthit. Ekspresion pozitiv imunohistokimik të p53 protein është gjetur tek 40 (46.5%) raste të analizuara, ndërsa te 46 (53.5%) nuk është vërejtur p53 ekspresion. Në studimin tonë, nuk është gjetur korelacion me rëndësi statistikore mes lokalizimit të tumorit dhe p53 ekspresionit,  $p=0.610$ . Në studimin e bërë nga Daniela Lazar dhe bp. nuk është gjetur korelacion mes lokalizimit të tumorit dhe p53 ekspresionit pozitiv imunohistokimik.[12] Në hulumtimin e bërë nga Ramin Azarhoush dhe bp. është vërejtur incidencë e lartë e ekspresionit pozitiv imunohistokimik të p53 proteinit tek karcinomat e regjionit antropilorik dhe të kardias, ashtu që ata që janë të lokalizuar në regionin e kardias tejkalojnë të tjerët për sa i përket alteracionit të p53 proteinit.[13] Për sa i përket tipit histologjik sipas Lauren, nuk është gjetur korelacion me rëndësi statistikore të p53 ekspresionit, edhe pse ka dallime në të dhëna por nuk është signifikante,  $p=0.349$ . Në studimin e Radovanoviç dhe bp., nuk është gjetur korelacion mes p53 ekspresionit dhe tipit histologjik sipas Lauren.[11] Në studimin e bërë nga Naglaa Abbas Fathi dhe bp. nuk është gjetur korelacion mes tipit histologjik sipas Lauren dhe p53 ekspresionit.[14] Në studimin e Daniela Lazar dhe bp. është gjetur korelacion i lartë statistikor mes tipit histologjik sipas Lauren dhe ekspresionit pozitiv të p 53 proteinit.[12] Ekspresion me pozitivitet të lartë imunohistokimik të p53 proteinit në studimin tonë është gjetur në G2-gradën histologjike. Në rastin tonë, egziston korelacion me rëndësi statistikore mes p53 ekspresionit dhe gradës histologjike ( $p=0.008$ ). Korelacion signifikant i lartë mes p53 ekspresionit dhe gradës histologjike është gjetur edhe tek studimi i Daniela Lazar dhe bp.[12] Në studimin e Ramin Azarhoush dhe bp. nuk është vërejtur korelacion signifikant mes p53 ekspresionit dhe gradës histologjike.[13] Korelacion mes gradës histologjike (G) dhe p53 ekspresionit është gjetur edhe në studimin e bërë nga Naglaa Abbas Fathi dhe bp. por nuk është signifikante.[14] Për sa i përket thellësisë të infiltrimit tumoral, ekspresion pozitiv më I madh është gjetur tek T3, resp.pT3-17(42.5%), pT4-11(27.5%), pT2-9(22.5%), dhe pT1-3(7.5%). Nga kjo del së sa më i madh të jetë infiltracioni tumoral në thellësi, p53 ekspresioni është më i lartë. Në rastin tonë nuk është gjetur korelacion me rëndësi statistikore mes p53 ekspresionit dhe pT ( $p=0.422$ ). Në hulumtimin e bërë nga Muhammet Calik dhe bp. është gjetur korelacion signifikant mes p53 ekspresionit dhe thellësisë të infiltrimit tumoral pT.[15] Edhe në hulumtimin e Starzynska dhe bp., vërehet korelacion me rëndësi statistikore të p 53 ekspresionit

dhe pTNM-karakteristikave të karcinomit.[16] Në studime tjera nuk është hasur korelacion me rëndësi statistikore mes p53 ekspresionit dhe pTNM karakteristikave.[11,14] Për sa i përket angazhimit të gjëndrave limfatike, ekspresion pozitiv i p53 është gjetur në raste si vijon: pN0-12(30%), pN1-10(25%), pN2-10(35%), pN3-8(20%). Në rastin tonë nuk është vërejtur korelacion me rëndësi statistikore mes pN dhe p 53 ekspresionit, ( $p=0.814$ ). Studime nga autorë tjerë kanë gjetur korelacion të lartë mes pN dhe p 53 ekspresionit.[16,17] Në studimin tonë nuk është vërejtur korelacion me rëndësi statistikore edhe mes p53 ekspresionit dhe pTNM stadiumit, resp.  $p=0.780$ . Edhe tek autorë tjerë nuk vërehet korelacion I rëndësishëm statistikor edhe pse p53 ekspresioni është më I lartë në stadiumet më të larta të sëmundjes.[18] Ekspresion pozitiv imunohistokimik i p53 në rastin tonë më së shumti u gjet në preparatet e pacientëve të cilët ishin në L1-status. Studimi i bërë nga Radovanović dhe bp. tregon për korelacion të lartë mes p 53 ekspresionit dhe infiltrimit limfatik,[11] ndërsa hulumtimi i bërë nga një grup autorësh korean për sa i përket kësaj, nuk përkrah korelacion mes infiltrimit limfovaskular dhe p53 ekspresionit.[19]

## KONKLUZIONI

Rezultatet nga analiza imunohistokimike për p 53 ekspresion tek karcinoma e lukthit në këtë punim, tregojnë se p53 ekspresioni është gjetur tek 46.5% të rasteve me karcinom të lukthit. Korelacion me rëndësi statistikore është gjetur vetëm për sa i përket gradës histologjike (G). p53 ekspresion pozitiv është gjetur më së shumti tek G2-gradë histologjike, do të thotë, se akumulimi i gjenit mutant p53 është vërejtur më së shumti tek qelizat mesatarisht të diferencuara të karcinomës së lukthit. Për sa i përket parametrave tjerë klinikopatologjik të karcinomës së lukthit si: gjinia, mosha, lokalizimi i tumorit, tipit sipas Lauren, tipit histologjik, pTNM karakteristikave, pTNM stadiumit dhe infiltrimit limfovaskular, mungon mvarshmëria statistikore me p53 ekspresionin edhe pse te autorë tjerë është vërejtur korelacion mes p53 ekspresionit dhe këto parametra klinikopatologjik. Korelacioni i ngushtë mes gradës histologjike dhe ekspresionit imunohistokimik të gjenit p53 mund të jetë i rëndësishëm për selektimin e pacientëve për kemoterapi adjuvante, për shkak se përcaktimi dhe zgjedhja e kemoterapeutikëve varet nga vet grada histologjike e tumorit. Interreaksioni mes proteineve të gjenit p53-familjes është e rëndësishme nga aspekti klinik për modulimin e citotoksinitetit të kemoterapeutikëve

dhe të efektit final nga kemoterapeutikët.[7] Roli i gjenit p53 si faktor prognostik veç është vërtetuar tek karcinoma e gjirit, por, për sa i përket karcinomës së lukthit, roli i tij ende është diskutabil.

## LITERATURA

1. Mladen Štulhofer et al, Kirurgija probavnog sustava.1992, 248-287
2. Besim Elezi et al, Kirurgji-Principe dhe praktika, Vol 2.
3. Branko Troskot, Marija Gamulin, Gastric adenocarcinoma, Medicus 2006, vol.15, No1:73-87
4. John C. Layke, D. O. Peter, P. Lopez, M. D. Gastric Cancer. Diagnosis and treatment options. Volume 69. No=5/ March 1,2004
5. Rokkappanavar K. Kumar et al. Gastric carcinoma: A review on epidemiology, current surgical and chemotherapeutic options. <http://dx.doi.org/10.5772/45896>
6. Yasui E. et al. Molecular pathobiology, at gastric cancer. Scand J Surg 2006, 95-225
7. Arijana Zorić. Anđela Horvat. Neda Slade. Obitelj gena p53 - uloga u razvoju organizma i tumorigenezi. Medicina Fluminensis, Vol.46 No.2 Lipanj 2010. Str.135 - 143
8. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. Cell. 1997 Feb 7;88(3):323-31.
9. Lane DP, Craëford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. Nature. 1979 Mar 15;278(5701):261-3
10. E Remmele. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue Der Pathologe (Impact Factor: 0.62). 06/1987; 8(3):138-40.
11. Dragče Radovanović, Milan Knežević, Dragan Čanović, Ljubiša Aćimović. Korelacija između ekspresije p53 i kliničkopatoloških osobina karcinoma želuca. Klinički centar, Kragujevac, Klinika za hirurgij, Centar za patološku dijagnostiku, Kragujevac, Srbija.
12. Daniela Lazăr, Sorina Tăban, I. Sporea, Alis Dema, Mărioara Cornianu, Elena Lazăr, A. Goldiș, Iulia Rațiu, C. Vernic. The immunohistochemical expression of the p53-protein in gastric carcinomas. Correlation with clinicopathological factors and survival of patients. Romanian Journal of Morphology and Embryology 2010, 51(2):249–257.
13. Ramin Azarhoush MD, Abbas Ali Keshtkar MD MPH PhD, Taghi Amirani PhD, Vahideh Kazemi-Nejad MD. Relationship between p53 Expression and Gastric Cancers in Cardia and Antrum. Arch Iranian Med 2008; 11 (5): 502 – 506.

14. Naglaa Fathi Abbas, Sonia Labib El-Sharkaëy, Mona Talaat Fadel, Marëa Abd El-Monem El-Shaer, Manal Abd El-Megid Badaëi and Èafaa El-Said Abd El-Aal. Combined Expression of P27 and P53 in Human Gastric Carcinoma. <http://ëëë.sciencepub.net/report> Report and Opinion, 2010;2(11)
15. Muhammet Çalik, Elif Demirci, Eren Altun, İlknur Çalik, Özge Beyza Gündoğdu, Nesrin Gürsan, Betül Gündoğdu, Mevlüt Albayrak. Clinicopathological importance of Ki-67, p27 and p53 expression in gastric cancer
16. Starzynska; Markieëski; Domagala; Marlicz; Mietkieëski; Roberts; Stern. The clinical significance of p53 accumulation in gastric carcinoma. *Cancer*. 1996;77(10):2005-2012.
17. J Pinto-de-Sousa, F Silva, L David, D Leitão, M Seixas, A Pimenta and M Cardoso-de-Oliveira. Clinicopathological significance and survival influence of p53 protein expression in gastric carcinoma. Article first published online: 26 MAR 2004 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.01852.x
8. Van Oijen MG, Slootëeg PJ. Gain-of-function mutations in the tumor suppressor gene p53. *Clin Cancer Res*. 2000 Jun;6(6):2138-45.
19. Sung Ui Jung, Këang Kuk Park, Song I Yang, Hee Kyung Jang, Yeon Myung Shin. Clinicopathological correlations ëith p53 expression in gastric cancer patients ëith curative resection. Departments of Surgery and Pathology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

## IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF GENE P 53 AND ITS CORRELATION WITH CLINICOPATHOLOGICAL AND PATHOHISTOLOGICAL PARAMETERS AND FEATURES OF PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Selimi F.<sup>1</sup>, Haxhiresxa K.<sup>1</sup>, Trajkovska E.<sup>2</sup>, Alili R.<sup>1</sup>, ARakipi A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of general surgery, Clinical Hospital of Tetovo

<sup>2</sup>Department of Pathohistology, Clinical Hospital of Tetovo

<sup>3</sup>Pathohistological and Forensic department, Clinical Hospital of Tetovo

Correspondent author: e-mail: fselimi\_dr@yahoo.com

### ABSTRACT

**Objective:** The purpose of this paper is to ascertain and evaluate the level of immunohistochemical expression of gene p53 and its correlation with clinicopathological factors such as: age, gender, neoplasm localisation, classification according to Lauren, histological type, histological degree, pTNM characteristics, pTNM stadium and lymphovascular infiltration. **Methods and Materials:** The research incorporates analysis and immunohistochemical method of pathohistological composition of 86 patients of gastric cancer surgery, it is determined and analysed immunohistochemical expression of gene p53 and its correlation with clinicopathological factor of gastric cancer, whilst for immunohistochemical analysis is used LSAB/HRP method. For detection of mutant gene is used Monoclonal Mouse Anti-Human protein p53, code No-M7001.

**Results:** The positive expression of immunohistochemical gene p53 is found at 40 (46.5%) of analysed compositions. It is found high important close statistical correlation between p53 expression and and histological degree (G) (p=0.008). In our study, it is not noticed a correlation between p53 expression and other factors such as: age, gender, neoplasm localisation in stomach (p=0.610), histologic type of tumor according to Lauren (p=0.349), pTNM stadium (p=0.780) and lymphovascular infiltration (p=0.627/p=0.486).

**Conclusion:** Findings from this project show that immunohistochemical expression of gene p53 is closely linked only to the histological degree of tumor malignancy and has an important role in the biological behaviour of gastric cancer. Close correlation between histological degree and immunohistochemical expression of gene p53 may be important for patient selection for adjuvant chemotherapy, because the determination and choice of chemotherapeutics depends on the histological degree of tumor.

**Keywords:** Gene p53, gastric cancer, immunohistochemical expression, clinicopathological factors.



# ASSESSMENT OF PATIENT SATISFACTION WITH COMMUNICATION WITH DOCTORS AND NURSES IN PUBLIC AND PRIVATE HOSPITALS DURING HOSPITALIZATION IN KOSOVO FOR THE PERIOD 2014 AND 2015

## VLERËSIMI I KËNAQSHMËRISË SË PACIENTËVE ME KOMUNIKIMIN ME MJEKËT DHE INFERMIERET NË SPITALET PUBLIKE DHE PRIVATE GJATË HOSPITALIZIMIT NË KOSOVË PËR PERIUDHËN 2014 DHE 2015

Hoxha R.<sup>1,2</sup>, Kosevska E.<sup>3</sup>, Berisha M.<sup>1,2</sup>, Ramadani N.<sup>1,2</sup>, Begolli I.<sup>1,2</sup>, Gashi S.<sup>1,2</sup>, Zhjeqi V.<sup>1,2</sup>, Zajmi D.<sup>1,2</sup>, Jerliu N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Medical Faculty, University of Pristina "Hasan Prishtina"

<sup>2</sup> National Institute of Public Health of Kosovo, Pristina

<sup>3</sup> Medical Faculty, "Ss. Cyril and Methodius University", Institute for Public Health, Skopje, Republic of Macedonia

Corresponding author: e-mail: rinahoxha@yahoo.com

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 379 -384

### ABSTRACT

Patient satisfaction has become an important indicator to measure the quality of care for patients in hospital. Patient satisfaction surveys can help identify ways to improve the quality of health care services.

**Aim** of this study is to assess the patients' satisfaction with several aspects of communication with doctors and nurses in public and private hospitals selected.

**Methods:** This descriptive study was conducted in 237 patients who were hospitalized in private and public selected hospitals in Kosovo.

**Results:** It is estimated that the satisfaction of patients with hospital care is higher among private hospitals compared to public ones, especially in some aspects, such as reaction time nurses to the demands and needs was significantly higher in private hospitals (70.2%) than public hospitals (42.2%), courtesy aspects of nurses (87.7%) than public (45.0%) with a significant difference for  $P < 0.0001$ . Patient satisfaction in all dimensions selected has been significantly higher in private hospitals compared to public hospitals ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The findings of the study show that private hospitals have provided quality service and the satisfaction of patients was higher. In these results may impact other factors such as working conditions, motivation, payments or salaries and workload.

**Keywords:** Patient satisfaction, comparative research, public hospital, private hospital, Kosovo

### INTRODUCTION

According to OECD (Economic Cooperation and Development Organization) and WHO (World Health Organization) outlines, studies on patient satisfaction for health care service quality and access are very important part of the overall evaluation of health care system and the basis for the forming of national health care policy (1). Good health for the people in countries is essential

to the human development and improvement of their economies (2). Health care delivery has been explained as one of the service deliveries that demand high consumer involvement in the consumption process (8). The patient's perspective is becoming more and more integrated in the process of improving health-care systems, while surveys provided by independent companies or institutes have



become routine for many health-care organizations and centers (3). Patient experiences and perceptions of care are essential metrics of patient-centeredness (4). Patients view quality in ways very different from clinicians. Patients deserve to receive compassionate care in a timely fashion, in comfortable settings, via convenient processes. Physicians' communication behaviors are important contributors to patient satisfaction in the outpatient setting (5). In the study done by Moller-Leimkuhler et al. 2002 have indicated that the quality of aspects of communication with physicians is important to hospitalized patients, the results give evidence that communication and empathy of the medical staff are key indicators of patient satisfaction and dissatisfaction (6). Nurses are the backbone of any health care institution and are the 'face' of the daily care that patients receive. So it's no surprise that the HCAHPS survey section on nurses' communication has been found to have the greatest impact on overall patient satisfaction and likelihood to recommend the hospital to family and friends (7)

Consumer satisfaction is a fundamental requirement for healthcare providers. A number of studies report that Patient's satisfaction is influenced by a number of factors the following factors play a critical role in the satisfaction of patients; the attitudes of nurses toward patients, the capacity to deliver prompt service without wasting time, ability to disseminate information to patients and the availability of up-to-date equipment .Others include the hospital's ability to render 24 hour service, the patience of the doctor to clearly explain what was wrong with patients before giving treatment, providing patients with detail information about their medication, and attractiveness and cleanliness of the hospital (8).

In addition, due to the tendency of healthcare industries to concentrate on patient-centered care; patient satisfaction reflects patients' involvement in decision making and their role as partners in improving the quality of healthcare services (9,10). According to study (11) if patients said they had been well informed by nurses and better heard and informed by doctors during their treatment in hospital are more likely to not be readmitted again. There are high correlation between the independent variables (human relation of staff, communication from staff, staff performance, waiting time and physical evidence) and the dependent variable (patients' satisfaction)

Factors that led to satisfaction were effective human relation from staff (doctors, pharmacists, nurses and other staff), effective communication and general performance of staff. It has therefore been suggested that the facility must take keen interest in them, so as to enhance the

satisfaction of their patients (12). Over the past 20 years, patient satisfaction surveys have gained increasing attention; however, there is little published research on improvements resulting from feedback information of patient satisfaction surveys, and most often these studies are contradictory in their findings (13,14). Patient evaluation of care is important to provide opportunity for improvement such as strategic framing of health plans, which sometimes exceed patient expectations and benchmarking. Therefore, a standardized tool needs to be further developed and refined in order to reflect positively on the main goals of patient satisfaction survey (15).

Furthermore nurses work as a team with other health care providers (19, 20). Results and the empirical findings in the survey (21) are evident that private hospitals are aimed at providing better healthcare facilities to the patients and also contributing a positive role in order to lower the public hospital. Appropriate communication and good rapport can, thus, help convey important information to influence patient satisfaction. In particular, patients expect doctors and nurses to communicate clearly and in a friendly manner regarding laboratory and other test results, diagnoses, prescriptions, health regimens, etc. Similarly, nurses are expected to understand patient problems and to communicate them to the doctor properly. It is proposed that the better the quality of communication perceived by the patient, the greater will be their level of satisfaction (22).

#### AIM OF THE STUDY

The aim of this study was to determine patient satisfaction towards public and private healthcare services and to assess possible differences.

#### MATERIAL AND METHOD

Study was a cross-sectional comparative study in some public sector hospitals and private hospitals in Kosovo from June '2014 - June '2015. Were enrolled 237 patients through convenience sampling. Patients above 18 years of age were included in the study. "Patient satisfaction questionnaire" (PSQ) was used from the HCAHPS (Hospital Consumer Assessment of Healthcare Providers and Systems, questionnaire) and adopt for our condition. A 5-point Lickert scale was applied for scoring depending on patient's agreement or disagreement with a statement. Patient satisfaction tools are measuring overall or general satisfaction: multidimensional, statements (time spent waiting, time spent with doctor, communication skills, technical quality and empathy, financial) in our patient satisfaction questionnaire (PSQ).

Informed consent was taken from every patient before interview, patient anonymity and confidentiality were assured in PSQ disclaimers. Data was entered in Microsoft Excel 2007 and SPSS V 17 and further analyzed for satisfaction levels and comparison between the two health care institutions. Results are testing using  $\chi^2$ -test for reliability 95%  $P < 0.05$  and 99.7%  $P < 0.01$ .

## RESULTS

In total 237 patients were included in the survey, by gender 59.5% were male. According to the hospitals most of the patients involved in the research were from public hospitals, 180 (75.9%). The average age of the subjects included in the study was  $40.0 \pm 17.9$  years (table 1).

Table 1. Demographic characteristic of the subjects

Demographic variables		N (%)
Gender	Female	96 (40.5)
	Male	141 (59.5)
Hospital	Public	180 (75.9)
	Private	57 (24.1)
Average age $\pm$ SD		$40.0 \pm 17.9$

Was analyzed aspect of treatment by doctors and nurses and their behavior compared with patients during hospitalization and comparison by hospitals. Patients in all modalities are more satisfied in private hospitals compared to publics.

Satisfaction levels related to performance of attending physician is shown in Table 2 and they were found higher for Private hospitals in all areas of interest. The patients were found to be more satisfied in Private hospital than in Public about the time that the reaction of nurse to their needs (70.2% vs 42.2%), in contest of courtesy of nurse (87.7% vs 45%), how are they treated by nurses (61.4% vs 36.7%), physician's explanation about the disease (73.7% vs.66.1%) and possibilities for active participation in the treatment (80.7% vs.57.8%).

The comparison of satisfaction scores between public and private hospital related to general settings, nurse/administrative staff performance, physician performance and overall satisfaction from all dimensions, showed high significant differences ( $p < 0.001$ ).

Table 2. Satisfaction of patients in public and private hospitals with some aspects of communication with nurse and doctors

Variabels Public N (%)	Hospital		df	P value
	Private (%)	N		
<b>Total participants</b>	<b>180 (100.0)</b>	<b>57 (100.0)</b>		
How do you evaluate the reaction time of nurses for your needs?	Poor&Very poorly	61 (33.9)	2 (3.5)	
	Moderate	43 (23.9)	15 (26.3)	$\chi^2 = 22.046$ df = 2 0.0000
	Goog&Very good	76 (42.2)	40 (70.2)	
How would you rate courtesy of nurses?	Poor&Very poorly	46 (25.6)	0 (0.0)	
	Moderate	53 (29.4)	7 (12.3)	$\chi^2 = 33.897$ df = 2 0.0000
	Goog&Very good	81 (45.0)	50 (87.7)	
How do you evaluate how you are treated by nurses?	Poor&Very poorly	77 (42.8)	1 (1.8)	
	Moderate	37 (20.6)	21 (36.8)	$\chi^2 = 33.045$ df = 2 0.0000
	Goog&Very good	66 (36.7)	35 (61.4)	
How do you assess the doctor's attitude and courtesy during the stay in hospital?	Poor&Very poorly	24 (13.3)	0 (0.0)	
	Moderate	28 (15.6)	9 (15.8)	$\chi^2 = 8.602$ df = 2 0.0136
	Goog&Very good	128 (71.1)	48 (84.2)	
How do you rate this aspect "How often did your doctors listen carefully to you and possibilities for active participation in the treatment"?	Poor&Very poorly	5 (2.8)	0 (0.0)	
	Moderate	53 (29.4)	2 (3.5)	$\chi^2 = 19.0$ df = 3 0.0003
	Goog&Very good	18 (10.0)	9 (18.8)	
	No answer	104 (57.8)	46 (80.7)	
How do you assess physician's explanation about the disease?	Poor&Very poorly	34 (18.9)	2 (3.5)	
	Moderate	27 (15.0)	13 (22.8)	$\chi^2 = 8.67$ df = 2 0.0131
	Goog&Very good	119 (66.1)	42 (73.7)	

## DISCUSSION

A survey of opinion of patients regarding the healthcare service provided by hospitals is one of the main tools to measure the quality of service. Nowadays, the patients' satisfaction is an integral part of hospital management across the world. It has been accepted that the effectiveness of healthcare depends on the patient's satisfaction with the services provided by the hospitals. Supporting this view, many studies have been conducted and concluded that satisfied patients would only follow the advice given by the doctors, follow the information provided by the doctors and would continue using the services provided by the hospitals (Andaleeb, 2000 and 2007).

Patient satisfaction has become an important indicator to measure the quality of care rendered to the patients in hospital. Healthcare institutes have often used patients' outcome as measures to evaluate the health care services provided to patients. Patient satisfaction surveys can help identify ways of improving quality health care services (20).

Greater satisfaction is associated with a higher GDP per capita suggests that additional spending on health care is purchasing greater satisfaction possibly through increased access to technologies or more sophisticated health-care facilities. Media dissemination of strong national health indicators may make people feel more satisfied with their health systems, irrespective of their personal experience of care (16). Availability of good doctor's service, appropriate waits experience, good public facilities, good pharmacy service and Non-Malay ethnicity found to be the predicting factors of patient's satisfaction (17). Increasing patient's satisfaction is important because it can ensure the patient participation in the care and services, therefore, the healthcare organizations need to develop and implement quality improvement plans for their survival and success. Measuring quality in the healthcare competitive environment is an undeniable necessity for these organizations, which will improve patient satisfaction (18).

Our results compared with studies from other hospitals who measure this indicator for quality of care are similarly. Similarly, the patient realization about quality of healthcare drives a greater proportion of the population towards private hospitals in Bangladesh (22, 23). Results from author (24) show 68% satisfied patients in private sector versus 46% satisfied patients in public sector

hospitals. Prof. Pollozhani (2010) has showed that each third examined patient thought that his/her physician or the other medical personnel had no understanding for his/her emotions and gave no answer to all of his/her questions. Inadequate managing of this relationship and lack of concepts for overcoming the barriers lead to reduced work capacity of health workers and poor health service delivery, for health services as public health of special interest, which results in dissatisfaction of health insurers and patients (25). Present study compared patient's satisfaction with nursing care in public and private hospitals, where patients in private hospitals were more satisfied with nursing care as compared to public hospitals, findings similar results reported by one Indian study (Sreenivas and Prasad,2003) (26) (27). Research by Taner and Antony (2006) who studied the service quality in both private and public hospitals in Turkey, confirming that private hospitals were perceived higher in service quality with regard to assurance with and confidence in the doctors, nurse and supportive services than the public hospitals (28). A similar finding was reported in a study by Irfan and Ijaz (2011) which examined service quality in hospitals of Pakistan and found that private hospitals were delivering better service quality to their patients as compared to public hospitals, especially on the dimensions of empathy and tangible factors, followed by assurance and timeliness of the service (22).

Navid, Ahmad Fuad and Yuserrie (2010) who conducted a research among the international patients who received treatment in Penang private hospitals in Malaysia concluded that all service quality dimensions have a positive relationship with customer satisfaction except for tangible dimension (29). According to Mpinganjira (2011), overall perceived service quality has a positive relationship with patient satisfaction. Physician-patient communication is one of the most important components of public health. Dealing with this social phenomenon clearly indicates the existence of the problem of poor mutual communication and good relationship between healthcare providers and users of health services (30).

## CONCLUSION

The finding of the study shows that the private hospital is performing better in providing service quality and give satisfaction according to the needs of the patients. Additionally, including other dimensions such as hospital processes and discharge management and co-ordination may provide further insights into

understanding inpatients' perceptions and intentions. At the level of communication with patients and doctors, nurses and patients has influence working conditions, workload of job, salary, and other factors.

## REFERENCES

1. Urst J., Jee-HUGHES M.,-Performance measurement and performance management in OECD health systems. Labour Market and Social Policy Occasional Papers 47., Paris: OECD.,(2000),Brundtland G. H. Improving health systems' performance, OECD, (2001)
2. Rahmqvist M, Bara AC. Patient characteristics and quality dimensions related to patient satisfaction, International Journal for Quality in Health Care 2010; Volume 22, Number 2: pp. 86 -92)
3. Davis, K., Schoenbaum, S. C., Audet, A. A 2020 vision of patient-centered primary care. Journal of General Internal Medicine, 2005, (20), 953-957.
4. Stewart, M. A. "Effective Physician-Patient Communication and Health Outcomes: A Review." Canadian Medical Association Journal, 1995, 152 (9): 1423-33.
5. Moller-Leimkuhler AM, Dunkel R. Patient satisfaction with psychiatric services. Findings of a key date survey. *Nervenarzt* (2003). 74(1):40-7.
6. Hospital Care Quality Information from the Consumer Perspective. (2012).
7. Peprah A. A. and Atarah B.A. Assessing Patient's Satisfaction Using SERVQUAL Model: A Case of Sunyani Regional Hospital, Ghana. (2014)
8. Iftikhar, A., Allah N., Shadiullah, K., Habibullah, K., Muhammad, A., R., Muhammad, H., K. PREDICTORS OF PATIENT SATISFACTION, Gomal Journal of Medical Sciences, (2011), Vol: 9, No. 2,
9. Sarah L. C., Lei, J., Wendy, L., & David, O., M. Does Doctor-Patient Communication Affect Patient Satisfaction with Hospital Care: Results of an Analysis with a Novel Instrumental Variable? *Health Science Research*, (2008) Vol: 43, NO. 5 [online], available at: <http://www.blackwell-synergy.com>
10. Fadi H, Jeff C, Fullam, & all .The relationships between HCAHPS communication and discharge satisfaction items and hospital readmissions, *Patient Experience Journal*: (2014) Vol. 1: Iss. 2, Article 12. Available at: <http://pxjournal.org/journal/vol1/iss2/12>
11. Nkrumah S, Yeboah B.F, Adiwokor E. Client Satisfaction with Service Delivery in the Health Sector: The Case of Agogo Presbyterian Hospital. *International Journal of Business Administration* Vol. 6, No. 4; 2015
12. Laurent, B., Patrice, F., Elisabeth D., Georges, W. & Jose, L.(2006). Perception and use of the results of patient satisfaction surveys by care providers in a French teaching hospital, *International Journal for Quality in Health Care* 2006; Vol:18, NO. 5, pp. 359-364
13. Mary D., Phil C. & Heather B. (2001). Seeking consumer views: what use are results of hospital patient satisfaction surveys? *International Journal for Quality in Health Care*, Vol.:13, NO.6, PP.463-468.
14. Rashid A, Amina B. Patient Satisfaction Survey as a Tool Towards Quality Improvement. *Oman Medical Journal* (2014) Vol. 29, No. 1:3-7 DOI 10. 5001/omj.2014.02)
15. Sara B., Emre Ö., Christopher JL M. How does satisfaction with the health-care system relate to patient experience? *Bull World Health Organ* 2009;87:271-278 | doi:10.2471/BLT.07.050401
16. Saifulsyahira J., Muhamad J, Salmiah M.S. Predicting Factors of Patient's Satisfaction with outpatient services in Military Hospital. *International Journal of Public Health and Clinical Sciences*. 2015. Vol. 2:No. 4 July/
17. Bahadori M et al. Measuring the Quality of Provided Services for Patients With Chronic Kidney Disease. *Nephro Urol Mon*. 2014 September; 6(5): e21810 )
18. Soleimanpour H, Gholipouri C, Salarilak S, Raoufi P, Vahidi RG, Rouhi AJ, et al. Emergency department patient satisfaction survey in Imam Reza Hospital, Tabriz, Iran. *Int J Emerg Med*. 2011;4:2.
19. Imam SZ, Syed KS, Ali SA, Ali SU, Fatima K, Gill M, et al.: Patients' satisfaction and opinions of their experiences during admission in a tertiary care hospital in Pakistan- a cross sectional study, *BMC Health Services Research*. 2007, 7:161. doi:10.1186/1472-6963-7-161
20. Irfan SM, Ijaz A, Shahbaz S .An assessment of service quality of private hospitals in Pakistan: A patient perspective. *Indian J. Com. Manage. Stud*. 2011; Mar; 2(2):20-32
21. Andaleeb S.S, Siddiqui N, Khandakar Sh. Patient satisfaction with health services in Bangladesh. *Health Policy and Planning* 2007;22:263-273
22. Irfan S.M., Ijaz A. COMPARISON OF SERVICE QUALITY BETWEEN PRIVATE AND PUBLIC HOSPITALS: EMPIRICAL EVIDENCES FROM PAKISTAN, *Journal of Quality and Technology Management* Volume VII, Issue I, June, 2011, Page 1 - 22
23. Jawaid M, Ahmed N, Alam SN, Rizvi BH, Razzak HA. Patients Experiences and Satisfaction from Surgical Out Patient Department of a Tertiary care teaching hospital. *Pak J Med Sci*. 2009;25(3):439-442



24. Sreenivas T, Prasad G. Patient Satisfaction - A Comparative Study. *Journal of the Academy of Hospital Administration*, 2003;15(2):7-12
25. Pollozhani A, Kosevska E, Petkovski K, Memeti Sh., Limani B, Kasapinov Blasko. Some Aspects of Culturally Competent Communication in Health Care in the Republic of Macedonia. *Mater Sociomed*. 2013 Dec; 25(4): 250-254
26. Sharma K.S, Pawan K.P. Patient Satisfaction with Nursing Care in Public and Private Hospitals. *Nursing and Midwifery Research Journal*, July 2013, Vol-9, No.3,
27. Kavitha R. A Comparative Study on Patients' Satisfaction in Health care Service. *European Journal of Business and Management* www.iiste.org ISSN 2222-1905 (Paper) ISSN 2222-2839 (Online) Vol 4, No.13, 2012.
28. Taner, T., & Antony, J. (2006). Comparing public and private hospital care service quality in Turkey. *Leadership in Health Services*, 19(2), 1-10
29. Navid, F. R., Ahmad Fuad, M. S., & Yuserrie, Z. (2010). Service quality and patients' satisfaction in medical tourism. *World Applied Sciences Journal*, 10(special Issue of Tourism & Hospitality), 24-30.
30. Mpinganjira, M. (2011). Understanding service quality and patient satisfaction in private medical practice: A case study. *African Journal of Business Management*, 5(9), 3690-3698.

## VLERËSIMI I KËNAQSHMËRISË SË PACIENTËVE ME KOMUNIKIMIN ME MJEKËT DHE INFERMIERET NË SPITALET PUBLIKE DHE PRIVATE GJATË HOSPITALIZIMIT NË KOSOVË PËR PERIU DHËN 2014 DHE 2015

Hoxha R<sup>1,2</sup>, Kosevska E<sup>3</sup>, Berisha M<sup>1,2</sup>, Ramadani N.<sup>1,2</sup>, Begolli I.<sup>1,2</sup>, Gashi S.<sup>1,2</sup>, Zhjeqi V.<sup>1,2</sup>, Zajmi D.<sup>1,2</sup>, Jerliu N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Fakulteti i Mjekësisë , Universiteti i Prishtinës " Hasan Prishtina "

<sup>2</sup> Instituti Kombëtar i Shëndetit Publik të Kosovës, Prishtinë

<sup>3</sup> Fakulteti i Mjekësisë, "Ss. Cyril and Methodius University", Instituti i Shëndetit Publik, Shkup, Republika e Maqedonisë

Autori korrespondent: e-mail: rinahoxha@yahoo.com

### ABSTRAKTI

Satisfaksioni i pacientëve është bërë një tregues i rëndësishëm për të matur cilësinë e kujdesit për pacientët në spital. Hulumtimet e kënaqshmërisë së pacientëve mund të ndihmojnë në identifikimin e mënyrave për përmirësimin e cilësisë së shërbimeve të kujdesit shëndetësor.

**Qëllimi** i këtij studimi është të vlerësojë kënaqshmërinë e pacientëve me disa aspekte të komunikimit me mjekët dhe infermiere në spitalet publike dhe private të përzgjedhura.

**Metodat:** Ky studim përshkruar është kryer në 237 pacientët që kanë qenë të hospitalizuar në spitalet e zgjedhura private dhe publike të Kosovës.

**Rezultatet:** Është vlerësuar se kënaqshmëria e pacientëve me kujdes spitalor është më e lartë në mesin e spitaleve private krahasuar me ato publike e sidomos në disa aspekte si : kohën e reagimit të infermiereve ndaj kërkesave dhe nevojave të tyre ishte dukshëm më e lartë në spitale private (70.2%) në krahasim me spitalet publike (42.2%), aspektet e mirësjelljes së infermiereve (87.7%) në krahasim me publik (45.0%) dhe atë me dallim të rëndësishëm për  $P < 0.0001$ . Kënaqësinë e Pacientit në të gjitha dimensionet e përzgjedhur ka qenë dukshëm më e lartë në spitale private, krahasuar me spitalet publike ( $p < 0.001$ ).

**Përfundim:** Gjetjet e studimit tregojnë se spitalet private kanë ofruar shërbim më cilësor dhe për këtë kënaqshmëria e pacientëve ka qenë më e lartë. Në këto rezultate mund të kenë ndikim shumë faktorë të tjerë si kushtet e punës, motivimin, pagesat apo rrogat si dhe ngarkesa në punë.

**Fjalët bosht:** kënaqshmëria e pacientëve, hulumtimi krahasues, spitali publik, spital privat, Kosovë



# NEW CONCEPTS IN CONTINUATION OF ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH DENTAL SURGICAL PROCEDURES

## KONCEPTE TË REJA MBI TERAPINË ANTIAGREGATE TE PACIENTËT ME PROCEDURA OPERATIVE DENTARE

Janev E.,<sup>1</sup> Redjep E.,<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Oral Surgery, Faculty of dentistry, UKIM, Skopje, Macedonia

<sup>2</sup>Associate Prof. of Oral and Maxillofacial Surgery, European University, School of Dental Medicine, Macedonia

Corresponding author e-mail: edijanev@hotmail.com

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 385 -389

### ABSTRACT

The fear of uncontrolled bleeding often prompts medical practitioners to stop clopidogrel intake for 7 to 10 days before any surgical procedure. The authors initiated this study to evaluate the effect of antiplatelet agents on bleeding time in patients undergoing surgery.

The study group consisted of 40 patients who were scheduled to undergo dental surgical interventions. All patients were receiving 75 mg of clopidogrel daily on a regular basis. The authors randomly divided the patients into 2 groups: those who stopped the clopidogrel therapy before the procedure and those who continued the APA therapy. One hour before the procedures, all patients underwent a bleeding time test. In addition, the amount of bleeding during the procedure was measured.

Bleeding time was 0.47 - 1.8 minutes for patients who stopped clopidogrel therapy one week before the procedure. For patients who continued APA therapy, the bleeding time was 3.1-0.65 minutes. The difference was statistically significant ( $P= 0.004$ ). However, both groups were within the normal bleeding time range, and in both groups, a local hemostatic method was sufficient to control bleeding. No episodes of uncontrolled intraoperative or postoperative bleeding were noted.

According to latest research, the discontinuation of antiplatelet therapy may implicate emboli formation. The results of this study show that clopidogrel should be continued throughout oral surgical procedures. Local measures are adequate to control any bleeding during surgery.

**Key words** : antiplatelet agents, bleeding, hemostatic, oral-surgery procedure

### INTRODUCTION

Today cardiovascular disease statistically shows primary cause for increased morbidity and mortality. Most common indication for usage of antiplatelet agents are coronary artery disease, cerebrovascular disease and vascular thrombosis. (2,3) Dental practitioners and oral surgeons generally are confronted with patients taking antiplatelet drugs during everyday interventions (9,18). Antiplatelet agents reflect alternation on primary haemostasis, by compromising dental and surgical procedures. There are two kinds of treatment modalities in dealing with this profile of patients:

- discontinuation of antiplatelet therapy with or without alternative medications,
- continuation of antiplatelet therapy with absolutely no modification.

Discontinuation of the antiplatelet agents inevitably reduce the risk of postoperative bleeding, but on the other hand does not give guarantee for prevention of thrombotic events, myocardial infarct, claudication and cerebrovascular diseases. (6,10,15)

Continuation of antiplatelet drugs before, during and after oral surgery interventions prevent patients from

thromboembolic episodes and other complications which is far more important, rather than the danger of postoperative bleeding.

The aim of this study is to identify and to find the latest acknowledgment in management the patients taking antiplatelet agents, by measuring the intensity and the volume of bleeding during the oral surgery intervention.

Most popular medications from the antiplatelet agents are clopidogrel and aspirin, which are ordinated dual in some diagnosis because of their synergic action. (4,16)

Clopidogrel - (Plavix), inhibitate platelet aggregation, by suppress activity of ADP and the glycoprotein complex GP IIb/IIIa, which is the main fibrinogen receptor on the surface of the platelets (figure1). Inhibition of the platelets is irreversible proces during the activity of clopidogrel which may be present from 7 to 10 days. (5,7,8) Figure no 1.

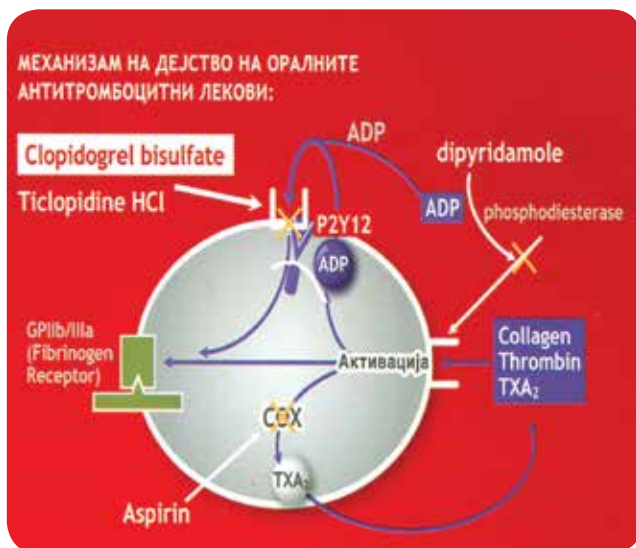


Figure no. 1

**MATERIAL AND METHOD**

This study includes group of 40 individuals on age from 39 -89 year's range, with average value of 62 year's,16 individuals were females and 24 males. All of them were taken under oral surgery interventions,and antiplatelet agents were prescribed due prevention of cardiovascular and cerebrovascular diseases with 75 mg Clopidogrel daily doses.

Patients were divided in 2 groups:

1. Test group, 20 patients with continued APA - antiplatelet agents during oral surgery intervention ;
2. Control group, 20 patients with interrupted APA - antiplatelet agents, 7 days before oral surgery intervention;

Table no.1 shows most frequently diagnosis for usage of antiplatelet medications.

**Table no.1**

INDICATIONS FOR ANTIPLATELET THERAPY		
INDICATIONS	NUMBER OF PATIENTS	
	TEST GROUP 20	CONTROL GROUP 20
MYOCARDIALINFARCT	7	5
PECTORAL ANGINA	2	3
CORONARY ARTERIAL BYPASS	3	6
INTRACORONARY ARTERIAL STENT	4	3
ATRIAL FIBRILLATION	3	2
CEREBROVASCULAR INSULT	1	1

Oral surgery interventions were divided in 3 categories as shown in table 2:

- routine single or multiple tooth extractions without flap elevation andalveoplasty;
- simple oral surgery procedures with partial alveoloplastic and minimal osteotomy or soft tissue trauma;
- complex oral surgery procedures with massive osteotomy;

**Table no.2**

PATIENTS WITH SEVERE BLEEDING				
	TEST GROUP		CONTROL GROUP	
	NO. OF PATIENTS	SEVERE BLEEDING	NO. OF PATIENTS	SEVERE BLEEDING
ROUTINE TOOTH EXTRACTIONS	12	1 (8%)	9	0 (0%)
SIMPLE ORAL SURGERY INTERVENTIONS	5	1 (20%)	7	1 (14%)
COMPLEX ORAL SURGERY INTERVENTIONS	3	2 (67%)	4	1 (25%)

Local anesthetic were used before every dental procedures on all patients (3% mepivacaine).

Intraoperative bleeding was measured from the blood volume acumulated in the aspirational system by calculating also the excess amount taken by irrigation liquid.

Blood loss was estimated : minimal -less than 20 ml,

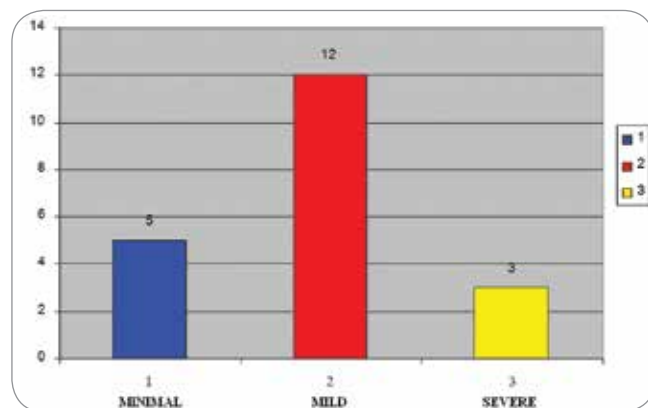
mild -20-50 ml,  
severe -more than 50 ml.

**RESULTS**

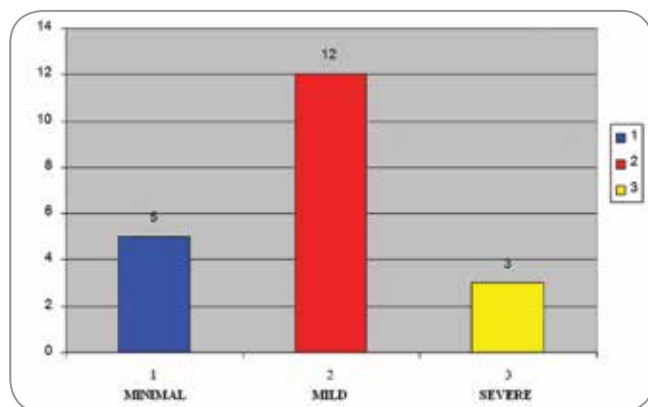
Average bleeding time in patients with stopped antiplatelet therapy was 1.8-0.47 minutes, compared to tested group with continued APA medication 0.65 - 3.1 minutes, difference between 2 examined groups was statistically significant (P=0.04), but the patients in both groups had regular bleeding time from 1-4.5 minutes. Bleeding was originated from the mucosa and osseal tissue.

Correlation between the type of oral surgery procedures and the volume of bleeding is presented on table no.2. There is no statistical difference between complexity of surgical interventions and bleeding volume. As it is shown on graphics, patients with minimal, mild and severe intraoperative bleeding have statistical significant difference between tested and control group (P< 0.5), in both groups intraoperative bleeding was noticed during complex interventions as shown in graphics no: 1 and 2.

**Graphic no: 1** Discontinued apa therapy



**Graphic no: 2** Continued apa therapy



From all 40 individuals, 85% were undertaken by local hemostatic protocols (sutures, gelastip, collagen), 4 individuals in tested group and 2 in control group were treated with 10% tranexemic acid after multiple extraction.

There was no need for transfusion, blood elements supply or any other complications during the investigation period time at all 40 examined individuals.

**DISCUSSION**

During recent years dental practitioners used to stopped antiplatelet agents before dental and oral surgery procedures in order to prevent the risk of perioperative and postoperative bleeding.

This kind of attitude insinuate a serious risk of thromboembolic complications in period time from 8-10 days.

Contemporary examinations indicated that even in a very short period of time can be provoked cardiovascular disease, acute coronary syndrome, cerebrovascular disease, claudication, etc. (13).

Interruption of the antiplatelet agents at patients with coronary stent can result with restenosis, stent thrombosis, myocardial infraction or even mortality. Numerous authors from ADA, ACC and SCAI, emphasise the fact that benefit from stopping the antiplatelet therapy in dentistry can be insignificant, comparing to the danger and recurrence of numerous complications. (11,12)

Continuation of the antiplatelet agents during the oral surgery interventions, prevent the risk of cardiovascular complications and thromboembolism, but on the other hand expose the patients with a higher risk of developing perioperative bleeding.(1,14) Actual investigations showed that the risk hemorrhage is low, with good prognosis and can be controlled with local haemostasis.(17)

**CONCLUSION**

Several years back, dental practitioners and oral syrgeons frequently stopped antiplatelet medications. This treatment modality does not correspond to modern science any more. According to latest research the interruption of antiplatelet therapy can result thromboembolic complications in postoperative period (1-3 weeks), because of antiplatelet agents discontinuation or even substitution with other medications.

In the literature review there are no studies that had demonstrated high potential risk of haemorrhage complications during the continued antiplatelet therapy.

According to new research analysis it is not recommended stopping APA during oral surgery interventions, while using local hemostasis measures.

Only global, multidisciplinary approach can provide optimal assessment from any further postoperative risk during dental procedures, and only this methodology should guarantee adequate management of the patients taking antiplatelet agents.

## REFERENCES

1. Wallach J. *Interpretation of diagnostic tests*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 452-54
2. Brennan MT, Shariff G, Kent ML, Fox PC and Lockhart PB. Relationship between bleeding time test and postextraction bleeding in a healthy control population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; **94**: 439-43.
3. Ardekian L, Gaspar R, Peled M, Brener B and Laufer D. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *J Am Dent Assoc* 2000; **131**: 331-5.
4. Cahill RA et al. Duration of increased bleeding tendency after cessation of aspirin therapy. *J Am Coll Surg* 2005; **200**: 564-73.
5. Shalom A and Wong L. Outcome of aspirin use during excision of cutaneous lesions. *Ann Plast Surg* 2003; **50**: 296-8.
6. Samama CM et al. Antiplatelet agents in the perioperative period: Expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001 - Summary. *Can J Anesth* 2002; **49**: S26-35
7. Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol* 1995; **35**: 209-19.
8. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P and Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 456-9.
9. Harder S, Klinkhardt U and Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2004; **43**: 963-81.
10. Collet J-P, Himbert D and Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *Int J Cardiol* 2000; **76**: 257-8.
11. Collet JP et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; **110**: 2361-7.
12. Maulaz AB et al. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischaemic stroke. *Arch Neurol* 2005; **62**: 1217-20.
13. Alam M and Goldberg LH. Serious adverse vascular events associated with perioperative interruption of antiplatelet and anticoagulant therapy. *Dermatol Surg* 2002; **28**: 992-8.
14. Burger W et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; **257**: 399-414.
15. Biondi-Zoccai GGL et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; **27**: 2667-74.
16. Kovich O and Otley CC. Thrombotic complications related to discontinuation of warfarin and aspirin therapy perioperatively for cutaneous operation. *J Am Acad Dermatol* 2003; **48**: 233-7.
17. Lockhart PB, Gibson J, Pond SH and Leitch J. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 1: Coagulopathies from systemic disease. *Br Dent J* 2003; **195**: 439-45.
18. Madan GA et al. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: A study of 51 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; **63**: 1262-5.

## KONCEPTE TË REJA MBI TERAPINË ANTIAGREGATE TE PACIENTËT ME PROCEDURA OPERATIVE DENTARE

Janev E.<sup>1</sup>, Redjep E.<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Departamenti i kirurgjisë orale, Fakulteti Somatologjik ,Universiteti „Shën Qiril dhe Metodi“, Shkup. R. Maqedonise Macedonia

<sup>2</sup> Kirurgia maksillofaciale, Drejtimi I Stomatologjise, Universiteti Evropian , Shkup. R. e Maedonisë.

Autori korrespondent: e-mail: edijanev@hotmail.com

---

### ABSTRAKT

Frika nga gjakderdhja e pakontrolluar bën shpesh praktikuesit mjekësor të ndalojnë përdorimin (futjen) e clopidogrelit për 7 deri në 10 ditë para ndonjë procedure kirurgjikale. Autorët kanë inicuar këtë studim për të vlerësuar efektin e agjentëve antitrombocitar gjatë kohës së gjakderdhjes tek pacientët që i nënshtrohen ndërhyrjes

Grupi studimit përbëhej nga 40 pacientë të cilët ishin planifikuar t'i nënshtrohen ndërhyrjeve kirurgjikale dentare. Të gjithë pacientët kishin pranuar 75 mg në ditë clopidogrel mbi një bazë të rregullt. Autorët rastësisht pacientët i ndanë në dy grupe: atyre që ua ndaluan terapinë me clopidogrel para procedurës dhe grupit që vazhduan me APA terapinë. Një orë para procedurave, të gjithë pacientët iu nënshtroan një testi kohës së gjakderdhjes. Përveç kësaj sasia e gjakderdhjes gjatë procedurës është matur.

Koha e gjakderdhjes ishte 0.47-1.8 minuta për pacientët të cilët ndaluan terapinë me klopidogrel një javë para procedurave. Kurse pacientët që vazhduan me terapinë APA, koha e gjakderdhjes ishte 3.1-0.65 minuta. Dallimi ishte statistikisht i rëndësishëm (P = 0.004). Megjithatë, të dy grupet ishin renditur brenda kohës normale të gjakderdhjes dhe në të dy grupet , metoda lokale hemostatike ishte e mjaftueshme për të kontrolluar gjakderdhjen. Nuk kishte episode të pakontrolluara gjakderdhje intraoperative ose postoperative gjatë shënimit. Sipas hulumtimit të fundit, ndërprerja e terapisë antitrombocitar mund të implikojnë formimin e embolis. Rezultatet e këtij studimi tregojnë se klopidogrel duhet të vazhdojnë gjatë gjithë procedurave kirurgjike orale. Masat lokale janë të mjaftueshme për të kontrolluar ndonjë gjakderdhje gjatë ndërhyrjes.

**Fjalët kyçe:** agjentët antitrombocitar gjakderdhja, hemostatik, procedura kirurgjikale-orale

---



# MENAXHIMI I MBROJTJES ANTENATALE NË SPITALIN RAJONAL TË FERIZAJT

## ANTENATAL CARE MANAGEMENT IN THE REGIONAL HOSPITAL OF FERIZAJ

Sahiti E.

Spitali Rajonal-Ferizaj

Autori korrespondent: efamed@hotmail.com

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 390 -397

### ABSTRAKTI

**Hyrja:** Një shtatzani do të përfundoj me lindjen e një fryti të shëndosh dhe të pjekur për jetë, nëse do të ketë një rribrojtje të mirëfillte antenatale e cila nënkupton një grumbull masash që ndërmerren me qëllim të ruajtjes së shëndetit të shtatzënës, parandalimit të sëmundjeve të saj dhe sjelljes në jetë të një fëmije të shëndosh.

**Qëllimi i punimit:** Është të ofroj informata lidhur me numrin e vizitave antenatale gjatë viteve 2011-2013 në Spitalin Rajonal të Ferizajt, të siguroj informata për lindjet, mënyrën e përfundimit të tyre në këtë spital gjatë kësaj periudhe, të vlerësoj cilësinë e shërbimeve të ofruarit të kujdesit shëndetësor.

**Materiali dhe metodat:** Huliimtimi është retrospektiv dhe transversal i kombinuar me një pjesë të dhënave nga librat e protokoleve të Spitalit të Ferizajt nga Reparti i Gjinekologjisë me Obstetrikë dhe pjesën me anketim të 170 shtatzënave divke shfrytëzuar pyetësorët e standardizuar të OBSH. Metoda e anketimit ka qenë përmes intervistës sy me sy gjatë periudhës 19.7.2014 deri më 29.9.2014 në Spitalin e Ferizajt duke përdorur metodën e përcaktimit të mostrës së rastit. Rezultatet. Gjatë periudhës 2011-2013 në këtë spital ishin realizuar gjithsejtë 8561 vizita gjinekologjike dhe 7739 vizita ehografike, ishin kryer 5296 lindje prej tyre 370 me S.C (Prerje cezariene). Niveli i lindjeve me SC në vitin 2012 në krahasim me vitin 2011 është lart për 19.8%, kurse në vitin 2013 për 13.5% krahasuar me vitin 2011, 7.05% e shtatzënave të anketuara bënë pjesë në shtatzani me rrezik të lartë pasi që i përkisnin moshës mbi 35 vite, 0.58% të këtyre shtatzënave ishin me rrezik të lartë për shkak multiparititetit të thellë, 28.23% të shtatzanive ishin me rrezik të theksuar për shkak të intervalit më të shkurtër se 2 vite, në mes të dy shtatzanive.

**Përfundimi:** Për mbrojtje të mirëfillte antenatale kërkohet koordinim më i mirë i trekëndëshit: Shtatzënë-Personel shëndetësor-Politikëbërësit shëndetësor.

**Fjalët kyqe:** Shtazëna, Mbrojtje antenatale, Lindje, Spital.

### HYRJA

Për të pasur një shtatzani të sukseshme që do të përfundonte me lindjen e një fryti të shëndosh dhe të pjekur për jetë, duhet paraprakisht të kemi një mbrojtje të mirëfillte antenatale. Mbrojtja antenatale nënkupton një grumbull masash që ndërmerren gjatë shtatzanisë, me qëllim të:

1. Ruajtjes të shëndetit të shtatzënës
2. Parandalimit të sëmundjeve të saj
3. Sjelljes në jetë të një fëmije të shëndosh dhe të pjekur për jetë.

Një kontrollë e kujdesshme para lindjes ndihmon gratë shtatzëna të ruajnë shëndetin gjatë shtatzanisë, zbulon patologjitë e lidhura me shtatzaninë, trajtohen me kohë patologjitë e lidhura me shtatzaninë, krijon premiset për lindjen e një fëmije të shëndosh dhe me kohë.

Zbulimi me kohë i patologjive të ndryshme bënë të mundur referimin me kohë të këtyre shtatzënave në qendra të specializuara shëndetsore.

Shtatzania është një ngjarje fiziologjike që mund të komplikohet në 5 deri 20% të rasteve me proqese patologjike

të rrezikshme për shtatzënë dhe frytin. (1)Shtatzania mund të imponoj ndryshime funksionale dhe anatomike që kur janë në një shkallë të moderuar janë normale por nganjëherë mund të bëhen patologjike dhe të rrezikojnë shëndetin e nënës dhe frytit.

Mbrotja antenatale zvoglon komplikimet e mundshme në shtatzani dhe me këtë zvoglohet mortaliteti perinatal dhe maternal, të cilët njëherit konsiderohen si indikator të mbrojtjes antenatale.

Në Kosovë shfrytëzimi i kujdesit antenatal ende është i ultë në krahasim me shtetet e zhvilluara dhe si pasojë e kësaj dukurie kemi një shkallë shumë të lartë të vdekshmërisë foshnjore (16.6 promil gjatë vitit 2012 (2) dhe amtare (14.2 prodecimil gjatë vitit 2012. (2) Objektivë e kujdesit antenatal është që të siguron që çdo shtatzani e dëshiruar të përfundoj me lindjen e një fëmije të shëndetshëm dhe pa e dëmtuar shëndetin e nënës.

Problemi i vdekshmërisë së lartë perinatale dhe maternale në Kosovë është i lidhur me një mori faktorësh si: Vonesa për të kërkuar me kohë ndihmë mjekësore, mungesa e mjeteve financiare për aktivitet në lëmin e mbrojtjes së nënës dhe fëmijës, edukimi i mangët shëndetsor për shtatzënat, prindët, dhe anëtarët tjerë të familjes, mosunifikimi i udhërrëfyesve dhe protokoleve të kujdesit për nëna dhe fëmijë, kordinimi i dobët në mes autoriteteve shëndetsore qendrore dhe atyre lokale, infrastruktura e dobët e objekteve shëndetësore, aparatúra e vjetër mjekësore. (2)

Cilësia e mbrojtjes antenatale varet nga këta faktorë:

1. Mbikëqyrja antenatale
2. Udhëheqja e lindjes
3. Mbikëqyrja e të posalindurit
4. Faktorët socioekonomik
5. Masat organizative. (3)

Këta pesë faktorë janë të lidhur ngushtë njëri me tjetrin si një hallkë zingjirore, shkaputja e një hallke automatikisht do të dëmtonte suksesin e mbrojtjes antenatale. Secili prej këtyre faktorëve e ka rëndësinë e vet në suksesin e mbrojtjes antenatale.

Ansambleja e OKB në vitin 2000 inicoj të ashtuqujturën "Objektivat Zhvëllimore të Mileniumit" i cili ka për synim arritjen e objektivave në 8 fusha deri në vitin 2015

1. Zhdukja e varfërisë ekstreme dhe urisë.

2. Arritja e arsimit fillor univerzal (për të gjithë).

3. Promovimi i barazisë gjinore dhe fuqizimi i grave.

4. Redukimi i normës së vdekshmërisë feminare.

5. Përmirësimi i shëndetit të nënës.

6. Luftimi i HIV/AIDS, malaries dhe sëmundjeve të tjera.

7. Sigurimi i qëndrueshmërisë mjedisore.

8. Zhvillimi i një partneritetit global për zhvillim. (4)

## QËLLIMI I HULUMTIMIT

Të vlerësoj cilësinë e shërbimeve shëndetësore në institucionet e shërbimeve shëndetësore për shtatzënat në periudhën antenatale nëpërmjet të:

- Hulumtimit lidhur me numrin e vizitave antenatale gjatë viteve 2011-2013 në Spitalin Rajonal të Ferizajt.
- Hulumtimin e procedurës së lindjeve (mënyrën e përfundimit të tyre) gjatë kësaj periudhe në këtë Spital.
- Hulumtimi mbi vdekshmërinë e foshnjeve gjatë lindjes ( mortaliteti dhe mortaliteti perinatal) dhe vdekshmëria maternale.
- Anketimi i shtatzënave për cilësinë e ofrimit të këtyre shërbimeve dhe kujdesin antenatal.

## MATERIALI DHE METODAT

Hulumtimi është retrospektiv dhe transversal i kombinuar me një pjesë të dhënave nga librat e protokoleve të Spitalit të Ferizajt nga reparti i Gjinekologjisë me Obstetrikë dhe pjesën me anketim të 170 shtatzënave, duke shfrytëzuar pyetësorët e standardizuar të OBSH.

Pasi që numri i lindjeve në vit në këtë Spital sillet prej 1600 deri 1800 lindje, për anketim (pra për pjesën transversale të punimit) është konsideruar e mjaftueshme marrja e mostres 10% të lindjeve në këtë Spital.

Metoda e anketimit ka qenë përmes intervistës sy me sy gjatë periudhës 19.7.2014 deri më 29.9.2014. Intervista është bërë në Spitalin Rajonal të Ferizajt duke përdorur metodën e përcaktimit të mostrës së rastit. Intervista është bërë pas kërimit të lejes me gojë nga shtatzënat duke garantuar fshehtësinë e saj. Leja me shkrim nuk është marrë pasi që është konsideruar se në këtë rast shtatzënat do të kundërshtonin një gjë të tillë nga friga e keqkuptimit nga ana e shtatzënës për qëllimin e kësaj interviste.

Intervista me shtatzëna synonte të vlerësonte cilësinë e kontaktit në mes shtatzënës dhe ofruesit të kujdesit shëndetsor, të shikonte nëse ajo kishte marrë këshillimin e duhur si dhe të përcaktonte çfarë mund të bëhej për të përmirësuar mirëqenjen e saj dhe të foshnjës

**REZULTATET**

Punimi përmban:

1. Të dhënat mbi numrin e vizitave gjinekologjike dhe ultrasonografike të realizuara në këtë Spital gjatë periudhës së viteve 2011-2013,
2. Lindjet e realizuara në këtë Spital gjatë periudhës së viteve 2011-2013,
3. Të dhënat e anketimit të 170 shtatzënave me një pyetësor të standardizuar nga OBSH.

Të dhënat mbi vizitat gjinekologjike dhe kontrollat ehografike të analizuara gjatë viteve 2011-2013 në Spitalin e Ferizajt Gjatë vitit 2011 në ambulancën specialistike janë realizuar gjithsejtë 3195 vizita gjinekologjike, kurse në kabinetin e ehografisë janë realizuar gjithsejtë 2850 kontrolla ultrasonografike. Gjatë vitit 2012 në Spitalin Rajonal te Ferizajt janë bërë gjithsejtë 2617 vizita gjinekologjike kurse në kabinetin e ehografisë janë bërë gjithsejtë 2382 kontrolla ehografike. Gjatë vitit 2013 në Spitalin Rajonal të Ferizajt janë realizuar gjithsejtë 2749 vizita gjinekologjike si dhe 2507 kontrolla ehografike (Tabela 1).

**Tabela 1.** Numri i vizitave gjinekologjike dhe kontrollave ehografike për vitin 2011, 2012 dhe 2013.

Viti	Vizitka gjinekologjike		Kontrolla ehografike		Totali	
	N	%	N	%	N	%
2011	3195	52.9	2850	47.1	6045	100.0
2012	2617	52.4	2382	47.6	4999	100.0
2013	2749	52.3	2507	47.7	5256	100.0
Totali	8561	52.5	7739	47.5	16300	100.0

N=Numri i lindjeve

Të dhënat për lindjet në Spitalin e Ferizajt të analizuara gjatë viteve 2011- 2013

Nga gjithsej 1771 foshnje të lindura në Spitalin e Ferizajt në vitin 2011, 92.4% e tyre kanë lindë me rrugë normale, 6.3% me prerje cezariene, 1% me VE (Vacum ekstraktor) dhe 0.3% kanë qenë gemell.

Në vitin 2012 numri i lindjeve krahasuar me vitin 2011 ka qenë më i lartë për 85 lindje,nga numri total i lindjeve 91.4% kanë qenë me rrugë normale, përqindja e lindjeve me prerje cezariene ka qenë pak më e lartë se në vitin 2011 dhe atë 7.2%, numri i lindjeve me Vakum Ekstraktor (VE) ka qenë 1.3% dhe gemell 0.2%. Në vitin 2013 numri i lindjeve krahasuar me vitin 2011 ka qenë më i ulët dhe atë për 102 lindje, numri i lindjeve me rrugë normale ka qenë 91.0%, ato me prerje cezariene 7.5% si dhe ky numër ka qenë dukshem më i lartë se në vitin 2011, lindjet me VE në përqindje kanë qenë 1.1%. (Tabela 2)

**Tabela 2.** Mënyrat e lindjeve sipas viteve si dhe numri i foshnjeve të vdekura

Viti	Foshnje të lindura								Prej tyre të vdekura						Gjithsejtë	
	Mënyra e lindjes								Mënyra e vdekjes							
	Normale		Secti cezariene		VE		Gemell		Antepar.		Intrapar.		Repart		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
2011	1637	92.4	111	6.3	18	1.0	5	0.3	1	0.1	1	0.1	1	0.1	1771	100.0
2012	1696	91.4	133	7.2	24	1.3	3	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1856	100.0
2013	1519	91.0	126	7.5	19	1.1	5	0.3	5	0.3	1	0.1	0	0.0	1669	100.0
Totali	4852	91.6	370	7.0	61	1.2	13	0.2	7	0.1	2	0.0	1	0.0	5296	100.0

VE=Vacum ekstraktor

Me qëllim të shikimit te cilësisë së mbrojtjes antenatale është bërë krahasimi i të dhënave të mortalitetit perinatal gjatë viteve 2011-2013( vdekjet e frytit me peshë mbi 500 gr.apo mbi 22 javë të gestacionit gjatë barrës,në lindje dhe gjatë javës së parë të jetës(0-6 ditë) brenda një viti kalendarik në një vend të caktuar) dhe mortalitetit maternal (vdekjet e gruas gjatë shtatzanisë ose brenda 42 ditëve pas ndërprerjes së shtatzanisë, pavarësisht nga zgjatja e saj si dhe shkaku që është ndërlihdë me shtatzani

por jo edhe shkaqet akcidentale) në Spitalin e Ferizajt (Tabela 3,Tabela 4)

**Tabela 3.** Mortaliteti perinatal në Spitalin Rajonal të Ferizajt

Viti	Lindje	Mortaliteti perinatal
2011	1771	1.6
2012	1856	0.5
2013	1669	3.5

**Tabela 4.** Mortaliteti maternal në Spitalin Rajonal të Ferizajt

Viti	Lindje	Mortaliteti maternal
2011	1771	0
2012	1856	0
2013	1669	0

Të dhënat e anketimit të 170 shtatzënave me një pyetsor të standardizuar nga OBSH

Në Spitalin Rajonal të Ferizajt janë hulumtuar 170 shtatzëna, lidhur me kujdesin antenatal. Sipas grup moshës nga 170 shtatzëna të anketuara 27.05% i përkisnin moshës 20-24 vite, 46.47% ishin të moshës 25-29 vite, 19.41% moshës 30-34 vite, 5.88% moshës 35-39 vite dhe 1.17% moshës 40-44 vite.

Sipas nivelit të shkollimit 5 prej shtatzënave apo 2.94% ishin të paarsimuara, 62 gjegjësisht 36.47% kishin të kryer shkollën fillore, 87 gjegjësisht 51.17% kishin të kryer shkollën e mesme, 1 gjegjësisht 0.58% kishte shkollën e lartë dhe 15 gjegjësisht 8.82% ishin me fakultet

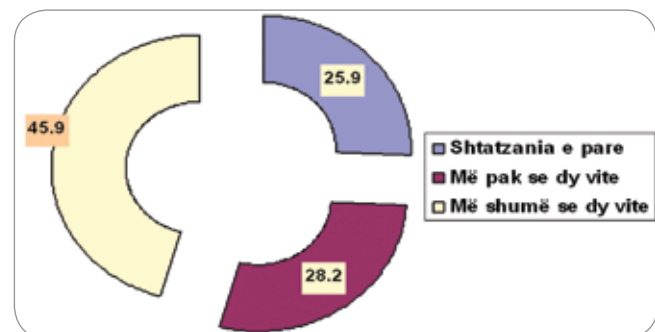
Prej 170 shtatzënave të anketuara, 27.05% të tyre kishin shtatzaninë e parë, 43.52% ishin shtatzënë për herë të dytë, 22.35% kishin shtatzaninë e tretë, 3.52% shtatzaninë e katërtë, 3.5% poashtu kanë qenë me shtatzaninë e pestë deri në shtatë që ka qenë 1 rastë po që e kemi grupuar në këtë grup, kjo do të thotë se 0.58% apo 1 rastë ishte shtatzani me rrezik të lartë për shkak të multiparitetit të thellë. Pas testimit të rezultateve kemi fitu dallim sinjifikant sipas numrit të shtatzanive me radhë çka mund të konkludojmë se shumica prej tyre janë gra të moshës së re që kanë qenë me shtatzaninë e dytë ( $X^2=97.9$ ;  $Shl=4$ ;  $P<0.00001$ ) (Tabela 5)

**Tabela 5** Shtatzania me radhë në mesin e të anketuarave

Shtatzania me radhë	Numri	Perqindja	$X^2$ -testi
Shtatzania e parë	46	27.1	$X^2=97.9$ ; $Shl=4$ ; $P<0.00001$
Shtatzania e dytë	74	43.5	
Shtatzania e tretë	38	22.4	
Shtatzania e katërtë	6	3.5	
Shtatzania e pestë - deri shtatë	6	3.5	
Gjithsej	170	100.0	

Është analizuar edhe moshja e shtatzënave primipare (lindja për herë të parë), me këtë rast kemi fituar këto të dhëna: 4.7% i përkisnin moshës 18-21 vjet, moshës 22 vjeqare poashtu i përkisnin 4.7%, 23-25 vjet të primipareve ishin 10.5%, kurse 26-36 vjet ishin 7% të primipareve, nga këto të dhëna mund të konstatojmë se më së shumti shtatzëna primipare i përkisnin moshës 23-25 vjet.

Sa i përket intervalit në mes dy shtatzanive kemi fituar këto të dhëna: 44 shtatzëna gjegjësisht 25.88% kishin shtatzaninë e parë, 48 shtatzëna, gjegjësisht 28.23% kishin interval më të shkurtër se 2 vite në mes shtatzanive, kurse 78 shtatzëna, gjegjësisht 45.88% kishin interval më të gjatë se dy vite në mes të dy shtatzanive, që do të thotë se 28.23% të shtatzanive ishin me rrezik të theksuar për shkak të intervalit të shkurtër në mes të dy shtatzanive. Një pjesë e madhe e të anketuarave 78 apo 45.9% e tyre kanë më shumë se dy vite në mes të dy shtatzanive me dallim sinjifikant për besueshmërinë 99.7%,  $P<0.01$ . Nga testimi mund të konkludojmë se gratë gjithnjë e më shumë janë të vetëdijshme për intervalin në mes shtatzanive dhe kujdesin ndaj fëmijës në këtë periudhë (Grafikoni 1).

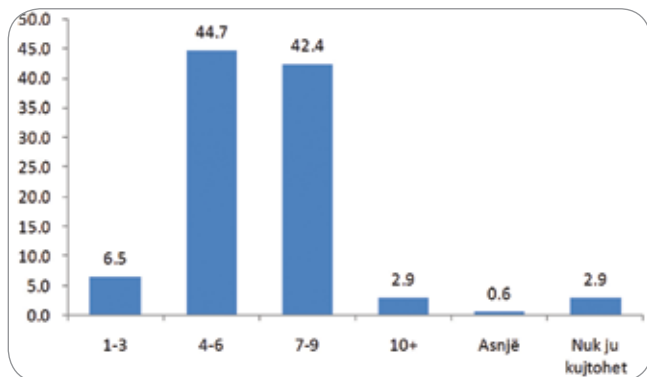
**Grafikoni 1.** Intervali në mes dy shtatzanive të të anketuarat

Lidhur me pyetjen se sa kontrolla gjatë shtatzanisë janë realizuar, kemi këto përgjigje:

17.1% kanë bërë 1-4 kontrolla, 75.9% 5-9 kontrolla, 2.9% mbi 10 kontrolla, 3.5% nuk ju kujtohet sa kontrolla i kanë bërë dhe 0.6% nuk ka bërë asnjë kontrollë

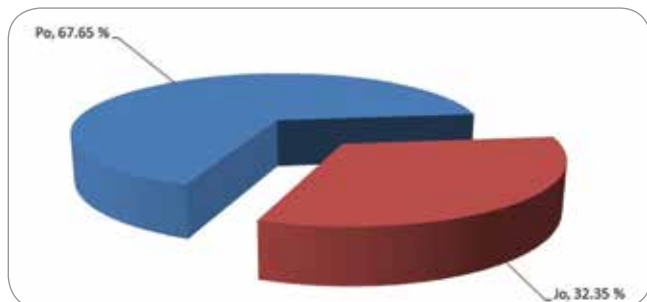
Në mjekësinë moderne, kujdesi antenatal pa aplikim të Ultratingullit është diçka e paimaginueshme, aplikimi i Ultratingullit për Obstetrinë është diçka e zakonshme, është dorë e djathtë e tij për zbulimin e shumë patologjive antenatale, është diçka pa të cilin Obstetri nuk mund të punoj. Përdorimi i Ultrazërit për Obstetrinë është i domosdoshëm, sikurse përdorimi i stetoskopit për mjekun familjar. Për këtë arsye në anketim të shtatzënave e kemi përfshi edhe këtë pyetje dhe kemi fituar këto rezultate:

6.5% i kanë bërë 1-3 kontrolla ultrasonografike, 44.7% i kanë bërë 4-6 kontrolla, 42.4% me Ultratingull janë ekzaminuar 7-9 herë, 2.9% kanë bërë mbi 10 kontrolla me Ultratingull kurse 0.6% të shtatzënave nuk e kanë bërë asnjë ekzaminim të tillë.(Grafikoni 2)



**Grafikoni 2** Numri i kontrollave me Ultratingull të bëra gjatë shtatzanisë

Në pyetjen a keni marrë Acid folik gjatë shtatzanisë, 115 shtatzëna, gjegjësisht 67.65% e pohojnë një gjë të tillë, kurse 55 shtatzëna, gjegjësisht 32.35% e mohojnë. (Grafikoni 3).



**Grafikoni 3.** Përgjigjet e të anketuarave në lidhje me pyetjen “A keni marrë gjatë shtatzanisë Acid folik”?

Nga shtatzënat e anketuara vetëm 8 prej tyre, gjegjësisht 4.7% kishin bërë strisho vaginale dhe cervikale gjatë shtatzanisë, kurse 162 gjegjësisht 95.30% nuk i kishin bërë këto analiza.

43 shtatzëna apo 25.3% e tyre konsumojnë duhanin derisa 74.7% e të anketuarave jo, alkoolin dhe substancat narkotike nuk i kanë konsumuar, çka paraqet një indikatorë të vetëdijësimit të tyre lidhur me efektet e dëmshme të këtyre produkteve në fetus.

## DISKUTIMI

Me qëllim të një mbrojtje antenatale sa më efikase, vendet e ndryshme kanë aplikuar protokole të ndryshme përmes të cilave përcaktohet në mënyrë decitive numri i vizitave antenatale që duhet bërë gjatë shtatzanisë. Kështu në Gjermani gjatë shtatzanisë parashihen të bëhen 10 kontrolla, në Angli 14, Holandë 13-14, Suedi 20(3), Kroaci 12, Kosovë 7.

Sipas Udhërrëfyesit të mbrojtjes antenatale në Kosovë, është paraparë që gjatë shtatzanisë të bëhen 7 kontrolla (kjo natyrisht vlen për shtatzaninë pa komplikime). Në bazë të rezultateve të lartëcekura mund të konstatohet se 76% e shtatzënave në hulumtimin tonë i kishin bërë kontrollat e parapara sipas këtij Udhërrëfyesi.

Duke ditur se në bazë të Udhërrëfyesit për mbrojtjen antenatale gjatë zhvillimit normal të shtatzanisë duhet bërë 3 kontrolla ultrasonografike, atëherë mund të konstatohet nga shënimet e lartëcekura se 93.5% të shtatzënave të anketuara kishin bërë më shumë kontrolla ultrasonografike se sa ishte paraparë me Udhërrëfyes, kësaj dukurie mendoj se i ka kontribuar si personeli shëndetsor sidomos në institucionet private shëndetsore për qëllime materiale, poashtu edhe vet shtatzënat të cilat shpesh e konsiderojnë kontrollën me ultratingull si diçka të mjaftueshme për kujdesin antenatal, si diçka që i zgjedh të gjitha problemet, e kjo është një gabim shumë i madh i tyre.

Pasi që në Objektivat zhvëllimore të Mileniumit deri në vitin 2015 është Redukimi i normës së vdekshmërisë feminare dhe Përmirsimi i shëndetit të nënës është bërë krahasimi i mortalitetit perinatal dhe mortalitetit maternal ne Spitalin Rajonal të Ferizajt, në Kosovë dhe Shqipëri gjatë viteve 2011-2013 me këtë rast vërejmë se kemi një rritje të mortalitetit perinatal në Spitalin e Ferizajt nga 1.6 promil (Numri i foshnjeve të vdekura në 1000 lindje) sa ishte në vitin 2011, në 3.5 promil gjatë vitit 2013. Në anën tjetër në nivel vendi në Kosovë kemi një rënie të mortalitetit perinatal nga 17.8 promil sa ishte në vitin 2011, në 15.1 promil gjatë vitit 2013(2). E njëjta dukuri vërehet edhe në Shqipëri ku në vitin 2011 vdekshmëria foshnjore kapte shifrën 15.1, kurse në vitin 2013 kishte rënë në 12.8 promil(5). Nga kjo që u cek më lart vërejmë se Spitali i Ferizajt qëndron shumë me keq përse i përket mortalitetit perinatal se sa Kosova në tërësi dhe Shqipëria dhe aq më keq kur kemi parasysh faktin se nga Spitali i Ferizajt referohen në QKUK(Qendra Klinike Universitare



e Kosoves) të gjitha lindjet me rrezikshmëri të lartë si dhe faktin tjetër ku numri i lindjeve në këtë Spital është shumëherë më i vogël se në Kosovë në tërësi.

Sa i përket mortalitetit maternal në Spitalin e Ferizajt nuk është shënuar asnjë rast i vdekshmërisë maternale gjatë viteve 2011-2013, për dallim nga Kosova ku gjatë vitit 2011 ishte 7.2 prodecimil (Numri i shtatzënave të vdekura në 100000 lindje), në vitin 2012 kishte rritje 14.2, por që në vitin 2013 nuk kishte asnjë rast.(2)

Në Shqipëri kemi një rritje të mortalitetit maternal nga 5.8 prodecimil sa ishte në vitin 2011, në 11.8 gjatë viti 2013. (5)

Duke pas parasysh faktin se Mortaliteti perinatal dhe Mortaliteti maternal janë indikator të mbrojtjes antenatale të një vendi të caktuar atëherë mund të konstatojmë se sa i përket Mortalitetit perinatal Spitali i Ferizajt qëndron më keq se sa Kosova në nivel vendi si dhe Shqipëria, përdallim nga Mortaliteti maternal ku gjatë viteve 2011-2013 nuk është shënuar asnjë rast i vdekshmërisë maternale. Duke pas parasysh faktin se vlera mesatare e mortalitetit perinatal është 10 promil(6), atëherë mbetet për të bërë ende shumë punë për të ju ofruar kësaj shifre si në Spitalin e Ferizajt e poshtu edhe në Kosovë dhe Shqipëri në tërësi.

Një dukuri tjetër brengosëse që ka marrë epitetin “Epidemia e prerjeve cezariene” është rritja e numrit të lindjeve me SC(prerje cezariene). Kështu derisa në Spitalin e Ferizajt gjatë vitit 2011 kishim 6.3% të lindjeve me SC. në vitin 2013 kjo përqindje u rrit në 7.5% edhe pse nga ky Spital lindjet me rrezikshmëri të lartë referohen në QKUK. në Prishtinë. Rritje të lindjeve me SC. në nivel vendi kishim edhe në Kosovë; kështu derisa në vitin 2011 kishim 21.7%, në vitin 2013 kjo shifër arriti, në 24.6%(2).

Kjo dukuri kohët e fundit po paraqet problem madje edhe në vendet e zhvilluara kështu psh.

në SHBA në disa institucione, përqindja e lindjeve me prerje cesariene arrin në 35%(3). Sipas një standardi të OBSH, përqindja e lindjeve me prerje cesariene duhet të sillet prej 5-15%(7). Në institucionet shëndetsore të cilat kanë më pak se 5%, apo më shumë se 15% të lindjeve me prerje cesariene mund të thuhet se mbrojtja antenatale nuk është në nivelin e duhur. Nga të dhënat e lartë cekura atëherë mund të konstatojmë se kjo mbrojtje antenatale nuk është në nivel të duhur në Kosovë, Shqipëri dhe shumë vende tjera pasi që shifra e lindjeve me prerje cesariene tejkalon këtë përqindje.

Sa i përket Spitalit të Ferizajt ,përqindja e lindjeve me prerje cesariene është në kuadër të standardeve të OBSH, por duhet cekur se në këtë Spital bëhen vetëm prerjet cesariene elektive, për shkak të mungesës së stafit të kompletuar gjatë kujdestarisë dhe hapsirës së objektit.

Mendohet se janë të shumta arësytet për rritjen e lindjeve me prerje cesariene, por konsiderohen si ndikuese të mëdha edhe lindja e mëparshme me prerje cesariene, frika e Obstetërve për ndjekje penale për shkak të ndonjë lëndimi të papritur të fëmiut apo nënës gjatë lindjes normale, dëshira e nënës që mos ti ndej dhimbjet e lindjes, keqpërdorimet e stafit mjekësor për përfitime materiale sidomos në praktikën private.

Mendoj se këto arësye do të zvogloheshin shumë, kur në njerën anë stafi mjekësor do të ndërgjegjsohej më shumë, por edhe në anën tjetër shtatzënat lindjen do të duhej ta kuptonin si diçka fiziologjike, të shkonin në lindje të pregaditura psikofizikisht, të shkonin në lindje për ta “sakrifikuar” veten për dobin e të posalindurit, të bashkëpunonin me personelin shëndetsor. Fatkeqsisht mund të konstatojmë nga përvoja profesionale se në lindore tona më se 90% të shtatzënave vien të papregaditura psikofizikisht, shumë prej tyre deri sa ndodh lindja brengosen vetëm për vete, dojnë të kenë sa më shumë komoditet, të kenë sa më pak dhimbje dmth, diçka që është e pamundur për proqesin e lindjes. Tek kur të ndodh lindja atëherë fillojnë të brengosen për foshnjën e tyre, të gjitha këto flasin për një edukim të varfër shëndetsor lidhur me këtë proqes fiziologjik. Nga praktika është vërtetuar se sa më i madh të jet bashkëpunimi në lindje mes personelit shëndetsor në njëherë anë dhe shtatzënës në anën tjetër, suksesi për një lindje normale është më i madh dhe e kundërta, sa më i dobët të jet ky bashkëpunim, shanset për të përfunduar lindja me ndonjë intervenim obstetrik janë të mëdha shpesh edhe me pasojat për frytin, apo edhe për nënën. Nënës për hirë të komoditetit të tyre shpesh kërkojnë vullnetarisht që lindja të bëhet me prerje cesariene pa qenë të vetëdijshme për pasojat e këtij intervenimi.

Edhe pse në dukje të parë ky intervenim kirurgjik bëhet në mënyrë rutinore në institucionet spitalore, megjithatë ai ka edhe pasojat e veta. Po i cekim vetëm disa:

1. Gjatë këtij intervenimi kirurgjik pa dashje mund të vëndonjë lëndim i mëshikzës së urinës, ureterit etj.

2. Deri sa gjakderdhja te një lindje normale maksimalisht mund të shkaktojë humbje deri 500 ml gjak, gjatë lindjes me prerje cesariene, humbet një litër gjak, kjo vlen vetëm

për rastet kur nuk ndodh ndonjë komplikim i papritur(8).

3.Te lindjet normale,shtatzëna pas 24 orëve shkon në shtëpi,kurse te ato me prerje cesariane së paku duhet me qëndruar 4 ditë në spital,pa i llogarit komplikacionet epapritura që mund ta prolongojnë shumë qëndrimin spitalor.

Në një studim të bërë në Kroaci gjatë periudhës 1981 deri në vitin 2000,është konstatuar se prej 44808 lindjeve që janë bërë me prerje cesariane,kanë vdekë 25 shtatzëna dmth.55.8 prodecimil (55.8/100000),kurse në të njëjtën periudhë prej 419696 lindjeve normale ,kanë vdekë 21 shtatzëna dmth.5 prodecimil (5.0/100000) nga ky studim konstatojmë se vdekshmëria maternale te lindjet me prerje cesariane është për 10 herë më e lartë se te lindjet normale.(3)

## PËRFUNDIMI

- Në Spitalin Rajonal të Ferizajt numri i lindjeve gjatë periudhës së viteve 2011-2013 ka qenë 5296, prej tyre 370 kanë përfunduar me SC.
- Numri i lindjeve në vitin 2012 në krahasim me vitin 2011 është rrit për 4.8% kurse në vitin 2013 ka pasë një rënje prej 5.8%.
- Numri i lindjeve me SC në vitin 2012 në krahasim me vitin 2011 është rrit për 19.8%, kurse në vitin 2013 për 13.5% krahasuar me vitin 2011.
- Shtatzëna me rrezik të lartë për shkak të moshës mbi 35 vite ishin 7.05%.
- Shtatzëna me rrezik të lartë për shkak të multiparitetit të thellë ishin 0.58%.
- Shtatzani me rrezik të theksuar për shkak të intervalit më të shkurtër se 2 vite,në mes të
- dy shtatzanive ishin 28.23%.
- Shtatzëna të rrezikuara për të pas problem me zhvillimin e Tubit neural(Spina bifida,
- Anencephallus) ishin 32.35% pasi nuk kishin marrë Acid folik në tremujorin e parë të
- shtatzanisë.
- Nuk kishin bërë strisho vaginale dhe cervikale gjatë kësaj periudhe 95.30% e këtyre
- shtatzënave.
- Asnjë shtatzënë nuk kishte bërë analizën e PAPËS.
- Duhanpirëse ishin 23.3% e shtatzënave të anketuara.
- Vetëm 28.24% e këtyre shtatzënave kishin marrë këshilla për shtatzani nga personeli shëndetsor.

## REFERENCAT

1. Gliozheni O. dhe të tjerë, Obstetrika-Neonatologjia, Tiranë: Toena, 2001, f.3
2. Shoqata e Obstetërve dhe Gjinekologëve të Kosovës, Gjendja perinatale në Kosovë 2012, Prishtinë, 2014,f.42, 103, 108, 110.
3. Kurjak A. dhe të tjerë,Ginekologjia i Perinatologjia, Varazhdinske Toplice: Tonimir, 2003, f.383, 386, 391, 392.
4. Polozhani A,Shëndeti publik, Prishtinë:Universiteti Iliria, 2013, f.29
5. Instituti i Shëndetit Publik, Raporti shëndetsor kombëtar, Tiranë, 2014, f.39,42
6. Drazhanqiq A. dhe të tjerë, Perinatalna zashtita u Hrvatskoj, Zagreb:Lijej Vjesn, 2007,f.88
7. Mersini E, Matja e performancës dhe organizimi i kujdesit shëndetsor për nënën dhe fëmijën në Shqipëri.Disertacion doktrate,Universiteti Mjekësor i Tiranës,Fakulteti i Shëndetit Publik,Tiranë,2013,f.74.
8. Dinulovic D. dhe të tjerë, Obstetricija, Beograd: Sluzhbeni list SRJ, 1996, f.293.
9. Agjencia e statistikave të Kosovës,Statistika e lindjeve në Kosovë 2013, Prishtine, 2014
10. Ministria e Shëndetsisë,Raporti i gjendjes perinatale në Kosove për vitin 2013, Prishtinë, 2014
12. Instituti i statistikave, Lindjet dhe abortet 1994-2014, Tiranë, 2015
13. Kujdesi esencial antenatal, perinatal dhe postpartal WHO Regional office for Europe, 1998
14. Kosova H, Shtatzania, Tiranë: E dualba, 2012
15. Bimbashi A. dhe të tjerë, Ndjekja e shtatzanisë dhe lindjes, Tiranë: Toena, 1998
16. Shulovic V. dhe të tjerë, Porodilstvo, Beograd: Medicinska knjiga, 1990
17. OBSH,Rishqyrtimi i vdekjeve maternale dhe komplikimeve për të bërë shtatzaninë më të sigurtë, Prishtinë, 2013
18. Gliozheni O, Në pritje të një bebeje, Tiranë: Dudaj, 2012
19. Berisha M, Metodatat statistikore në hulumtimet e shëndetit publik, Prishtinë, 2012
20. Ministria e Shëndetsisë, Strategjia për shëndetin e nënës, fëmijës, adoleshentit dhe shëndetin riprodhues 2012-2015 Prishtinë, 2011
21. Zyra e OBSH, Kujdesi antenatal në Kosovë, Prishtinë: Xhad studio, 2009
22. Zyra e OBSH, Menaxhimi i integruar i shtatzanisë dhe lindjes, Gjenevë,2004

23. Cuningham et al. Williams Obstetrics, New York: McGraw-Hill, 2010
24. Heather Welford, Pregnancy, London: Marshal Publishing, 1998

## ANTENATAL CARE MANAGEMENT IN THE REGIONAL HOSPITAL OF FERIZAJ

Efendi Sahiti

Regional Hospital of Ferizaj

Corresponding author: e-mail: efamed@hotmail.com

---

**The aim** of the research is to give information about the number of antenatal visits during the years 2011-2013 in the Regional Hospital of Ferizaj, to provide information about the births, the way they ended up in this hospital during this period, to assess the quality of services of the health care provider

**Materials and methods:** The research is retrospectiv and cross-sectional study combined with a part of the data taken from the protocols books of the Hospital of Ferizaj in the Department of Obstetrics and Gynecology and from the survey conducted with 170 pregnant women using standardized questionnaires of the WHO. The survey method was the eye to eye interview from

19.7.2014 until 29.9.2014 in the Hospital of Ferizaj using the method of determining the random sample

**The results:** During the period 2011-2013 in the Regional Hospital of Ferizaj were done 8561 gynecological visits in total and 7739 ultrasound visits, there were conducted 5296 births, 370 of which were Caesarean births. The number of Caesarean births in 2012 compared with those in 2011 increased for 19.8%, whereas in 2013 it increased for 13.5 % compared with those in 2011. 7.05% of the surveyed pregnant women had high-risk pregnancies, since their age was over 35; 0.58 % of those had high-risk pregnancies because of the grand multiparity; 28.23% of those pregnant women had significant risk because the period of time between 2 consecutive pregnancies was less than 2 years

**Discussion:** for genuine antenatal care is required a better coordination of the triangle: Pregnant woman-Health personnel- Health politic makers.

**Key words:** The pregnant woman, Antenatal care, Birth, hospital.

---

# GLAUKOMA NEOVASKULARE, IMPAKTI KLINIK DHE MENAXHIMI NË KUSHTET TONA

## NEOVASCULAR GLAUCOMA, CLINICAL IMPACT AND MANAGEMENT IN OUR CONDITIONS

Ajvazi H.

Spitali i Përgjithshëm Regjional i Gjilan-it, Kosovë

Autori korrespondent: dr.ajvazi@yahoo.com

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 398-402

### ABSTRAKT

**Hyrje:** Glaukoma neovasculare bën pjesë në grupin e glaukomave dytësore që shkaktojnë rritjen e TIO si rezultat i mbylljes së këndit iridokorneal me zhvillimin e neovazave të lindura nga: sëmundjet ishemike retinale dhe sëmundjet e tjera inflamatore.

**Qëllimi i studimit:** Është të tregojë incidencën, etiopatogjenezën, rrjedhën klinike dhe menaxhimin e glukomës neovaskulare, duke e krahasuar me literaturën bashkëkohore si dhe duke iu referuar klinikave të tjera përkatëse.

**Metodat:** Në këtë studim janë prezentuar rezultatet e trajtimit të glaukomës neovaskulare për periudhën 2011-2014. Përpunimi i rezultateve është bërë me paketën statistikore SPSS 22.

**Rezultatet:** Në këtë punim shkencor janë përfshirë 61 pacientë me GNV, të cilët përbënin 4.3% të të gjitha rasteve me glaukomë dhe 14.0% të rasteve me glaukomë dytësore prej moshës: 22 - 79 vjeç. Moshë mesatare ka qenë 60.9 vjeç (DS ± 10.6 vjeç), 39 raste ose 63.9% ishin të gjinisë mashkullore dhe 22 raste ose 36.1% të gjinisë femërore, ndryshim ky i dukshëm i rëndësishëm statistikor ( $X^2=4.74$ ,  $P=0.03$  pra  $P<0.05$ ). Shkaktari më i shpeshtë i GNV ishte RDP me 55 raste ose 55.6% të tyre, pastaj OVQR me 11 raste ose 11.1% të tyre si dhe uveitet recidivante me 8 raste ose 8.1%. Komplikimi më i shpeshtë te GNV ishte haemoftalmusi, katarakta dhe glaukoma absolute.

**Konkluzion:** Në shumë aspekte rezultatet tona janë përputhur me rezultatet e autorëve të tjerë, por për sa i përket trajtimit, është evidente se rezultatet tona nuk janë të kënaqshme. Duhet të përqendrohemi në trajtimin adekuat dhe me kohë të ishemiës retinale pasi ajo është metoda e vetme për parandalimin e GNV dhe komplikimeve të sajë të rëda.

**Fjalë kyçe:** Retinopatia diabetike, ishemia retinale, glaukoma neovaskulare

### HYRJE

**Glaukoma neovaskulare** (GNV), është sëmundje e syrit relativisht jo e shpeshtë, por e rëndë, e cila paraqitet si rezultat i neovaskularizimit të irisit dhe të këndit iridokorneal, ngritjes së tensionit intraokular (TIO), duke shkaktuar dëmtime neurosensoriale ireversibile.[1] Bën pjesë te glaukomat dytësore e emërtuar për herë të parë me 1871, glaukoma neovaskulare.[2] GNV është pasojë e ishemiës retinale dhe rezulton nga komplikimet endokrinologjike, traumatologjike, inflamatore, gjenetike dhe të tumorëve intraokular, që kanë rolin kryesor në

paraqitjen e neovazave, etj. Sëmundjet më të shpeshta të syrit, të cilat shkaktojnë glaukomë neovaskulare janë: Retinopatia diabetike (RD), Okluzioni i Venës Qëndrore të Retinës (OVQR) si dhe sëmundjet inflamatore sistemike [3], etj. Më rrallë glaukoma lind pas okluzionit të arteries qendrore të retinës, periflebitit, sëmundjes së Ealsit, sindromit-Coats, uveitet, endoftalmitet, ablacioni i retinës, traumat si dhe tumorët intrakraniale. Patogjeneza te glaukoma neovaskulare - ishemia retinale ka rolin kryesor në paraqitjen e neovaskularizimit - (formimit

të neovazave).[4] Diagnostifikimi pozitiv vendoset me ekzaminim: oftalmoskopik, biomikroskopik dhe gonioskopik. Ekzaminimi angiofluorografik i segmentit anterior mund të evidentojë neovazat në iridë dhe në këndin iridokorneal që nga fillimi i tyre, sidomos kur ekzaminimi biomikroskopik është i vështirë.[5] Te rastet e komplikuar të glaukomës neovaskulare, ku mediumet intraokulare janë më pak transparente, efikasiteti i trajtimit përmes pankrioplikacionit është i dobishëm. Te këto raste duhet të aplikohet kirurgjia filtrative me ndihmën e valvulave të silikonit apo të supramidit si dhe administrimi i mitomycinës C (MMC).[6] Trajtimi me medikamente, medikamentet më të rëndësishme për këtë fazë përfshin: cikloplegjikët si atropinën 1%, si dhe antiinflamatorët steroidien si prednisolon p.sh., Pred Forte, Inflamase Forte, për të ulur inflamacionin. Të kontraindikuara miotikët, p.sh. sol. Pilocarpina është kundëriindikuara për shkak se mund të rritë inflamacionin. Medikamentet aktuale antiglaukatoze për të menaxhuar TIO janë: betablokatorët, blokatorët e karbonhidrazës, prostaglandinët.[7] Trajtimi me kohë të retinopatisë diabetike proliferative me Pan Retinal Fotokoagulacioni (PRP) si dhe me preparate anti-VEGF mund të parandalojnë me suksesë GNV si komplikimet e sajë të rënda [8].

## QËLLIMI I STUDIMIT

1. Të tregoj incidencën e glaukomës neovaskulare sipas moshës, gjinisë, shtrirjes gjeografike
2. Të hulumtoj dhe analizoj incidencën e gjetjeve të glaukomës neovaskulare te rastet me retinopati diabetike ku është apliku vetëm Parcial Retinal Fotokoagulacioni (P-PR) si dhe te rastet ku është apliku PRP bashkë me aplikimin e terapisë me anti-VEGF -medikamente intravitreale si psh Avastinës
3. Të tregoj frekuencën e sëmundjeve me predispozicion në shkaktimin e glaukomës neovaskulare dhe vlerësimin e sëmundjeve tjera shoqëruese si dhe komplikimeve

## MATERIALI DHE METODA

Hulumtimi është i tipit retro-prospektiv dhe është realizuar gjatë periudhës 2010-2014 në Departamentet dhe Repartet e Syve të SHSKUK - (Shërbimit Spitalor dhe Klinik Universitar të Kosovës) si dhe në veçanti në Repartin e Syve të SR-Gjilan-it. Në punim janë të përfshirë 61 pacientë ose 99 sy me GNV prej moshës: 22 - 79 vjeç. Moshë mesatare ka qenë 60.9 vjeç (DS ± 10.6 vjeç; SEM

± 1.4 vjeç). Pacientet femra kishin moshë mesatare më të re se 58.8 vjeç kurse meshkujt 62.1%, por me Mann-Whitney test nuk kemi fituar dallim me sinjifikancë të rëndësishme statistikore të moshës mesatare sipas gjinisë (U'=445, P=0.815 pra P>0.05).

## REZULTATET

Gjatë kësaj periudhe janë trajtuar 1403 raste me glaukomë, prej të cilave 66 ose 4.7% ishin glaukomë kongjenitale, 902 ose 64.4% glaukomë primare dhe 435 ose 30.9% glaukomë sekondare. Në këtë studim, janë trajtuar 61 raste me glaukomë neovaskulare të cilat përbënin 4.3% të të gjitha rasteve me glaukomë dhe 14.0% të rasteve me glaukomë sekondare (Tabela 1).

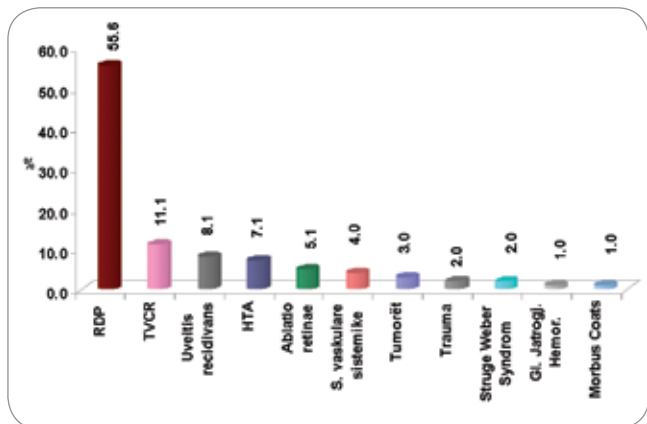
**Tabela 1.** Rastet e glaukomës të trajtuara për periudhën 2010-2014

Llojet e glaukomës		Glaucoma		Glaucoma
		të gjitha rastet		Dytësore
		N	%	%
Kongenitale	<b>Gjithsej kongenitale</b>	<b>66</b>	<b>4.7</b>	
Parësore	Glaucoma simplex	357	25.5	
	Glaucoma pigmentosa	18	1.3	
	Glaucoma capsularis	242	17.3	
	Glaucoma angulare acuta	123	8.8	
	Glaucoma angularis chronic	162	11.6	
	<b>Gjithsej parësore</b>	<b>902</b>	<b>64.4</b>	
Dytësore	Glaucoma secundum acuta	126	9.0	29.1
	Glaucoma secundum cronica	171	12.2	39.5
	Glaucoma absolute	77	5.5	17.9
	<b>Glaucoma neovaskulare</b>	<b>61</b>	<b>4.3</b>	<b>14.0</b>
	<b>Gjithsej dytësore</b>	<b>435</b>	<b>30.9</b>	<b>100.0</b>
<b>Gjithsej</b>		<b>1403</b>	<b>100.0</b>	

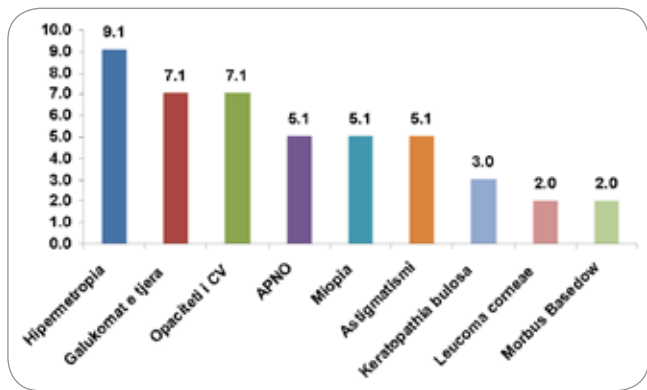


**Tabela 2.** Rastet me GNV të trajtuara sipas grup-moshës dhe gjinisë

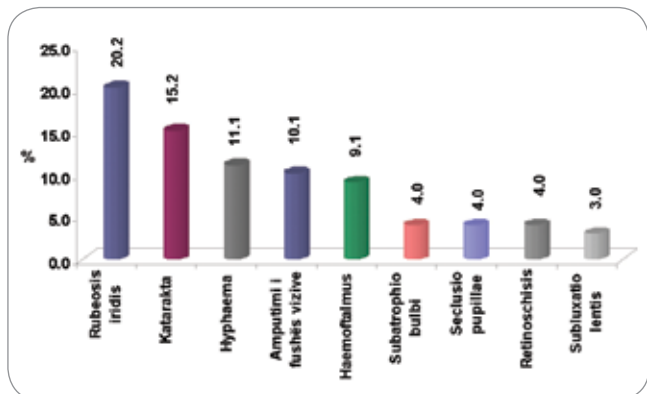
Grup-mosha	Gjinia				Gjithsej		
	F		M				
	N	%	N	%	N	%	
<40	3	13.6	1	2.6	4	6.6	
40-59	6	27.3	9	23.1	15	24.6	
60+	13	59.1	29	74.4	42	68.9	
Gjithsej	N	22	100.0	39	100.0	61	100.0
	%	36.1	-	63.9	-	100.0	-



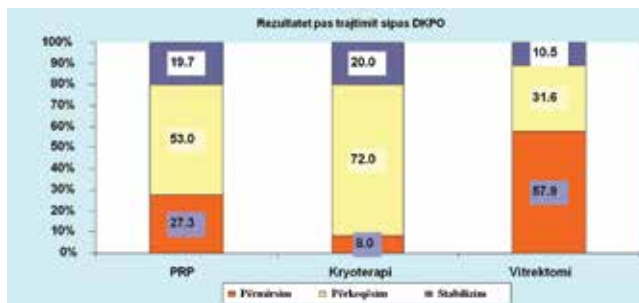
**Grafiku 1.** Rangu i sëmundjeve parësore te glaukoma neovaskulare



**Grafiku 2.** Semundjet shoqeruese te glaukoma neovaskulare sipas syve



**Grafiku 3.** Struktura e komplikimeve te glaukoma neovaskulare



**Grafiku 4.** Struktura e rezultateve pas trajtimit sipas DKPO

**Tabela 3.** Terapia me AWGF tek rastet e përfshira në hulumtim

Th: me AVEGF	Syri me GNV				Gjithsej	
	OD		OS			
	N	%	N	%	N	%
Pevacizumab (Avastin)	33	67.3	36	72.0	69	69.7
Pegaptanib sodium (Macugen)	5	10.2	4	8.0	9	9.1
Ranibizumab (Lucentis)	8	16.3	8	16.0	16	16.2
5 Fl - Uracil	3	6.1	2	4.0	5	5.1
Gjithsej	49	100.0	50	100.0	99	100.0

**DISKUTIMI**

Gjatë periudhës 4 - vjeçare, 2010 - 2014, janë trajtuar 61 raste me glaukomë neovaskulare të cilat përbënin 4.3% të të gjitha rasteve me glaukomë dhe 14.0% të rasteve me glaukomë dytësore (Tabela 1). Në hulumtimin ton me GNV, 39 ose 63.9% ishin të gjinisë mashkullore dhe 22 ose 36.1% të gjinisë femërore, dallim ky me sinjifikancë të rëndësishme statistikore ( $X^2=4.74, P=0.03$  pra  $P<0.05$ ), dhe është në përputhje me hulumtimet e autorve të tjerë. Sipas moshës glaukoma neovaskulare është kryesisht sëmundje e moshave të shtyra, ndonëse nuk përjashtohen as moshat e reja. Pacienti më i ri ishte 22 vjeç dhe më i vjetri 79 vjeç, (Tabela 2). Sëmundjet parësore, sëmundja më e shpeshtë parësore te glaukoma neovaskulare ishte RDP me 55 raste ose 55.6% të tyre, pastaj TVQR me 11 raste ose 11.1% të tyre dhe uveitis chr. recidivans me 8 raste ose 8.1%, (Grafiku 1). Sëmundjet shoqëruese, në grupin e pacienteve me glaukomë neovaskulare të përfshirë në hulumtim

nga 99 sy të ekzaminuar 9 ose 9.1% janë shoqëruar me anomali të refraksionit si dhe nga 7 ose 7.1% me glaukoma të tjera e kështu me radhë (Grafiku 2). Komplikimet, komplikimi më i shpeshtë të glaucoma neovaskulare ishte haemoftalmus te 20 sy ose 20.2% të rasteve, pastaj katarakta te 15 raste ose 15.2% si dhe glaukoma absolute te 11 ose 11.1%, (Grafiku 3). Mjekimi me terapi kirurgjike, janë trajtuar 95 sy ose 96% të tyre. Sipas metodave më e shpeshtë ka qenë kryoterapia me 20% stabilizim dhe 8% përmirësim. Terapi me anti-VEGF, terapi me anti-VEGF te rastet e përfshira në hulumtim: më së shpeshti është përdorur terapi me Bevacizumab (Avastina) me 69.7%, pastaj Ranibizumab me 16.2%, Pegaptanib sodium me 9.1% dhe 5Fl-Uracil me 5.1%, pa dallime sipas syve (Tabela 3). Për trajtimin e glaukomës neovaskulare është përdorur kjo terapi medikamentoze, për uljen e TIO: Betablockatorët, blokatorët e carbonanhidrazës, prostaglandinet, antiinflamatorët steroidien si dhe cikloplegjikët, etj. Terapi medikamentoze të të gjitha rastet ishte e kombinuar. Kombinimi më i shpeshtë ishte sol. Timolol, sol. Lumigan, sol. Pred Forte si dhe sol. Atropin Sulfatë me 48.5%, përderisa në vendin e dytë vjen kombinimi terapatik: Sol. Lumigan, tab.Diamox, pastaj sol. Pred Forte si dhe sol. Atropin Sulfatë me 31.3%. Sipas dekursit klinik postopertaiv - DKPO, tek trajtimi me: PRP 27.3%, me krioterapi - PRC 8.0% dhe PPV 57.9 % kemi hasur në përmirësim të gjendjes klinike, duke marr për bazë lidhëshmrinë në mes të TIO, PNO dhe vizusit, ku kemi fituar këtë korelacion,  $X^2 = 13.63$ ; Df = 4;  $p < 0.01$  (Grafiku 4).

## PËRFUNDIMI

Në bazë të analizës së rezultateve tona kemi ardhur në këto përfundime:

- Glaukoma neovaskulare përbën 4.3% të të gjitha rasteve me glaukomë dhe 14.0% të rasteve me glaukomë dytësore
- Moshë më e prekur nga glaukoma neovaskulare është mbi 60 vjeç, moshë mesatare 60.9 vjeç (DS  $\pm$  10.6 vjeç; SEM  $\pm$  1.4 vjeç)
- Gjinia më e prekur është ajo mashkullore me 63.9% dhe 36.1% të gjinisë femërore, dallim ky me sinifikancë të rëndësishme statistikore ( $X^2 = 4.74$ ,  $P = 0.03$  pra  $P < 0.05$ )
- Sëmundjet parësore që me së shpeshti e kanë shkaktuar GNV janë: RDP, OVQR, duke pasuar me sëmundjet infalamtore te rastet ku nuk është aplikuar PRP dhe anti-VEGF
- Komplikimi më i shpeshtë të GNV ishte haemoftalmusi, katarakta dhe glaukoma absolute, etj.
- Sëmundjet shoqëruese më të shpeshta: anomalitë e refraksionit dhe glaukomat tjera
- Sukseset më të mira në aspektin preventiv dhe funksional të GNV kanë treguar rastet kur është bërë PRP me aplikimin e anti-VEGF
- Trajtimi adekuat dhe me kohë i ishemiës retinale është metoda e vetme për prevenimin e GNV

## REFERENCAT

1. Ajvazi H. Neovascular glaucoma treated in the Eye Clinic in Prishtina, Magistrature's study. Faculty of Medicine at University of Prishtina /public presentation on - 25.03.2009: 46-53.
2. Mocanu C, Barascu D, Marinescu F. Neovascular glaucoma-Retrospective study. *Ophthalmologica* 2005; 49: 58-65.
3. Kim D, Singh A, Annapurna S. Neovascular Glaucoma. En: Shaarawy TM. *Glaucoma Medical Diagnosis and Therapy*. Saint Louis (EEUU): Saunders Elsevier; 2009; I: 409-417.
4. Ajvazi H, Goranci I. et al. Correlations of the changes between the iridocorneal angle and other parametres at the neovascular glaucoma: In the 7th Congress of SEE-OS. GLAUCOMA SESSION - 035.20.June.2010, Tiranë.
6. Călugăru D, Călugăru M. Neovascular glaucoma-etipathogeny and diagnosis. *Oftalmologia*. 2012; 56 (2): 3-14.
7. Ignjatović Z. Neovascular glaucoma. International Symposium on Glaucoma, under auspices: SEEOS and EGS - European Glaucoma Society. Belgrad, April 21-st, 2012.
8. Ajvazi H, Goranci I, Lutaj P. Management of neovascular glaucoma. *Oftalmologia*. Nr. 4 / 2013. 57 (4): 39-43. [PubMed - indexet for MEDLINE]
9. Masaru I. et al. Management of neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 2014, Vol. 9, No. 1: P. 33-42.

## NEOVASCULAR GLAUCOMA, CLINICAL IMPACT AND MANAGEMENT IN OUR CONDITIONS

Ajvazi H.

Hospital Regional Center of Gjilan, Kosovo.

Corresponding author: e-mail: dr.ajvazi@yahoo.com

---

### ABSTRACT

**Introduction:** Neovascular glaucoma, participates in the group of secondary glaucoma causing the increase of IOP (intraocular pressure) as a result of iridocorneal angle enclosure with the development of neovase derived from the retinal ischemic diseases and other inflammatory diseases.

**Purpose:** Is to show the incidence, etiopathogenesis, clinical development and the management of neovascular glaucoma by comparing the contemporary literature and referring to the other respective clinics.

**Methods:** In this study were presented the results of neovascular glaucoma treatment during the period 2010-2014. The data processing took place with statistically package SPSS 22.

**Results:** In this scientific study were included 61 patients with NVG containing 4.3% of all cases with glaucoma and 14% of cases with secondary glaucoma by mean age 22-79 years. The mean age of the patients was 60.9 year (SD + 10.6 year), 39 cases or 63.9% were of masculine gender and, 22 cases or 36.1% of feminine gender, as it seems there is a differentiation with a statistically significant ( $\chi^2=4.74$ ,  $P=0.03$ , therefore  $P<0.05$ ). The most frequent cause of NVG was PDR with 55 cases or 55.6% of them, then, ischemic CRVO with 11 cases or 11.1% of them as well as the rec. uveitis with 8 cases or 8.1%. The most frequent complication to the NVG was haemofthalmus, cataract and absolute glaucoma.

**Conclusions:** In many aspects our results were in lined with the results of the other authors, but with regard to the treatment it is obvious that results are not pleasing, since the percentage of patients with decompensation and damages of the visual acuity are yet high. Therefore we should be focused on the adequate treatment of ocular ischemic on time, as it is only prevention method of NVG.

**Key words:** Diabetic retinopathy, retinal ischemy, neovascular glaucoma.

---

# ASSOCIATION OF LUPUS NEPHRITIS AND CROHN'S DISEASE

## SHOQËRIMI I LUPUSIT ERITEMATOZ SISTEMIK DHE MORBUS CHRON'S

Ktona E.<sup>1</sup>, Barbullushi M.<sup>2</sup>, Backa T.<sup>1</sup>, Idrizi A.<sup>2</sup>, Nake A.<sup>4</sup>, Furrxhi B.<sup>3</sup>, Zoto A.<sup>1</sup>, Rrapushi E.<sup>1</sup>, Roshi E.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Service of Rheumatology, UHC Mother Teresa, Tirana, Albania

<sup>2</sup> Service of Nephrology, UHC Mother Teresa, Tirana, Albania

<sup>3</sup> Service of Dermatology, UHC Mother Teresa, Tirana, Albania

<sup>4</sup> Medical University Tirana, Albania

<sup>5</sup> Faculty of Public Health (Medical University "Mother Teresa" Tirana Albania)

Corresponding author: e-mail: ergetaktona@gmail.com

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 403 -406

### ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) and Crohn's disease (CD) have been described in a rare association. The immunological background of both diseases has to be taken into account to explain either the association of the two disorders or the therapeutic response. Here we present the case of a 50 years old woman diagnosed with CD in May 2007 according to GI symptoms such as diarrhoea, abdominal pain, weight loss, vomiting, malaise, low grade fever, and confirmed by barium studies, colonoscopy, and biopsy. Four years later, when she was successfully treated with corticosteroids and amino salicylates (Mesalazine) she developed disabling arthritis, malar rash, oral ulcers, hypertension, haematuria, proteinuria, pancytopenia, hypocomplementemia, anti-ANA (antinuclear antibodies), anti-ds DNA and anti-Ro (SS-A) positive and negative anti-histone antibodies. Based on all these facts, the diagnosis of SLE complicated with lupus nephritis was suggested. A pulse therapy of methylprednisolone for 3 days and cyclophosphamide was started, and very good results are achieved using cyclophosphamide 1gr/month and 0.5 mg/kg corticosteroids. Despite the rarity of such combination (Crohn's disease with SLE) patients with Crohn's disease who develop such clinical findings might need evaluation for SLE.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, Crohn's disease, proteinuria, lupus nephritis, gastrointestinal manifestations (GI)

### INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) and Systemic lupus Erythematosus (SLE) are multisystem diseases characterized by widespread tissue damage. Crohn's disease is caused by a combination of environmental, immune and bacterial factors in genetically susceptible individuals.(1) Patients with SLE may be affected mainly by intestinal vasculitis and patients with IBD may have manifestations in common with SLE, such as oral ulcers, arthritis. Furthermore, drugs used for IBD, such as sulfasalazine, can cause drug-induced lupus.(2) In CD the body's immune system attacks the gastrointestinal tract possibly directed at microbial antigens. Crohn's disease is an immune related

disease, it does not appear to be an autoimmune disease. Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease characterized by the production of autoantibodies which mistakenly attacks healthy tissue of all body. In fact the association between two diseases is rare.(3) We present the case of a patient with CD who after 4 years approximately develop lupus nephritis (LN).

### CASE PRESENTATION

A 50 years -old woman was diagnosed with Chron's disease in May 2007 according to gastrointestinal symptoms such as diarrhoea, abdominal pain, weight loss,

vomiting, malaise, low grade fever, and confirmed by barium studies, colonoscopy, and biopsy. Colonoscopy of the cecum was performed, and on the right colon, cecum, ileocecal valve, showing several moderately deep ulcers with geographic edges about 1.2 cm in diameter, with normal mucosa between them. These findings were compatible with Crohn's disease. The colon biopsy confirmed the endoscopic findings for CD.



**Fig 1.** Crohn's disease in view of colonoscopy

Four years later, when she was successfully treated with corticosteroids and amino salicylates (Mesalazine) she developed disabling arthritis, malar rash, oral ulcers, alopecia, weight loss, hypertension and then she was admitted to our department of rheumatology.

Haemoglobin (Hb) was 9.8g/dl, red blood cell  $3.8 \times 10^6$ /ml, white blood cell count was  $3.2 \times 10^3$ /ml, and platelets were  $1.7 \times 10^5$   $\mu$ l (pancytopenia). Erythrocyte sedimentation rate was 36mm/h and CRP 7.4 mg/dl, with decreased complement levels. Fibrinogen 324 mg/dl, with normal glucose and liver function tests, normal electrolytes, protrombin tests and D-dimer. Immunology laboratory tests indicate, anti-ANA, anti-ds DNA and anti-Ro (SS-A) positive and negative anti-histone antibodies, negative anticardiolipin. Microhematuria and proteinuria were detected in urinalysis. The amount of proteinuria was 3.3g/l. A repeated colonoscopy and biopsy reconfirm the diagnoses of CD. Based on all these facts and the criteria of American college of Rheumatology, the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) complicated with lupus nephritis was done.

Table 1	
Clinical Symptoms of SLE	
Organ System	Symptoms
Muskuloskeletal	Arthritis, Arthralgia
Constitutional	Fever (absence of infection), fatigue, weight loss
Skin	Malar (butterfly) rash, alopecia, photosensitivity, purpura, Raynaud's phenomenon, urticaria, vasculitis
Gastrointestinal	Proteinuria, hematuria, nephrotic syndrome
Hematologic	Anemia, thrombocytopenia, leukopenia,
Cardiac	Pericarditis, endocarditis, myocarditis
Neurologic	Seizures, psychosis, peripheral and cranial neuropathies
Pulmonary	Pulmonary hypertension, pleurisy, parachymal diseases
<i>SLE: systemic lupus erythematosus. Source: References 1,6</i>	

**Fig 2.** Systemic lupus erythematosus symptoms

The amount of proteinuria was 3.3g/l. A repeated colonoscopy and biopsy reconfirm the diagnoses of CD. Based on all these facts and the criteria of American college of Rheumatology, the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) complicated with lupus nephritis was done.

A pulse therapy of metilprednisolone for 3 days combined with cyclophosphamide was started, and very good results are achieved using cyclophosphamide 1gr/month and 0.5 mg/kg corticosteroids. After 6 months of treatment the patients was free of symptoms and all biochemical and immunologic examinations confirm that the remission was achieved.

## DISCUSSION

Crohn's disease is a type of inflammatory bowel disease that may affect any part of the gastrointestinal tract from mouth to anus. Symptoms often include abdominal pain, diarrhoea, fever, weight loss, skin rashes, arthritis, anaemia etc. CD is caused by a combination of environmental, immune and bacterial factors in



genetically susceptible individuals.(4) In CD the body's immune system attacks the gastrointestinal tract possibly directed at microbial antigens. CD is an immune related disease, it does not appear to be an autoimmune disease. Patients of systemic lupus erythematosus may develop gastrointestinal disorders that may be clinically similar to CD.(5) However there are some differences. The most common pathological lesion in the GI tract of patients with SLE are chronic non specific mucosal inflammation and ischemic changes due to vascular lesions. However, vasculitis was not confirmed in our case. Endoscopy was suggestive of Crohn's disease and the colon biopsy lacking evidence of vasculitis. Therefore, the abdominal symptoms experienced by patients with both SLE and CD can be attributed to CD alone.(6)

Patients with CD that is treated with sulfasalazine can, in rare cases, develop drug-induced lupus syndrome. Drug-induced lupus syndrome is associated with negative ANA laboratory tests and hypocomplementemia. The patient described here was positive for ANA and anti-ds DNA antibody, therefore, drug-induced lupus syndrome was unlikely.(7) There are very few case reports of the co-existence of these two diseases while data regarding common genetic susceptibility between SLE and CD is controversial.(8)

Both diseases may occur as primary disorders. The immunological background of both diseases may explain the mechanism of this rare association. A possibility is that clinically distinct autoimmune diseases may be controlled by a common set of susceptibility loci. Other analogies between different autoimmune diseases reinforce this hypothesis of common genetic factors. In the majority of these cases CD was the preceding diagnosis.(9) However, in some cases CD diagnosis also followed SLE diagnosis. The differentiation of CD from SLE gastrointestinal involvement may be difficult. In fact, cases with inflammatory bowel diseases like CD could show similar clinical signs and symptoms to SLE, and in some cases of CD might fulfil some of the classification of criteria for SLE.(10) Up to 18 clusters, where linkage positive results for human autoimmune diseases overlap, have been reported. One of the clearest of them, with a larger range of diseases linked and showing the strongest linkages, is the cluster on chromosome 16q, which includes susceptibility loci for Crohn's disease and SLE.(11) A possibility is that clinically distinct autoimmune diseases may be controlled by a common set of susceptibility loci. The clustering of autoimmune

susceptibility loci is a common finding in both human diseases and experimental models that needs to be explained.(12) An attractive alternative to explain the cluster of susceptibility loci is to hypothesize that they are due to genes with related function that have appeared by duplication and divergence from an ancestral single gene and that persist in neighbouring sites on the same chromosome, each playing a role in different diseases w20–22x. Therefore, a causal relationship between SLE and CD cannot be excluded. (13) The correct diagnosis has important treatment and prognostic implications.

## CONCLUSION

In conclusion it is important to consider the possibility of SLE with GI manifestation in patients who have CD. Coexistence of systemic lupus erythematosus should be considered in patients with inflammatory bowel disease and complex extraintestinal manifestations despite the rarity of this this association. Diagnosis of such rare cases needs always to exclude relative co morbidities or overlapping features of similar pathogenic entities and always requires a plan for optimal management of both systemic diseases.

**Conflicts of interest:** None declared.

## REFERENCES

1. Ramsey-Goldman, R.; Manzi, S. Systemic Lupus Erythematosus. In: Goldman, MB.; Hatch, M., editors. *Women and Health*. Academic Press; 2002. p. 704-7
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25(11):1271–7. [PubMed: 713860]
3. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39:S1–S246. [PubMed: 11904577]
4. Nagata M, Ogawa Y, Hisano S, Ueda K. Crohn disease in systemic lupus erythematosus: a case report. *Eur J Pediatr* 1989; 148:525-6.
5. Sánchez-Burson J, García-Porrúa C, Melguizo MI, González-Gay MA. Systemic lupus erythematosus and Crohn's disease: an uncommon association of two autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:133.
6. B. Grimbacher, M. Huber, J. von Kempis, P. Kalden, M. Uhl, G. Köhler, et al. Successful treatment of gastrointestinal vasculitis due to systemic lupus erythematosus with

- intravenous pulse cyclophosphamide; a clinical case report and review of the literature. *Br J Rheumatol* 1998; 37:1023-1028.
7. Kurlander DJ, Kirsner J. The association of chronic "nonspecific" inflammatory bowel disease with lupus erythematosus. *Ann Int Med* 1964, 60:799-813.
  8. Su KY, Tsai ST, Tsay SH, Lee HT, Chen WS, Huang DF. A patient with systemic lupus erythematosus and Crohn's disease complicated with massive lower gastrointestinal bleeding, mimicking intestinal vasculitis. *Lupus* 2008; 17:104950.
  9. Yamashita H, Ueda Y, Kawaguchi H, Suzuki A, Takahashi Y, Kaneko H, Kano T, Mimori A. Systemic lupus erythematosus complicated by Crohn's disease: a case report and literature review. *BMC Gastroenterol* 2012; 12:174.
  10. Fernández Rodríguez AM, Macías Fernández I, Navas García N. Systemic lupus erythematosus and Crohn's disease: a case report. *Reumatol Clin* 2012; 8(3):141-2.
  11. Nishida Y, Murase K, Ashida R, Sasaki O, Ozono Y, Mizuta Y, Takeshima F, Makiyama K, Kohno S. Familial Crohn's disease with systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(12):2599-601.
  12. Kishimoto M, Nasir A, Mor A, Belmont HM. Acute gastrointestinal distress syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16:137-41.
  13. Fernández Rodríguez AM, Macías Fernández I, Navas García N. Systemic lupus erythematosus and Crohn's disease: a case report. *Reumatol Clin* 2012; 8(3):141-2.

## SHOQËRIMI I LUPUSIT ERITEMATOZ SISTEMIK DHE MORBUS CHRON'S

Ktona E.<sup>1</sup>, Barbullushi M.<sup>2</sup>, Backa T.<sup>1</sup>, Idrizi A.<sup>2</sup>, Nake A.<sup>4</sup>, Furrxhi B.<sup>3</sup>, Zoto A.<sup>1</sup>, Rrapushi E.<sup>1</sup>, Roshi E.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Shërbimi i Reumatologjisë, Qendra Spitalore Universitare "Nënë Tereza", Tirana, Albania

<sup>2</sup> Shërbimi i Nefrologjisë, Qendra Spitalore Universitare "Nënë Tereza", Tirana, Albania

<sup>3</sup> Shërbimi i Dermatologjisë, Qendra Spitalore Universitare "Nënë Tereza", Tirana, Albania

<sup>4</sup> Universiteti i Mjesësisë Tirana, Albania

<sup>5</sup> Fakulteti i Shëndetit Publik (Universiteti Mjekësisë, Tirana Albania)

Autori korrespondent: ergetaktona@gmail.com

### ABSTRAKTI

Lupusi Eritematoz Sistemik dhe Morbus Chron's (CD) janë dy patologji të cilat ndeshen rrallë në shoqërim me njëra tjetrën. Kuadri imunologjik i të dyja sëmundjeve duhet të merret në konsideratë për të shpjeguar si shoqërimin e dy patologjive ashtu edhe përgjigjen terapeutike. Rasti që po prezantojmë i përket një gruaje të moshës 50 vjeçare e diagnostikuar me CD në Maj të vitit 2007 në bazë të një simptomatike të tillë si diarre, dhimbje abdominale, rënie në peshë, të vjella, dobësi trupore dhe temperaturë subfebrile si dhe përmes ekzaminimit me Sulfat Bariumi, Colonoskopisë dhe Biopsisë. Katër vjet më vonë, kur ajo u trajtuar me sukses me Kortikosteroidet dhe Amino salicylate (Mesazalinë) pacientia paraqitet me një sërë ndodhish të reja si dobësi trupore, skuqje të fytyrës, ulçera orale, hipertension, dhe me alterime laboratorike si haematuri, proteinuri, pancitopeni, hypocomplementemi, anti-ANA (antitropa antinuclear), ADN anti-DS dhe anti-Ro (SS-A) pozitive dhe anti-histone negative. Duke u bazuar në të gjitha këto fakte, diagnoza e SLE e komplikuar me nefrit lupik është vendosur. Një terapi pulse me Methylprednisolone dhe Cyclophosphamid për 3 ditë ka filluar, dhe rezultate shumë të mira janë arritur duke përdorur cyclophosphamide 1gr/muaj dhe 0.5 mg/kg kortikosteroidet në vijim. Pavarësisht se një kombinim i tillë (Morbus Chron's me SLE) është i rrallë tek pacientët me Morbus Chron's që zhvillojnë këto gjetje klinike mund të kenë nevojë për vlerësim të SLE.

**Fjalë Kyç:** Lupus erythematoz sistemik, morbus Chron's, proteinuria, lupus nefritis, manifestime gastrointestinale (GI)

# PEDUNCULATED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR (GIST) OF THE STOMACH: A CASE REPORT

## TUMOR GASTROINTESTINAL STROMAL (GIST) I LUKTHIT NË FORMË PEDUNKULARE: PREZANTIM RASTI

Karpuzi A.<sup>1</sup>, Vejseli J.<sup>2</sup>, Elezi G.<sup>1</sup>, Trajkova R.<sup>3</sup>, Prgova B.<sup>4</sup>, Rogac I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of General Surgery, General City Hospital September the 8<sup>th</sup>, Skopje

<sup>2</sup> Department of Gastroenterohepatology, General City Hospital September the 8<sup>th</sup>, Skopje

<sup>3</sup> Department of Anesthesiology, Reanimation and Intensive care, General City Hospital September the 8<sup>th</sup>, Skopje

<sup>4</sup> Department of Radiology, General City Hospital September the 8<sup>th</sup>, Skopje

Corresponding author: e-mail: avicena17@yahoo.com

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 407 -411

### ABSTRACT

**Background:** Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is CD 117 positive, and the most common primary mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract. GISTs may occur anywhere along the gastrointestinal tract, however, approximately 60% arise in the stomach. The pedunculated pattern of growth is rare. Patients usually present with vague abdominal complaints, bleeding, or abdominal mass. Surgical excision and postoperative Imatinib therapy is recommended. The aim of this study is to report a rare case of a pedunculated gastric GIST.

**Case Report:** We present a case of 62 year old patient with epigastric discomfort. Diagnosis of GIST was suspected on upper GI endoscopy which revealed a tumorous formation on the lesser curve which prominates into the lumen. CT scan revealed a 30x25 mm mass between the left liver lobe and the stomach. The patient underwent laparotomy and a pedunculated mass was found arising from the lesser curvature of the stomach. The tumor was completely excised. Histopathologic examination and immunohistochemistry have shown CD 117+ intermediate differentiated GIST made of spindle cells with low mitotic count.

**Discussion:** Using the current NCCN guidelines for classification, gastric GISTs may be stratified for risk of malignancy based on tumor size and number of mitoses. Although our patient had a tumor smaller than 5 cm and low mitotic rate, it is known that GISTs have the potential for malignant behavior. These tumors are treated with complete surgical excision and long-term tyrosine kinase inhibitors, such as Imatinib, with close follow-up.

**Key words:** GIST, CD117, Surgical excision, Imatinib

### BACKGROUND

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), though the most common mesenchymal tumors of the GI tract, are rare accounting approximately 1% to 3% of all gastrointestinal tumors. [1-4] In the past, these tumors were classified as leiomyomas, leiomyosarcomas, or leiomyblastomas. Mazur and Clarke were first to came up with the term GIST in 1983 for a distinct set

of mesenchymal tumors of the GI tract having no ultrastructural or immunohistochemical features characteristic of smooth muscle differentiation. [5]

Kindblom and associates in 1998 demonstrated that the actual cell of origin of these tumors is a pluripotent mesenchymal stem cell programmed to differentiate into interstitial cells of Cajal, the GI tract “pacemaker cells” -

the cells responsible for initiating and co-coordinating GI motility. Interstitial cells of Cajal, is believed to be GIST's precursors, because both express the receptor tyrosine kinase KIT (c-KIT). [6,7]

GIST is CD 117 positive mesenchymal neoplasm and may occur anywhere along the gastrointestinal tract, however, approximately 60% arise in the stomach, 20-40% in the small intestine, and 5-15% elsewhere in the GI tract (oesophagus, rectum, omentum, peritoneum).[3,4] Usually, GISTs present in middle age people with a peak age of presentation at 58 yrs, affecting males and females equally. [8] They rarely occur in children or young adults, but when they do, an association with neurofibromatosis and Carney's triad (gastric stromal tumor, extra adrenal paraganglioma and pulmonary chordoma) has been noted.[9] Approximately 85% of GISTs harbor an activating KIT mutation, which leads to constitutive activation of KIT and its tyrosine kinase function. Approximately 3% to 5% of GISTs instead carry a mutation in the PDGFRA gene, and about 10% to 15% of the tumors contain wild-type forms of the KIT and PDGFRA proto-oncogenes. [10-12]

Usually, GISTs arise from the stomach wall and extend inward toward the mucosa and/or outward toward the serosa. The pedunculated pattern of growth is rare.[13] GISTs range in size from small lesions to large masses. They are clinically silent until they reach a significant size; this is why their discovery is usually incidental.[14] In many cases, GISTs present with abdominal pain, GI bleeding or palpable mass. Patients usually present with vague abdominal complaints, bleeding, or abdominal mass.[15] The rarity of this lesion, coupled with the often nonspecific patients symptoms, often results in a diagnosis made only after surgery.[16-18] The aim of this study is to report a rare case of a pedunculated gastric GIST.

## CASE REPORT

We present a case of 62 year old male patient who referred to our institution with epigastric discomfort after meals. On examination he looked healthy with no clinical jaundice or pallor. His medical history and family history were unremarkable. He had no history of previous abdominal surgery. All routine blood test results and levels of tumor markers (CEA, CA 19-9,  $\alpha$ -fetoprotein) were within the normal ranges. Diagnosis of GIST was suspected on upper GI endoscopy which revealed a tumorous formation of the lesser curve which protrudes into the lumen of the stomach with intact mucositis.



**Figure 1.** Upper endoscopy

Abdominal CT scan revealed a 30x25 mm mass between the left liver lobe and the stomach. The patient underwent an elective exploratory laparotomy. No evidence of local invasion in other structures or distant metastases were found. A pedunculated mass was detected arising from the lesser curvature of the stomach, approximately 5 cm from the pylorus.



**Figure 2.** Intraoperative findings

The tumor was completely excised with a partial gastrectomy taking a wedge of the stomach with clearance from the tumor. The specimen was sent to histopathologic examination and immunohistochemistry. Final histopathology of the resected specimen showed a spindle cell cancer with a low mitotic count (less than 5 mitosis per 50 HPF), whereas immunohistochemistry revealed that the tumor was positive for CD 117. The above features strongly suggested the diagnosis of GIST.

The patient was discharged in a stable condition. The postoperative course was uneventful and treatment with imatinib mesylate 400 mg twice daily started immediately. Imatinib was prescribed by oncologist as long-life lasting postoperative therapy.



He has been on follow-up for 15 months postoperatively. Upper gastroscopy and CT of the abdomen has been reported to be normal with no evidence of recurrence.

## DISCUSSION

GISTs are rare mesenchymal neoplasms with uncertain biological behavior that arise in the wall of the gastrointestinal tract. They represent less than 1% of all gastric neoplasms. These tumors arise in the wall of the stomach and rarely present as pedunculated extragastric lesions.

GISTs may present in a number of different ways and are often diagnosed incidentally. Symptoms caused by GISTs are related to their location, leading to both mass effects and intraluminal bleeding. Large GISTs may cause vague abdominal discomfort, pain, bloating, early satiety, and, in rare cases, occlusion, compression of surrounding structures, and peritonitis due to spontaneous rupture into the peritoneum. [19,20] In some cases, the core of a large tumor leads to an intralesional degeneration, necrosis, or abscess development. [21]

Although abdominal ultrasound is often the initial imaging test employed in the investigation of a patient with abdominal pain or mass, CT and MRI provides the basis for diagnosis and staging in most patients. However, CT scans are not always helpful in specifying the origin of the mass.[22] Diagnosis can be made with upper gastrointestinal endoscopy.[23] Endoscopic ultrasound can help in delineating the submucosal tumor.

The curative intent in the treatment is operative excision with a clear margin, R0. There is currently uniform agreement that the surgical treatment of choice for GISTs is resection of the tumor with clear surgical margins including adjacent organs as necessary.[22] As local and regional lymph node involvement is infrequent in GIST, routine lymph node dissection is not advocated [23-26] and limited resection is frequently performed.

After removal of any suspected GIST, postoperative pathology assessment is essential to confirm the diagnosis and to determine the correct size and the mitotic index, which are very important for the stratification of risk.[27] Using the current NCCN guidelines for classification, gastric GISTs may be stratified for risk of malignancy based on tumor size and number of mitoses.[28] The high risk of malignant potential and recurrence are seen in tumors more than 5-10 cm in size with a mitotic count of more than 10/50 hpf.[2] Although our patient had a tumor smaller than 5 cm and low mitotic rate, it is known that GISTs can exhibit a variable biologic behavior

and after a delay of several years, have the potential for malignant behavior and metastasis.[29] According to this, these tumors are treated with complete surgical excision and long-term postoperative tyrosine kinase inhibitors, such as Imatinib with close follow-up.[30]

## CONCLUSIONS

GIST is an uncommon primary mesenchymal tumor arising from the wall of the stomach. Rare tumors may present as pedunculated mass and present difficulty in preoperative diagnosis. Awareness of GIST as a distinct GI tract lesion is paramount in managing these rare and often aggressive tumors, which show a significant preponderance for recurrence and behave as a malignant lesion. It is important to surgically excise and diagnose these lesions. The consensus is that adjuvant therapy with tyrosine kinase inhibitors, such as imatinib, should be considered in the management of all patients with GISTs.

## REFERENCES

1. Sashidharan P et al. Gastrointestinal Stromal Tumors: A Case Report. *Oman Med J*. 2014 Mar; 29(2): 138-141.
2. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, et al. (2002) Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 33: 459-465.
3. Miettinen M, Lasota J (2001) Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 438:1-12.
4. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW (2000) Extragastric (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 13: 577-585.
5. Mazur MT, Clark HB. Gastric Stromal Tumours: Reappraisal of Histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;•••:7509-7519
6. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM: Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998, **152**:1259-1269.
7. Feng F, Liu XH, Xie Q, Liu WQ, Bai CG, Ma DL: Expression and mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2003, **9**:2548-2551.
8. Singhal T. et al. Upper gastrointestinal bleeding due to gastric stromal tumour: a case report. *Cases Journal* 2010, **3**:58



9. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J: GIST: Recent advances in understanding of their biology. *Human Patho* 1990, 30:1213-1220.
10. Rubin BP, Singer S, Tsao C, Duensing A, Lux ML, Ruiz R, Hibbard MK, Chen CJ, Xiao S, Tuveson DA, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA: KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001, 61:8118-8121.
11. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA: PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003, 299:708-710.
12. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, Fletcher JA, Fletcher CD: KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2004, 28:889-894
13. Pugh JL, Jie T, Bhattacharyya AK (2013) Pedunculated Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) of the Stomach Presenting as Pancreatic Mucinous Cystadenocarcinoma: A Case Report. *J Clin Exp Pathol* 3: 135.
14. Demetri GD, Von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, Pisters PW, Raut CP, Riedel RF, Schuetze S, Sundar HM, Trent JC, Wayne JD: NCCN task force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010, 8(Suppl 2):S1-S41. quiz S42-4
15. Miettinen M, Fletcher CDM, Kindblom LG, Tsui WMS (2010) Mesenchymal tumors of the stomach. In: WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Stylus Publishing, Sterling, VA
16. Naitoh I, Okayama Y, Hirai M, Kitajima Y, Hayashi K, et al. (2003) Exophytic pedunculated gastrointestinal stromal tumor with remarkable cystic change. *J Gastroenterol* 38: 1181-1184.
17. Cavallaro G, Sadighi A, Polistena A, Rossi V, Cristaldi M, et al. (2008) Pedunculated giant GISTs of the stomach with exophytic growth: report of two cases. *Int J Surg* 6: e80-e82.
18. Kimura H, Yoshida T, Kinoshita S, Takahashi I (2004) Pedunculated giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach showing extragastric growth: report of a case. *Surg Today* 34: 159-162
19. Zhou L, Liu C, Bai JG, Wei JC, Qu K, Tian F, Tai MH, Wang RT, Meng FD: A rare giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach traversing the upper abdomen: a case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2012, 10:66
20. Kitabayashi K, Seki T, Kishimoto K, Saitoh H, Ueno K, Kita I, Takashima S, Kurose N, Nojima T: A spontaneously ruptured gastric stromal tumor presenting as generalized peritonitis: report of a case. *Surg Today* 2001, 31:350-354
21. Mehta RM, Sudheer VO, John AK, Nandakumar RR, Dhar PS, Sudhindran S, Balakrishnan V: Spontaneous rupture of giant gastric stromal tumor into gastric lumen. *J Surg Oncol* 2005, 3:11
22. Mennigen R, Wolters HH, Schulte B, Pelster FW: Segmental resection of the duodenum for gastrointestinal stromal tumor (GIST). *World J Surg Oncol* 2008, 6:105.
23. Kamath AS, Sarr MG, Nagorney DM, Que FG, Farnell MB, Kendrick ML, Reid Lombardo KM, Donohue JH: Gastrointestinal stromal tumour of the duodenum: single institution experience. *HPB (Oxford)* 2012, 14(11):772-776.
24. Chung JC, Kim HC, Chu CW: Segmental duodenectomy with duodenojejunostomy of gastrointestinal stromal tumor involving the duodenum. *J Korean Surg Soc* 2011, 80(Suppl 1):12-16.
25. Buchs NC, Bucher P, Gervaz P, Ostermann S, Pugin F, Morel P: Segmental duodenectomy for gastrointestinal stromal tumor of the duodenum. *World J Gastroenterol* 2010, 16(22):2788-2792.
26. Sakata K, Nishimura T, Okada T, Nakamura M: Local resection and jejunal patch duodeno-plasty for the duodenal gastrointestinal stromal tumor—a case report. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009, 36(12):2348-23
27. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, Maki RG, Singer S, Brennan MF, Antonescu CR, Donohue JH, DeMatteo RP: Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009, 10:1045-1052.
28. Miettinen M, Lasota J (2011) Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. *J Surg Oncol* 104: 865-873.
29. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, et al. (2010) NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 8 Suppl 2: S1-S41.
30. Zhao X, Yue C (2012) Gastrointestinal stromal tumor. *J Gastrointest Oncol* 3:189-208.

## TUMOR GASTROINTESTINAL STROMAL (GIST) I LUKTHIT NË FORMË PEDUNKULARE: PREZANTIM RASTI

Karpuzi A.<sup>1</sup>, Vejseli J.<sup>2</sup>, Elezi G<sup>1</sup>, Trajkova R<sup>3</sup>, Prgova B<sup>4</sup>, Rogac I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamenti i Kirurgjisë së Përgjithshme, Spitali i përgjithshëm i qytetit “8 Shtatori”, Shkup

<sup>2</sup> Departamenti i Gastroenterohepatologjisë, Spitali i përgjithshëm i qytetit “8 Shtatori”, Shkup

<sup>3</sup> Departamenti i Anesteziologjisë, Reanimacionit dhe Mjekimit Intenziv, Spitali i përgjithshëm i qytetit “8 Shtatori”, Shkup

<sup>4</sup> Departamenti i Radiologjisë, Spitali i përgjithshëm i qytetit “8 Shtatori”, Shkup

Autori korrespondent: avicena17@yahoo.com

### ABSTRAKTI

**Hyrje:** Tumori stromal gastrointestinal (GIST) është CD 117 pozitiv tumor mezenkimal primar më i shpeshtë i traktit gastrointestinal. GIST mund të paraqitet kudo nëpër traktin gastrointestinal, megjithatë, rreth 60% rriten në lukth. Mënyra e rritjes në forme pedunkulare është e rrallë. Pacientët zakonisht paraqiten me ankesa të paqarta të barkut. Intervenimi kirurgjikal dhe terapi me imatinib është e rekomanduar. Qëllimi i këtij studimi është prezantimi i rastit të rrallë të GIST-it të lukthit me formë pedunkulare.

**Prezantim rasti:** Prezantojmë rast të një pacienti 62 vjeçar me diskomfort epigastrik. Diagnoza e GIST-it është supozuar gjatë gastroskopisë ku është vërejtur formacion tumoroz në antrum e lukthit i cili prominon në lumenin e tij. Tomografia kompjuterike ka treguar masë me dimensione prej 30x25 mm mes lobit të majtë të heparit dhe lukthit. Gjate operacionit masë në formë pedunkulare është detektuar në kurvaturën e vogël të lukthit. Tumori është nxjerrur në tëresi. Histopatologjia dhe imunohistokimia kanë treguar se bëhet fjale për CD 117+ GIST me numër të vogël mitotik.

**Diskutimi:** Duke përdorur udhëzimet e NCCN-së për klasifikim, GIST-i kategorizohet për rrezikun e malignizimit duke u bazuar në madhësinë e tumorit dhe numrin e mitozave. Meqenëse pacienti ynë kishte tumor më të vogël se 5 cm dhe numër të ulët mitotik, është e njohur se GIST ka potencial për sjellje malinje. Këto tumore janë trajtuar me ekscizion kirurgjikal dhe përdorim afatgjatë i inhibitorëve të tirozinë kinazës, siç është imatinib, me përcjellje të ngusht afatgjatë të gjendjes së pacientit.

**Fjalët kyçe:** GIST, CD117, Ekscizion kirurgjikal, Imatinib

# КОРЕНАЛНИ МЕЛТИНГ ПО ОПЕРАЦИЈА НА КАТАРАКТА

## CORNEAL MELTING AFTER CATARACT SURGERY

Голубаовик С., Татеша Б., Блажевска З.К

Клиника за Очни болести, Медицински Факултет, Скопје

Автор за кореспонденција: e-mail: golubovicarsovska@yahoo.com

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 412 -415

### АБСТРАКТ

Постоперативен корнеален мелтинг е состојба која може да се јави по секој оперативен захват на очите и може да има драматичен тек, дури и појава на корнеална перфорација.

Цел е преку приказ на случај со корнеален мелтинг постоперативно, да се нагласи важноста за детекција на постоечко системско заболување, кое е во генезата на промената на стромата на роговицата и да се истакне важност од системски третман, претпазливост и блиско следење на состојбата на роговицата во смисол на превенција на ваква појава.

Прикажан е случај кај кој месец дена по оперативниот захват на катаракта, била применета топикална нестероида антиинфламаторна терапија при што по десетина дена од употреба, дошло до појава на централно поставено беличесто зматување на роговицата со одуство на корнеален епител и истенчување на површните ламели на стромата, Флуоресцеин боје позитивно, корнеалниот сензибилитет сочуван. Брис за бактериолошка анализа негативен. Обуставени се топикални нестероидни антиинфламаторни лекаства и ординирана локална терапија за влажење на роговицата, благ кортико препарат заради промените на лимбалните крвни садови и терапевтска контактна лека. Состојбата е следена на неколку дена и со преден ОЦТ. Под третманот лимбалната инјекција на горниот лимбус е повлечена и состојбата на роговицата подобрена во смисол на реституција на патолошката промена со реепителизација на епителот.

**Заклучок:** Постоперативен корнеален мелтинг иако е ретка појава, заради сериозноста и непредвидлив на текот на заболувањето е алармантна состојба, која треба да се препознае во нејзиниот почеток и да се ургентно подвргне на третман, како состојбата на око то така и третман на системското заболување.

**Клучни зборови:** мелтинг, корнеална строма

### ВОВЕД

Корнеален мелтинг е состојба при која доаѓа до губење на ткаењето на стромата на роговицата, што може да доведе до нејзина перфорација и дури до губиток на органот за вид. Постоперативен корнеален мелтинг, не е така честа појава но може да има брз драматичен и незадржив тек. Промената може да го афектира било кој дел од роговицата. Заради можните компликации, правовремено препознавање на промената и превземање на адекватен третман е од непобитно значење.

Појава на мелтинг на роговицата опишана е по готово сите окуларни операции. Во последниве десетина години забележана е појава на мелтинг кај болни со

посоперативна локална апликација на нестероидни антиинфламаторни лекови, што резултирало дури до повлекување на некои од нив од пазарот. (1)

Цел на трудот е да преку приказ на случај со постоечко системско заболување (scleroderma), кај кој била воспременета локална анти инфламаторна нестероидна терапија во вид на капки во покасен постоперативен тек и кај кој дошло до појава на корнеален мелтинг, да се нагласи нужност од претпазливост и свесност за постоење на системско заболување и да се нагласи важност за истовремен третман на системското системско заболување со блиско следење на роговицата во смисол на превенција на окуларни компликации.

## ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Жена на 73 год, била прегледана во кабинетот за преден сегмент заради иритација и болка на левото око на кое била оперирана од катаракта месец пол дена пред тоа. Кожата на капациите кај пациентката била ригидна и затегната така да двете рими на очите нешто потесни со блага назначеност на левото око заради блефароспазам. На левото око постоји умерена цилиарна инјекција, нешто поизразена на горниот лимбус каде се гледаат неколку сутури од претходно направениот оперативниот захват. На роговицата во централната зона постоји опалесцентна беличеста издолжена улкусна промена во величина од 3 мм со 2 мм во широчина (сл.1.), која во длабочината ги зафаќа површните ламели на стромата на роговица. Ивиците на промената, односно епителот на ивиците на промената лесно надигнат што е евидентно и на ОЦТ наодот на преден сегмент (сл.2). Присутен е вертикален набор на Десцетметната мембрана кој се уочува под промената и во непосредна близина, додека останатиот дел од роговица е транспарентен и без промени. Бојење со флуоресцеин е позитивно во пределот на улкусот, а се забележува и нестабилност на солзниот филм на роговицата. Корнеалниот сензитивитет бил сочуван. Предна комора со бистра содржина без присуство на клеточни елементи. Ирис со прираслица на пупиларниот раб на 9 часот. Присутна артефициелна лека. Подлабоките структури без патолошки наод, Видната острина на левото око без корекција 0.1 на Snellen-ов оптотип.

Пациентката боледува од scleroderma од 1993 год. и е со типични измени на кожата која е затегната, цврста на допир, што се манифестира и евидентно е на окуларните аднекси. Пациентката не е под медикаметозен третман на основното заболување. Месец и пол пред да се јави на офталмолог задари актуелната промена била оперирана од хиперматурна катаракта со метода со факоемулзификација со конверзија. Постоперативниот тек бил уреден. Заради лимбална инјекција на горниот лимбус, иако слабо изразена, која е сфатена како лимбит, по месец дена од операција на пациентката и е ординирана топикална нестероидна анти инфламаторна терапија и вештачки солзи. Десетина дена по ординираната терапија, пациентката осетила иритација и се јавила на офталмолог од градот кој ја третираше во смисол на кератит. Бидејќи состојбата не се подобрувала се јавила на клиника за очни болести.

При прием утврдената состојба на роговицата на биомикроскоп, направен преден ОЦТ, испитан корнеален сензибилитет кој бил сочуван и земен брис за антибиограм кој бил негативе, заради улкусната промена на роговицата со мелтинг на површните ламели на стромата кај пациентката е обуставена топикална нестероидна терапија и ординирана антибиотска терапија со благ кортико препарат локално и тераписко контактено сочиво со мониторинг на неколку дена. Под назначената терапија постепено дошло до подобрување на состојбата, со реепителизација на роговицата, иако под епителот видлив дефект на горните ламели на стромата (сл. 3).

## ДИСКУСИЈА

Постоперативен корнеален мелтинг, процес при кој доаѓа до пропаѓање на стромата на роговицата, не е така честа појава, но може да има брз драматичен и незадржив тек при што настанува перфорација на булбусот. Може да се јави на секој дел од роговицата. Промената почнува со појава на епителиелен дефект на што, во колку не реепителизира, може да настане инфекција или да настане трофичен процес. Колагенолитичките ензими и медијаторите на имуна реакција, при недостаток на епител, ја атакираат експонираната строма на роговицата, на што се придружуваат и медијаторите на инфламаторните клетки.

Во процесот на реепителизација, лимбалниот регион и прогениторните лимбални стем клетки имаат многу важна улога. Оштетување на овие клетки и невозможност за нивна миграција, нефункционалност на баријерата која ја чинат овие клетки, доведува до конјунктивизација на роговица со создавање на задебелен, неадекватен и нестабилен епител. Заради тие причини состојбата на лимбалниот дел, како постоење на инфламација, е именител за појавата на мелтинг на роговицата.

Причини за постоперативен корнеален мелтинг се повеќеклони. Така може да биде поредизвикан од инфекција, инфламација или да биде од трофична природа. Од инфективните причини најчесто се сретнува ХВС инфекција. Како причина за мелтинг во постоперативниот тек исто така се наведуваат заостанати лентални партикли.(2)

Постоперативен корнеален мелтинг може да се јави по готово окуларни операции.(2) Иако ова не е честа

појава, постоперативен корнелен мелтинг се јавува обично кај болни кај који постојат предиспонирачки фактори. Оваа состојба најчесто резултат на постоечко системско заблудување и тоа многу често колагено заболување. Поголоем број на кожни заболуваења исто така можат да бидат во основа на неговата појава, некои системски инфекции, а поретко недостаток на нутритивни и витамини. Се апострофираат и некои лекаства како можни причини како и локални окуларни состојби и пореметувања на роговицата. Според Фостер и колеги постоперативна појава на мелтинг на корнеа претставува незглобна манифестација на системското колагено заболување (цит. по Верма). Овој факт ја истакнува важноста за третман на таков пациент не само од специјалист офталмолог кој се бави со проблематиката на роговицата туку и од интернист реуматолог, бидејќи и самото корнеално заболување има значајна бенефит од системскиот третман (2).

Во десетина години наназад во предоперативен како во постоперативен третман кај повеќе окуларни операции се применуваат локални антистероидни препарати во вид на капки, за спречување на миоза и продукција на простагландини и спречување на инфламаторна реакција, кај појава на цистоиден едем на макула или спречување на болка. Од поголем број на автори забележана е појава на корнеален мелтинг по нивната примена. Сепак според Flach, 2001 год., кој анализира појава на постоперативен мелтинг кај 11 болни од повеќе вида оперативни захвати и користење на нестероидни антиинфламаторни капки, воочено е дека не постојат стриктна поврзаност во смисол на дозата, време траење на примената на лекот или во однос на времето во постоперативниот тек, со што се изведува заклучок дека сепак други фактори, пред се постоење на некое системско заболување лежи во основа на појава на корнеалниот мелтинг, што еднакво може да се каже и кај нашата пациентка (3). Појава на корнеален мелтинг, иако ретко, забележан е со имплантација на интрасокуларни леки, што тогаш се сметало дека е резултат на токсична реакција. Во колку се анализираат тие случајеви се воочува дека и кај тие исто така било присутно системско колагено заболување (4). Иако кај голем број од случајевите забележана е појава на намалена солзна секреција, односно суво око, тоа не е секогаш правилон и се смета дека повеќе фактори допринесуваат за нејзина појава (4,6).

## ЗАКЛУЧОК

Постоперативен корнеален мелтинг иако ретка состојба може да има деструктивно дејство со дури перфорација на булбусот и консекутивни последици. Иако може да биде предизвикана од инфективен агенс, што не би требало да се игнорира, најчесто се јавува во асоцијација е со други системски заболувања, што налага внимателно иследување, бидејќи санирање на состојбата не се заснива само на офталмолошка третман туку и третман на основното подлежечко системско заболување.

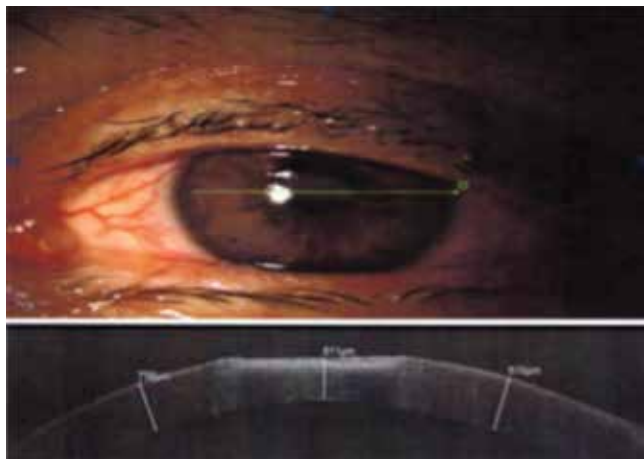
## ЛИТЕРАТУРА

1. Flach AJ Corneal melts associated with topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Tr. Am. Ophth. Soc* 2001; 99: 205-212.
2. Verma A Postoperative Corneal Melt Treatment & Management. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1193347-treatment>
3. Mark B Abelson MB, Lilyestrom L : Melting Away the Myths of NSAIDs: An in-depth look at NSAIDs and the risk of side effects associated with their use. Available at: [http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/therapeutic\\_topics/i/1287/c/24798/dnnprintmode/true/?skinsrc=\[ \]skins/rp2010/pageprint&containersrc=\[ \]containers/rp2010/blank](http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/therapeutic_topics/i/1287/c/24798/dnnprintmode/true/?skinsrc=[ ]skins/rp2010/pageprint&containersrc=[ ]containers/rp2010/blank)
4. Yang HK, Kline OR Jr Corneal melting with intraocular lenses *Arch Ophthalmol.* 1982; 100(8) :1272-4.
5. Perez VL, Azar DT, Foster CS Sterile corneal melting and necrotizing scleritis after cataract surgery in patients with rheumatoid arthritis and collagen vascular disease. *Semin Ophthalmol.* 2002;17(3-4):124-30.
6. O'heineachain R Corneal melt - a rare and unexplained complication of surface ablations? Available at: <http://www.esrcs.org/PUBLICATIONS/EUROTIMES/07july/Cornealmeltarare.pdf>

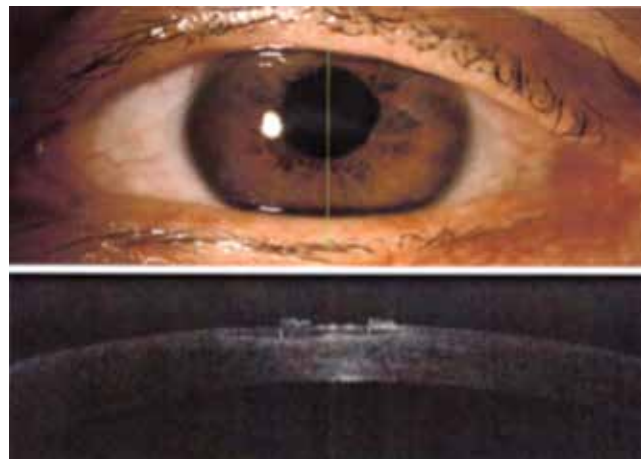


Сл бр 1 Биомикроскопски приказ каде се гледа централно поставена беличеста опалесцентна промена на роговица- melting.





**Сл.бр 2** Биомикроскопски приказ паралелно со ОЦТ на роговицата каде е евидентна промената на површните ламали на стромата и отсуство на епител



**Сл. бр 3.** Биомикроскопија со ОЦТ на роговица месец дена по применета терапија. Видлива реепителизација

## CORNEAL MELTING AFTER CATARACT SURGERY

Golubovic S., Tateshi B., Blazevska Z.K.

Clinic of Ophthalmology, Medical Faculty Skopje

Corresponding author e-mail: golubovicarsovska@yahoo.com

### ABSTRACT

Corneal melting is a condition which can occur after every eye surgical procedure and may have very serious development, even progression to corneal perforation.

By presenting a case of corneal melting postoperatively, it was our aim to stress the importance of detection of concurrent systemic disease, which is in the genesis of the disorder of corneal stroma and to point out the significance of the systemic treatment, caution and near follow-up of the condition of the cornea, in sense of prevention of disorder's appearance.

We describe a patient in whom one month after cataract surgery topical non-steroid anti-inflammatory therapy was prescribed. Ten days since the initiation of therapy, centrally orientated whitish opalescence on the cornea with absence of epithelium and thinning of superficial stroma's lamellae appeared. Fluorescein dye was positive, corneal sensibility preserved. Swab for bacteriological analysis was negative. The topical non-steroid therapy was discontinued and local therapy for the wetting of the cornea was given, a mild corticosteroid, because of the changes of the limb's vessels and therapeutic contact lens was prescribed. The condition was followed-up for few days on anterior OCT. (Under the treatment) limb's hyperemia was withdrawn and the condition of the cornea improved with restitution of the pathologic change and re-epithelialization.

Conclusion: Although postoperative corneal melting rarely occurs, due to the seriousness and unpredictable course of the disease, it is an alarming condition which should be recognized in its beginning and be treated urgently, (it means the disease of the cornea as well as) along with the concurrent systemic diseases.

**Key words:** melting, corneal stroma

# VERTEBRAL HEMANGIOMA

## VERTEBRALNI HEMANGIOMI

Malenko S.<sup>1</sup>, Cifligaroski T.<sup>1</sup>, Markoska-Dameska A.<sup>1</sup>, Mazenkovski V.<sup>1</sup>, Bajrami S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiology, General Hospital Ohrid, Macedonia

<sup>1</sup> Department of Neonatology, Clinical Hospital Tetovo, Macedonia

Corresponding author: e mail: dr.sanibajrami@hotmail.com

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 416 -418

### ABSTRACT

Vertebral hemangiomas are benign vascular tumors, in the spine 10% of the world population. Most hemangiomas are asymptomatic only less than 1 % have symptoms like

Materials and methods: Patient, 73 years old woman with acute onset back pain in the dorsal region with weakness of the lower extremities and problems with walking.

Discussion and conclusion: Vertebral hemangioma are benign asymptomatic lesions and account for 4 % of all spinal tumors. In our case we have rare tip of the symptomatic vertebral hemangioma with expansion and compressive fracture of the body, which produce spinal cord and nerve root compression. These can we see on CT and MRI which give us the correct diagnosis and proper treatment.

**Key words:** hemangioma, spinal cord, rupture, fracture

### INTRODUCTION

Vertebral hemangiomas are most common of the benign vertebral neoplasm. The incidence of vertebral hemangioma is about 10% of the world population and they are seen slightly more in females and are more symptomatic in the 4<sup>th</sup> decade of life.[1,2] Usually a solitary lesion in the vertebral body. There is a predilection for the thoracic region also may occur in the cervical or lumbar spine. There are benign vascular tumors and there three histological types of vertebral hemangioma: 1.capillary 2.cavernous 3.mixed.

Most hemangiomas are asymptomatic. Collapse of vertebral body or encroachment into the neural canal are some of the classic causes of pain. An increase in activity can cause the vertebral hemangioma to become painful, such as starting exercise, housework and such. This is most likely due to axial loading through the body of the vertebrae. They are composed of vascular spaces which causes a displacement of the bone. In some cases specifically, capillary types, lytic erosion into the epidural space can occur however rare. Symptomatic

hemangiomas are rare less than 1%, and are more common in women than men, and thoracic hemangiomas have been reported to be more likely to produce cord compression than lumbar hemangiomas.[3] They can cause neurological deficit (cord compression) through any of four mechanisms: 1.epidural extension 2.expansion of the involved vertebra causing spinal canal stenosis 3.spontaneous epidural haemorrhage 4.pathological burst fracture. Symptomatic vertebral hemangiomas are manifesting with these symptoms: -back pain,-pain that radiated along a nerve,-spinal cord compression.[4] Possible complications :exceptional cases hemangioma may be aggressive .In rare cases this can expand the vertebra leading to spinal cord compression or fracture of the vertebrae. In left untreated those expanding lesions can cause weakness in the legs, problems with walking or paralysis.Goal: vertebral hemangioma are benign lesion and account for 4 % of all spinal tumors and early and correct diagnosis allows proper treatment and prevents a complications.[5,6]

## MATERIALS AND METHODS

Patient, 73 years old woman with acute onset back pain in the dorsal region with weakness of the lower extremities and problems with walking. On neurological examination was found Romberg test positive, with reduction in physical activity. We made plain film: compressive fracture of the vertebral body L4 with the classic "corduroy cloth" appearance which is strongly associated with vertebral hemangioma. After we used CT 16 slices GE Brightspeed Elite of LS spine we detected collapse of the body of vertebrae L4. On axial CT we see "polka dotted" appearance due to the thickened vertebral trabeculae. Pedicles and articular processes were involved (laminar spinal cord compression). In the body of vertebra we found hemangioma with expansion and rupture what is leading to spinal cord compression and fracture of the vertebra. After we performed contrast-enhanced CT scans we showed extravagation of contrast outside of the of vertebral body and in the spinal canal.

- Slika 1. A sign that reminds of vertebral hemangioma.  
 Slika 2. Collapse of L4.  
 Slika 3. Compression of the spinal column  
 Slika 4. Fracture and compression of the vertebrae  
 Slika 5. Contrast spill out of the spinal canal

## DISCUSSION

Vertebral hemangioma are benign asymptomatic lesions and account for 4 % of all spinal tumors. In our case we have rare tip of the symptomatic vertebral hemangioma with expansion and compressive fracture of the body, which produce spinal cord and nerve root compression.

These can we see on CT and MRI which give us the correct diagnosis and proper treatment.

## CONCLUSION

Treatment for most hemangiomas is not necessary. When neurological deficit or severe pain treatment is necessary which must be weighed. Radiotherapy, balloon kyphoplasty or transarterial embolisation with associated laminectomy are some of the options. Serious bleeding can be a complication so care must be taken when undergoing open procedures.

## REFERENCE:

1. McAllister VL, Kendall BE, Bull JW. Symptomatic vertebral haemangiomas. *Brain*. 1975;98 (1):71-80.
2. Hillman J, Bynke O. Solitary extradural cavernous hemangiomas in the spinal canal. Report of five cases. *Surg Neurol*. 1991;36 (1): 19-24.
3. Fox MW, Onofrio BM. The natural history and management of symptomatic and asymptomatic vertebral hemangiomas. *Spine*. 1997;22 (17): 1833-1837.
4. Laredo JD, Reizine D, Bard M et al. Vertebral hemangiomas: radiologic evaluation. *Radiology*. 1986;161 (1): 183-9.
5. Bremnes RM, Hauge HN, Sagsveen R. Radiotherapy in the treatment of symptomatic vertebral hemangiomas: technical case report. *Neurosurgery*. 1997;39 (5): 1054-8.
6. Vinay S, Khan SK, Braybrooke JR. Lumbar vertebral haemangioma causing pathological fracture, epidural haemorrhage, and cord compression: a case report and review of literature. *J Spinal Cord Med*. 2011;34 (3): 335-9.

## ВЕРТЕБРАЛНИ ХЕМАНГИОМИ

Маленко С.<sup>1</sup>, Чифлигарски Т.<sup>1</sup>, Маркоска-Дамеска А.<sup>1</sup>, Мазенковски В.<sup>1</sup>, Бајрами С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Оддел Радиологија, Општа Болница Охрид, Р.Македонија

<sup>1</sup> Оддел Неонатологија, Клиничка Болница Тетово, Р.Македонија

Автор за кореспонденција: e mail: dr.sanibajrami@hotmail.com

## АБСТРАКТ

Вертебралните хемангиоми се бенигни васкуларни тумори, на 'рбетот, кај 10% од светската популација. Најголем дел се асимптоматски, само помалку од 1 % имаат симптоми. Цел на овој труд е да прикаже случај

дијагностициран кај пациентка жена од 73 годишна возраст , со акутна болка во рбетот, дорзалниот регион со слабост на долните екстремитети и проблеми со одење.

**Дискусија и заклучок:** Вертебралните хемангиоми се бенигни асимптоматски лезии и чинат 4% од сите спинални тумори. Во нашиот случај имавме редок тип на симптоматски вертебрален хемангиом, со експанзија и компресивна фрактура на телото, што продуцира компресија на рбетниот столб и корените на нервите. Ова може да се види на КТ и МРИ што ни ја даде коректната дијагноза и соодветен третман. Прикажувањето на овој редок случај ќе допринесе за запазување и со оваа ретка можност и при диференцирањето и дијагностицирање во секојдневната пракса во радиологија

**Клучни зборови:** хемангиом, 'рбетен столб, руптура, фрактура.

---

# PARAQITJA E TROMBOZËS SË SINUSIT VENOZ CEREBRAL NË SHTATZANI DHE PUERPERIUM

## CEREBRAL VENOUS SINUS THROMBOSIS PRESENTING IN PREGNANCY AND PUERPERIUM

Hundozi Z.<sup>1</sup>, Istrefi E.<sup>1</sup>, Ibishi-Musliu N.<sup>2</sup>, Musliu N.<sup>3</sup>, Rustemi J.<sup>1</sup>, Shala A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika e Neurologjisë, Prishtinë, Kosovë

<sup>2</sup> Klinika e Psikiatrisë, Prishtinë, Kosovë

<sup>3</sup> Klinika e Kardiologjisë, Prishtinë, Kosovë

Autori korrespondent: zylhundozi@hotmail.com

Medicus 2015, Vol. 20 (3): 419 - 423

### ABSTRAKT

Tromboza e sinusit venoz dhe venave cerebrale në shtatzani dhe puerperium mund të paraqitet me simpome dhe shenja klinike të ndryshme si që janë kokëdhimbja me intenzitet të ndryshëm, çrregullim të vetëdijes, sulme epileptike, deficite neurologjike, në disa raste mund të përfundoj me vdekje. Te dy raste që po i prezentojm njena në shtatzani e tjetra në puerperium simptomet janë paraqit me kodhimbje difuze me intensitet të lart, sulme epileptike, deficite neurologjike. Asnjëherë më pare nuk kanë qenë të sëmra e as që kanë përdor barna për kontracepcion.

Kjo nuk është sëmundje e shpesht prandaj gabimet gjatë diagnostikimit janë të mundshme. Diagnostikimi është bërë me Rezonacë magnetike dhe Venografi me Rezonancë magnetike. Te rasti me shtatzani është gjetur tromboza e sinusit transvers të majt ndërsa te rasti në puerperium është gjetur tromboza e sinusit transvers të djatht. Sa më i hershëm diagnostikimi edhe vendosja e menjëhershme e terapisë adekvate edhe shërimi do të jet më i shpejt.

Terapia që e kemi përdorë ka qenë terapia antikoagulante gjegjësisht kemi dhënë heparinë me peshë molekulare të vogël e cila më vonë është zëvendësuar me Warfarin me të cilën simptomatologjia është përmirësuar dukshem gjer në shërimin e plot.

**Fjalet kyç:** tromboza e sinusit venoz, shtatzania, puerperiumi, venografia me rezonancë magnetike e trurit, terapia antikoagulante.

### HYRJE

Incidenca e i nsulteve cerebrovaskulare te gratë e reja është e ulët por shtatzania dhe puerperiumi e rrisin rrezikun e kësaj sëmundje. Tromboza e sinusit venoz mund të ketë karakteristika të ndryshme në shtatzani dhe puerperium për shkak të gjendjes fiziologjike specifike. [1]

Tromboza e sinusit venoz mund të paraqitet me shumë shenja dhe simptome të prekjes së Sistemit nervor qendror për këte arsye shpesh mbetet pa u diagnostikuar.[2] Paraqitja e simptomeve mund mvaret nga lokalizimi i procesit patologjik, aktivitetit të procesit trombotik si edhe pranisë së kolateraleve venoze. Tromboza e sinuseve venoze të mëdha paraqitet me simptome neurologjike të

gjeneralizuara si që është: kokëdhimbja, ritja e shtypjes intrakraniale, çrregullimet e vetëdijes dhe sulmet epileptike. Tromboza e venave të izoluar kortikale jep simptome fokale si që jane sulmet epileptike fokale, deficite neurologjike motorike dhe sensitive. Simptomet e numruara nuk domethene se do të paraqiten të gjitha përnjehet. Në shtatzani dhe puerperium simptomet paraqiten në mënyre acute. [3]

Diagnostikimi i hershëm është vendimtar për ecurinë dhe prognozën e sëmundjes pasi që dhënja e terapisë antikoagulante mund ta shpëtojë të sëmurin nga vdekja.[1,2] Te një numër i vogël i rasteve terapia antikoagulante nuk



jep rezultatet prandaj duhet aplikuar tromboliza lokale.

Ne po prezentojme dy raste me trombozë të sinusit venoz, te rasti i pare paraqitja e trombozës është në shtatzani e te rasti dyt në puerperium.

## RASTI YNË

Pacientja 20 vjeçare, shtatzania e parë, java e 32 e shtatzanisë e shoqëruar me anemi pa probleme tjera shëndetsore gjatë shtatzanisë. Pranohet në klinikën Neurologjike për shkak të kokëdhimbjes intensive, mundimit dhe vjelljes si edhe dobsimit të anës së djatht të trupit. Sëmundja i ka filluar tre ditë para hospitalizimit.

Kokëdhimbje i ka filluar natën, me lokalizim në pjesën e pasme të kokës me përhapje në tërë sipërfaqen, me karakter pulsues dhe e shoqëruar me të vjellura. Kokeshimbja ka perzistuar edhe pse ka marr analgetik.

Shtatzania pos anemisë i ka kaluar pa komplikime, para shtatzanisë nuk ka përdorë barna kontraceptive as nuk ka patur ndonjë sëmundje tjetër.

Gjate ekzaminimit objektiv pacientja është e vetedijshme e orjentuar alo dhe autopsiqikisht. Tensioni arterial: 100/60 mmHg.

Ekzaminimi neurologjik: Gjat ekzaminimit të nervave kranial gjegjesisht të N.Optikus gjejm diplopi gjatë shiqimit lart dhe djathtas, parezë qëndrore e N.Facialis djathtas. Nuk kemi gjetur shenja të lezioneve motorike ose sensitive në nervat tjerë kranial. Deficit motorik piramidial i anës së djatht të trupit i shkallës së parezës. Reflekset miotakrike djathtas të rritura. Shputa e shurdhët djathtas. Reflekset kutane abdominal të dobsuara djathtas. Tonusi muskular i rritur në të njëjtën anë. Gjate hecjes paraqitet ataxia. Senzibiliteti i rruajtur për të gjitha kualitetet. Pa levizje të pa vullnetshme.

Analizat laboratorike: Hematokriti 28,2, Hemoglobina 88, Hekuri 5.5, albuminet 28. Glikemia 3,69, Cholesterolit 5,82, Trigliceridet 1,3, Urea 3,91, kreatinina 71,2, ALT 18, AST 26. PT 87%, PTT 32 sec, IRN -32 sec.

Fundus okulli: pa vqori patologjike

Elektroencefalografia: në vlerat e kufijve fiziologjik

Rezonanca magnetike e endokraniumit: Sinusit maxillar dhe etmoidal bill.

Është bërë Venografia me Rezonanca Megnetike me çrast është gjetur se sinusi transvers majtas në pjesën distale është më i ngusht në një segment prej 2-3 cm që

mund të flitet për një trombozë parciale të tij. (Foto 1)

Trajtimi është bërë me terapi antikoagulante gjegjesisht me Heparina me molekula të vogla, analgetik, vitamina. Nga ana e hematologut është propozuar trajtimi i anemisë me preparate të hekurit gjegjesisht amp Tothema 2x2 per os.

Gjendja e pacientes është përmirsuar dhe ate pas 3 dite kokëdhimbja është tërheqë ndërsa pas një jave ka ardh gjer ke tërheqja e deficitit neurologjik.

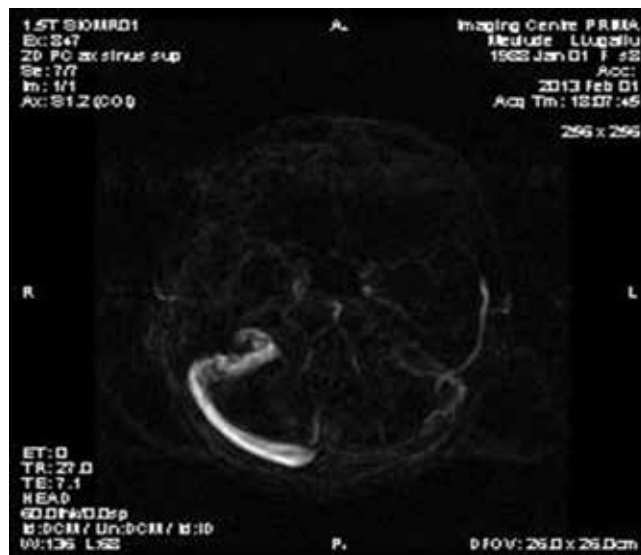


Foto Nr 1. Tromboza e sinusit transvers te majte

## RASTI 2

Pacientja 33 vjeçare pranohet në klinikën e Neurologjisë për shkak të humbjes së vetëdijes që manifestohej me shtangime toniko kllonike të gjymtyrve, kafshim të gjuhës, urinim të pavullnetshëm. Sulmi zgjati nje minut. Pas sulmit i kthehet vetëdija ,pacientja ndien ploghshti të përgjithshme trupore e përcjellur me kokëdhimbje. Sulmi është shqfaqur papritmas, pa ndonjë shqetsim paraprak.

Para një jave ka lindur fëmijen e pare me sekcio Cesarea. Shtatzania ka qenë e rregullt dhe pa probleme. Mohon të ketë patur sulme epileptike si edhe ndonjë sëmundje tjetër ose hereditare.

Gjate ekzaminimit fizikal pas sulmit epileptik të kaluar vërehet kafshimi i gjuhës, Tensioni arterial 110/60 mmHg, temperature trupore 36,8°C.

Statusi neurologjik pas sulmit epileptik: Bebzat izokorike dhe reagojne një trajtshëm në dritë, morsum linguae. Të gjeturat tjera në statusin neurologjik janë në vlerat e kufijve fiziologjik.

Analizat laboratorike: Glikemia 4,8mm/l, urea dhe elektrolitet kanë qenë normale, kolesterol 6,82, trigliceridet 3.06, kreatinina 71, albuminet 35.

Gjatë hospitalizimit realizohet Tomografia e kompjuter-uaizuar e trurit por rezulton ne vlerat e kufijve fiziologjik. Bëhet Rezonanca magnetike e trurit në të cilën paraqitet dyshimi për Trombozën e sinusitvenoz. Bëhet Vanografia me Rezonancë Magnetike e cila rezulton me Trombozë të sinusit transvers të djatht.(Fig.Nr.2)

Elektroencefalografija ishte në vlerat e kufijve fiziologjik.

Sulmin epileptik e trajtojm me Lorazepam intravenoz. Fillohet me terapia antikuagulante fillimisht me heparin me molekula të vogla dhe pastaj kalohet në terapi antikoagulante per os gjegjësisht Warfarin dozat e të cilës do të përshtaten sipas vlerave të PT, PTT dhe IRN.

Pacientja gjatë hospitalizimit dy javor nuk ka patur asnjë sulm epileptik dhe lëshohet në shtëpi me terapi antiepileptike dhe rekomandimit që të vazhdojë terapi antikoagulante.

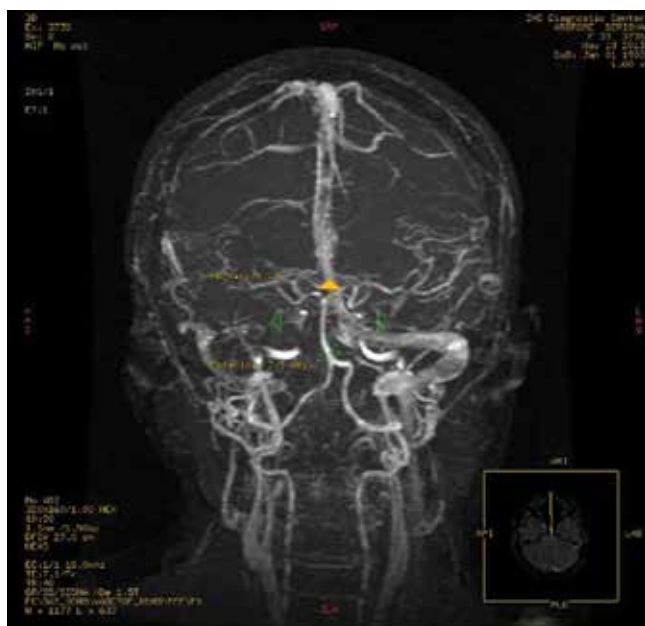


Foto Nr 2. Tromboza e sinusit transvers te djathte

## DISKUTIMI

Tromboza e sinusit venos është çrregullim neurologjik serioz edhe pse jo i shpesht por që është reverzibil nëse diagnoza dhe mjekimi vendoset me kohë.[10] Tromboza e sinusit venoz mund të paraqitet me simptome të shumta neurologjike si që janë kokëdhimbja shumë intensive, sulmet epileptike, çrregullimi i vetëdijes, paretat e ekstremiteteve dhe lezionet e nervave kranial.[3]. Këto

simptome janë rezultat rritjes se shtypjes intrakraniale dhe edemës cerebrale. [12]. Në 30% të rasteve fillon në mënyrë acute.

Kokëdhimbja është simptomi më i shpesht dhe paraqitet në 75-95% të rasteve me trombozë të sinusit venoz. Shpesh kokëdhimbja i paraprin simptomeve tjera neurologjike. Kokëdhimbja mundet me pasë intenzitet të ndryshëm por zakonisht dhimbja është e forte, më shpesh është difuze se sa e lokalizuar dhe i paraprin shenjave tjera neurologjike në 75% të rasteve.[1,7,8] Patofiziologjia e saj qendron në rritjen e shtypjes intrakraniale, distenzionit te mureve te venave cerebrale ose pikjes se gjakut i cili i iriton fijet sensitive të durës.[13] Te rasti jonë i parë sëmundja është paraqitur me kokëdhimbje intensive me karakter pulzues e shoqëruar me të vjellura. Kokëdhimbja ka qenë e lokalizuar në pjesën e pasme të kokës dhe ka perzistuar edhe pas marrjes së anlagjetikëve. Fillimi ka qenë akut.

Në 30% të rasteve tromboza e sinusit venoz paraqitet me sulme epileptike, e në 40% të rasteve mund të paraqiten në stadi shumë të hershme të sëmundjes.[13] Deficitet fokale motorike dhe sensitive janë të shpeshta dhe na sugjerojnë lokalizimin e çrregullimit sidomos kur kemi paraliza të nervave cranial si që është paraliza e nervit të IV cranial.[14] Te rasti i parë ka qenë i përfshirë nervi i II kranial dhe deficit motorik në shkallë të hemiparezës së anës së djatht të trupit.

Te rasti i dytë sëmundja ka filluar me sulme epileptike. Paraqitja e çrregullimit me sulme epileptike është gjithashtu e shpesht sidomos në puerperium. Mundet me fillu me sulme epileptike të gjeneralizua ose fokale.[3] Paraqitja e sulmeve epileptike është më e shpesht te Tromboza e sinusit venoz se te inzulmet tjera cerebrovaskulare.[6,8,9] Te rasti ynë sulmet kanë qenë të gjeneralizuara të cilat janë paraqitë për herë të parë në jetë dhe ky ishte shkaku i hospitalizimit dhe diagnostikimit të sëmundjes. Pos sulmeve epileptike pacientja nuk ka patur simptome tjera neurologjike.

Tromboza e sinusit venoz te femrat paraqitet më shpesh se te meshkujt në përqindje 3:1.[15] Janë të përfshira femrat e reja prej moshës 20-30 vjeq dhe ate në fazën e shtatzanisë dhe puerperiumit. Shkaku i paraqitjes së këtij çrregullimi mund të jetë infeksioni, trauma, gjendjet e hiperkoagulacionit, shtatzania dhe puerperiumi, përdorimi i tabletave konceptive.[3,4] Pasi që shkaqet janë të shumta dhe simptomatologjia nuk është specifike imazheria e ka rrolin kryesor në diagnostikimin e këtij çrregullimi.[10] Venografia me Rezonancë Magnetike e

mundson pamjen e sinuseve venoze durale dhe venave të thella cerebrale.[4,5] Me aplikimin e metodave të avancuara diagnostike si që janë Rezonanca magnetike e trurit, venografia me Rezonancë Magnetike sot diagnostikimi i këtyre çrregullimeve është i mundshëm nëse e marrim parasysh gjatë diagnozës diferenciale edhe këtë çrregullim.[9] Te rastet tona diagnostikimi është bërë me venografi me Rezonancë magnetike. Te rasti i parë vërehet tromboza e sinusit venoz transvers majtas ndërsa te rasti i dytë tromboza e sinusit venoz djathtas.

Si të vendoset diagnoza e sakt fillon edhe trajtimi i cili konsiston në trajtimin e sulemeve epileptike, kokdhimbjes, si edhe me terapi antikoagulante me të cilën mund të parandalohet vdekja dhe pasojat që mund të mbesin gjegjësisht deficitet neurologjike të pëthershme dhe njëherish me kete terapi nuk vejn gjer ke gjakderdhja. [9,10]

Të dy rastet tona i kemi trajtuar me terapi antikoagulante e cila ka rezultuar me tërheqjen e simptomave dhe shërimin e plotë.

Konkludimi: Tromboza e sinusit venoz nuk është e zakonshme në shtatzani dhe puerperium kështu që paraqitja e simptomave neurologjike në shtatzani dhe puerperium duhet të na zgjoj dyshimin që kemi të bëjm me këtë çrregullim. Tromboza e sinusit venoz paraqitet me simptomatologji të ndryshme në shtatzani dhe puerperium. Diagnostikimi i hershëm mund të bëhet me Rezonancë magnetike në shumicën e rasteve. Nëse nuk diagnostikohet fare mund të përfundoje me vdekje.[11] Diagnostikimi i hershëm dhe trajtimi adekvat me terapi antikoagulante janë të domosdoshme për prognozën e mirë të sëmundjes.

## REFERENCAT

- Gao H, Yang BJ, Jin LP, Jia XF. Predisposing factors, diagnosis, treatment and prognosis of cerebral venous thrombosis during pregnancy and postpartum: a case control study. *Chin med J (Engl)*. 2011 Dec; 124(24):4198-204.
- Dangal G, Thapa BL. Cerebral venous sinus thrombosis presenting in pregnancy and puerperium. *MBJ Case Reports*. 2009; 2009:bcr06.2009.2045.
- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:1158-92. (Pub Med)
- J Acheson, A. Malik. Cerebral venous sinus thrombosis presenting in the puerperium. *Emerg Med J*. 2006 July; 23(7):e44.
- Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol*. 2000;247:252-258.
- Fank J, N McAule D L. Cerebral venous sinus thrombosis: a diagnostic challenge. *Intern Med J* 2001. 31384-390390.
- Ganesh D, Lok Bahadur Th. Cerebral venous sinus thrombosis presenting in pregnancy and puerperium. *BMJ Case Rep*. 2009; 2009:brc06.2009.2045.
- De Briun S, de Hann R, Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. *J neurol Neurosurg Psychiat* 2001; 70:105-8.
- De Lashaw MR, Vizioli TL, Counselman FL. Headache and seizure in young woman postpartum. *J Emerg Med*. 2005 Oct;29(3):289-93.
- Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, Gaskill-Shipley MF. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics*. 2006 Oct;26 Suppl 1:S42-3.
- Alvis-Miranda HR, Castellar-Leones SM, Alcalá-Cerra G, Moscote-Salazar LR. Cerebral sinus venous thrombosis. *J Neurosci Rural pract*. 2013 Oct-Dec; 4(4): 427-438.
- Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Bañuelos-Becerra LJ, Torres-Anguiano C, González-Padilla C, Arauz A, et al. Cerebral venous thrombosis in a Mexican multicenter registry of acute cerebrovascular disease: The RENAMEVASC study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012; 21:395-400. (Pub Med)
- Kalita J, Chandra S, Misra UK. Significance of seizure in cerebral venous sinus thrombosis. *Seizure*. 2012;21:639-42.
- Guenther G, Arauz A. Cerebral venous thrombosis: A diagnostic and treatment update. *Neurologia*. 2011; 26:488-98. (Pub Med).
- Ferero MJ, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus thrombosis (ISCVT) *Stroke*. 2004;35:664-70. (pub Med).

## CEREBRAL VENOUS SINUS THROMBOSIS PRESENTING IN PREGNANCY AND PUERPERIUM

Zylfije Hundozi<sup>1</sup>, Enis Istrefi<sup>1</sup> Nazmije Ibishi-Musliu<sup>2</sup>, Nebih Musliu<sup>3</sup>, Jehona Rustemi<sup>1</sup>, Argjend Shala<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Clinik of Neurology, Prishtina, Kosovo

<sup>2</sup>Clinic of Psikikiathry, Prishtina, Kosovo

<sup>3</sup>Clinic of Cardiology, Prishtina, Kosovo

Corresponding author: e mail: zylhundozi@hotmail.com

---

### ABSTRACT

Cerebral venous sinus thrombosis during pregnancy and puerperium is represented with symptoms and different clinical signs such as headache with different intensity, disturbance of consciousness, neurological deficit, seizure attacks, coma and in some cases death.

The Cases that we are presenting are during the pregnancy and the second one in puerperium. The present symptoms are high intensity headaches, epileptic seizures and neurological deficit. In both cases there was no history of epilepsy or usage of contraceptive pills.

Cerebral venous sinus thrombosis in pregnancy and puerperium is unusual and mistakes can be made during the diagnosis.

Diagnosis is done following the subsequent imaging with MRI and magnetic venography that showed cerebral venous sinus thrombosis. In the first case (pregnancy), it was thrombosis of a left sinus transverse and in the second case (puerperium), thrombosis of the right sinus transverses. Early diagnosis and the right treatment will lead to complete recovery.

Both patients were treated with a low molecular weight heparin followed by warfarin which led to significant symptom improvement and subsequently full recovery.

**Key words:** Cerebral venous sinus thrombosis, pregnancy, puerperium, magnetic venography, anticoagulant therapy.

---



## MEDICAL ASSISTANCE IN PIRAVA 1931 TRUHT IMAGES

### МЕДИЦИНСКАТА ПОМОШ ПОСЛЕ ЗЕМЈОТРЕСОТ ВО ПИРАВА ВО 1931

Verica Josimovska

Fakulty of education, Univerity "Goce Delcev" Stip, R. Makedonija

#### Abstract

This paper represents the time after the earthquake from 7 March 1931 through a photo and words where the Pirava village (suburb of Valandovo today) was totally destroyed. The medical teams led by Doctor Drago Hloupek from the Skopje's Sanitary Institution played an enormous role in giving medical help to the population who was left without homes, water, food and cloths. These medical teams were working very hard and managed to professionally stop the appearance of zymotic diseases in larger proportions which would additionally mean end for this small place at the most Southern part of the so called Vardar region.

**Key words:** Earthquake 1931, Pirava village, medical help

#### INTRODUCTION

Photos being great witnessing of the events is also proved by this short representation of the work of the medical teams after the earthquake in the southern part of Macedonia (Vardar Region then) in 1931. Namely, there was a terrible earthquake with enormous destroyable action in the Vardar region the night after midnight on 7 March 1931.[1] A great number of populated places in the southern part of Macedonia, from Strumica to Gevgelija, with many death and injured people, destroyed homes and removed river banks were hidden by the earthquake itself. There were whole villages destroyed among which is the village Pirava, placed about 3 km from Valandovo.

#### PIRAVA AFTER THE EARTHQUAKE 1931

Only 30 seconds were needed for Pirava to be totally ruined and destroyed by the earthquake which was with 8 degrees strength according to the Mercalli scale.[2] The survived population was left in fear and panic, under the blue sky, in the cold and snowy night of March. They did not have clothes, home, food and water. The earth was shaking with days which brought additional fear at the miserable population.



Ruins of the village (1,2)



The medical help was emergently and immediately needed. Organized medical teams went to the damaged places from Skopje and all the other towns from the Vardar region in order to help the people who suffered in the earthquake. These doctors and nurses had the most difficult and complicated task. The population was settled in tents with the Red Cross's help and the doctors gave them 24hour medical help with a task not to let any zymotic disease to appear.[3]



Health station in Pirava after the earthquake



The tent of the Red Cross and Deckers' barracks which were the only 'survived' in the earthquake



Medical team with the doctors: Hranislav Joksimovic, Drago Hloupek, Asim Kulenovic and Jozo Puljizovic in the yard of the medical station in Pirava



Nurses giving help to the population in the tents

The head of the medical help in the region taken by the earthquake was the doctor Hranislav Joksimovic, head of the Municipal sanitary in Skopje.

Beside the medical teams from the state institutions, the private sanatorium 'Vardar' from Skopje also sent its medical team headed by the director of the sanatorium, the renowned surgeon, doctor Jozo Puljizovic from Zagreb in Pirava.[4] He arrived there with the necessary instruments and sanitary material and helped the population together with his medical team of nuns and nurses.



Delivering a baby in the medical station in Pirava



Medical team in front of the laboratory in Pirava



Water and food for the population

The photo objective succeeded to keep a small part of these already forgotten medical workers as a recall of the event.

We make historical 'walk' to the Pirava village and its tragedy through this photo, but in the same time we recall the medical workers who work on the damaged region and shared the population destiny with days.

#### REFERENCES

1. *Politika*, No.8202, 8. 03.1931, pp. 6.
2. *Vreme*, No. 3302, 9. 03.1931, pp. 5.
3. Драгиша И. Кецојевић, Земљотрес у Јужној Србији 1931. године, Зборник Вардар бр.9 Београд ,2012, 253.
4. *Vreme*, No. 3303, 10. 03.1931, cover page.

## МЕДИЦИНСКАТА ПОМОШ ПОСЛЕ ЗЕМЈОТРЕСОТ ВО ПИРАВА ВО 1931

Verica Josimovska

Fakultet za obrazovni nauki ,Univerzitet "Goce Delcev" Stip, R. Makedonija

---

### Апстракт

Трудот низ фотографија и збор го прикажува времето по земјотресот од 7 март 1931 година кога селото Пирава (денес приградска населба на Валандово) било срамнето со земјата. Медицинските екипи на чело со д-р Драго Хлупек од Хигиенскиот завод во Скопје одиграле голема улога во пружањето на медицинска помош на настраданото население кое останало без домови, без вода, храна и облека. Овие медицински екипи работејќи пожртвувано и стручно успеале да спречат појава на заразни болести од поголеми размери што дополнително би значело крај за ова мало место на крајниот југ од тогашната Вардарска бановина.

**Клучни зборови:** Земјотрес 1931 , с. Пирава, медицинска помош

---

## UDHËZIME PËR AUTORËT

*Këto të dhëna janë në pajtim me  
“Kërkesat uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në  
Revistat Biomjekësore”*

*Dokumentin komplet mund ta gjeni në [www.icmje.org](http://www.icmje.org)*

**Medicus** është revistë ndërkombëtare që boton punime origjinale shkencore, vështrime revyale, 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 unimin 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. Azis K. Pollozhani,  
Zyra e Redaksisë, rr. 50 Divizija, No 6, 1000  
Shkup, apo në  
e-mail: [medicus.shmshm@gmail.com](mailto:medicus.shmshm@gmail.com)

Revista për një numër pranon jo më shumë se një artikull nga një autor, dhe jo më shumë se dy si ko-autor.

Autorët duhet të deklarojnë se kontributi i tyre nuk është publikuar apo pranuar për publikim diku tjetër, përderisa nuk përfundon procedura vlerësuese në Revistën tonë.

Autorët gjatë aplikimit duhet të përmbushin formën e kërkuar nga Komiteti Ndërkombëtar i Redaktorëve të Revistave Mjekësore (ICMJE) për **kriteret e autorësisë**, respektivisht “*Kërkesave uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në Revistat Biomjekësore*”, cilën mund ta gjeni në [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

Revista do të **njoftojë pranimin** e artikullit tuaj brenda shtatë ditësh dhe do t’ju bëjë me dije se kur do të informoheni për vendimin e këshillit redaktues.

Artikujt për t’u botuar në **Medicus** do të **recensohen**. Këshilli redaktues do të marrë parasysh komentet e recensuesit dhe pastaj mund të kërkojë nga autori ndryshime apo plotësim të punimit.

## INFORMATION FOR AUTHORS

*These guidelines are in accordance with the  
“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted  
to Biomedical Journals”*

*(The complete document appears at [www.icmje.org](http://www.icmje.org))*

**Medicus** is an international journal of that publishes papers from all areas of medical research. Furthermore, the journal intends to bring educational material of high quality to its members for continuous medical education (CME), by publishing original research, professional and review papers, case reports, brief communications, literature summary articles and editorials.

The *Journal* is official organ of the »Association of Albanian Medical Doctors from Macedonia«.

**The language** of publication is Albanian and English (the editorial board may decide whether other language will be used for publications). Authors are requested to have their paper proof-read and edited for the respective language.

Please use standard-sized paper and submit your article in the following format: *Word for Windows*, Times New Roman 12.

**Manuscripts** should be submitted in electronic format, either on disc or by e-mail to the Editor-in-Chief,

Azis K. Pollozhani, MD. PhD  
Editorial Office, Str. 50-ta Divizija, No 6, 1000  
Skopje,  
Email: [medicus.shmshm@gmail.com](mailto:medicus.shmshm@gmail.com)

The *Journal* allows submission of no more than one article as an author, and at most two, being a co-author per issuance.

The authors attest that their contribution has neither been published nor submitted for publication elsewhere, until the editorial procedure is over.

Authors should adhere to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) **authorship criteria** in so far as they apply. These can be found at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

The *Journal* will **acknowledge receipt** of your article within seven days and let you know when you will be informed of the editorial board’s decision.

Articles to be published in **Medicus** will be **peer-reviewed**. The editorial board will take into account the reviewer’s comments and may then prompt the author for changes or further work.

Numri i faqeve (përfshirë tabelat dhe/ose figurat/ilustrimet) varet nga lloji i artikullit:

**punim origjinal hulumtues** –deri ne12 faqe dhe jo më shumë se 6 tabela dhe/ose grafikone/fotografi;

**punim profesional ose punim revyjal** – deri ne 8 faqe dhe jo më shumë se 4 tabela dhe/ose figura/imazhe;

**prezantim rasti apo kumtesë e shkurtër** – deri 6 faqe dhe maksimum 3 tabela dhe/ose figura/imazhe.

**Letër redaksisë** - deri 2 faqe

Së bashku me dorëshkrimin, dorëzoni një faqe me **titullin** e artikullit; **emrin/at e autorit/ve**, duke përfshirë emrin me jo më shumë se dy tituj shkencor; emrin e departamentit dhe institucionit në të cilin është bërë punimi; institucioni ku punon ( për secilin autor); si dhe emri dhe adresa e autorit të cilit do ti adresohen kërkesat nga ana e Redaksisë (shihni Informacionet plotësuese për autorët)

**Abstrakti** duhet te jete me jo më shumë se 250 fjalë. Duhet të konsistojë në katër paragrafë, i klasifikuar në Hyrje, 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/përkrashja në formë të granteve, paisjeve, barnave dhe në përgjithësi.

**II. Faqja e dytë - abstrakti dhe fjalët kyqe:** 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 kyqe: 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(truall) 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. Metodatat & Materialet:** Ky paragraf duhet të përfshijë atë informacion që ishte në dispozicion në kohën që plani apo protokoli i studimit po shkruhej. Të gjitha informacionet e marra gjatë studimit i takojnë paragrafit të Rezultateve.

Përshkruani përzgjedhjen tuaj të pjesëmarrësve së vrojtimit ose eksperimentit (pacientët ose kafshët laboratorike, përfshirë kontrollat) qartë, duke përfshirë kriteret e përshtatshme (inkluzive) dhe përjashtuese (ekskluzive).

Parimi udhëheqës duhet të jetë i qartë se si dhe pse studimi është bërë në një mënyrë të caktuar. Jepni detaje të mjaftueshme për metodat, mjetet dhe materialet (jepni emrin dhe adresën e prodhuesit në kllapa), dhe procedurat për të lejuar të tjerët të kuptojnë dhe riprodhojnë rezultatet tuaja.

Nëse një metodë e caktuar që është përdorur është e njohur, atëherë nuk është e nevojshme të jepet përshkrim komplet i saj. Mund t'i referoheni punimit në të cilin së pari herë është përshkruar dhe të

## Additional Information for Authors

**I. First page - front page:** It should contain: (a) title of paper, a short, but informative; (b) the first name, initials of middle name and last name of each author; (c) the institution; (d) the name of the department that is attributable to the scientific work; (e) the name and address of the author with whom to correspond about the manuscript (f) source/support in the form of grants, equipment, drugs, or all.

**II. Second page - abstract and keywords:** The abstract should be written with a maximum of 150 words for unstructured abstracts and 250 words for structured abstracts (containing parts: objective(s) of study or research, basic procedures, such as selection of subjects or laboratory animals, observational and analytical methods, then, the main findings/results (data and their statistical significance, if possible), and the main conclusions. Emphasize the new and important aspects of the study or observation.

Below the abstract identify and write the keywords: 35 words or short phrases that will assist in indexing the paper and publication of the abstract.

Use terms from the list of Index Medicus for Medical Sub-Headings (MeSH); if there is no appropriate MeSH term for some newly introduced terms, we can use the given terms.

**III. Third and further pages - full text of the article:** The full text of research or observational articles should normally be, but not necessarily, divided into sections with the following headings: introduction, material and methods, results and discussion.

**1. Introduction:** Provide a context or background for the study (that is, the nature of the problem and its significance). To do this you must complete a literature review - searching for, finding and reading relevant papers, which must be referenced in your manuscript. Explain your hypotheses and the plan to test them, and describe your aims. Clearly state what you expect to find and the reasoning that led you to the hypotheses that you have made. The research objective is often more sharply focused when stated as a question. Do not include data or conclusions from the work being reported.

**2. Methods & Material:** This section should include only information that was available at the time the plan or protocol for the study was being written. All information obtained during the study belongs in the Results section.

Describe your selection of the observational or experimental participants (patients or laboratory animals, including controls) clearly, including eligibility and exclusion criteria. The guiding principle should be clarity about how and why a study was done in a particular way.

Give sufficient details of the methods, apparatus and materials (give the manufacturer's name and address in parentheses), and procedures to allow others to understand and reproduce your results.

If a particular method used is well known then there is no need to give a complete description. You can reference the paper in



përmendni ndonjë modifikim/ndryshim që keni bërë. Jepni arsytet për përdorimin e tyre dhe vlerësoni kufizimet e tyre. Në fund, përshkruani se si i keni analizuar të dhënat tuaja, duke përfshirë metodat statistikore dhe pakon programore që keni përdorur.

Autorët e dorëshkrimeve të rishqyrtuara duhet të përfshijnë një paragraf që përshkruajnë metodat që kanë përdorur për lokalizimin, përzgjedhjen, ekstrahimin dhe sintetizimin e të dhënave. Përdorni formën joveprore të foljes, në vetën e tretë, kur dokumentoni metodat, gjë që do të fokusonte vëmendjen e lexuesit tek puna që është bërë e jo tek hulumtuesi (P.sh. Janë marrë, janë realizuar, janë prezantuar etj.)

**2. a) Statistikat:** Përshkruani metodat statistikore me detaje të mjaftueshme për t'ia mundësuar një lexuesi me njohje në atë fushë t'i qaset të dhënave origjinale për të verifikuar rezultatet e raportuara. Kur është e mundur, përcaktoni sasinë e zbulimeve dhe prezantoni ato me indikatorë përkatës të gabimeve në matje apo pasiguri (siç janë inter-valet e besueshmërisë). Evitoni mbështetjen vetëm në testet statistikore të hipotezave, siç janë vlerat p, që dështojnë të transmetojnë informacion të rëndësishëm mbi madhësinë e efektit. Jepni detaje rreth përzgjedhjes së rasteve (randomizimi) dhe përshkruani metodat dhe sukseset e vrojtimit gjatë realizimit të studimeve të verbuara. Definoni termet statistikore, shkurtesat dhe më së shumti simbolet. Specifikoni programin kompjuterik që është përdorur.

**3. Rezultatet:** Ky paragraf duhet t'i bëjë gjetjet tuaja të qarta. Prezantoni rezultatet tuaja në rend logjik në tekst, tabela dhe ilustrime, duke dhënë së pari rezultatet kryesore ose më të rëndësishme. Mos i përsërisni të gjitha të dhënat në tabela apo ilustrime, në tekst. Nënvizoni ose përm-bledhni shkurtime vetëm vrojtimit më të rëndësishme.

Kur të dhënat përmbledhen në paragrafin e Rezultateve, jepni rezultate numerike jo vetëm si derivate (për shembull, përqindja) por gjithashtu si numra absolut nga të cilët derivatet janë llogaritur, dhe specifikoni metodat statistikore që janë përdorur për t'i analizuar ato.

Kufizoni tabelat dhe figurat në atë sa janë të nevojshme për të sqaruar argumentin e punimit dhe për të vlerësuar të dhënat ndihmëse. Duke përdorur grafikonet për të reprezentuar të dhënat tuaja si alternativë e tabelave, do të rrisë kuptueshmërinë e lexuesit. Mos i dyfishoni të dhënat në grafikone dhe tabela. Duhet të jeni të qartë se cili lloj i grafikoneve është i përshtatshëm për informacionet tuaja. Për shembull, për të reprezentuar korelimin mes dy ndryshoreve, preferohet grafiku vijëzor, krahasuar me grafikun rrethor apo në formë shtyllash.

Sa i përket të gjitha paragrafeve, qartësia dhe të qëniti i thuktë është kyç. Mos prezantoni 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 (sinjig 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 Interval -

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

CI), ose parametrat statistikorë si proporcionet e rastit (odds ratio). Bëni përshkrimin 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 men-don 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 shkurtë të tabelës nën titullin. Çdo sqarim shtesë, legjendë ose sqarim i shkurtësive jostandard, duhet të vendoset menjëherë poshtë tabelës.

**4. Diskutimi:** Ky paragraf është pjesa ku ju mund të interpretoni të dhënat tuaja dhe të diskutoni duke ballafaquar dhe krahasuar gjetjet tuaja me ato të hulumtuesve të mëparshëm. Rishikoni referencat e literaturës dhe shihni nëse mund të përfundoni se si të dhënat tuaja përkohë me atë që keni gjetur.

Ju gjithashtu duhet të llogarisni rezultatet, duke u fokusuar në mekanizmat në prapavij të vrotimit. Diskutoni nëse rezultatet tuaja mbështesin hipotezat tuaja origjinale. Gjetjet negative janë aq të rëndësishme në zhvillimin e ideve të ardhshme sikur gjetjet pozitive.

E rëndësishme është se, nuk ka rezultate të këqija. Shkenca nuk të bëjë me të drejtën dhe të gabuarën, por merret me zgjerimin e njohjeve të reja.

Diskutoni si janë paraqitur gabimet në studimin tuaj dhe çfarë hapa keni ndërmarrë për të minimizuar ato, kështu duke treguar se ju çmoni ku-fizimet e punës tuaj dhe fuqinë e përfundimeve tuaja. Duhet gjithashtu të merrni në konsideratë ndërlikimet e gjetjeve për hulumtimet në të ardhmen dhe për praktikën klinike. Lidhni përfundimet me qëllimet e studimit, por evitoni qëndrimet dhe përfundimet e pakualifikuara, që nuk mbështeten në mënyrë adekuate nga të dhënat. Shmangni prioritetet deklarative apo të aludoni në punën që nuk është krahasuar.

**5. Referencimi:** Referencat janë baza mbi të cilën është ndërtuar raporti juaj. Shqyrtimi i literaturës dhe leximi i referencave gjithmonë duhet të jetë pikë fillestare e projektit tuaj. Ky paragraf duhet të jetë i saktë dhe të përfshijë të gjitha burimet e informacionit që keni përdorur.

Në formatin “Vancouver”, referencat numërohen një nga një, sikur që shfaqen në tekst dhe identifikohen me numra në bibliografi..

**Shënoni të gjithë autorët kur janë gjashtë e më pak; kur janë shtatë ose më tepër, shënoni tre të parët, pastaj shtoni “et.al.” 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.

**List all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three, then add “et al.” 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. *Pediatrics sociale dhe mbrojtja shëndetësore e fëmijëve dhe nënave*. Pediatrics, Prishtinë 2010; 9-25

Shmangni përdorimin e abstrakteve si referenca; “të dhëna të papub-likuara” 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).



