

# MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 24 (3) · 2019

## Original scientific paper

- 261** COMPARATIVE ANALYSIS OF RECONSTRUCTIVE TECHNIQUES: FULL-THICKNESS SKIN GRAFTS, VERSUS COMPOSITE SKIN GRAFTS, VERSUS SLIDING ROTATING LOCAL FLAPS APPLIED FOR CLOSURE OF DEFECTS AFTER REMOVAL OF NON-MELANOMA SKIN CANCERS ON THE NOSE  
Marija Miloshevska Mijalkovska, Beti Zafirovska Ivanovska, Gjorgje Dzokic, Elizabeta Mirchevska Zhogovska, Blagoja Srbov
- 270** ЕФЕКТОТ НА ХИПЕРБАРНАТА ОКСИГЕНО ТЕРАПИЈА – КАКО АДЈУВАНТНА ТЕРАПИЈА ВО ЗАЗДРАВУВАЊЕТО НА ХРОНИЧНИТЕ РАНИ  
Брешковска Христина,<sup>1</sup> Горѓеска Андријана,<sup>1</sup> Пенева Маргарита,<sup>1</sup> Џокиќ Горѓе,<sup>1</sup> Николовска Сузана,<sup>2</sup> Дума Силвија,<sup>2</sup> Доччева Карајованов Ивана,<sup>2</sup> Граматниковски Никола,<sup>3</sup> Тодоровска Лидија<sup>4</sup>
- 276** PREVALENCA E HIPERGLIKEMISË NË KORRELACION ME DISLIPIDEMITË TEK TË DY GJINITË NË PACIENTËT ME DIABET  
Bekim Ismaili<sup>1,2</sup>, Nevzat Elezi<sup>2</sup>, Katarina Stavrikj<sup>3</sup>, Mimoza Baftijari Bakiu<sup>4</sup>, Ylber Besimi<sup>4</sup>, Valentina Nejmich<sup>5</sup>, Biljana Chakarova Mitreva<sup>5</sup>, Rron Elezi<sup>6</sup>
- 280** EFFECTIVENESS STUDY ON LONGITUDINAL LABORATORY MONITORING OF THE INR IN PATIENTS RECEIVING VITAMIN-K ANTAGONIST FOR ATRIAL FIBRILLATION IN R.MACEDONIA  
Miftari, Visar, MD<sup>1</sup>, Serafimov, Aleksandar, MD, MSc<sup>2</sup>, Demiri, Fisnik, MD<sup>3</sup>, Ismani, Ekrem, MD<sup>4</sup>
- 286** LATE COMPLICATION IN PATIENTS TREATED WITH ALLOGENEIC HSCT AND THEIR IMPACT ON QUALITY OF LIFE  
Ivana Trajkovska, Taner Hasan, Natasha Nedeska Minova, Daniela Doneva, Radmila Neshovska, Magdalena Simeonova
- 294** PANCREATODIGESTIVE ANASTOMOSIS OPTIMIZATION IN PANCREATODUODENAL RESECTION PATIENTS  
N. Mena<sup>1</sup>, S. Glinkov<sup>1</sup>, K. Kirov<sup>2</sup>
- 303** КВАНТИТАТИВНО ОДРЕДУВАЊЕ НА КАЛПРОТЕКТИН ВО АСЦИТ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО СПОНТАН БАКТЕРИСКИ ПЕРИТОНИТИС ПРЕД И ПО АНТИБИОТКСИОТ ТРЕТМАН  
Фана Личоска-Јосифовиќ<sup>1</sup>, Мери Трајковска<sup>1</sup>, Калина Гривчева-Старделова<sup>1</sup>, Викторија Чалоска-Ивановска<sup>1</sup>, Магдалена Димитрова-Генадиева<sup>1</sup>, Бети Тодоровска<sup>1</sup>, Владимир Аврамоски<sup>1</sup>, Магдалена Пипонска<sup>2</sup>, Ненад Јоксимовиќ<sup>1</sup>

## Profesional paper

- 312** SHTIMI NATYROR I POPULLSISË DHE NATALITETI  
Sani Bajrami<sup>1</sup>, Vlora Ibrahim<sup>1</sup>, Anita Sinani<sup>1</sup>
- 319** УЛОГАТА НА ОПТИЧКАТА КОХЕРЕНТНА ТОМОГРАФИЈА ВО ДИЈАГНОСТИЦИРАЊЕ НА ХЕРЕДИТАРНА ОКУЛТНА МАКУЛАРНА ДИСТРОФИЈА  
Наташа Трпевска Шекеринов, Милена Голубовиќ, Емилија Гошевска Даштевска
- 325** INCIDENCA E KANCERI TË GJIRIT NË REGJIONIN E GOSTIVARIT GJATË VITIT 2018  
Jakup JAKUPI<sup>1</sup>, Besnik ZEQRIRI<sup>1</sup>, Selim ÇERKEZI<sup>1,2</sup>
- 329** KERATITET, LLOJET, MJEKIMI NË SPITALIN KLINIK TË TETOVËS GJATË VITIT 2019  
Nadi Rustemi
- 334** IMPACT OF SOCIO-DEMOGRAPHIC RISK FACTORS FOR PREDIABETES IN TWO DIFFERENT ETHNIC BACKGROUNDS IN SKOPJE  
Vera Penshovska Nikolova
- 339** ЗАСТАПЕНОСТ И ОПЕРАТИВЕН ТРЕТМАН НА ХОЛЕЛИТИЈАЗА ВО ОПШТИНА ГОСТИВАР ВО ПЕРИОД ОД 2015-2018  
Аднан Врџнко<sup>1</sup>, Гафур Мемети<sup>1</sup>, Јакуп Јакупи<sup>1</sup>, Стојан Давидовски<sup>1</sup>, Сали Сефери<sup>1</sup>, Илберт Адеми<sup>1</sup>, Гази Мустафа<sup>1</sup>, Скендер Велији<sup>1</sup>, Наим Исмаили<sup>1</sup>, Садри Зекири<sup>2</sup>, Дашурије Капроли<sup>2</sup>, Аднан Џабири<sup>2</sup>, Гази Селими<sup>2</sup>
- 343** НАЈЧЕСТИТЕ ПРИЧИНИ ЗА СЛАБ ВИД И СЛЕПИЛО КАЈ АДУЛТИ ВО НАШАТА СЕРИЈА  
Емилија Гошевска Даштевска<sup>1</sup>, Валвита Речи<sup>1</sup>
- 347** NIVELI I HOMOCISTEINËS TE PACIENTËT DIABETIK  
Mimoza Baftari-Bakiji<sup>1,2</sup>, Nevzat Elezi<sup>2</sup>, Bekim Ismaili<sup>2</sup>, Lulzana Shabani<sup>2</sup>, Sanije Berisha<sup>1,2</sup>
- 350** INFEKSIONET GJENITALE DHE URINARE SI SHKAK I VIZITAVE TE SHPESHTA NE REPARTIN E GJINEKOLOGJISE  
Florin Besimi, Sani Bajrami, Meral Rexhepi, Nagip Rufati
- 354** POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN ENDOSCOPICALLY OPERATED PATIENTS WITH INGUINAL HERNIAS  
Никола Троковски<sup>1</sup>, Александар Митевски<sup>2</sup>, Бети Зафировска Ивановска<sup>3</sup>
- 359** ВЛИЈАНИЕ НА АНКСИОЗНОСТА КАЈ РОДИТЕЛИТЕ ВРЗ СДРАВЈЕТО НА ДЕЦАТА ВО ПЕРИОДОТ НА НИВНИОТ ПУБЕРТЕТ НА ТЕРИТОРИЈА НА ОПШТИНА ГОСТИВАР  
Емире Билали<sup>1</sup>, Елена Косевска<sup>2</sup>, Бети Зафировска Ивановска<sup>3</sup>
- 366** PREVALENCA DHE NDIKIMI I MYKOPLAZMA HOMINIS DHE UREA PLAZMA UREALYTICUM NË GRATË INFERTILE DHE AVORTE TË TREMUJORIT TË PARË  
Muhamed Asani, MD.; Blerton Asani, MD.; Blerina Pasho MSc.

## Review

- 370** ОКУЛТНА МАКУЛАРНА ДИСТРОФИЈА  
Голубовиќ М., Трпевска Шекеринов Н.
- 375** THE MOST PROMINENT SURGERY MODALITIES FOR THE TREATMENT OF VPH: MINIMALLY INVASIVE TREATMENTS  
Ilbert Ademi<sup>1</sup>, Adnan Vrajnko<sup>1</sup>, Adnan Xhabiri<sup>1</sup>, Gazi Mustafa<sup>1</sup>, Skender Veliji<sup>1</sup>, Besnik Zeqiri<sup>1</sup>, Nevzat Elezi<sup>2</sup>, Bekim Ismaili<sup>2</sup>, Majlinda Ademi<sup>3</sup>

## Case report

- 382** PROGRESSIVE ENCEPHALOMYELITIS WITH RIGIDITY AND MYOCLONUS: A CASE REPORT  
Ivan Barbov<sup>1</sup>, Goce Kalcev<sup>1</sup>
- 385** GIANT CELL TUMOR OF THE LUMBAR SPINE – ONE CASE REPORT  
Dr. Tode Vraniskoski<sup>1</sup>, Ass. Prof. Dr. H. Kostov<sup>1</sup>, Ass. Prof. Dr. J. Ciriviri<sup>1</sup>
- 388** АКСИДЕНТ КОМУНИКАЦИОН – РАПОРТИМ РАСТИ  
Artan Dika, Jordan Savevski, Gjorgje Xhokiq
- 394** REPLANTIMI I GJYMTYRËS SË POSHTME TË AMPUTUAR NË
- 398** ОКУЛАРНИ МАНИФЕСТАЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТКА СО РЕВМАТОИДЕН АРТРИТИС  
Велковска Б., Трпевска Шекеринов Н., Иванова М.





## Original scientific paper

- 261 COMPARATIVE ANALYSIS OF RECONSTRUCTIVE TECHNIQUES: FULL-THICKNESS SKIN GRAFTS, VERSUS COMPOSITE SKIN GRAFTS, VERSUS SLIDING ROTATING LOCAL FLAPS APPLIED FOR CLOSURE OF DEFECTS AFTER REMOVAL OF NON-MELANOMA SKIN CANCERS ON THE NOSE**  
 Marija Miloshevska Mijalkovska, Beti Zafirovska Ivanovska, Gjorgje Dzokic, Elizabeta Mirchevska Zhogovska, Blagoja Srbov
- 270 ЕФЕКТОТ НА ХИПЕРБАРНАТА ОКСИГЕНО ТЕРАПИЈА – КАКО АДЈУВАНТНА ТЕРАПИЈА ВО ЗАЗДРАВУВАЊЕТО НА ХРОНИЧНИТЕ РАНИ**  
 Брешковска Христина,<sup>1</sup> Горѓеска Андријана,<sup>1</sup> Пенева Маргарита,<sup>1</sup> Џокиќ Горѓе,<sup>1</sup> Николовска Сузана,<sup>2</sup> Дума Силвија,<sup>2</sup> Дохчева Карајованов Ивана,<sup>2</sup> Граматниковски Никола,<sup>3</sup> Тодоровска Лидија<sup>4</sup>
- 276 PREVALENCIA E HIPERGLIKEMISË NË KORRELACION ME DISLIPIDEMITË TEK TË DY GJINITË NË PACIENTËT ME DIABET**  
 Bekim Ismaili<sup>1,5</sup>, Nevzat Elezi<sup>2</sup>, Katarina Stavrikj<sup>3</sup>, Mimoza Baftijari Bakiu<sup>4</sup>, Ylber Besimi<sup>1</sup>, Valentina Nejasnich<sup>5</sup>, Biljana Chakarova Mitreva<sup>5</sup>, Rron Elezi<sup>6</sup>
- 280 EFFECTIVENESS STUDY ON LONGITUDINAL LABORATORY MONITORING OF THE INR IN PATIENTS RECEIVING VITAMIN-K ANTAGONIST FOR ATRIAL FIBRILLATION IN R. MACEDONIA**  
 Miftari, Visar, MD<sup>1</sup>, Serafimov, Aleksandar, MD, MSc<sup>2</sup>, Demiri, Fisnik, MD<sup>3</sup>, Ismani, Ekrem, MD<sup>4</sup>
- 286 LATE COMPLICATION IN PATIENTS TREATED WITH ALLOGENEIC HSCT AND THEIR IMPACT ON QUALITY OF LIFE**  
 Ivana Trajkovska, Taner Hasan, Natasha Nedeska Minova, Daniela Doneva, Radmila Neshovska, Magdalena Simeonova
- 294 PANCREATOCODIGESTIVE ANASTOMOSIS OPTIMIZATION IN PANCREATOCODUODENAL RESECTION PATIENTS**  
 N. Mena<sup>1</sup>, S. Glinkov<sup>1</sup>, K. Kirov<sup>2</sup>
- 303 КВАНТИТАТИВНО ОДРЕДУВАЊЕ НА КАЛПРОТЕКТИН ВО АСЦИТ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО СПОНТАН БАКТЕРИСКИ ПЕРИТОНИТИС ПРЕД И ПО АНТИБИОТКСИОТ ТРЕТМАН**  
 Фана Личоска-Јосифовиќ<sup>1</sup>, Мери Трајковска<sup>1</sup>, Калина Гривчева-Старделова<sup>1</sup>, Викторија Чалоска-Ивановска<sup>1</sup>, Магдалена Димитрова-Генадиева<sup>1</sup>, Бети Тодоровска<sup>1</sup>, Владимир Аврамоски<sup>1</sup>, Магдалена Пипонска<sup>2</sup>, Ненад Јоксимовиќ<sup>1</sup>

## Professional paper

- 312 SHITIMI NATYROR I POPULLSISË DHE NATALITETI**  
 Sani Bajrami<sup>1</sup>, Vlora Ibrahimii<sup>1</sup>, Anita Sinani<sup>1</sup>
- 319 УЛОГАТА НА ОПТИЧКАТА КОХЕРЕНТНА ТОМОГРАФИЈА ВО ДИЈАГНОСТИЦИРАЊЕ НА ХЕРЕДИТАРНА ОКУЛТНА МАКУЛАРНА ДИСТРОФИЈА**  
 Наташа Трпевска Шекеринов, Милена Голубовиќ, Емилија Гошевска Даштевска
- 325 INCIDENCA E KANCERI TË GJIRIT NË REGJONIN E GOSTIVARIT GJATË VITIT 2018**  
 Jakup JAKUPI<sup>1</sup>, Besnik ZEQRIRI<sup>1</sup>, Selim ÇERKEZI<sup>1,2</sup>
- 329 KERATITET, LLOJET, MJEKIMI NË SPITALIN KLINIK TË TETOVËS GJATË VITIT 2019**  
 Nadi Rustemi
- 334 IMPACT OF SOCIO-DEMOGRAPHIC RISK FACTORS FOR PREDIABETES IN TWO DIFFERENT ETHNIC BACKGROUNDS IN SKOPJE**  
 Vera Penschovska Nikolova
- 339 ЗАСТАПЕНОСТ И ОПЕРАТИВЕН ТРЕТМАН НА ХОЛЕЛИТИЈАЗА ВО ОПШТИНА ГОСТИВАР ВО ПЕРИОД ОД 2015-2018**  
 Аднан Врајнко<sup>1</sup>, Гафур Мемети<sup>1</sup>, Јакуп Јакупи<sup>1</sup>, Стојан Давидовски<sup>1</sup>, Сали Сефери<sup>1</sup>, Илберт Адеми<sup>1</sup>, Гази Мустафа<sup>1</sup>, Скендер Велији<sup>1</sup>, Наим Исмаили<sup>2</sup>, Садри Зекири<sup>2</sup>, Дашурије Капроли<sup>2</sup>, Аднан Џабири<sup>2</sup>, Гази Селими<sup>2</sup>
- 343 НАЈЧЕСТИТЕ ПРИЧИНИ ЗА СЛАБ ВИД И СЛЕПИЛО КАЈ АДУЛТИ ВО НАШАТА СЕРИЈА**  
 Емилија Гошевска Даштевска<sup>1</sup>, Валвита Речи<sup>1</sup>
- 347 NIVELI I HOMOCISTEINËS TE PACIENTËT DIABETIK**  
 Mimoza Baftjari-Bakiji<sup>1</sup>, Nevzat Elezi<sup>2</sup>, Bekim Ismaili<sup>3</sup>, Lulzana Shabani<sup>2</sup>, Sanije Berisha<sup>1,2</sup>
- 350 INFEKSIONET GJENITALE DHE URINARE SI SHKAK I VIZITAVE TE SHPESHTA NE REPARTIN E GJINEKOLOGJISE**  
 Florin Besimi, Sani Bajrami, Meral Rexhepi, Nagip Rufati
- 354 POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN ENDOSCOPICALLY OPERATED PATIENTS WITH INGUINAL HERNIAS**  
 Никола Троковски<sup>1</sup>, Александар Митевски<sup>2</sup>, Бети Зафировска Ивановска<sup>3</sup>
- 359 ВЛИЈАНИЕ НА АНКСИОЗНОСТА КАЈ РОДИТЕЛИТЕ ВРЗ ЗДРАВЈЕТО НА ДЕЦАТА ВО ПЕРИОД НА НИВНИОТ ПУБЕРТЕТ НА ТЕРИТОРИЈА НА ОПШТИНА ГОСТИВАР**  
 Емире Билали<sup>1</sup>, Елена Косевска<sup>2</sup>, Бети Зафировска Ивановска<sup>3</sup>
- 366 PREVALENCIA DHE NDIKIMI I MYKOPLAZMA HOMINIS DHE UREAPLAZMA UREALYTICUM NË GRATË INFERTILE DHE ABORTE TË TREMUJORIT TË PARË**  
 Muhamed Asani, MD.; Blerton Asani, MD.; Blerina Pasho MSc.

## Review

- 370 ОКУЛТНА МАКУЛАРНА ДИСТРОФИЈА**  
 Голубовиќ М., Трпевска Шекеринов Н.
- 375 THE MOST PROMINENT SURGERY MODALITIES FOR THE TREATMENT OF BPH: MINIMALLY INVASIVE TREATMENTS**  
 Ilbert Ademi<sup>1</sup>, Adnan Vrajnko<sup>1</sup>, Adnan Xhabiri<sup>1</sup>, Gazi Mustafai<sup>1</sup>, Skender Veliji<sup>1</sup>, Besnik Zeqiri<sup>1</sup>, Nevzat Elezi<sup>2</sup>, Bekim Ismaili<sup>2</sup>, Majlinda Ademi<sup>2</sup>

## Case report

- 382 PROGRESSIVE ENCEPHALOMYELITIS WITH RIGIDITY AND MYOCLONUS: A CASE REPORT**  
 Ivan Barbov<sup>1</sup>, Goce Kalcev<sup>1</sup>
- 385 GIANT CELL TUMOR OF THE LUMBAR SPINE – ONE CASE REPORT**  
 Dr. Tode Vraniskoski<sup>1</sup>, Ass. Prof. Dr. H. Kostov<sup>1</sup>, Ass. Prof. Dr. J. Ciriviri<sup>1</sup>
- 394 REPLANTIMI I GJYMTYRËS SË POSHTME TË AMPUTUAR NË AKSIDENT KOMUNIKACIONI - RAPORTIM RASTI**  
 Artan Dika, Jordan Savevski, Gjorgje Xhokiq
- 398 ОКУЛАРНИ МАНИФЕСТАЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТКА СО РЕВМАТОИДЕН АРТРИТИС**  
 Велковска Б, Трпевска Шекеринов Н, Иванова М.

## **Betimi i Hipokratit**

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

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

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

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

## **The Oath of Hippocrates**

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

*My colleagues will be my brothers.*

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

Medical Journal

# MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 24 (3) · 2019

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

Botues/ Publisher: **SHMSHM / AAMD**

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

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

Numri tatimor / tax number: **4028999123208**

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

## Kryeredaktori

Prof. Dr. Nevzat Elezi

## Editor-in-Chief

Nevzat Elezi, MD. PhD

## Redaktorët

Dr. Sci. Besnik Bajrami, Boston, SHBA  
Prof. Dr. Atilla Rexhepi, Tetovë, Maqedoni  
Prof. Dr. Lul Raka, Prishtinë, Kosovë  
Prof. Dr. Kastriot Haxhirexha, Tetovë Maqedoni - Dekan i  
Fakultetit të Shkencave Mjekësore - Tetovë  
Doc. Dr Rexhep Selmani, Shkup, Maqedoni

## Editors

Besnik Bajrami, MD, PhD, Boston, USA  
Atilla Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia  
Lul Raka, MD, PhD, Prishtina, Kosova  
Kastriot Haxhirexha, MD, PhD, Tetovo, Macedonia - Dean of  
Faculty of Medical Sciences - Tetovo  
Rexhep Selmani, MD, PhD, Skopje, Macedonia

## Këshilli Redaktues

Nobelisti Prof. Dr. Ferid Murad, Hjuston, SHBA  
Prof. Dr. Rifat Latifi, Arizona, SHBA  
Prof. Dr. Alex 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  
Doc. Dr. Skender Saiti, Shkup, Maqedoni  
Prof. Dr. Milka Zdravkovska, Shkup, Maqedoni  
Prof. dr Gentian Vyshka, Tiranë, Shqipëri  
Prim. dr Gani Karamanaga, Ulqin, Mali Zi  
Prof. dr Ramush Bejiqi, Prishtinë, Kosovë  
Dr. Sc. Spec. Meral Rexhepi, Tetovë, Maqedoni  
Dr. Sc. Irfan Ahmeti, Shkup, Maqedoni

## Editorial Board

Nobel Laureate Ferid Murad, MD, PhD, Houston, USA  
Rifat Latifi, MD, PhD, Arizona, USA  
Alex 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  
Skender Saiti, MD, PhD, Skopje, Macedonia  
Milka Zdravkovska, MD, PhD, Skopje, Macedonia  
Gentian Vyshka, MD, PhD, Tirana, Albania  
Gani Karamanaga, MD, Ulcinj, Montenegro  
Ramush Bejiqi, MD, PhD, Prishtina, Kosova  
Meral Rexhepi, MD, PhD, Tetovo, Macedonia  
Irfan Ahmeti, MD, PhD, Skopje, Macedonia

### **Bordi Këshillëdhënës**

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

### **Sekretariati i redaksisë**

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

### **Këshilli Botues**

Prim. Dr. Ali Dalipi  
Prim. Dr. Ferit Muça  
Prim. Dr. Lavdërim Sela  
Prim. Dr. Shenasi Jusufi  
Dr. Nadi Rustemi  
Dr. Bedri Veliu  
Dr. Gafur Polisi  
Dr. Baki Alili  
Dr. Ilber Besimi  
Dr. Gazi Mustafa  
Dr. Edip Sheji  
Dr. Murat Murati  
Dr. Dukagjin Osmani  
Dr. Bari Abazi  
Dr. Fadil Murati  
Dr. Fadil Maliqi  
Dr. Besa Pocesta-Islami  
Dr. Jakup Jakupi  
Dr. Muharem Saliu  
Dr. Sufjan Belcista-Ferati  
Dr. Xhabir Bajrami

### **Dizajni & Pamja**

Aleksandar Kostadinovski

### **Shtypur në**

Shtypshkronjen "Pruf Print", Shkup

Medicus shtypet në tirazh: 600 ekzemplarë  
Revista shperndahet falas

### **Advisory Board**

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

### **Editorial Secretariat**

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

### **Editorial Council**

Ali Dalipi, MD  
Ferit Muça, MD  
Lavderim Sela, MD  
Shenasi Jusufi, MD  
Nadi Rustemi, MD  
Bedri Veliu, MD  
Gafur Polisi, MD  
Baki Alili, MD  
Ilber Besimi, MD  
Gazi Mustafa, MD  
Edip Sheji, MD  
Murat Murati, MD  
Dukagjin Osmani, MD  
Bari Abazi, MD  
Fadil Murati, MD  
Fadil Maliqi, MD  
Besa Pocesta-Islami, MD  
Jakup Jakupi, MD  
Muharem Saliu, MD  
Sufjan Belcista-Ferati, MD  
Xhabir Bajrami, MD

### **Design & Layout**

Aleksandar Kostadinovski

### **Printed in:**

Print House "Pruf Print", Skopje

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

# COMPARATIVE ANALYSIS OF RECONSTRUCTIVE TECHNIQUES: FULL-THICKNESS SKIN GRAFTS, VERSUS COMPOSITE SKIN GRAFTS, VERSUS SLIDING ROTATING LOCAL FLAPS APPLIED FOR CLOSURE OF DEFECTS AFTER REMOVAL OF NON-MELANOMA SKIN CANCERS ON THE NOSE

Marija Miloshevska Mijalkovska, Beti Zafirovska Ivanovska, Gjorgje Dzokic, Elizabeta Mirchevska Zhogovska, Blagoja Srbov

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 261-269

## INTRODUCTION

The nasal pyramid is the most common site for the presentation of head and neck skin malignancies, particularly in sun-exposed areas such as the ala, dorsum, and tip of the nose. Non melanoma skin cancers (NMSCs) are mostly slow growing and unlikely to metastasize but represents the most common cancer in the world, with an incidence 18–20 times greater than that of malignant melanoma. Among them, basal cell carcinoma (BCC) is considered the most frequent followed by squamous cell carcinomas (SCCs) [1].

Nose is particularly vulnerable to skin malignancies. A unique anatomy combined with the aesthetic and functional importance makes its reconstruction challenging [2]. Multiple options exist to restore functional and aesthetic integrity after skin loss for oncological reasons (including autogenous, allogeneous, and xenogeneous tissue transfer, as well as implantation of alloplastic materials)

Primary treatment for ( NMSK ) is surgery. The repair of defects varies depending on when the defect is repaired, the region and size of the defect, as well as the characteristics of the surrounding skin. The way of reconstruction varies, starting from local geometric flaps, free skin grafts, direct suture for small skin defects ending with free flaps for large defects [ 3 ].

Due to the existence of many ways of repairing skin defects that occur after removal of the NMSC in the nose area, researches are done dedicated to compare the techniques with goal - aesthetically dominant solution for the reconstruction of the nose with minimal complications and maximum comfort and patient satisfaction.

Several recent studies that examine the vascular supply to the head and neck have increased our ability to successfully design local skin flaps, helping surgeons to prevent ischemia and necrosis [4].

This paper compares aesthetic effect of 3 techniques used to close skin defects after skin cancer removal. The aesthetic effect of a full thickness skin graft ( Wolfe) compared to composite skin graft (fat tissue preserved full thickness skin graft), and compared to sliding rotating local flaps.

Since Burget and Menick have further refined nasal reconstruction techniques by introducing aesthetic subunit principles, local geometrical flaps continue to play a substantial role in reconstruction of soft tissue and skin defects of the nose [4].

The aesthetic effect of the reconstructive techniques was compared with the use of a patient and observer scar assessment scale (POSAS).

## MATERIAL AND METHODS

This study is a prospective, clinical, longitudinal study. It includes 120 subjects, patients from the Plastic and Reconstructive Surgery Clinic, 60 with a malignant lesion in the upper half of the nose, 60 with a malignant lesion in the lower half of the nose. Patients were operated in 2017 and 2018 year.

The nose is divided in terms of the differences in the quality and thickness of the skin that propose different ways of reconstruction in terms of defect localization. [5] The patients are further subdivided into three subgroups of 20 patients, depending on the reconstruction technique used: a full-thickness skin graft technique (wolfe), a composite skin graft that is consisted of dermis and subcutaneous adipose tissue, and a sliding rotating local regional flaps.

Inclusion criteria were: a patient between 18 and 85 years, a skin malignant lesion on the nose for which surgery is indicated, a patient who has undergone check up with the anesthesiologist and can be operated, a patient who has voluntarily signed informed consent, a patient who is prepared and willing to collaborate - attend and complete all controls and checkups on the 13th day after surgery, on the 3th month and 6th month after surgery.

Exclusionary criteria were: patient younger than 18 and older than 85 years, skin defect less than 1cm, patient with proven metastasis, patient with scar on the nose and a perinasal region due to injury or prior surgical intervention, composite skin defects (including cartilage or bone), patient with anesthesiologists contraindication for surgery.

Prior to the diagnostic approach and the operative treatment, all patients signed informed consent in order to participate in this study. The study is carried out in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration and the Declaration of Human Rights of the European Union.

Initial evaluation of patients included: anamnesis, clinical and anesthesiologist examination. After proper preparation, patients were operated. Local anesthetic - lidocain was injected in the tissue, combined with i.v pain relive and sedation. After the operation prophylactic oral dose of antibiotic was given for 5 days.

Following parameters were noted:

1. Localization of the malignant lesion in the area of the nose. It was marked and evaluated in relation to

the two regions according to the skin thickness cover of the nose - upper portion (a thin, mobile skin) composed of dorsum and lateral walls, and a lower portion (thick adnexal skin) composed of tip and wings of the nose.

2. The excision of the malignant lesion was made with cancer free skin margins. According to literature review, primary basal cell carcinoma should be removed at least 4mm from the skin cancer border guaranteeing high percent of cancer free skin margins that are histological confirmed in 80% of cases. [6, 7]. Most of the spinocellular carcinomas found on the nose, as one of the high-risk sites, according to literature review, the excision line should extend to at least 6 mm in width. [8]. In-depth SCC should be removed along with subcutaneous tissue, as in 30% of cases these cancers invade this area. [8].

In order for highest patients security in this study, all malignant lesions were removed over a width at least 6mm from the visible border of the tumor along with the hypodermis, thus guaranteeing security for free edges of malignant alteration in 95% of cases of both types of cancers. [9, 8, 7, 10]

3. The researcher paid special attention to reconstruction techniques. All defects were primarily reconstructed with: full-thickness skin graft (Wolfe), composite skin graft consisting skin and subcutaneous adipose tissue, and sliding rotating loco regional skin flaps. (geometric bilobed flap, the dorsal nasal flap, the one-stage nasolabial flap)

Full-thickness grafts are characterized by ease of use and the ability to be placed in any region. There is one condition, and that is to have a vascularized base on which the graft will be placed. This study uses a full-thickness retroauricular skin graft.

Full-thickness skin grafts are indicated for small avascular areas less than 1 cm or for larger areas with good blood supply. [11]. Large grafts over bone or cartilage without any intervening tissue are prone to failure. Delayed grafting or using hinge flaps to cover the exposed avascular tissue are some options to allow for placement of FTSG [12].

Composite grafts consisting of full thickness skin and underlying adipose tissue have been reported in the literature but have been restricted to areas smaller than 4 to 5 cm<sup>2</sup>. The authors in literature reviewed study [13] have developed a technique of adipose tissue-preserved full-thickness skin grafts for larger areas with success similar to conventional full-thickness skin grafts. All



cases of the author involving a full-thickness skin graft were identified and reviewed to identify cases in which adipose tissue-preserved full-thickness skin grafts were used. Indication for skin grafting, anatomical location of recipient and donor sites, size of graft, total number of grafts received by each patient, and percentage take were extracted from patient charts. [13].

#### Local flaps:

The geometric bilobed flap is recommended for defects within the thick, stiff skin of the nose. Skin is shifted from an area of excess to an area of deficiency by designing the first lobe adjacent to the tip or alar defect. A second lobe, which lies at a distance in an area of tissue availability within the upper nose, is outlined in continuity. The rotation-advancement flap can be oriented anywhere around the defect but the pedicle base must be positioned away from the nostril margin to prevent distortion. The second lobe must also lie within the loose excess skin of the upper sidewall or dorsum. It can be based medially or laterally [14].

The dorsal nasal flap elevates skin, subcutaneous tissue, and muscle just above the perichondrium and periosteum and slides excess from the glabella towards the tip. The flap is best applied to defects within the dorsum and superior tip subunit [14].

The one-stage nasolabial flap can resurface defects of the nasal sidewall and ala, up to 2 cm in size. Excess skin of the medial cheek, lateral to the nasolabial fold, is transferred as a random pattern extension of an advancing cheek flap. Unlike local flaps which redistribute residual nasal skin, this technique "adds" regional cheek skin to the nasal surface. This minimizes the risk of landmark distortion and permits the use of alar support grafts without fear of collapse due to excessive tension. Final scars blend within the sidewall or lie in the nasolabial fold. The one-stage nasolabial flap is useful for defects of the sidewall and ala which are not effectively repaired with other local flaps [14].

The stitches from the full thickness graft, composite fat preserved full thickness skin graft, and local flaps were removed 13th day after surgery and the scar appearance was evaluated with a POSAS observer and patients scarring scale. The scar was also evaluated by the same scale on the 3th, and 6th month after surgery.

#### STATISTICAL ANALYSIS

Statistical data processing was performed in SPSS for Windows 23.0 statistical software, with  $p < 0.05$  required for statistical significance.

Shapiro-Wilks W test was used to test the normality of the data.

The categorical parameters are shown with frequency distributions and relative numbers, quantitative variables with average and standard deviation.

Independent parametric and nonparametric tests (Chi-square test, Fisher exact test, Student t test) were used to compare subjects undergoing full thickness and complex graft transplant .

#### RESULTS

In this study 120 subjects were included, patients from the Plastic and Reconstructive Surgery Clinic operated in 2017 and 2018 year. 60 patients had a malignant lesion in the upper half of the nose, 60 patients had a malignant lesion in the lower half of the nose. The patients were further divided into three sub-groups of 20 patients, depending on the technique used for reconstruction: 1. Skin graft techniques using full thickness skin graft ( wolfe ) , 2. Composite skin graft technique using full thickness skin graft and underlying fat tissue and 3. sliding-rotating local geometrical flaps.

The table shows the gender distribution of patients with a malignant lesion in the upper and lower part of the nose, using a full skin thickness technique, a composite skin graft and a sliding-rotating flap technique.

In the group of 60 subjects with an upper nasal defect, the three reconstructive techniques were more frequently used in male patients - 80% (16), 55% (11) and 60% (12), while in the other group of 60 patients with skin defect in the lower part of the nose, the full thickness skin graft technique was more commonly used in female patients - 65% (13) , and the other two reconstructive techniques were more commonly used in male subjects - 60% (12) and 65% (13) respectively.

The results of statistical analysis confirmed as insignificant the tested differences in gender structure of the patients and the way of how the defect was reconstructed in the upper and in the lower half of the nose.

Table

Gender	Upper half of the nose				Lower half of the nose			
	Reconstruction technique							
	N	Full thickness graft n (%)	Composite graft n (%)	Local flaps n (%)	n	Full thickness graft n (%)	Composite graft n (%)	Local flaps n (%)
male	39	16 (80)	11 (55)	12 (60)	32	7 (35)	12 (60)	13 (65)
Female	21	4 (20)	9 (45)	8 (40)	28	13 (65)	8 (40)	7 (35)
p value	X <sup>2</sup> =3.08 p=0.21				X <sup>2</sup> =4.15 p=0.12			

p (Chi-square test)

Patients with localization of the defect in the upper and in a lower half of the nose the way of reconstruction did not differ significantly in terms of age ( p = 0th 3 , p = 0. 8 consequent).

Table

Reconstruction Technique	Descriptive Statistics (age)					
	Upper half			Lower half		
	n	mean ± SD	min - max	n	mean ± SD	min - max
Full thickness graft	20	63.60 ± 11.5	29 - 87	20	64.15 ± 13.7	32 - 89
Composite graft	20	64.65 ± 12.6	41 - 87	20	66.10 ± 12.1	30 - 84
Local flaps	20	69.30 ± 13.2	38 - 85	20	63.45 ± 11.7	40 - 85
p value	F=1.19 p=0.31			F=0.24 p=0.79		

p (Student t-test)

The research analyzed the aesthetic effect of the three reconstructive techniques through the appearance of the scar. It was analyzed and grades were given according to the researcher and the patients. For this purpose, a POSAS scar assesment scale was used, consisting of scores of 1 to 10, with score 1 indicating normal skin, score 10 indicating worst scarring.

In the group of patients with a malignant lesion in the upper half of the nose, at the time when stitches were removed - 13th day after surgery, the appearance of the scars was significantly better assessed by the researcher in patients operated with full thickness skin graft (wolfe) technique compared to patients operated with composite skin graft technique ( p =. 003), and sliding rotating local flap technique ( p = 0.017). Lowest score 3 researcher assigned 90% (18) patients operated with full thickness skin graft technique, 55% (11) with composite skin graft technique, and 50% (10) patients with local sliding rotating flap technique.

The researcher at the third month after surgery significantly differentiated the appearance of the scar in the patients where the defect was reconstructed with full thickness skin graft technique in terms of composite skin graft and sliding rotating flaps technique ( p <0.0 0 1 ) ; lowest score 2 researcher assigned to a patient

reconstructed with full thickness skin graft technique, 55% (11) compared to composite skin graft, and 50% (10) patients reconstructed with sliding rotating flap.

At the last control, six months after surgery, the appearance of the scar was significantly different among all three reconstructive techniques according to the researcher ( p <0.0 0 1 ). The best scar appearance was given to the patients in the group where defect was reconstructed by sliding rotating local skin flaps. Researcher gave score 1 to 50% where rotating sliding flaps were used, and not to any patient from the other two groups.

In the group of patients with a malignant lesion in the lower half of the nose, 13th day after surgery, the appearance of the scar was rated by the researcher as insignificantly different between the three reconstruction techniques.

By the third month after the intervention, the appearance of the scar was significantly better assessed by the researcher in patients whose defect was reconstructed with sliding rotating flaps compared with patients operated on with split thickness skin graft technique and composite skin graft technique ( p <0.001); at lowest score 2, the researcher assigned 50% (10) patients to the

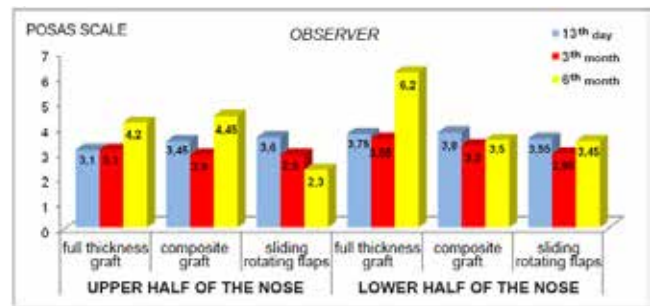
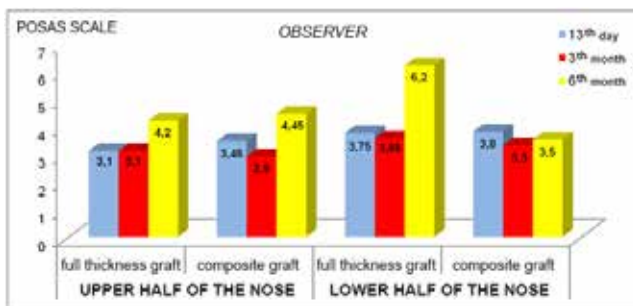
local flap technique, 35% (7) to the composite skin graft technique, and there were no patient graded like this where split thickness skin graft was used.

At the last control, 6 months after the intervention, the researcher significantly differentiated the scar appearance among the patients in all three groups (p

<0.001). The best scar appearance had patients where local sliding rotating flap technique was used, lowest score 2 was given to 50% of the patients reconstructed with sliding rotating local flaps, and no such score was given to the other two techniques.

Observer	Upper half					Lower half			
	Reconstructive techniques								
time	Scar value	n	Full thickness skin graft n (%)	Composite skin graft n (%)	Local flaps n (%)	n	Full thickness skin graft n (%)	Composite skin graft n (%)	Local flaps n (%)
13th day	3	39	18(90)	11(55)	10(50)	26	9(45)	7(35)	10(50)
	4	19	2(10)	9(45)	8(40)	28	9(45)	10(50)	9(45)
	5	2	0	0	2(10)	4	0	3(15)	1(5)
	6					2	2(10)	0	0
p value	1vs2 p=0.03 1vs3 p=0.017 2vs3 p=0.26					1vs2 p=0.18 1vs3 p=0.59 2vs3 p=0.44			
3th month	2	22	1(5)	11(55)	10(50)	17	0	7(35)	10(50)
	3	18	16(80)	0	2(10)	10	9(45)	0	1(5)
	4	20	3(15)	9(45)	8(40)	33	11(55)	13(65)	9(45)
p value	1vs2 p<0.001 1vs3 p<0.001 2vs3 p=0.585					1vs2 p<0.001 1vs3 p<0.001 2vs3 p=0.34			
6th month	1	10	0	0	10(50)				
	2	2	0	0	2(10)	10	0	0	10(50)
	3					10	0	10(50)	0
	4	37	18(90)	11(55)	8(40)	13	2(10)	10(50)	1(5)
	5	9	0	9(45)	0	10	1(5)	0	9(45)
	6	2	2(10)	0	0	8	8(40)	0	0
	7					9	9(45)	0	0
p value	1vs2 p<0.001 1vs3 p<0.001 2vs3 p<0.001					1vs2 p<0.001 1vs3 p<0.001 2vs3 p<0.001			

p (Fisher exact test)



In the group of patients with a malignant lesion in the upper half of the nose, 13th day after surgery, patients operated with sliding rotating flaps rate the appearance of the scar significantly better, compared with patients undergoing reconstruction with full thickness skin graft and composite skin graft ( p < 0.0 01 ). With the lowest score 3 the scar appearance was evaluated by 90 % ( 18 )

patients operated by sliding rotating flap, whereas no such scoring was assigned by any of the patients operated with split thickness skin graft and composite graft . In the analyzed time point it was found significant difference in the appearance of the scar and between groups operated with split thickness skin graft and composite skin graft ( p = 0.02 ), due to significantly better assessment of scar by

patients operated with full thickness skin graft .

Third month after surgery, patients undergoing reconstruction technique with full thickness skin graft and complex skin graft assessed as significantly better the appreciate of the scar than patients operated with the technique of sliding rotating flaps ( $p < 0.001$ ); 95% of patients that underwent split thickness skin graft surgery , and all of the patients that underwent composite skin graft surgery scored 2 on the POSAS assessment scar scale, although no such scoring was assigned by any of the patients operated by sliding rotating flaps .

At the last follow-up, 6 months after surgery, the appearance of the scar was better evaluated by patients operated on by a sliding-rotating flaps compared to the other two groups of patients, with a confirmed significance of  $p < 0.001$  . With Score 1, scar appearance was evaluated in 60% (12) patients operated on by the sliding rotating flaps technique, and none in the other two groups.

In the group of patients with a malignant lesion in the lower half of the nose , the 13th day after surgery, patients operated with the technique of local sliding rotating flaps rate the appearance of the scar significantly better compared with patients undergoing full thickness skin graft surgery and composite skin graft ( $p < 0.001$ ); with

the lowest score 3 the scar appearance was evaluated in 95% (19) of the patients operated by the sliding rotating flap, whereas no such scoring was assigned by any of the patients operated with full thickness graft and composite skin graft.

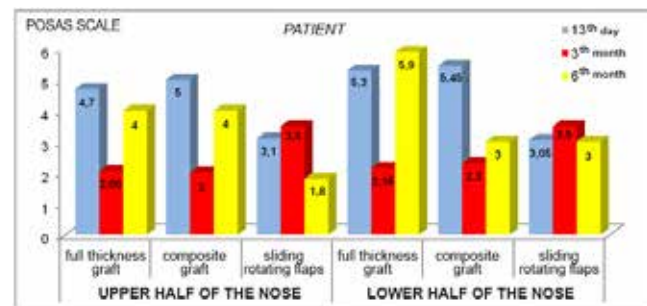
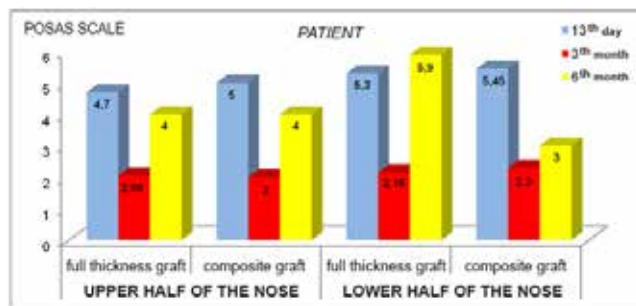
In the 3th month after surgery, patients operated with full thickness skin graft and composite skin grafts significantly better scored the appearance of the scar compared to patients operated with sliding rotating flaps techniques ( $p < 0.001$ ); 85% (17) of patients that underwent full thickness skin graft and composite skin graft had scar 2 on the POSAS scar assessment scale. No such scoring was assigned by any of the patients in the sliding rotating group.

At the last control, 6 months after surgery, patients operated on with full thickness skin graft scored the lowest scoring 5 - 10% (2 patients). All of the patients operated on with composite skin graft had score 2. The patients operated on with sliding rotating flap technique had the lowest score of 2 - 50% (10 patients). Differences in the assessment of scar appearance by patients were statistically significant ( $p < 0.001$ ). From the appearance of the scar at the last control most satisfied were patients operated with sliding rotating flap and at worst scar score was assigned to patients undergoing split thickness skin graft.

Patient	Upper half					Lower half				
	Reconstructive technique									
time	Scar assessment SCORE	n	Full thickness graft(%)	Composite graft n (%)	Local flaps n (%)	n	Full thickness graft(%)	Composite graft n (%)	Local flaps n (%)	
13th day	3	18	0	0	18(90)	19	0	0	19(95)	
	4	6	6(30)	0	2(10)	1	0	0	1(5)	
	5	34	14(70)	20(100)	0	35	18(90)	17(85)	0	
	8					5	2(10)	3(15)	0	
p value	1vs2 p=0.02 1vs3 p<0.001 2vs3 p<0.001					1vs2 p=1.000 1vs3 p<0.001 2vs3 p<0.001				
3th month	2	39	19(95)	20(100)	0	34	17(85)	17(85)	0	
	3	11	1(5)	0	10(50)	13	3(15)	0	10(50)	
	4	10	0	0	10(50)	3	0	3(15)	10(50)	
p value	1vs2 p=1.000 1vs3 p<0.001 2vs3 p<0.001					1vs2 p=0.054 1vs3 p<0.001 2vs3 p<0.001				

6 t h month	1	12	0	0	12(60)				
	2					10	0	0	10(50)
	3	9	1(5)	0	8(40)	20	0	20(100)	0
	4	38	18(90)	20(100)	0	10	0	0	10(50)
	5	1	1(5)	0	0	2	2(10)	0	0
	6					18	18(90)	0	0
p value	1vs2 p=0.48 1vs3 p<0.001 2vs3 p<0.001					1vs2 p<0.001 1vs3 p<0.001 2vs3 p<0.001			

p (Fisher exact test)



## DISCUSSION

Surgical treatment of NMSC is the gold standard for treating these types of malignant lesions. From the facial region, the nose is the most anatomically exposed part and as such has great significance. Any deformation of the nose disturbs the harmony of the face. Disruption of normal anatomy, on the other hand, can cause nasal obstruction, inability to breathe normally, and can disrupt the sense of smell. Each skin defect on the nose area should be individually assessed in order to determine and apply the best reconstructive technique from a functional and aesthetic point of view. For these reasons, repairing the nasal skin defects is a challenge for every surgeon.

In this study, the results of statistical analysis confirmed as insignificant the tested differences between the gender of the patients, and their age differences compared to the reconstruction technique used in the upper and in the lower half of the nose.

In this study the aesthetic effect of the three reconstructive techniques was analyzed, through the evaluation and grading of the appearance of the scar. Grades were given according to the researcher and the patient. For this purpose, a POSAS scoring scale was used. The POSAS aims to measure scar quality. It is a comprehensive scale that is designed for the evaluation of all types of scars by professionals and patients. The Patient Scale

gives the POSAS an important extra dimension because the patient's opinion is mandatory for a complete scar evaluation. It is consisted of scores of 1 to 10, with score 1 indicating closest appearance of the scar to the normal skin, and score 10 indicating worst scarring.

According to the results gained and analyzed by the researcher on the appearance of the scar at the upper half of the nose on the 13th day after surgery the lowest average score was 3.1 given to the patients whose defect was reconstructed with full thickness skin graft technique.

On the 3th month after surgery, lowest grade that means best average score was given to the patients reconstructed with composite skin graft and sliding rotating local flaps 2.9.

At the 6th month after surgery, best scar appearance had patients operated with sliding rotating local flaps with lowest average score 2.3 on the POSAS scar assessment scale.

This means that in the upper half of the nose, the scar was evaluated as best appearance or closest to the normal skin in patients where sliding rotating local flaps were used for reconstruction.

According to the results analyzed by the researcher on the appearance of the scar at the lower half of the nose on the 13th day after surgery the lowest average score

was 3.55 given to the patients reconstructed with sliding rotating local flaps, and patients reconstructed with full thickness skin graft and composite skin graft had similar result 3.75 and 3.8 consequently. Here there was no significant difference on the scar appearance. On the 3th month after surgery lowest that means best average score was given to the patients reconstructed with sliding rotating local flaps 2.95.

At the 6th month after surgery, best scar appearance had patients operated with sliding rotating local flaps with lowest average score 3.45 on the POSAS scar assessment scale. This means that in the lower half of the nose, the scar was evaluated as closest to the normal skin at patients where sliding rotating local flaps were used for reconstruction in the lower half of the nose during all the controls at the 13th day, 3th and 6th month after surgery. According to the results obtained on the grades that patients gave to the appearance of the scar at the upper half of the nose on the 13th day after surgery the lowest average score was 3.1 given to the patients reconstructed with sliding rotating local flaps, and as worst scarring were graded defects reconstructed with composite graft. On the 3th month after surgery similar best average grade was given to the patients reconstructed with full thickness skin graft and composite skin graft 2.05 and 2 consequently. At the 6th month after surgery, best scar appearance had patients operated with sliding rotating local flaps with lowest average score 1.8 which is closest to the appearance as normal skin, but with full thickness skin graft and composite skin graft had grade 4 which is pretty bad appearance of the scar.

This means that patients gave best score to the appearance of the scar in the upper half of the nose where sliding rotating local flaps were used for reconstruction of the defects especially at the last control - 6 months after surgery.

According to the results gained by the grades that patients gave on the appearance of the scar after reconstruction on defects at the lower half of the nose on the 13th day after surgery the lowest average score was 3.05 given to the patients reconstructed with sliding rotating local flaps. On the 3th month after surgery lowest, that means best average score was given to the patients reconstructed with full thickness skin graft technique 2.15. At the 6th month after surgery, as best scar appearance patients gave to scar gained after reconstruction of defect with sliding rotating local flaps and composite skin graft with lowest average score 3 on the POSAS scar assessment

scale.

This means that in the lower half of the nose, the scar was evaluated as closest to the normal skin at patients where sliding rotating local flaps and composite graft were used. It is interesting to note that patients give same grades to the scar appearance where composite skin graft and sliding rotating local flaps were used as reconstructive technique to defect closer at the lower part of the nose.

## CONCLUSION

In conclusion, the evaluation of the surgeon himself on one hand and patients on the other hand, using the POSAS scale, in terms of the aesthetic appearance of the scar following effective reconstructive technique and the technique of choice showed different results in the upper half of the nose versus lower half of the nose.

Results obtained on the 13th day after surgery by the observer show that in the upper half of the nose best appearance of scar had patients whose defect was reconstructed with full thickness skin graft. In the lower half of the nose at 13th day after surgery, best results had patients reconstructed with local sliding rotating flap. Similar aesthetic outcome had patients operated with full thickness skin graft and composite graft. Results obtained at the 3th month after surgery by the observer show that in the upper half of the nose, best (lowest) grade had patients operated with composite skin graft and local sliding rotating flaps. In the lower half of the nose patients with sliding rotating flap had best result at the 3th month after surgery.

At the 6th month after surgery, according to the observer, best result had patients operated with local sliding rotating flap while skin grafts were scored with bad grades by the observer. Different to the upper half, lower half of the nose, at the 6th month after surgery best results had patients operated on with local sliding rotating flap and composite graft. There was only small difference between these reconstructive techniques in the favor of the flap. Results obtained on the 13th day after surgery graded by the patients shown that in the upper and in the lower half of the nose best appearance of scar had patients whose defect was reconstructed with sliding rotating flap. Results obtained at the 3th month after surgery graded by the patients show that in the upper half of the nose, best (lowest) grade had patients operated with split thickness and composite skin graft. In the lower half of the nose best results had patients with split thickness graft. At

the 6th month after surgery, according to the patients, best result had defects reconstructed with local sliding rotating flap while skin grafts and composite grafts were scored with bad grades by the patients. Different to the upper half, lower half of the nose best results had patients operated on with local sliding rotating flap and composite graft. There was no difference between these grades. It can be concluded that 6 months after surgery in the upper half of the nose, observer and patients had same conclusion about which reconstructive technique has best aesthetic outcome. Best results are obtained if the defect in the upper half of the nose is reconstructed with local sliding rotating flap.

In the lower half of the nose on the other hand, best results are obtained if composite skin graft and local sliding rotating flaps were used, they had similar aesthetic results.

It is interesting to note that Composite skin grafts are shown to be good reconstruction technique for the lower half of the nose similar to the sliding rotating flaps. The use of composite skin graft technique has been neglected in recent years and is rarely used [15]. Studies of the use of this graft have been published in the last 20 years, but there is still no single common opinion regarding its use. Composite skin grafting as such has been treated for many years as very contradictory. It has been hypothesized that the underlying adipose tissue stands as a barrier to vascularization of the graft itself. It is for this reason that the composite skin graft was used as a reconstruction technique in this study. The results in this study show that composite skin grafts can be used as choice for reconstruction for skin defects at the lower half of the nose with great aesthetic effect, especially because the aesthetic outcome is almost as good as local sliding rotating skin flaps six months of surgery.

Conflict of interests. Not declared.

## REFERENCES

1. U. Leiter and C. Garbe, "Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer-the role of sunlight," *Advances in Experimental Medicine and Biology*, pp. 89-103, 2008. View at Google Scholar
2. J. Rohrich, J. R. Griffin, M. Ansari, S. J. Beran, and J. K. Potter, "Nasal reconstruction - Beyond aesthetic subunits: A 15-year review of 1334 cases," *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 114, no. 6, pp. 1405-1416, 2004. View at Publisher • View at Google Scholar • View at Scopus
3. Newlands C., Currie R., Memon A., Whitaker S., Woolford T. Non-melanoma skin cancer: united kingdom national multidisciplinary guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2016;130(2):S125-S132.
4. R. G. Lee and J. Z. Baskin, "Improving outcomes of locoregional flaps: An emphasis on anatomy and basic science," *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, vol. 14, no. 4, pp. 260-264, 2006. View at Publisher • View at Google Scholar • View at Scopus
5. Zones of nasal skin quality (Burget GL. Menick FJ. *Aesthetic reconstruction of the nose*. St. Louis, Mosby)
6. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:574-578.
7. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1987; 123:340-344
8. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:241-248.
9. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: Randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1766-1772.
10. Huang CC, Boyce SM. Surgical margins of excision for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2004;23(3):167-173.
11. Gingrass P, Grabb WC, Gingrass RP. Skin graft survival on avascular defects. *Plast. Reconstr. Surg.* 1975 Jan;55(1):65-70.
12. Prohaska J, Cook C. Skin Grafting. [Updated 2019 Apr 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-.
13. Chung, Bryan M.D., Ph.D.; O'Mahony, Gavin D. M.D.; Lam, Gretl B.A.; Chiu, David T. W. M.D. *Plastic and Reconstructive Surgery: September 2017 - Volume 140 - Issue 3 - p 593-598* Reconstructive: Head and Neck: Original Article
14. Neligan, P. and Chang, J. (2013). *Plastic surgery*. 3rd ed. London: Elsevier Saunders, pp.139-145
15. F M. Nasal reconstruction: An Art and Practice. Small superficial defects-secondary intention healing, primary repair, a skin graft or local repair. The full thickness forehead skin graft. 2009; 74-78.

# ЕФЕКТОТ НА ХИПЕРБАРНАТА ОКСИГЕНО ТЕРАПИЈА - КАКО АДЈУВАНТНА ТЕРАПИЈА ВО ЗАЗДРАВУВАЊЕТО НА ХРОНИЧНИТЕ РАНИ

Брешковска Христина,<sup>1</sup> Ѓорѓеска Андријана,<sup>1</sup> Пенева Маргарита,<sup>1</sup> Џокиќ Ѓорѓе,<sup>1</sup> Николовска Сузана,<sup>2</sup> Дума Силвија,<sup>2</sup> Дохчева Карајованов Ивана,<sup>2</sup> Граматниковски Никола,<sup>3</sup> Тодоровска Лидија<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Универзитетска Клиника за Пластична и Реконструктивна Хирургија, Медицински факултет, Св. Кирил и Методиј, Скопје, Р. С. Македонија

<sup>2</sup>Универзитетска Клиника за Дерматологија, Медицински факултет, Св. Кирил и Методиј, Скопје, Р. С. Македонија

<sup>3</sup>Клиника за Тораковасуларна Хирургија, Медицински факултет, Св. Кирил и Методиј, Скопје, Р. С. Македонија

<sup>4</sup>Институт за Физиологија, Медицински факултет, Св. Кирил и Методиј, Скопје, Р. С. Македонија

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 270-275

## АБСТРАКТ

Преваленцата на хроничните бавно зараснувачки рани во развиените земји е 1-2% од генералната популација и е слична со преваленцата на срцевите заболувања. За жал морбидитетот и трошоците за третман на хроничните рани се често игнорирани од општеството бидејќи преставуваат мултидисциплинарен проблем. Според последните податоци во САД за само една година 6,5 милиони луѓе побарале медицинска помош за хронични рани што ја чинело државата 25 милиони долари.

Хроничните рани претставуваат рани каи кои редоследот и времето на репаративните процеси се нарушени. Поради тоа е оневозможено воспоставување на анатомски и функционален интегритет на ткивото. Хроничните рани имаат значајно влијание на здравјето и квалитетот на живот на пациентот и нивните семејства предизвикувајќи болка, инвалидитет, депресија, социјална изолација, финансиски трошоци, пролонгирана хоспитализација и смртен исход.

Материјал и метод - Во студијата беа вклучени 30 пациенти над 18 години со рани кои перзистираат повеќе од 4 недели и кои се поголеми од 1 cm<sup>2</sup>.

Резултати - Резултатите покажаа дека во сите три групи беше добиено сигнификантно намалување на површината на раната

(по 40 ХБО експозиции во првите две групи) во период од два месеци ( $p < 0.01$ ).

Заклучок - Хипербарната кислородна терапија како адјувантен третман заедно со стандардната обработка на раните овозможува нивно поефикасно зараснување, а со тоа придонесува за намалување на хоспитализацијата, инвалидноста и го подобрува квалитетот на животот на пациентите.

Од двата протокола на ХБОТ подобри резултати во третманот на раните покажа протоколот од 2.2 АТА 90 минути и 40 експозиции.

Клучни зборови - Хипербарна кислородна терапија (ХБОТ), хронична рана, кислород, АТА (апсолутни атмосфери)



## ВОВЕД

Хроничните рани претставуваат рани кај кои редоследот и времето на репаративните процеси се нарушени. Поради тоа е оневозможено воспоставување на анатомски и функционален интегритет односно репаративните процеси не довеле до задоволителен анатомски и функционален резултат.

Хроничните рани или улкуси се дефинираат како рани со различна длабочина и забавена тенденција за зараснување. Зараснуваат во период од 4 недели до над 3 месеци и најчесто се поврзани со различни коморбидитети (1,2).

Претставуваат тивка епидемија и опфаќаат голем број од популацијата

Се смета дека во развиените земји 1-2% од вкупната популација ќе имаат хронични рани во текот на животот. Претставуваат значаен финансиски товар за пациентот, здравствениот систем и за општеството во целост.

Компликациите се чести и многубројни и водат кон инвалидитети (3,4). Во правилниот третман на хроничните рани е опфатено: дебридман, справување со медицинските состојби-коморбидитети и снабдување на ткивото со кислород.

Заздравувањето на раните претставува комплексен процес на замена на девитализираното ткиво и структурите кои што недостасуваат.

Голем дел од овие процеси бараат дополнителен клеточен метаболизам за синтеза и транспорт на протеини поради што е потребна и терапијата со кислород под зголемен притисок (ХБОТ-хипербарна оксигено терапија) (5,6). Хипербарната оксигено терапија овозможува збогатување на ткивото со 100% кислород по пат на дифузија во услови на зголемен атмосферски притисок.

Со тоа се задоволуваат метаболичните процеси на клетките во раната и околината(12).

Главна функција на ХБОТ е да се снабди повреденото ткиво со доволно кислород по пат на дифузија, за да се задоволат метаболичните процеси на клетките во раната и нејзината околина, особено кога васкуларното снабдување е компромитирано.

Ефектот се постигнува со вдишување на хипербарен кислород при што се обезбедува до 20 пати повеќе кислород растворен во крвта отколку при нормално

дишење и 3-4 пати повеќе отколку при дишење на 100 % кислород под нормален притисок.

Ткивата во мирување трошат 5-6 мл O<sub>2</sub> на децилитар крв-нормална перфузија. 100 % O<sub>2</sub> на нормобарен притисок ја зголемува вредноста на O<sub>2</sub> растворена во крв на 1,5 мл/дл, а на 3 АТА растворениот O<sub>2</sub> е околу 6 мл/дл што е повеќе од доволно да ги задоволи потребите на клетките (12,13,14).

ХБОТ дифузно ја зголемува количината на O<sub>2</sub> во клетките на сметка на физички растворениот кислород во плазмата со што се корегира хипоксијата.

ХБОТ ги подобрува реолошките својства на крвта, ја забрзува ангиогенезата, ги подобрува одбрабените способности на организмот(ја зголемува фагоцитната способност на леукоцитите), има директно бактериостатски и бактерицидно дејство, ги нормализира метаболичните и функционалните процеси во клетките односно ги активира поради хипоксија нарушените биосинтетски и регенеративни процеси и н тој начин овозможува зараснување на хроничните рани (11,12,15).

## ЦЕЛ НА СТУДИЈАТА

Да се докаже ефектот на хипербарната осигено терапија во зацелување на хроничните рани

Да се евалуира ефикасноста на ХБОТ кај хроничните рани во однос на промените на раната (намалување на големината или комплетна епителизација) споредено со контролната група

Да се споредат два протоколи на ХБОТ со цел да се одреди оптималниот протокол за третманот на раните

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

Во студијата беа вклучени 30 пациенти над 18 години со рани кои перзистираат повеќе од 4 недели и кои се поголеми од 1 cm<sup>2</sup>. Пациентите беа амбулантски или хоспитализирани пациенти од Универзитетската Клиника за Пластична и реконструктивна хирургија, Медицински факултет Св.Кирил и Методиј, Скопје, С. Македонија во период од мај 2018 до мај 2019 година.

Пациентите беа поделени во 3 групи од по 10 пациенти.

Кај пациентите од групата А покрај препорачаната стандардна терапија за третман на хронични рани беше вклучена и ХБОТ по протокол од 2.0 АТА со времетраење од 90 минути, 5 дена во неделата и

беа спроведени вкупно 40 експозиции во временски период од 8 недели.

Кај пациентите од групата Б покрај стандардната препорачана терапија беше вклучена адјувантна ХБОТ со протокол од 2.2 АТА во времетраење од 90 минути и вкупно 40 експозиции во временски период од 8 недели. Групата В претставуваше контролна група кај која беше спроведена само стандардната препорачана терапија за третман на хронични рани кои беа евалуирани пред третманот и по период од 8 недели.

Кај сите пациенти пред ХБОТ беше земена комплетна анамнеза, медицинска документација за постоење на хронична рана – рана која перзистира над 4 недели. Улкусите беа евалуирани во однос на клиничката слика односно димензиите и површината пред започнување

со ХБОТ и на крајот од терапијата по 40 експозиции односно по 2 месеци кај групата В (контролната група).

Мерењето беше извршено со

Dobbs, Elliott M. «www.SketchAndCalc.com.» SketchAndCalc. Elliott M Dobbs, 20 Feb. 2011. Web. <May 2019>.

## РЕЗУЛТАТИ

Во табелата 1 прикажани се дескриптивните параметри за површината на раната, во зависност од видот на терапијата.

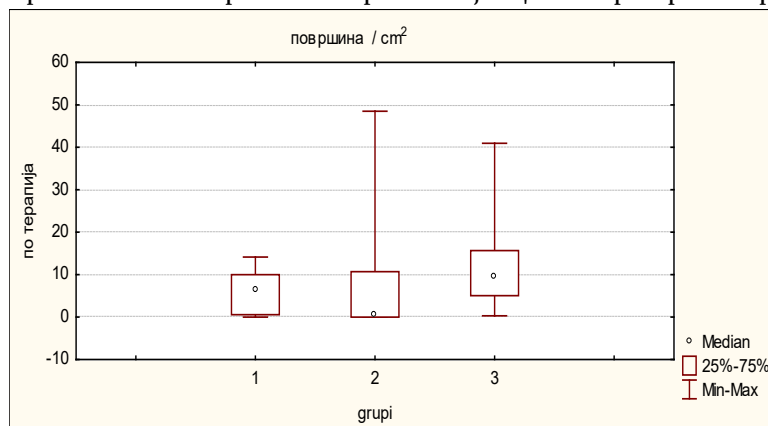
Резултатите покажаа дека во сите три групи беше добиено сигнификантно намалување на површината на раната (по 40 ХБО експозиции во првите две групи) во период од два месеци ( $p < 0.01$ ).

Табела 1. Дескриптивни статистички параметри за површината на раната во зависност од видот на терапијата

Вид на терапија, пред и по аплицирање на терапија	Descriptive Statistics (површина / cm <sup>2</sup> )			*p = level
	mean ± SD	range	median(IQR)	
<b>Група А: 2.0 АТА ХБО 40 експозиции</b>				
пред	10.99 ± 5.9	2.13 – 20.22	11.87 (9.73)	p<0.01
по	6.03 ± 5.5	0 – 14.17	6.34 (9.59)	
<b>Група Б: 2.2 АТА ХБО 40 експозиции</b>				
пред	25.27 ± 20.3	5.72 – 60.15	14.01 (34.47)	p<0.01
по	10.61 ± 19.4	0 – 48.5	0.45 (10.71)	
<b>Група В: контролна група</b>				
пред	16.53 ± 15.2	5.48 – 55.02	10.44 (16.83)	p<0.01
по 2 месеци	12.69 ± 12.1	0.33 – 40.97	9.41 (10.63)	

\*p. ниво на значајност (сигнификантност) на разликите тестирано според Wilcoxon Matched Pairs Test

График 1. Значајност на разликите во површината на раната кај пациенти третирани со различен вид на терапија



Kruskal-Wallis test:  $H = 3.7$   $p = 0.16$

Резултатите покажаа дека во сите три групи беше добиено значајно намалување на површината на раната (по 40 ХБО експозиции во првите две групи) во период од два месеци ( $p < 0.01$ ). График 1

Табела 2. Дескриптивни статистички параметри за промените во површината на раната изразени процентуално кај испитуваните групи

групи	Descriptive Statistics (намалување на површината на раната изразено во %)		p = level
	mean $\pm$ SD	range	
А	54.38 $\pm$ 36.5	1.6 – 100	p=0.01
Б	80.05 $\pm$ 33.5	11.5 – 100	
В	27.21 $\pm$ 28.4	0.8 – 95.7	

Kruskal-Wallis test: H=9,07 p =0,0107

групи	Post-hoc (Mann-Whitney test)	
	Б	В
А	0.3202	0.499
Б		0.008

Пациентите од трите групи сигнификантно се разликуваа во однос на процентуалното просечно намалување на површината на раната ( $p=0.011$ ). Најизразена значајна разлика беше констатирана меѓу Групите Б и В ( $p=0.008$ ). Пациентите од Групата Б имаа значајно поголемо процентуално намалување на површината на раната во споредба со пациентите со стандардна терапија (Група В – контролна група).

Раликите во процентуалното намалување на површината на раната во Групата А споредено со контролната група, како и во Групата Б споредено со Групата А не беа статистички значајни (Табела 2 )



Слика 1: Прикажана хронична рана кај пациент со дијабет пред и по ХБОТ по протокол 2.0 АТА 70 мин. (40 експозиции).



Слика 2: Прикажана хронична рана кај пациент со дијабет пред и по ХБОТ по протокол 2.2 АТА 70 мин. (40 експозиции).  
ДИСКУСИЈА

Хроничните рани имаат мултифакториелна етиологија, а поради бројните коморбидитети имаат потреба од мултидисциплинарен пристап. Тие се главно хипоксични рани поради што и Хипербарната кислородна терапија е ефикасна во нивното лекување.

ХБОТ ја стимулира ангиогенезата преку повеќе механизми. Фибробластната пролиферација и синтезата на колаген се зависни од кислород, а колагенот е основниот матрикс за ангиогенезата. ХБОТ исто така ја стимулира факторите на раст, особено васкуларен ендотелиален фактор на раст (vascular endothelial growth factor) ( VEGF) и други медијатори во процесите на зараснување на раните. ХБОТ има директно и индиректно антимикробно дејство преку стимулирање на леукоцитната активност (Ле убивање) (16,18,19).

Намалувањето на едемот поради системската вазоконстрикција овозможува подобра дифузија на кислород и нутритивни во ткивата. ХБОТ успешно се користи во третманот на хроничните рани со различна етиологија како што се дијабетичните рани/лезии, венските и артериските улкуси (10,12).

Дијабетичните рани се најчесто предмет на истражување во голем број студии. Голем број фактори играат улога во етиологијата на овие рани, а на голем дел од нив

делува ХБОТ. Повеќе рандомизирани, контролирани клинички студии го потврдуваат беневитот/ефектот на ХБОТ во третманот на хроничните рани.

Во студијата на Hammarlund C et al. биле евалуирани пациенти со хронични рани на долни екстремитети без дијабет и периферна артериска болест. Пациентите кои примале ХБОТ имале значително поголемо процентуално намалување на површината на раните од контролната група пациенти кои примале/дишеле обичен воздух во 4 и 6 та недела (16).

Во студијата на Sarbjot Kaur et al. биле евалуирани 30 пациенти со хронични рани. Кај пациентите кои покрај стандардната терапија примале и ХБОТ имало значително поголемо процентуално намалување на површината на раните како и намалување на бројот на ампутации (14).

#### ЗАКЛУЧОК

Просечното процентуално намалување на површината на раните е беше највисоко во Групата Б каде беше спроведена ХБОТ по протокол 2.2 АТА 90 минути,  $80.05 \pm 33.5$  %; следи Групата А во која кај пациентите беше спроведена ХБОТ по протокол 2.0 АТА 90 минути,  $54.38 \pm 36.5$ , а кај контролна група (Група В) каде беше спроведена само стандардната препорачана терапија просечното процентуално намалување на површината на раните изнесуваше  $27.21 \pm 28.4$ .

Хипербарната кислородна терапија како адјувантен третман заедно со стандардната обработка на раните овозможува нивно поефикасно зараснување, а со тоа придонесува за намалување на хоспитализацијата, инвалидноста и го подобрува квалитетот на животот на пациентите.

Од двата протоколи на ХБОТ подобри резултати во третманот на раните покажа протоколот од 2.2 АТА 90 минути и 40 експозиции.

#### РЕФЕРЕНЦИ

1. T. N. Demidova-Rice, M. R. Hamblin, and I. M. Herman, "Acute and impaired wound healing: Pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care," *Advances in Skin and Wound Care*, vol. 25, no. 7, pp. 304–314, 2012.
2. E. A. Ayello: What does the wound say? Why determining etiology is essential for appropriate wound care. *Adv Skin Wound Care* 18:98-111,2005
3. E. N. Mostow: Wound healing:A multidisciplinary approach for dermatologist. *Dertmatol Clin* 21:371-387,2003
4. H. W. Hopf, C. Ueno, R. Aslam, et al: Guidelines for the treatment of arterial insufficiency ulcers *Wound Repair Regen* 14:693-710,2006
5. A. Medina, P. G. Scott, et al: Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. *J Burn Care Rehabil* 26:306-319,2005
6. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clin Dermatol* 2007;25:19-25
7. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko S.M., Brem H, Tomic Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing
8. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen* 1996;4:411-20
9. Robins MC. The role of growth factors in the healing of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 1997;5:12-7.
10. S. Guo, L.A. DiPietro. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res* 89(3):219-229,2010
11. C. Fife: Hyperbaric Oxygen Therapy Applications in Wound Care. In: P. Sheffield, A. Smith (eds): *Wound Care Practice*. Flagstaff, Ariz, Best publishing Company, 2004, pp 661-684
12. E. Latham. *Hyperbaric oxygen therapy*. Medscape 2016
13. Castilla D, Liu Z, Velazquez C. Oxygen: Implications for wound healing. *Advances in wound care* 2012;1-6
14. Eggleton P, Bishop AJ, Smerdon GR. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy in chronic wounds management: current evidence. *Dovepress* 2015;2:8136. Sarbjot Kaur, Mridula Pawar, Neerja Banerjee. Evaluation of the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the management of chronic nonhealing ulcer and role of periwound transcutaneous oximetry as a predictor of wound healing response: A randomized prospective controlled trial. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2010 Jan-Mar;28(1): 70-75
15. Peter Kranke, Michael H Bennett, Alexander Schnabel. *Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds*. The cochrane library 2015
16. Hammarlund C, Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plast. Reconstr. Surg.* 1994;93(1):829-833

# PREVALENCA E HIPERGLIKEMISË NË KORRELACION ME DISLIPIDEMITË TEK TË DY GJINITË NË PACIENTËT ME DIABET

Bekim Ismaili<sup>1,5</sup>, Nevzat Elezi<sup>2</sup>, Katarina Stavrikj<sup>3</sup>, Mimoza Baftijari Bakiu<sup>4</sup>, Ylber Besimi<sup>4</sup>, Valentina Nejasmich<sup>5</sup>, Biljana Chakarova Mitreva<sup>5</sup>, Rron Elezi<sup>6</sup>

<sup>1</sup>IPSH Bekim-I,

<sup>2</sup>Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Tetovë

<sup>3</sup>Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Shkup

<sup>4</sup>Spitali Klinik, Tetovë

<sup>5</sup>Qendra për Mjekësi Familjare

<sup>6</sup>IPSH Praksis Medika

Informata mbi autorin: bekim.ismaili@yahoo.com

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 276-279

## ABSTRAKTI

Qëllimi i këtij punimi është që të bëjmë evoluimin e pacientëve diabetik dhe përmbajtjes në dieta apo menaxhimit të stilit të jetesës dhe prevalencës së dislipidemive tek të njëjtët, rrjedhimisht krahasuar rezultatet e fituara. Ky studim është i formës retrospektive cross-sectional, mostrat e mara janë nga periudha Qershor deri Dhjetor 2019, të grumbulluara gjatë praktikës ditore dhe përfshin 63 pacient. Në bazë të shfaqjes së dislipidemive, janë ndarë në dy grupe a) Persona diabetik me dislipidemi dhe b) Persona diabetik pa shfaqje të dislipidemive. Rezultatet tregojnë që ekziston një lidhshmëri mes glikemisë dhe shfaqjes së ndonjë forme të dislipidemive, mirëpo jo në vlera aq të larta. Predominim kemi në ngritje të Triglicerideve ndërsa niveli i Kolesterolit duket sikur të mos jetë ndikuar. Shpërndarja në gjini është afërisht i barabartë me dominim të vogël nga gjinia femërore.

Çështjet kyqe: Gjinia, HbA1c, glikemia, statusi diabetik, statusi lipidik.

## HYRJE

Diabeti është në grupin e sëmundjeve metabolike kronike, që karakterizohet nga rritja e nivelit të glukozës apo sheqerit në gjak. Kjo gjë mund të jetë pasojë e organizmit, që nuk ka mundësi të prodhojë insulinë ose prodhimi të pamjaftueshëm, apo ka pamundësi të veprimit të insulinës në qelizat e organizmit. Sheqeri, që është burim energjie, për t'u përdorur, ai ka nevojë për insulinë. Diabeti ka kosto të lartë shëndetësore, pasi që është një sëmundje që po nuk u zbulua dhe u mjekua në kohë dhe në mënyrë të rregullt, shkakton komplikime serioze si në sistemin kardiovaskular, humbje të të pamurit, sëmundje të veshkave, amputime të ekstremiteteve, etj.

Tek personat me diabet, rreziku për sëmundje kardiovaskulare është 2 - 4 herë më i lartë se tek personat pa diabet, amputimet e këmbës janë 10 herë më të shpeshta se tek personat pa diabet. Por diabeti ka edhe kosto ekonomike sepse i sëmuri nga diabeti ka nevojë për medikamente, trajtime dhe ekzaminime që shpesh janë të kushtueshme. Diabeti e rrit koston e jetës së të sëmurit, me të paktën 25%.

Sipas Organizatës Botërore të Shëndetësisë (OBSH), diabeti prek rreth 5% të popullsisë së botës dhe numri i të sëmurëve është vazhdimisht në rritje, duke u dyfishuar çdo 10 vjet. Në botë sot numërohen 366 milion diabetikë dhe në vitin 2030 mendohet të jenë 520 milionë diabetikë,

apo 6,3 % e popullsisë së botës të jetë prekur nga diabeti.

Sipas OBSH, diabeti shkakton çdo vit 5% të vdekjeve globale dhe mendohet se vdekjet nga diabeti në 10 vitet e ardhshme do të rriten me 50%. Në çdo 10 sekonda në botë, shtohen dy njerëz, të tjerë me diabet dhe në çdo 10 sekonda vdes një njeri nga shkaqe që lidhen me diabetin. Në vendet me të ardhura të pakta dhe të mesme jetojnë 80% e njerëzve me diabet, dhe mendohet se vdekjet nga diabeti në 10 vitet e ardhshme në këto vende do të rriten me 80%. Në vendet e zhvilluara diabeti dhe numri më i madh i diabetikëve haset në moshë mbi 65 vjeç. Ndërsa në vendet në zhvillim diabeti dhe numri më i madh i diabetikëve haset në moshat 45-64 vjeç, por vitet e fundit diabeti tip 2 po haset më shpesh edhe në moshat 30-40 vjeç. Dhe fatkeqësisht ndërjegjësimi për kërcënimin global nga diabeti është akoma i ulët.

## METODA

Përmes këtij punimi dëshirojmë të tregojmë, ndikimin e kontrollit të diabetit në cilësinë e jetës së pacientit, si dhe në parandalimin e shfaqjes së komplikimeve nga diabeti.

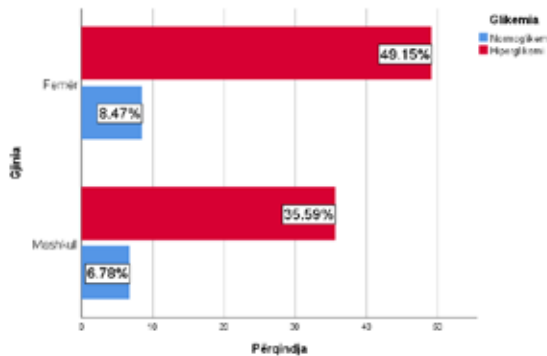
Kjo do të arrihet përmes përdorimit të metodave matëse cross-sectional, retrospektive dhe përpunimit statistikor të të dhënave që në fund do të japin rezultate relevante për popullatën e marrë në studim.

Analizat biokimike për nivelin e glikemisë, janë punuar duke shfrytëzuar aparatën Dimension RXL SIEMENS në laboratorin biokimik pranë Spitalit Klinik të Tetovës.

Rezultatet e fituara, nga studimi jonë, janë të paraqitura në formë të shtyllave dhe tabelave. Përpunimi statistikor i të dhënave u realizua duke përdorur programet IBM SPSS 25. Për variablat u përcaktua mesatarja aritmetike e paraqitur në frekuencë dhe përqindje.

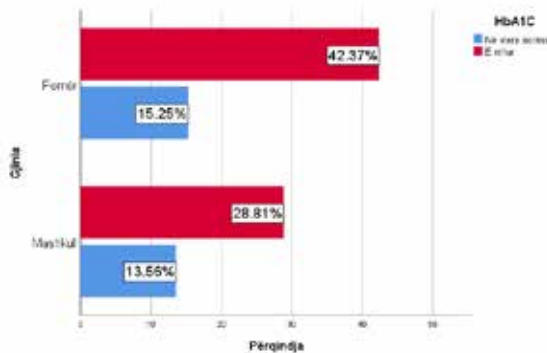
## REZULTATET

Korrelacioni mes Gjinisë dhe Glikemisë					
		Glikemia			
Normoglikemi		Hiperghikemi			
		Total			
Gjinia	Mashkull	Frekuenca	4	21	25
		Përqindja	6.8%	35.6%	42.4%
	Femër	Frekuenca	5	29	34
		Përqindja	8.5%	49.2%	57.6%
Total Përqindja		Frekuenca	9	50	59
			15.3%	84.7%	100.0%



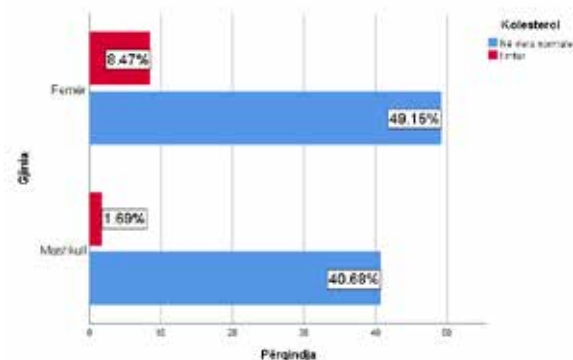
### Korrelacioni mes Gjinisë dhe HbA1C

			HbA1C		
Në vlera normale			E rritur		
Gjinia	Mashkull	Frekuenca	8	17	25
		Përqindja	13.6%	28.8%	42.4%
	Femër	Frekuenca	9	25	34
		Përqindja	15.3%	42.4%	57.6%
Total Përqindja		Frekuenca	17	42	59
			28.8%	71.2%	100.0%

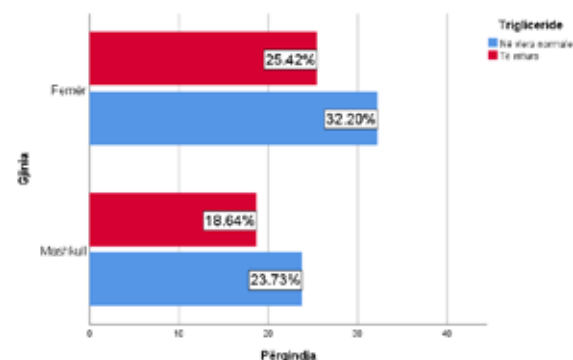


### Korrelacioni mes Gjinisë dhe Kolesterolit

			Kolesterol		
Në vlera normale			I rritur		
Gjinia	Mashkull	Frekuenca	24	1	25
		Përqindja	40.7%	1.7%	42.4%
	Femër	Frekuenca	29	5	34
		Përqindja	49.2%	8.5%	57.6%
Total Përqindja		Frekuenca	53	6	59
			89.8%	10.2%	100.0%



Korrelacioni mes Gjinisë dhe Triglicerideve		Trigliceride			
Në vlera normale Të rritura		Total			
Gjinia	Mashkull	Frekuenca	14	11	25
		Përqindja	23.7%	18.6%	42.4%
	Femër	Frekuenca	19	15	34
		Përqindja	32.2%	25.4%	57.6%
Total		Frekuenca	33	26	59
Përqindja			55.9%	44.1%	100.0%



## KONKLUZIONI

Në bazë të rezultateve të fituara, vërejmë se numri më i madh i pacientëve diabetikë, të cilët nuk e kanë të rregulluar nivelin e sheqerit në gjak, qoftë të glikemisë ditore po ashtu edhe hemoglobinën e glikolizuar (HbA1C) ju bashkëngjitet edhe ndonjë lloj i dislipidemive. Ky dallim është më i theksuar tek gjinia femërore. Subjektivisht supozojmë se vjen si pasojë e mos aktivitetit fizik dhe mënyrës së jetës sedentare.

Tek gjinia femërore vërejmë që shumica bëjnë pjesë në grupin me hiperglikemi me një vlerë prej 49.15%, ndërsa tek meshkujt gjithashtu shumica janë hiperglikemik me vlerë prej 35.59%. Ndërsa sa i përket Hemoglobinës

së glikolizuar (HbA1C) vërejmë që tek femrat kemi vlerë të lartë prej 42.37% sikurse tek meshkujt me vlerë prej 28.81%. Kjo na tregon që në krahasim, gjinia femërore dominon në statusin diabetik që është indikatorë për komplikime të mundshme më të mëdha. Nga ana tjetër vërejmë që niveli i Kolesterolit nuk ka ngritje të theksuar tek femrat me vlerë prej 8.47% ndërsa meshkujt prej 1.69%, mirëpo i'a vlen të përmendim që femrat kanë vlera rreth 3 herë më të larta se tek meshkujt. Një dallim mes gjinive, femrat me vlerë 25.42% dhe meshkujt me vlerë 18.64% nuk ekziston në nivelin e çrregulluar të triglicerideve mirëpo kufiri është mjaft i ngushtë mes atyre të shëndoshë dhe tyre në nivel të ngritur.

## REFERENCAT

1. Felce, D. and Perry, J. (1995) Quality of Life Its Definition and Measurement. Research in Developmental Disabilities, 16, 51-74.
2. Hu G, Jouslahti P, Barengo NC. Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes. Diabetes Care 2005;28:799-805
3. Norris S, Zhang X, Anvenell A, et al. Long-term effectiveness of weight-loss interventions in adults with pre-diabetes: a review. Am J Prev Med 2005;28:126-139
4. Look AHEAD Research Group. Longterm effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: four year results of the Look AHEAD Trial. ArchIntern Med 2010;170:1566-1575
5. The quality of life in patients with diabetes mellitus type 2. Dragana Bosic-Živanović, Milica Medić-Stojanoska, Branka Kovačev-Zavišić
6. The world Health Organization. Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med 1995; 41(10): 1403i9.
7. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. Diabetes Metab Res Rev 1999; 15(3): 205i18
8. Executive summary: Standards of medical care in diabetes-- 2010. Diabetes Care 2010; 33 Suppl 1..
9. Martínez YV, Prado-Aguilar CA, Rascón-Pacheco RA, ValdiviaMartínez JJ. Quality of life associated with treatment adherence in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. BMC Health Serv Res 2008; 8: 164
10. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. Diabetes Care 2004; 27(5): 1218i24.



11. Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Schirop T, Klapp BF. The network of psychological variables in patients with diabetes and their importance for quality of life and metabolic control. *Diabetes Care* 2002; 25(1)
12. Diabetes Atlas, International Diabetes federation. Available from <http://da3.diabetesatlas.org/neesc269.html>.
13. Min-Feng Huang AC, Mary Courtney B, Helen Edwards C, Jan McDowell. Factors that affect health outcomes in adults with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Int J Nursing Stud*. 2010;47:542-49
14. Fevzi A, Aysegul Y, Hulya G, Haluk S, Ekrem O, Mehmet S. Assessment of health-related quality of life (HRQoL) of patients with type 2 diabetes in Turkey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 79(1):
15. Elbert SH, Sydney ES, Broen AB, Bernard G Eëigman, Edëard C Foley, David O Meltzer. Patient Perceptions of Quality of Life With Diabetes-Related Complications and Treatments. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2478-2483.
16. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2008. *Diabetes Care*. 2008;31(1):2341-47.
17. Harzallah F, Alberti H, Kanoun F, Elhouch F, Slimane H. Quality of care of patients with type 2 diabetes in a Tunisian university hospital. *Diabetes Metab*. 2004; 30(6):523-6.
18. Grant RW, Buse JB, Meigs JB. Quality of diabetes care in U.S. academic medical centers: low rates of medical regimen change. *Diabetes Care*. 2005;28(2):337-342.
19. Zhi Sheng, Jia-Yu Cao, Ying-Chang Pang, Hang-Cheng Xu, Jing-Wen Chen, Jun-Hua Yuan, Rui Wang, Cai-Shun Zhang, Liu-Xin Eang, and Jing Dong: Effects of Lifestyle Modification and Anti-diabetic Medicine on Prediabetes Progress: A Systematic Review and Meta-Analysis; *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 455. Published online 2019 Jul 12. doi: 10.3389/fendo.2019.00455
20. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ: The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus - present and future perspectives. *NatRevEndocrinol*. 2011 Nov8;8(4):228-36. doi:10.1038/nrendo.2011.183..
21. Zheng Y, Ley SH, Hu FB: Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *NatRevEndocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151. Epub 2017 Dec 8.
22. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Coëie CC: Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1021-9. doi: 10.1001/jama.2015.10029.
23. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE: Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jan;2(1):56-64. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70112-8. Epub 2013 Dec 3.
24. Maffi P, Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. *Dev Ophthalmol*. 2017;60:1-5. doi: 10.1159/000459641. Epub 2017 Apr 20.

# EFFECTIVENESS STUDY ON LONGITUDINAL LABORATORY MONITORING OF THE INR IN PATIENTS RECEIVING VITAMIN-K ANTAGONIST FOR ATRIAL FIBRILLATION IN R.MACEDONIA

Miftari, Visar, MD<sup>1</sup>, Serafimov, Aleksandar, MD, MSc<sup>2</sup>, Demiri, Fisnik, MD<sup>3</sup>, Ismani, Ekrem, MD<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology at the Clinical hospital – Tetovo

<sup>2</sup>Department of Cardiology at the University Clinic of Cardiology – Shtip

<sup>3</sup>Department of Cardiology at the Clinical hospital – Tetovo

<sup>4</sup>Transfusiology Unit at the Clinical hospital – Tetovo

drvisarmiftari@gmail.com

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 280-285

## ABSTRACT

Atrial fibrillation is preventable cause for ischemic stroke and various other thrombo-embolic events. One of the main agents used in the prevention of the consequences are the vitamin-K antagonists. Although efficacy is proven, studies have questioned their efficiency in this setting. Various factors contribute to variations of their efficiency, which is still underinvestigated in many health systems. Few studies have shown varied estimates and cited different reasons for its effectiveness, ranging from subtle differences in diet, concurrent medications use, variable level of enzyme activity to age and compliance of users, which can vary unexpectedly. The aim of the present study of effectiveness is to describe how often patients that use VKA achieve the targeted values for INR. The population consists of the hospital reach area of Clinical Hospital Tetovo, observed for 6 months with routine laboratory investigation for the values of INR. Our study reveals that 57.4% of all measurements of INR were within the target values between 2-3, while 9.7% of all measurements revealed extreme values that can put patients at risk for further thrombo-embolic events or catastrophic hemorrhagic events.

Key words : anticoagulation, time in therapeutic range, coumarins, VKA

## INTRODUCTION

Atrial fibrillation is well established risk factor for developing acute ischemic brain stroke, via spontaneous thrombo-embolism in the brain circulation(1,2). This risk factor has been recognized in the past 50 years, leading to 4-fold increased risk when comparing identical populations without atrial fibrillation, although this risk increases with age. The associated health consequences and economic burden of occurrence of acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation are recognized as one of the leading preventable consequences since the advent of anticoagulant therapy(3,4). From the available therapeutic options, such as heparins, vitamin-K antagonists (VKA), direct acting anticoagulants and the

new oral anticoagulants(5-8), the VKA agents have been the most utilized, and are the most accessible medicines for the primary and secondary prevention of ischemic brain stroke, due to their cost, generic license and established profile. On the other hand, the coumarin agents have narrow therapeutic range and show wide variation in achieving the desirable effects(7,9-11). The administration of coumarin agents demands regular laboratory monitoring of specific parameters to show and guarantee that the patients have achieved the desirable therapeutic range(12), hence reducing the risk of subdosing, overdosing and other side effects. Despite the demonstrated efficacy(6,13,14), effectiveness studies have shown that in the population of patients receiving

coumarin agents for the same purpose, the laboratory parameters for therapeutic range have been achieved in 45-70% of the patients(15-17). Additionally, studies have shown that up to 15% of the measurements for INR show extreme values, which are well associated with further thromboembolic events on one end (INR < 1.5) or catastrophic hemorrhages on the other end (INR > 4.5) (16,17).

**Aims of the study.** The motivation of the present study stems from the problem that no study investigated the local achievement of the desirable laboratory values for the purpose of preventing ischemic brain stroke in patients with atrial fibrillation. Hence, the primary goal of the study is to evaluate the standard laboratory measures for the effect of vitamin-K antagonists in this population at risk, describing the values of INR (with target INR of 2-3) in consecutive measurements and providing estimate for time in therapeutic range, calculated as number in range for INR over total number of measurements. As outcome of interest is achievement of TTR of 60%, because previous findings suggest that values below this threshold are associated with bleeding complications(12).

## METHODS AND MATERIAL

The present study is designed as longitudinal study of observation of patients with atrial fibrillation that started with VKA or that were already on VKA, with target range for INR of 2-3. The study is intended to follow patients receiving the therapy for 6 consecutive months. The patient population consists of patients that were registered with new atrial fibrillation or that were already taking VKA from the hospital registry in the Clinical Hospital - Tetovo. The patients were recruited from the period of 01/01/2019 to 01/03/2019, with planned end of the study follow-up of 01/09/2019. Although the recruitment time was only two months, it allowed that the patients can be followed up within the same time frame, which can evade erroneous errors due to seasonal variation in diet (vegetables that contain Vitamin-K) and lead to confounding(18).

For inclusion of the study, the diagnosis of atrial fibrillation was confirmed with 12-lead ECG recording done in the past 30 days or at the moment of initiation in the study, confirmed by trained cardiologist. The target INR for this indication is set to values between 2 and 3. As excluding criteria for the study are known presence of biological or mitral valves, pacemaker, past deep

venous thrombosis, recent pelvic operations and other conditions which demand different targets for INR. All patients left data on their age, gender and presence of the following comorbidities - past brain stroke, myocardial infarction, previous operative procedures or intervention regarding the heart, past deep vein thrombosis. Besides anamnestic data, the hospital records of the patients were also checked for the fore-mentioned conditions and presence of any of the exclusion criteria.

**Use of VKA therapy.** Acenocoumarol(7) (4mg, tablets) is the only registered and publically available VKA in Macedonia, and hence the studied drug in the study. All patients started receiving VKA or were already using VKA therapy for the described purpose. All patients that started with VKA in this study were followed with laboratory measurements for titration of therapy(6), and those measures are excluded from the analysis. The laboratory measurement that ensures that the patient has achieved the target of the therapy is the international standardized ratio (INR)(19,20). The blood samples of the patients were collected during routine check-ups at the Transfusiology Unit as part of the Clinical Hospital - Tetovo on a monthly basis. The INR represents a ratio between patient's prothrombin time (PT) and the normal values for PT, determined by the local laboratory; the resulting ratio is then exponentiated by a specific number called international sensitivity index (ISI) (21), which corrects for the use of different thromboplastins that are used for the determination of INR, hence producing standardized results. The formula for calculation of INR is ISI.

Besides the standard measurement of INR, our Transfusiology Unit makes routine measurements of other parameters, such as thrombocyte count, and were examined by trained transfusiologist for extreme values, laboratory errors and handling of the specimens.

**Follow-up of laboratory values for INR.** All included patients were instructed to make monthly measurements of INR at our Clinic, as part of the standard practice. For the observation period of 6 months, it is anticipated to generate 7 measurements of INR per patient, as the usual local practice for this indication is to monitor INR on monthly basis. Of interest are the values for the measured INR and extreme findings. The values for extreme findings are the values below or above which best predict risk for ischemic complications and brain hemorrhage, respectively. So far, values of INR above 4.5(22) increase the risk for bleeding event 4.6 times in

comparison with INR values below. For threshold for risk for new thrombo-embolisms, we used value for INR below 1.5. For the calculation of the summary measure for achieving the target INR, two approaches are available(15). First, one can calculate the proportion of values for INR that lie between 2 and 3 and divide with the total number of measurements, irrespective of the patients. The advantage is that this approaches provides gross estimate, regardless of missing data or loss due to follow-up. In asymptotic conditions, this estimator can be approximated by the normal distribution. The second approach is to estimate the time in therapeutic range for each patient, which is achieved by including the number of measurements for INR in the desired interval over the total number of measurements for each patient. This approach provides estimate on the laboratory measures of INR values for each patient. Due to expected loss of patients due attrition, it is anticipated that this approach cannot provide an estimate for each patient included in the study. Second, as this approach is used to estimate the fulfillment of time in therapeutic range above 60%, only data from patients that made at least 4 measurements are included in this analysis.

Statistical analysis. The software of choice for the present analysis is IBM SPSS v24(23). The first part is providing descriptive data on the patient's demographic characteristics, such as age, gender, ethnicity, previous use of VKA, presence of arterial hypertension, presence of diabetes mellitus and past cerebrovascular insults, as mean with SD or proportion, whichever suits the type of the variable.

The summary measures for the values of INR are going to be described with mean, SD, 95% CI. Number of measurements with extreme values for INR (<1.5 or >4.5) and measurements that are not in therapeutic range (<2 and >3) are going to be examined. Time in therapeutic range is going to be calculated as described in the methods section, providing gross estimate and patient estimate on the desired TTR of at least 60%.

## RESULTS

Patient characteristics - From 165 potential patients drawn from the registry of our hospital, 128 (77.5%) patients were recruited. The mean age of the patients was 64.4 years, with SD of 6.57. From 128 patients, 72 patients were male (56.3%), while 56 patients were female (43.8%). From the total number of patients, 39 (30.5%) patients were patients were VKA was started, while 89 (69.5%) were patients

already taking VKA. From the 128 patients, 96 patients showed on the concluding visit 6 months afterwards. All of the demographic characteristics of the patients are available in table 1. Regarding the number of drop-outs in the observation period, from total 32 patients, 20 patients stopped using the medication due to other medical indication (3 patients with thrombocytopenia, 7 patients with planned operative procedures, 3 patients switched to new oral anticoagulants, while no data was available on 7 patients), while for the remaining 12 patients, 8 patients changed the place of living, while data was unavailable for 4 patients.

Measuring of INR - Values for INR are obtained in 695 (77.6%) measurements. From the patients that were lost during follow-up (32 patients), 102 measurements were made, resulting in average value of 3.2 measurements per patient lost to follow up. Since this number is insufficient to produce TTR, their data is excluded from calculating the outcome parameter - time in therapeutic range (TTR). The mean values and the SD of all measurements of INR per visit are available in table 2. The grand mean of all laboratory measurements was 2.3. The data was checked for normality assumption, by using the Smirnov-Kolmogorov test for normality of data, with the conclusion that the data does not deviate from normality (p-values are presented in the same table).

Table 1 - Demographic characteristic of the enrolled patients and the patients that finished the study.

	Enrolled patients (n = 128)	Patients that finished the study (n = 96)
Age (x, SD)	64.38 (6.57)	64.9 (6.4)
Gender (%)		
Male	72 (56.3%)	50 (52.1%)
Female	56 (43.8%)	46 (47.9%)
Use of VKA		
New patients	39 (30.5%)	29 (30.2%)
Patients already taking VKA	89 (69.5%)	67 (69.8%)
Ethnicity		
Macedonian	36 (28.1%)	26 (27.1%)
Albanian	62 (48.4%)	48 (50%)
Other	30 (23.4%)	22 (22.9%)
Presence of diabetes mellitus or use of oral antidiabetic drugs/insulin		
Yes	39 (30.5%)	26 (27.1%)
No	89 (69.5%)	70 (72.9%)
Presence of arterial hypertension/use of drugs for arterial hypertension		
Yes	92 (71.9%)	70 (72.9%)
No	36 (28.1%)	26 (27.1%)

The proportion of values that were in the therapeutic range for INR per visit are plotted on image 1. The summary data on extreme values defined as values for INR below 1.5 or above 4.5 are presented in table 3. Our group of patients revealed that out of 695 measurements, 48 (6.9%) of the values were below 1.5 or above 4.5, indicating increased risk for embolic event / haemorrhagic event. From 48 measurements, 47 were below 1.5 (6.7 % of all measurements), while 27 (3.8%) were above 4.5.

Table 2 - Descriptive estimates for the INR values obtained in 7 measurements

I N R measurement	1	2	3	4	5	6	7
M i s s i n g measurements	0 (0)	17 (21)	10 (17)	15 (16)	14 (20)	15 (21)	14 (23)
Average values	2.15 (2.11)	2.79 (2.81)	2.34 (2.32)	2.45 (2.46)	2.14 (2.10)	2.21 (2.21)	2.1 (2.06)
S t a n d a r d deviations	0.49 (0.49)	0.52 (0.48)	0.41 (0.41)	0.45 (0.41)	0.32 (0.34)	0.52 (0.53)	0.45 (0.44)
K o l m o g o r o v - S m i r n o v statistic	0.084 (0.049)	0.086 (0.067)	0.078 (0.069)	0.064 (0.075)	0.077 (0.075)	0.077 (0.073)	0.72 (0.061)
p-value	0.15 (>0.2)	>0.2 (>0.2)	>0.2 (>0.2)	>0.2 (0.133)	>0.2 (0.174)	>0.2 (0.196)	>0.2 (>0.2)

\* Numbers inside brackets are derived from all enrolled patients (n=128)

Table 3. Proportion of measurements in extreme, sub-therapeutic and therapeutic range.

	Data from all measurements (n = 695)	Measurements from patients that finished the observation period (n = 593)
INR < 1.5	48 (6.9%)	34 (5.7%)
INR < 2.0	207 (29.7%)	153 (25.8%)
INR > 3.0	89 (12.8%)	50 (8.43%)
INR > 4.5	27 (3.8%)	14 (2.3%)
INR 2-3	399 (57.4%)	390 (65.7%)

Overall, the mean value for achieving therapeutic range was 0.64 (95% 0.34 – 0.94), while 67 (69.8%) of the patients had TTR of above 60%. Out of 96 patients, only 3 patients had TTR of 1 (all measurements of INR within range), while 21.9% of the patients had TTR below 0.5.

In order to examine possible relationship between achieving TTR above 60% and age, independent sample-t test was conducted, resulting with statistically insignificant result. The association between gender and TTR>60% yielded statistical independence using the Pearson's chi-square test, with value of 0.159 and both-sided asymptotic significance of 0.690.

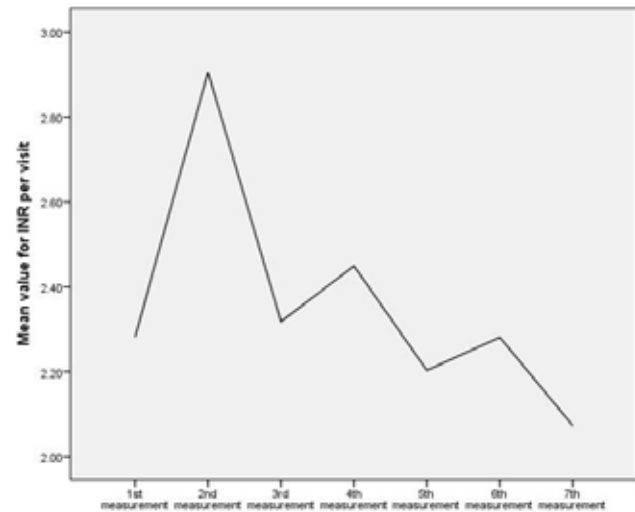


Image 1 – Plot of average values of INR for each measurement

## DISCUSSION

Our results show that almost 70% of the patients that were followed for 6 months were in therapeutic range for INR at least to 60% of the measurements. This result is also in line with the findings that patients recruited in randomized control trials have fairly high time in therapeutic range, while in real time conditions this is not achieved(24). Although few studies have reported lower values for TTR, this can be partially explained by the fact that certain populations (countries in the geographical East for instance typically report that majority of patients achieve TTR less than 50%(25,26)) have different diets (hence variations in Vitamin K in food) and different prevalence of important polymorphisms for epoxide oxidase for Vitamin K (which intensifies the anticoagulant effect of VKA, leading to higher number of haemorrhagic events). The same goes both ways – populations that use VKA and have lower number of such polymorphisms, achieve better TTR, for instance Europe. The lack of association of TTR and age and gender in our study could be indicative that the observation period was small to detect such differences(27). For instance, most of the studies that examined TTR and report gender differences have observed the patients for longer (at least 1 year)(27,28). The association between older age and higher TTR has been reported from larger studies as significant, while in our study the mean age of the patients that achieved TTR>60% was insignificantly larger from the other group, with difference of 1.6 years.

Regarding the number of patients that are not in therapeutic range, more patients had values below 2 than

values above 3, which is in line with results from other population cohorts.(28) Extreme values were observed in 6.9% (<1.5) and 3.8% (>4.5) of all measurements, which is close to estimates from other studies. This finding reflects probably a conservative approach in dosing, but it cannot be ruled out that patients consumed food rich with Vitamin-K.

From all recruited 128 patients, there were 32 drop-outs. Although 10 patients reported change of place of living and 12 patients stopped using VKA due to other medical indication, data was unavailable on 10 patients, which does not rule out that they have experienced a side effect of the VKA. This indicates possibility for bias that overestimates the main measurements of the study.

In summary, our study observed that extreme values for INR in anticoagulated patients with AF are common, and necessitate further investigation on how many patients actually experience outcomes related to hemorrhagic events and thromboembolic events.

#### CITED BIBLIOGRAPHY

1. McCallen PM, Marshall J. CARDIAC DYSRHYTHMIA AND TRANSIENT CEREBRAL ISCHAEMIC ATTACKS. *Lancet* [Internet]. 1973 Jun 2 [cited 2019 Sep 27];301(7814):1212-4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673673905278>
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* [Internet]. 1991 Aug [cited 2019 Sep 27];22(8):983-8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.22.8.983>
3. Writing Group Members CT, January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2019 Aug 13];16(8):e66-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30703530>
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Sep 15 [cited 2019 Sep 27];365(11):981-92. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1107039>
5. Zapata-Wainberg G, Masjuan J, Quintas S, Ximénez-Carrillo Á, García Pastor A, Martínez Zabaleta M, et al. The neurologist's approach to cerebral infarct and transient ischaemic attack in patients receiving anticoagulant treatment for non-valvular atrial fibrillation: ANITA-FA study. *Eur J Neurol* [Internet]. 2018 Sep 24 [cited 2018 Oct 14]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30153363>
6. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2012 Feb [cited 2019 Sep 11];141(2 Suppl):e44S-e88S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315269>
7. Katzung BG, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology 13 E : Bertram G. Katzung : 9780071825054. McGraw-Hill Education - Europe. 2015.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Oct 7 [cited 2018 Oct 15];37(38):2893-962. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw210>
9. Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2013 Apr [cited 2018 Oct 15];35(3):312-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23479259>
10. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005 May 23 [cited 2019 Sep 11];165(10):1095. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15911722>
11. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. *Chest* [Internet]. 2008 Jun [cited 2018 Oct 14];133(6):160S-198S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574265>
12. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2012 Feb [cited 2019 Sep 27];141(2 Suppl):e152S-e184S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315259>

13. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* [Internet]. 2017 Aug [cited 2019 Sep 22];48(8):2142–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28655814>
14. Prystowsky EN, Padanilam BJ, Fogel RI. Treatment of Atrial Fibrillation. *JAMA* [Internet]. 2015 Jul 21 [cited 2019 Sep 27];314(3):278. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.7505>
15. Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality Assessment of Anticoagulation Dose Management: Comparative Evaluation of Measures of Time-in-Therapeutic Range. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2003 Jun [cited 2019 Sep 11];15(3):213–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739631>
16. Vestergaard AS, Skjøth F, Larsen TB, Ehlers LH. The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-regression analysis. Nagler M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Nov 20 [cited 2019 Sep 11];12(11):e0188482. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29155884>
17. McAlister FA, Wiebe N, Hemmelgarn BR. Time in therapeutic range and stability over time for warfarin users in clinical practice: a retrospective cohort study using linked routinely collected health data in Alberta, Canada. *BMJ Open* [Internet]. 2018 Jan 29 [cited 2018 Oct 12];8(1):e016980. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29382672>
18. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005 May 23 [cited 2019 Sep 27];165(10):1095. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.165.10.1095>
19. Mann K. Biochemistry and Physiology of Blood Coagulation. *Thromb Haemost* [Internet]. 1999 Dec 9 [cited 2019 Sep 11];82(08):165–74. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1615780>
20. Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, Winkler A. Clinical Use of the Activated Partial Thromboplastin Time and Prothrombin Time for Screening. *Clin Lab Med* [Internet]. 2014 Sep [cited 2019 Aug 26];34(3):453–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25168937>
21. Ng VL. Prothrombin Time and Partial Thromboplastin Time Assay Considerations. *Clin Lab Med* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2019 Aug 26];29(2):253–63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272271209000389>
22. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment. *Chest* [Internet]. 2008 Jun [cited 2019 Sep 28];133(6):257S–298S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574268>
23. IBM. IBM SPSS Advanced Statistics 24. Ibm. 2016;
24. Medical Advisory Secretariat. Point-of-Care International Normalized Ratio (INR) Monitoring Devices for Patients on Long-term Oral Anticoagulation Therapy: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2009 [cited 2019 Sep 29];9(12):1–114. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23074516>
25. Kılıç S, Çelik A, Çakmak HA, Afşin A, Tekkeşin Aİ, Açıkarsı G, et al. The Time in Therapeutic Range and Bleeding Complications of Warfarin in Different Geographic Regions of Turkey: A Subgroup Analysis of WARFARIN-TR Study. *Balkan Med J* [Internet]. 2017 Mar 9 [cited 2019 Sep 29];34(4):349–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28443575>
26. Yu H-Y, Tsai H-E, Chen Y-S, Hung K-Y. Comparison of warfarin dosage fluctuation with time in therapeutic range for bleeding or thromboembolism rate in Chinese patients. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2018 Aug 17 [cited 2018 Oct 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30126761>
27. WITT DM, DELATE T, CLARK NP, MARTELL C, TRAN T, CROWTHER MA, et al. Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Apr [cited 2019 Sep 11];8(4):744–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20398186>
28. McAlister FA, Wiebe N, Hemmelgarn BR. Time in therapeutic range and stability over time for warfarin users in clinical practice: a retrospective cohort study using linked routinely collected health data in Alberta, Canada. *BMJ Open* [Internet]. 2018 Jan 29 [cited 2019 Aug 11];8(1):e016980. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-016980>

# LATE COMPLICATION IN PATIENTS TREATED WITH ALLOGENEIC HSCT AND THEIR IMPACT ON QUALITY OF LIFE

Ivana Trajkovska, Taner Hasan, Natasha Nedeska Minova, Daniela Doneva, Radmila Neshovska, Magdalena Simeonova

Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, 8th September, City General Hospital, Skopje

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 286-293

## ABSTRACT

**Introduction** - Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells (HSCT) represents curative method for treating patients with otherwise fatal diseases. Late complications that occur in post-transplantation period significantly affect the outcome of this intervention and the quality of life of this patients. The purpose of this study was to analyze late medical post-transplantation complications and to determine the strategy in their management and treatment.

**Materials and methods** - This study was designed as a prospective-retrospective, which included and analyzed 65 patients treated with allogeneic transplantation from HLA identical donor at University Clinic of Hematology-Skopje. Clinical-laboratory characteristics of patients, disease status, patients age, donor-recipient match, protocol of conditioning regimen were analyzed, and special emphasis was given to the detection, monitoring and analysis of late post-transplant complications, their diagnosis and treatment.

**Results** - In 29 of our patients with allogeneic HSCT late complication occurred and the incidence was 44.61%. They were significantly less frequent in the age group of 20-30years compared to patients in other age group ( $p=0.047$ ). Patients with eye complications confirmed significant differences in terms of age ( $p=0.022$ ) and cell number ( $p=0.01$ ). The difference between patients with and without pulmonary complication in terms of present/absent comorbidity was statistically significant for  $p=0.067$ . Chronic GvHD was registered in 10 (15.4%) patients and was equally present in male and female patients. The disease phase had significantly more effect on the frequency of chronic GvHD on the skin for  $p=0.018$ . Type of conditioning regimen was significantly different in patients with and without relapse ( $p=0.047$ ).

**Discussion** - The long survival and / or recovery after allogeneic transplantation leads to increased risk of developing late complications. The multidisciplinary approach is mandatory in monitoring these patients and includes the family, the workplace, the family doctor and more specialties.

**Keywords** - allogeneic transplantation, late complications, GvHD, conditioning regimen, donor-recipient match, quality of life



## INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) represent a curative modality for the treatment of patients with haematological malignant and non-malignant diseases, immunodeficiency, autoimmune, and other genetic diseases<sup>1,2</sup>. The progressive growth of allogeneic transplantations in recent decades has resulted in a significant increase in long-term survival and/or cure and reduction in transplantation morbidity and mortality<sup>3</sup>. Although most patients with allogeneic transplantation have a good quality of life, health care and control of complications is mandatory for their complete recovery and good quality of life. With the tremendous advances achieved in terms of supportive care, it is reasonable to expect outcomes to improve substantially, and consequently increasing numbers of transplant survivors will be facing life after the initial transplant experience<sup>4</sup>. The primary aim of allogeneic HSCT is the cure from the primary disease<sup>5</sup>. However, the goals should also include complete recovery of the health status with normal physical and psychological functioning, normal family and social integration with good subjective well-being<sup>6</sup>. Complications that occur in the post-transplant period significantly affect the outcome of this intervention and the quality of life in the patients. The risk and the type of complications depends on actions of preparation before the transplantation/protocols used before transplantation, underlying disease, age of the patient, time of allogeneic transplantation, the present comorbid conditions, type of conditioning regimens<sup>7,8</sup>, acute and chronic GvHD and its treatment<sup>9,10</sup>, and a number of other prognostic parameters<sup>11,12</sup> which are subject of current clinical studies<sup>13</sup> duration of disease and type of donor. Furthermore, the outcome of transplants performed in the 1990s appears to be better than that of transplants done in the previous decade. The aims of this study were to determine whether these relationships still hold and whether the outcome of transplants is continuing to improve. DESIGN AND METHODS: We analyzed 1180 consecutive patients with leukemia (n=979,<sup>14,15</sup>. All these late complications<sup>16</sup> are presented with a wide range of manifestations in terms of frequency, onset time, risk factors, prevention, treatment approaches and outcomes. Leading causes of sudden death are: secondary malignancy<sup>17</sup>, relapse of underlying primary disease<sup>18,19</sup> followed by infections<sup>20,21</sup>, chronic GvHD<sup>22,23</sup>, respiratory<sup>24</sup> and cardiovascular diseases<sup>25,26</sup>. Late complications are now more challenging in patients who underwent HSCT<sup>27</sup>,

particularly those who were transplanted before 35 year.

The aim of this study was to summarize and evaluate the medical late effects observed in long-term allogeneic HSCT survivors in different age groups, disease status<sup>28</sup>, donor type<sup>11,29,30</sup>, type of conditioning regimen and chemotherapy<sup>7,8</sup>, and to determine the strategy of early management and treatment for better quality of life<sup>31</sup>.

## MATERIALS AND METHODS

Design of the study - This was a prospective - retrospective study that was conducted at the University Clinic of Hematology in Skopje, and its aim was to determine strategy of early management and treatment of late complication, and also to analyze the impact on quality of life after allogeneic transplantation.

Patient population and selection criteria - Sixty five patients treated with allogeneic HSCT at the Department of Transplantation at the University Clinic of Hematology between 09.2000 and 12.2016 were included in the study. Transplantation was performed for the treatment of hematological malignancy and non-malignant disease in all patients. All donors were HLA-identical brother and sister. Peripheral blood was used as a source of stem cells in most of the patients. The patients and donor characteristics are shown in Table 1.

Table 1 Patients and donor characteristics

Number	65
Gender	
Male	32
Female	33
Age (range)	
>20	9
20-30	22
30-50	22
<50	12
Underlying disease	
Acute myeloid leukemia (AML)	36
Acute lymphocytic leukemia (ALL)	10
Chronic myeloid leukemia (CML)	5
Myelofibrosis	5
Aplastic anemia (AA)	5
Myelodysplastic syndrome (MDS)	2
Others	2
Donor / recipient sex	
Male / Male (M->M)	19
Male / Female (M->F)	22
Female / Male (F->M)	14
Female / Female (F->F)	10

Stem cell transplantation procedure - All patients included in the study were treated with allogeneic HSCT. Previously they were all treated with chemotherapy in

several cycles in accordance with primary hematological disease. All patients received appropriate conditioning regimen. Conditioning protocols were applied depending on the underlying disease and the numerous prognostic parameters that were analyzed before the implementation of this intervention. Care and antimicrobial prophylaxis was performed after transplantation. All of the blood products were filtered, irradiated, and then applied to recipients.

The risk score for this analysis used the same 5 pretransplant risk factors as EMBT risk score: age of the patient, disease stage, time from diagnosis to transplantation, donor type, and donor-recipient sex combination, with 0 to 1 or 2 points for each factor.

Graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis and therapy - The majority of patients received cyclosporine A in combination with methotrexate. GvHD is defined in accordance with the Seattle criteria for diagnosis and GvHD setting. Acute GvHD was diagnosed clinically and evaluated by attending physicians from grade 0 to IV and chronic GvHD was defined as limited vs. extensive disease according to the appropriate criteria for diagnosis and therapy.

Care and treatment - Prophylaxis against infection included parenteral and oral antibiotics, antimycotics and virostatics during the phase of neutropenia. Appropriate doses of immunoglobulins were given to all patients during the post-transplant period.

## RESULTS

**Patients** - Sixty-five patients treated with allogeneic HSCT were analyzed in this study. The median age of patients was  $33.46 \pm 12.4$ , with min - max 16-58 years. The average duration of the disease before transplantation was 8 months (1-15 months). The number of patients in remission was 57 and the number of patients with active disease 8, before allogeneic HSCT was performed. All donors were HLA identical - brothers or sisters.

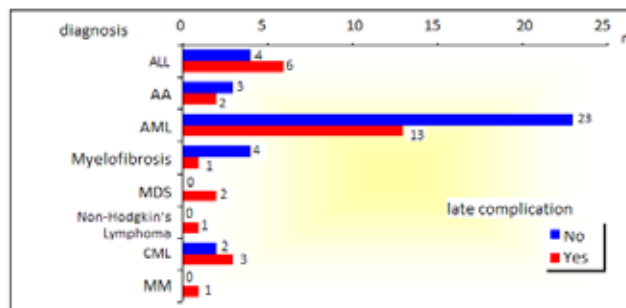
In 29 of our patients with allogeneic HSCT, late complications occurred and the incidence of this post-transplant complications was 44.61%. Patients gender had no significant effect on the occurrence of late post-transplant complications ( $p = 0.72$ ). Percentage of late complications was 48.88% in the male patient group and 42.42% in the female patient group. Patients with late complications after transplantation were on average slightly older than patients without such complications

( $35.07 \pm 12.1$  vs  $32.17 \pm 12.7$ ;  $p = 0.35$ ). Late posttransplant complications were significantly less frequent in the age group of 20-30 years compared to patients in other age groups ( $p = 0.047$ ). (Table 2).

Table 2 Distribution of late complication according to age group

Age group	n (%)	Late complication		p value
		no	yes	
> 20 год.	9(13.8)	4 (44.44)	5 (55.56)	0.047 sig
20 - 30 год.	22(33.8)	17 (77.27)	5 (22.73)	
30 - 50 год.	22(33.8)	8 (36.36)	14 (63.64)	
>50 год.	12(18.5)	7 (58.33)	5 (41.67)	

Picture 1 shows the distribution of patients with and without late post-transplant complications depending on the diagnosis of the disease.



Picture 1

In the group of 8 patients with active phase of the disease, 6 (75%) manifest late complications after the allogeneic transplant, while in the group of 57 patients in remission 23 (40.35%) had late complications. Patients with higher EMBT risk were significantly more likely to have late post-transplantation complications ( $p = 0.61$ ). Patients with comorbidity presented more late post-transplant complications than those without concomitant disease - 50% (5/10) vs 43.64% (24/55) ( $p = 0.74$ ).

Eye complications (acute dacryocystitis, sicca sy, cataract and papillary hemorrhage) were reported in 5 (7.69%) patients with allogeneic HSCT. Statistical analysis confirmed significant differences between patients with and without late eye complications in terms of age ( $p = 0.022$ ) and cell number ( $p = 0.01$ ).

Gastrointestinal complication/GIT (hematemesis, melena, cholelithiasis, hepatitis, cirrhosis, gastritis, hepatosplenomegaly, lesion hepatitis) were registered in 16 (24.61%). Late GIT complications were higher in males - 28.13% (9/32) vs females 21.21% (7/33) ( $p = 0.52$ ). Patients

with late GIT complications were older than patients without such complications ( $34.87 \pm 12.6$  vs  $33.0 \pm 12.5$ ;  $p = 0.49$ ). The donor-to-recipient female-to-male group was more common in patients with late GIT complications compared to patients without complications (35.71%).

Complications of the respiratory system (TB, pneumonia, pleural effusion, pulmonary edema) were reported in 7 (10.77%) patients. Men had more late pulmonary complications than women - 12.5% (4/32) vs 9.09% (3/33); ( $p = 0.71$ ). Patients with late pulmonary complications were older than patients without such complications ( $36.4 \pm$

$12.0$  vs  $33.1 \pm 12.5$ ;  $p = 0.5$ ). Donor male to recipient men were significantly more frequent in patients with late pulmonary complications compared to patients without complication to other recipient donor groups.-21.05% (4/19) ( $p = 0.31$ ). In the group of 10 patients with comorbidity, 3 (30%) had late pulmonary complications, while in the group of 55 patients without comorbidity, late pulmonary complications were diagnosed in 4 (7.27%). The difference between patients with and without late pulmonary complications in terms of present / absent comorbidity was statistically significant for  $p = 0.067$ . (Table 3)

Table 3 Distribution of late pulmonary complication according to risk factors

variable		n (%) no	Late pulmonary complication		p value
			yes		
Disease stage	Remission	57(87.7)	51 (89.47)	6 (10.53)	b1.0 ns
	active	8(12.3)	7 (8.5)	1 (12.5)	
EMBT risk score	0	3(4.6)	2 (66.67)	1 (33.33)	b0.25 ns
	1	29(44.6)	28 (96.55)	1 (3.45)	
	2	22(33.8)	18 (81.82)	4 (18.18)	
	3	8(12.3)	7 (87.5)	1 (12.5)	
	4	2(3.1)	2 (100)	0	
	5	1(1.5)	1 (100)	0	
comorbidity	No	55(84.6)	51 (92.73)	4 (7.127)	b0.067 ns
	yes	10(15.4)	7 (70)	3 (30)	
Conditioning regimen	Bu - Cy	25(38.5)	22 (88)	3 (12)	b0.13 ns
	Bu Cy - Mel	31(47.7)	29 (93.55)	2 (6.45)	
	Ciklofosamid+ATG	5(7.7)	5 (100)	0	
	BEAM	2(3.1)	1 (50)	1 (50)	
	Flag - Ida	2(3.1)	1 (50)	1 (50)	
Days of febrility	1 - 3	7(10.8)	7 (100)	0	b0.46 ns
	3 - 5	4(6.2)	3 (75)	1 (25)	
	5 - 10	2(3.1)	2 (100)	0	

Cardiological complications such as DVT, hypertension, cardiomyopathy and thrombosis occurred in 4 (6.15%) patients with allogeneic HSCT.

Endocrinological complications (iatrogenic diabetes, insipid diabetes) were reported in 7 (10.77%) patients with allogeneic HSCT. Analysis of late endocrinological complications in terms of demographic characteristics of patients showed that men often than women have such complications -12.5% (4/32) vs 9.09% (3/33); ( $p = 0.71$ ). Patients with these complications were significantly older compared with patients without such complications ( $42.14 \pm 10.6$  vs  $32.41 \pm 12.3$ ;  $p = 0.3$ ) and patients with

such complications had a significantly longer time from diagnosis to transplantation ( $p = 0.17$ ).

Neurological complications were reported in 4 (6.15%) patients with allogeneic HSCT, manifesting as: one patient with epic seizure and encephalopathy, one patient with epic seizures and stroke, one patient with hemorrhagic insult and one patient with spastic paraparesis and muscle weakness.

Secondary malignancy occurred in 4 (6.15%) patients and all of them were females. Patients with secondary malignancies were aged 16, 28, 34 and 35 years. All patients were diagnosed with AML. All 4 patients were in

remission and all without concomitant conditions.

Chronic graft versus host disease was reported in 10 (15.4%) patients. Chronic GvHD was equally present in male and female patients (15.63%, 15.15%, consecutively). Patients with chronic GvHD were younger than patients without -  $32.30 \pm 11.3$  vs  $33.67 \pm 12.7$  ( $p = 0.75$ ). There was no statistically significant difference between patients with and without chronic GvHD depending on the donor-recipient relationship ( $p = 0.51$ ). The most common localization of chronic GvHD was on the skin, and was manifested in 7/10 patients. PUVA radiation was administered in 4/7 patients. The second localization of chronic GvHD was GIT. The results of the study showed that the disease phase had a significant effect on the frequency of chronic GvHD on the skin ( $p = 0.018$ ). Significantly more frequent skin rash was associated in patients who were transplanted in active disease compared with patients transplanted in remission. Patients with comorbidities more often than patients without concomitant chronic diseases had cGvHD on skin. Conditioning regimen had no significant effect on cGvHD on skin ( $p = 0.62$ ). Chronic graft versus host disease was mostly due to previous acute GvHD - 9.23% (6/11).

Graft rejection as a late complication occurred in 2 (3.08%) patients with allogeneic HSCT, aged 44 and 50 years, both with AML diagnose, transplantation made in remission and without comcomitant chronic disease. Both patients had a donor male, and the time from diagnosis to transplant was longer than 6 months.

In 16 (24.61%) patients with allogeneic HSCT, there was a relapse of the underlying disease. Male patients were slightly more likely to have relapsed disease than female patients - 28.13% vs 21.21%. Survival time from transplantation to relapse was usually 6 to 12 months and less than 6 months (7.69%, 6.15%, consecutively). Type of conditioning regimen was significantly different in patients with and without relapses ( $p = 0.047$ ).

## DISCUSSION

Allogeneic bone marrow transplantation is associated with a substantial risk of death within the first two years after the procedure, whereas after two years survival curves often reach a plateau<sup>32</sup>. HSCT survivors face medical late effects<sup>33</sup> that can limit their functioning, require prolonged or life-long medical treatment, reduce their quality of life and also shorten their survival. Our study included 65 patients who were treated with

allogeneic HSCT at the University Clinic of Hematology in Skopje. Our goal was to identify late complications that occur in patients treated with allogeneic HSCT, their diagnosis, management, timely treatment and impact on quality of life.

A number of variables related to patient characteristics or transplantation, such as age of the patient, the type and duration of the underlying disease or conditioning regimen<sup>7</sup>, may affect the recovery of immunity following HSCT<sup>34</sup>. Other complications of post-transplantation, such as GvHD and administration of immunosuppressive drugs<sup>35,36</sup> as a consequence of GvHD, may also have an effect<sup>17</sup>. GvHD can lead to fatal outcome as a direct complication or is associated with an immune deficiency<sup>37,38</sup> that increases the susceptibility to infections<sup>9,20,21,39</sup>. Long-term side effects after allogeneic HSCT include nonmalignant organ or tissue dysfunction<sup>40</sup>, changes in quality of life<sup>41</sup>, infections related to abnormal immune reconstitution and secondary cancers<sup>42</sup>. Almost all organs and tissues can be the target for the long-term side effects after allogeneic HSCT<sup>16,43</sup>. Nevertheless, it should also be taken into account the common diseases or other comorbidities that the patient might have had before transplantation. Our results should be interpreted with caution because the protocols for transplantation, the treatment of complications and monitoring were not equal among patients in our group. Transplantation techniques have changed over the years and thus the prevention of some complications after transplantation, such as acute GvHD have improved<sup>44,45,10,23</sup>, and the treatment of relapse to the disease is now more effective<sup>18</sup>. Chronic GvHD remains the biggest challenge - a risk factor<sup>9,22,46,47</sup>. Long-term adverse effects are multifactorial, the natural history of late effects will change in the future, as transplantation techniques have changed significantly over the last three decades<sup>48,49</sup>. Monitoring of the post-transplant period and clinical follow-up of the registered complications enabled the creation, standardization and acceptance of uniform criteria in the approach of each patient treated with this intervention<sup>4</sup>. Careful assessment of the risk and benefits prior to each transplantation is required, with a special-individual approach for each patient<sup>14,50,51</sup>. Prevention, screening and management of late complications of transplantation may require a multidisciplinary approach, with involvement of the transplant center, oncologists, subspecialists, primary care physicians and other healthcare providers, as necessary. The multidisciplinary approach is mandatory

in monitoring these patients which will help us to create our own therapeutic strategy with defined recommendations for screening and preventive late post-transplant complications<sup>31,52</sup>.

We have tried to summarize the current thinking about best screening and treatment approaches to these common complications. The long-term goal is maintenance of health and to ensure the best possible quality of life. Establishment of a close partnership between the transplant centre, the organ-specific specialities and local primary care providers to provide life-long counseling and prevention therapy is a key factor for the long-term success of any transplant program<sup>53</sup>.

In conclusion, the rapidly growing population of allogeneic HCT survivors creates an obligation to educate patients and physicians about the late complications observed in patients after this therapy. Since it is higher than the average rate of secondary malignancies<sup>42</sup>, cardiovascular<sup>25,26,54</sup>, infectious<sup>20</sup>, endocrine<sup>55,56</sup>, pulmonary<sup>24</sup> and kidney disease<sup>57,58</sup>, and bone loss indicate that this population requires more frequent screening, examinations and earlier interventions than the general population.

## REFERENCES

1. Group, U. B. Indications for HSCT procedures. 1-5 (2011).
2. Snowden, J. A., Saccardi, R. & Farge, D. Indications for HSCT.
3. Porta, F., Locatelli, F. & Burgio, G. R. Hematopoietic stem cell transplantation: 40 Years of continuous progress and evolution. *Haematologica* 93, 1607-1610 (2008).
4. Blaise, D., Vey, N., Faucher, C. & Mohty, M. Current status of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 92, 533-541 (2007).
5. American Cancer Society. Stem Cell Transplant ( Peripheral Blood , Bone Marrow , and Cord Blood Transplants ) What we ' ll cover here What are stem cells and why are they. Am. Cancer Soc. (2012).
6. Gluckman, E. Chapter 1 - A brief history of HSCT. *EBMT - Eshb.* (2012).
7. Conrad, R., Remberger, M., Cederlund, K., Ringdén, O. & Barkholt, L. A comparison between low intensity and reduced intensity conditioning in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors. *Haematologica* 93, 265-272 (2008).
8. Gratwohl, A. & Carreras, E. Chapter 8: Principles of conditioning. *EBMT-ESH Handb.* 122-137 (2012).
9. Apperley, J. & Masszi, T. Graft-versus-host disease. *ESH-EBMT Handb. Haematop. Stem Cell Transplant.* 216-233 (2008).
10. Caballero-Velázquez, T. et al. The novel combination of sirolimus and bortezomib prevents graft-versus-host disease but maintains the graft-versus-leukemia effect after allogeneic transplantation. *Haematologica* 97, 1329-1337 (2012).
11. Aprili, G., Bosi, A., Lombardini, L., Pupella, S. & Vassaneli, A. Recommendations for managing the donation of haematopoietic stem cells from related and unrelated donors for allogeneic transplantation. *Blood Transfus.* 11, 296-304 (2013).
12. Gratwohl, A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant.* 47, 749-756 (2012).
13. Bacigalupo, a & Sormani, M. Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 89 89, 1238-1247 (2004).
14. Ditschkowski, M. et al. Dynamic international prognostic scoring system scores, pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica* 97, 1574-1581 (2012).
15. Rovo, a. et al. Ongoing graft-versus-host disease is a risk factor for azoospermia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 98, 339-345 (2012).
16. Clayton, J. A. Dry Eye. *N. Engl. J. Med.* 378, 2212-2223 (2018).
17. Chien, S. H. et al. Use of azathioprine for graft-vs-host disease is the major risk for development of secondary malignancies after haematopoietic stem cell transplantation: A nationwide population-based study. *Br. J. Cancer* 112, 177-184 (2015).
18. Araki, D. et al. Effect of allogeneic hematopoietic cell transplantation in first complete remission on post-relapse complete remission rate and survival in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 100, e254-e256 (2015).
19. Ossenkoppele, G. J., Janssen, J. J. W. M. & van de Loosdrecht, A. A. Risk factors for relapse after allogeneic transplantation in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 101, 20-25 (2016).

20. Fukuda, T. et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Cancer Res.* 102, 827–833 (2003).
21. Garcia-Vidal, C., Upton, A., Kirby, K. A. & Marr, K. A. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis* 47, 1041–1050 (2008).
22. Gandelman, J. S. et al. Machine learning reveals chronic graft-versus-host disease phenotypes and stratifies survival after stem cell transplant for hematologic malignancies. *Haematologica* haematol.2018.193441 (2018). doi:10.3324/haematol.2018.193441
23. Lee, S. J. et al. Patient-reported outcomes and health status associated with chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* 103, 1535–1541 (2018).
24. Hemmila, M. R. Pulmonary Complications. *Complicat. Surg.* 181–199 (2011).
25. Armenian, S. H. & Bhatia, S. Cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation--lessons learned. *Haematologica* 93, 1132–1136 (2008).
26. Bringhen, S. et al. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy - Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA). *Haematologica* 103, 1422–1432 (2018).
27. Inamoto, Y. & Lee, S. J. Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica* 102, 614–625 (2017).
28. Gratwohl, A. et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis. *Cancer* 115, 4715–4726 (2009).
29. Bron, D., Ades, L., Fulop, T., Goede, V. & Stauder, R. Hematopoietic cell transplantation for acute leukemia: selecting donors. *100*, 4–5 (2015).
30. Kim, H. T. et al. Donor and recipient sex in allogeneic stem cell transplantation: what really matters. *Haematologica* haematol.2016.147645 (2016). doi:10.3324/haematol.2016.147645
31. Chabannon, C. & McGrath, E. JACIE & quality management in HSCT. *Haematop. Stem Cell Transplant.* 41–55 (2012).
32. Socie, G. et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 341, 14 (1999).
33. Tichelli, A., Socié, G., Schwarze, C. P., Lint, M. T. Van & Arat, M. Chapter 15 - Late effects in patients treated with HSCT. *EBMT-ESH Handb.* 248–269 (2012).
34. Corre, E. et al. Long-term immune deficiency after allogeneic stem cell transplantation: B-cell deficiency is associated with late infections. *Haematologica* 95, 1025–1029 (2010).
35. Jedema, I. & Falkenburg, J. H. F. Chapter 17 - Immunotherapy post-transplant. *EBMT-ESH Handb.* (2012).
36. Kekre, N. et al. Efficacy of immune suppression tapering in treating relapse after reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 100, 1222–1227 (2015).
37. Maury, S. et al. Prolonged immune deficiency following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and complications in adult patients. *Br. J. Haematol.* 115, 630–641 (2001).
38. Toubert, A. Chapter 14: Immune reconstitution after allogeneic HSCT. *EBMT-ESH Handb. Haemopoietic Stem Cell Transplant.* 235–245 (2012).
39. Mensa, J. & Carreras, E. Chapter 12 - Infections after HSCT. *EBMT-ESH Handb.* (2012).
40. Barba, P. et al. Early and late neurological complications after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 15, 1439–1446 (2009).
41. Mohty, M. & Apperley, J. F. Long-term physiological side effects after allogeneic bone marrow transplantation. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2010, 229–236 (2010).
42. Hospital, N. ta Fo. *Trial* 89, 1–5 (2004).
43. Rovó, A. et al. Late altered organ function in very long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A paired comparison with their HLA-identical sibling donor. *Haematologica* 96, 150–155 (2011).
44. Baron, F. et al. Anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prevention in the setting of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 101, (2016).
45. Bhatt, D. L. et al. *New England Journal.* 9–19 (2012). doi:10.1056/NEJMoa1201161
46. Kekre, N. et al. Venous thromboembolism is associated with graft-versus-host disease and increased non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic stem

- cell transplantation. *Haematologica* 102, 1185–1191 (2017).
47. Pidala, J. et al. Prolonged sirolimus administration after allogeneic hematopoietic cell transplantation is associated with decreased risk for moderate-severe chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* 100, 970–977 (2015).
  48. Mohty, B. & Mohty, M. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Blood Cancer J.* 1, e16 (2011).
  49. Savani, B. N. et al. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation How I treat How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. 117, 3002–3009 (2011).
  50. Hamadani, M., Craig, M., Awan, F. T. & Devine, S. M. How we approach patient evaluation for hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 45, 1259–1268 (2010).
  51. Servais, S. et al. Pre-transplant prognostic factors of long-term survival after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with matched related/unrelated donors. *Haematologica* 99, 519–526 (2014).
  52. Majhail, N. S. et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 47, 337–341 (2012).
  53. Hamblin, A. et al. Provision of long-term monitoring and late effects services following adult allogeneic haematopoietic stem cell transplant: A survey of UK NHS-based programmes. *Bone Marrow Transplant.* 52, 889–894 (2017).
  54. Tichelli, A. et al. Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 93, 1203–1210 (2008).
  55. DeFilipp, Z. et al. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease after Hematopoietic Cell Transplantation: Screening and Preventive Practice Recommendations from the CIBMTR and EBMT. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 22, 1493–1503 (2016).
  56. Fuji, S. et al. How do I manage hyperglycemia/post-transplant diabetes mellitus after allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplant.* 51, 1041–1049 (2016).
  57. Hingorani, S. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 374, 2256–2267 (2016).
  58. Hingorani, S. Kidney and Bladder Complications of Hematopoietic Cell Transplantation. *Thomas' Hematop. Cell Transplant.* Fifth Ed. 2-2, 1170–1184 (2016).

# PANCREATODIGESTIVE ANASTOMOSIS OPTIMIZATION IN PANCREATODUODENAL RESECTION PATIENTS

N. Mena<sup>1</sup>, S. Glinkov<sup>1</sup>, K. Kirov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, "St. Anna" University Hospital of Varna, Medical University of Varna, Varna, Bulgaria

<sup>2</sup>Research Institute, Medical University of Pleven, Pleven, Bulgaria

Corresponding author:

Natmir Mena, MD, Department of Surgery, "St. Anna" University Hospital of Varna

Medical University of Varna, 9002 Varna, 100, Tsar Osvooboditel Blvd, Bulgaria

E-mail: natmir-mena@gmx.ch

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 294-302

## ABSTRACT

**Introduction:** We compared the early postoperative complications after pancreaticoduodenal resection in pancreatic carcinoma using pancreaticogastrostomy with mixed drainage and pancreaticojejunostomy with external drainage.

**Materials and Methods:** Between 2007 and 2017, we performed 40 proximal pancreaticoduodenal resections in 40 patients with pancreaticogastrostomy and mixed drainage, and pancreaticoduodenal resection with T-L pancreaticojejunostomy and external drainage in 80 patients. The three sequential steps of the optimized procedure for pancreaticodigestive anastomosis using mixed drainage are described in detail.

**Results:** The assessment of early postoperative complications convincingly proves the effectiveness of our optimized surgical procedure. The absence of postoperative resection stumps, the single-loop construction of digestive anastomoses and their mixed intraluminal unloading through active and passive aspiration lead to a statistically significant ( $p < 0.05$ ) reduction in early postoperative complications, namely: surgical morbidity, pancreatic insufficiency, pancreatic fistula grade (B+C), intra-abdominal hemorrhage, intra-abdominal infection, and bile leakage. Hospital stay was also significantly shortened.

**Conclusion:** The absence of postoperative resection stumps, the single-loop construction of digestive anastomoses and their mixed intraluminal unloading through active and passive aspiration lead to a statistically significant reduction in early postoperative complications ( $p < 0.05$ ) and shorter hospital stay.

**Keywords:** pancreaticojejunostomy, pancreaticogastrostomy, pancreatic fistula, mixed drainage

## INTRODUCTION

Pancreatic cancer is the fourth cause of death from oncological diseases. The overall 5-year survival rate is from 5.0% to 8.0%. The proximal pancreaticoduodenal resection developed by A. O. Whipple et al. in 1935 is still used today for the treatment of pancreatic head and periampullary carcinoma. Its greatest advantage is the radicality of the treatment. Regardless of the type of pancreaticodigestive anastomosis, its major disadvantages are the high incidence of pancreatic insufficiency and fistula (up to 30.0%) and early

postoperative complications (up to 60.0%). Despite the abundance of optimized surgical techniques (more than 80), this type of anastomosis remains physiologically loaded and unacceptable for modern radical treatment.

Currently pancreatic fistula occurs in 9.0%-14.0% of the operations (2). The incidence of clinically significant fistulas (grades B+C, according to ISGPF) was most commonly 16.00% in pancreatoduodenectomy, 13.00% in distal pancreatectomy, and 83% in central pancreatectomy (3). Pancreatic fistula (grade B+C) was found in 10.2% of 532 patients (4).



The Fistula Risk Score Group defined a specific grading system based on four parameters (soft pancreatic texture, small pancreatic duct size (<3.0÷4.0 mm), cystic pathology and intraoperative blood loss) (>1000 mL÷1500 mL) (5).

The incidence of intra-abdominal infection was 17.0% (6) and the incidence of intra-abdominal hemorrhage was 7.1% (7), 13.0% (8) or even 17.5% (9). Delayed gastric emptying was another common complication (in 8.0%-45.0% of cases) (8).

Rehospitalization was required in 37.0% of the 70 operated patients using the standard Whipple procedure, most commonly due to nausea and vomiting (24.2%) and pneumonia (19.24% of cases). Reoperation is most commonly performed due to the presence of intra-abdominal abscess (7).

Mechanical unloading of the pancreatico-digestive anastomosis is a prerequisite for a better clinical effect.

According to our original concept, this unloading can be achieved through an optimized reconstruction and drainage approach after pancreaticoduodenal resection.

The purpose of this cohort study was to validate the new method for optimal reconstruction and drainage in the operated patients as well as to illustrate its advantages in comparison to patients who have undergone the traditional surgical procedure.

## MATERIALS AND METHODS

Between 2007 and 2017, a total of 710 patients with pancreatic cancer (371 men and 339 women) were dispensarized at “Dr. M. Markov” Specialized Hospital for Oncological Diseases in Varna. During the same period, 40 proximal pancreaticoduodenal resections were performed with pancreaticogastrostomy and mixed drainage at the Department of Surgery at the “St. Anna” University Hospital in Varna. Eighty out of a total of 275 patients who underwent pancreaticoduodenal resection with termino-lateral pancreaticojejunostomy and external drainage were randomly selected and randomized in terms of demographic and clinical characteristics (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics of both patients' groups with pancreaticoduodenal resection

Variables	Total n (%)	PJA drainage n (%)	external n (%)	PGA mixed drainage n (%)	p value
n	120	80	40	40	
males	67 (55.8)	46 (57.5)	21 (52.5)	21 (52.5)	<sup>1</sup> 0.697
females	53 (44.2)	34 (42.5)	19 (47.5)	19 (47.5)	
age (mean±SD)(years)	66±10	67±1	66±2	66±2	<sup>3</sup> 0.674
median age	7	68	66	66	
primary tumour origin					
pancreatic head adenocarcinoma	43 (35.8)	27 (33.8)	16 (40.0)	16 (40.0)	<sup>2</sup> 0.951
ampullary adenocarcinoma	36 (30.0)	25 (31.3)	11 (27.5)	11 (27.5)	
distal common bile duct adenocarcinoma	12 (10.0)	8 (10.0)	4 (10.0)	4 (10.0)	
duodenal adenocarcinoma	5 (4.2)	3 (3.8)	2 (5.0)	2 (5.0)	
others	24 (20.0)	17 (21.3)	7 (17.5)	7 (17.5)	
pancreas parenchyma					
firm	74 (61.7)	48 (60.0)	26 (65.0)	26 (65.0)	<sup>1</sup> 0.692
soft	46 (38.3)	32 (40.0)	14 (35.0)	14 (35.0)	
symptoms					
jaundice	90 (100.0)	55 (68.8)	35 (87.5%)	35 (87.5%)	<sup>1</sup> 0.027
epigastric pain	80 (100.0)	52 (65.0)	28 (70.0%)	28 (70.0%)	<sup>1</sup> 0.683
body weight loss	85 (100.0)	53 (66.3)	32 (80.0%)	32 (80.0%)	<sup>1</sup> 0.139
nausea and/or vomiting	70 (100.0)	45 (56.3)	25 (62.5%)	25 (62.5%)	<sup>1</sup> 0.560
gastrointestinal bleeding	4 (100.0)	3 (3.8)	1 (2.5%)	1 (2.5%)	<sup>1</sup> 1.000
diabetes Mellitus	17 (100.0)	15 (15.0)	5 (12.5%)	5 (12.5%)	<sup>1</sup> 0.788
with ERCP	16 (100.0)	10 (12.5)	6 (15.0%)	6 (15.0%)	<sup>1</sup> 0.778
TNM classification					
T1	23 (19.2)	15 (18.8)	8 (20.0)	8 (20.0)	<sup>1</sup> 1.000
T2	97 (80.8)	65 (81.3)	32 (80.0)	32 (80.0)	
differentiation grade					
G1	7 (5.8)	5 (6.3)	2 (5.0)	2 (5.0)	<sup>2</sup> 0.773
G2	80 (66.7)	54 (67.5)	26 (65.0)	26 (65.0)	
G3	25 (20.8)	17 (21.3)	8 (20.0)	8 (20.0)	
G4	8 (6.7)	4 (5.0)	4 (10.0)	4 (10.0)	

PJA - pancreaticojejunostomy; PGA - pancreaticogastrostomy; ERCP - endoscopic retrograde cholangiopancreatography; 1 - Fisher's exact text; 2 - Pearson x2 test; 3 - Mann-Whitney test

The exclusion criteria were the following: localization of carcinoma in the pancreatic body and tail, total/subtotal pancreatectomy and distal pancreaticoduodenal resection. All manipulations were performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and all patients gave informed consent. Data

were statistically processed with the IBM SPSS Statistics Version 19.00 for Windows software. The following methods for statistical hypothesis testing were used: Fisher's exact text, Pearson x2 test and Mann-Whitney U test.

## Surgical procedure

Resection was performed according to the standard Whipple procedure in the following sequence: antrectomy at 5-7 cm from the pylorus; resection of the head and neck of the pancreas; cholecystectomy with resection of the distal ductus choledochus, resection of the distal duodenum and jejunum at 5 cm from lig. Treitz. Our optimized reconstruction approach included replacing termino-lateral pancreaticojejunostomy with termino-lateral pancreaticogastrostomy and termino-lateral gastrojejunostomy with termino-lateral gastrojejunostomy. Our optimized drainage method involved mixed (internal and external) drainage. We used a stent in internal drainage of the common pancreatic duct and a two-chamber nasogastric tube for active and passive drainage of all three digestive anastomoses. The pancreatic duct was drained actively and passively through the stent in the nasogastric tube. There was no drainage through the anterior abdominal wall.

Our procedures are schematically illustrated on Figure 1 and Figure 2.

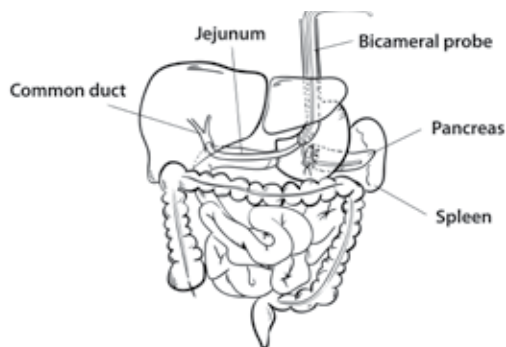


Figure 1. Schematic presentations of digestive anastomosis drainage with two-chamber nasogastric tube

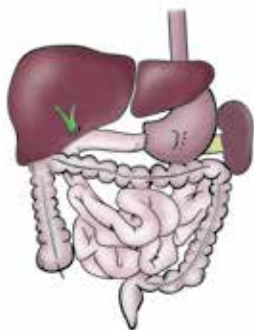


Figure 2. Schematic presentations of digestive anastomosis drainage with two-chamber

nasogastric tube

A completed pancreaticogastrostomy on the posterior stomach wall can be seen on Figure 3.



Figure 3. Native picture of a completed PGA on the posterior stomach wall

An effective drainage passage is proven by postoperative x-ray examination (Figure 4).



Figure 4. Postsurgical x-ray image indicating drainage passage

## Procedure stages

Stage I : Construction of the pancreaticogastrostomy

1. 2-3 cm are dissected from the resected end of the pancreas. An aperture, 0.5 cm smaller than the diameter of the pancreatic stump is made along the posterior wall of the stomach. A drain is placed into the pancreatic duct, depending on the diameter of the duct, and is fixed with slowly-absorbable sutures.
2. A purse-string suture (PDS or BIOSYN 3-0) is applied to the posterior abdominal wall at the place of the aperture.
3. Single (4-5) sutures are applied on the posterior wall of the stomach and the capsule on the posterior wall of the pancreas.
4. One-two cm are invaginated from the pancreatic stump into the stomach.

5. The purse-string and single sutures are tightened.
6. The anterior pancreatic wall is fixed to the posterior abdominal wall with single (4-5) sutures (BIOSYN 3-0 or PDS).
7. The jejunum is positioned so that its proximal part passes transmesocolically after ductus choledochus and reaches the remainder of the stomach. One always leaves a section of the intestine which is 5 cm longer than the distance between ductus choledochus and the stomach, so that there is no tensile force.

#### Stage II: Termino-lateral hepaticojejunostomy

1. The posterior wall of the anastomosis is constructed so that the posterior wall of ductus choledochus is fixed to the small intestine with single sutures or interrupted suture.
2. A two-chamber nasogastric tube is applied that exits through the stomach stump, passes through the extracted small intestine and reaches ductus choledochus. Its end enters 2-3 cm into ductus choledochus and is fixed to the posterior hepaticojejunal anastomosis wall with single fast-absorbable suture.
3. The anterior wall of the anastomosis is constructed.

#### Stage III: Termino-terminal gastrojejunostomy

1. The pancreatic drain is implanted into the two-chamber nasogastric tube or is left freely in the stomach lumen.
2. The remainder of the stomach from the small curvature to the large curvature is closed with a linear stapler, leaving a resected section of the large curvature corresponding in size to the small intestine lumen.
3. The location of the two-chamber nasogastric tube openings in the fundus of the stomach near the pancreatic stump is checked. The last digestive anastomosis (two-layer termino-terminal gastrojejunostomy) is constructed with single or continuous sutures.
4. The reconstruction ends with a truncated vagotomy.

The nasogastric probe is removed between 24 and 36 hours after restoration of the passage, which occurs most often between the fourth and seventh day after surgery.

## RESULTS

The results from the comparative analysis of early postoperative complications in patients in both groups convincingly demonstrated the effectiveness of our optimized surgical procedure (Table 2).

Table 2. Early postoperative complications in both patients' groups with pancreaticoduodenal resection

Variable	PJA external drainage n (%)	PGA mixed drainage n (%)	OR	p value
one-month surgical mortality	12 (15.0)	1 (2.5)	6.8	<sup>1</sup> 0.058
surgical morbidity	38 (47.5)	3 (7.5)	11.2	<sup>1</sup> 0.0001
pancreatic insufficiency	23 (28.8)	1 (2.5)	15.7	<sup>1</sup> 0.0001
pancreatic fistula grade (B+C)	15 (18.8)	0 (0.0)	x	<sup>1</sup> 0.002
intraabdominal hemorrhage	14 (17.5)	1 (2.5)	8.2	<sup>1</sup> 0.019
intraabdominal infection	15 (18.8)	1 (2.5)	9.0	<sup>1</sup> 0.020
delayed gastric emptying	14 (17.5)	2 (5.0)	4.0	<sup>1</sup> 0.086
wound infection	12 (15.0)	1 (2.5)	6.9	<sup>1</sup> 0.058
bile leakage	15 (18.8)	1 (2.5)	9.0	<sup>1</sup> 0.020
hospital stay (days)	22	11	x	<sup>5</sup> 0.0001

PJA - pancreaticojejunostomy; PGA - pancreaticogastrostomy; ERCP - endoscopic retrograde cholangiopancreatography; OR - odds ratio; 1 - Fisher's exact test; 2 - Pearson  $\chi^2$  test; 3 - Mann-Whitney test

The absence of postoperative resection stumps, the construction of single-loop digestive anastomoses and their mixed intraluminal unloading through active and passive aspiration lead to a statistically significant ( $p < 0.05$ ) reduction (6-7 times) of the following complications: surgical morbidity, pancreatic insufficiency, pancreatic fistula grade (B+C), intra-abdominal hemorrhage, intra-abdominal infection, and bile leakage (Table 2). The control group had on the average higher relative risk of early postoperative complications by 9 times. The shorter hospital stay for the experimental group is noteworthy

(Table 2).

## DISCUSSION

There are three main groups of methods for optimizing pancreatic-digestive anastomoses in pancreatic-duodenal resection.

The first group offers optimized types and methods of reconstruction.

The standard Whipple resection is replaced by pylorus-

preserving and the pylorus-resecting with stomach-preserving resection. This does not reduce the radicality of the operation. The spread of the tumour to the stomach or the upper-horizontal duodenal segment is considered to be a contraindication for the preservation of the pylorus (10). According to other studies, the pylorus-preserving resection is either not radical enough (11), or is associated with more significant weight loss: by an average of 13.5 kg compared to 8.0 kg in standard Whipple resection (12).

The results from two meta-analyses on 496 (13) and 512 pancreaticoduodenal resections (14) do not demonstrate any advantage of the pylorus-preserving resection over the standard Whipple one in terms of radicality, survival, mortality and early postoperative complications. The first intervention results in shorter operative time (by 68 min.), less intraoperative blood loss (by 76 mL), less blood transfusion (by 65 mL) and shorter hospital stay (by 1.8 days) as well as in a higher incidence of delayed gastric emptying (29.0% versus 24.4%).

In our opinion, the pylorus-preserving resection is currently an acceptable option for standard Whipple resection in benign periampullary tumours. However, it is not recommended as a method of choice for pancreatic head or distal end carcinoma of the common bile duct because it may compromise the radicality of the surgical treatment. We use standard Whipple resection without preserving the pylorus.

There are different methods of reconstruction with pancreaticojejunostomy (single-loop or dual-loop reconstruction: Cattell, Mallet-Guy, Whipple, Braunschweig, Child, Roux-en-Y and end-to-loop methods) and pancreaticogastrostomy (Roux-en-Y, and method). The Roux-N-Y loop reconstruction method, with isolation of the pancreaticojejunostomy on the shorter small intestinal Y-branch, is recommended as more effective, and in the Child's method (T-T pancreaticojejunostomy), the pancreatic stump is mobilized termino-terminally to the small intestine's end.

Between 1967 and 1983, 128 patients, and between 1984 and 2013, 70 patients who underwent pancreaticoduodenal resections were studied (15). In the first group, a single loop with contour after the methods of Cattell and Mallet-Guy or uninterrupted contour after the methods of Whipple, Braunschweig and Child with or without site-to-site jejuno-jejunal anastomosis (Braun enterostomy) was used. In the second group, a Roux-N-Y loop with pancreaticojejunostomy isolation was used. In the first

group with single loop, the sequence of anastomotic placement did not affect the onset of early complications, the incidence of pancreatic fistula was about 20%, and the pancreaticojejunostomy continued to be loaded by bile secretions and intestinal contents. In the second group with the Roux-N-Y loop, the incidence of early complications was smaller. It was the smallest when the pancreaticojejunostomy was isolated on the shorter small intestinal Y-branch, the incidence of pancreatic fistula being about 8.0%.

A study of 700 pancreaticoduodenal resection patients (588 with single loop and 112 with Roux-N-Y loop reconstruction) achieved similar results (16). An alternative to Roux-N-Y loop is an end-to-loop reconstruction, popularized by Russian-speaking authors. In this currently well-established surgical technique for strengthening the pancreaticojejunostomy, the pancreatic stump is fixed in an opening of the small intestine loop (end-to-loop) and is treated differently.

By postoperative day 10 of Braun enteroenterostomy during pancreaticoduodenal resections, there is delayed gastric emptying in 10% while without this procedure - in 26% ( $p < 0.05$ ) and international grading criteria (grades B+C) - in 7% versus 31% of the cases ( $p = 0.003$ ) (17), while for ISGPS, delayed gastric emptying occurs in 36.0% and in 60.0% of the cases, respectively (18). Both Braun enteroenterostomy and isolated Roux-en-Y pancreaticojejunostomy reduce alkaline reflux in the stomach.

The discussion about the choice of pancreaticojejunostomy or pancreaticogastrostomy is the subject of numerous randomized clinical trials and meta-analyses.

In meta-analyses, pancreaticogastrostomy is most often favoured or equal results are cited for both (20).

Despite these results, pancreaticojejunostomy remains the most commonly used method, due to the more physiologically convenient site of infusion of pancreatic juice - the jejunum, not the stomach (21). A study of the Canadian Hepato-Pancreatico-Biliary Association reports that the pancreatico-jejunal anastomosis is a preferred method of reconstruction in 85.6% of the 75 surveyed surgeons (1). Pancreaticogastrostomy is more commonly associated with morphological and functional complications because gastric juice reflux inactivates pancreatic enzymes and causes early pancreatic insufficiency (22). We strongly prefer pancreaticogastrostomy and one-loop reconstruction

of the digestive anastomoses without residual post-resection stumps.

The second group refers to optimized anastomosing surgical techniques aimed at enhancing anatomical strength and ensuring optimal blood supply for the pancreaticodigestive anastomosis (pancreaticojejunostomy or pancreaticogastrostomy). Pancreaticojejunostomy can be constructed antecolically, retrocolically and retromesenterically. Two approaches based on the density of glandular parenchyma and ductus pancreaticus diameter are the most common: for hard parenchyma and wide duct (>3.00 mm) - termino-lateral duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy, and for soft parenchyma and narrow canal (<3.00 mm) - termino-terminal invaginated pancreaticojejunostomy.

In hard parenchyma and wide pancreatic duct, these two types of pancreaticojejunostomy are equivalent in terms of morbidity, mortality and hospital stay, but in duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy, there is a risk that not all pancreatic juice will flow into the jejunum, if an accessory duct of Santorini is present.

A study of 850 pancreaticoduodenal resections (421 duct-to-mucosa and 429 invaginated pancreaticojejunostomies) reported equal incidence of pancreatic fistula of about 15.0% and pancreatic fistula grade (B+C) of about 10.0% (5). In soft parenchyma and narrow pancreatic duct, duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy was associated with a high risk of pancreatic fistula grade (B+C) due to jejunal mucosal edema and duct obstruction. In a meta-analysis of 654 pancreatic-duodenal resections, the incidence of pancreatic fistula was 27.4% for duct-to-mucosa and 9.6% for invaginated pancreaticojejunostomy (23). In extensive sewing and compression during the invaginated pancreaticojejunostomy, there was also a risk of parenchymal rupture, bleeding, and development of a pancreatic fistula (22).

Binding pancreaticojejunostomy is an equivalent technique as an alternative to pancreaticojejunostomy. It is a method of choice according to the surgeon's preferences. It is associated with slightly more complex technical procedures and a higher hospital cost. Three studies with this technique report different values for pancreatic fistula: 8.9% (24), 3.0% (25) and 0% (26). A later study in a European center does not, however, repeat these results (27). One-layer duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy is more often associated with higher risk for a pancreatic fistula grade (B+C). Two-

layer suture duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy is associated with a higher risk for a pancreatic fistula in narrow pancreatic duct (<3.0 mm).

The two-layer (Cattell Warren) and matrix suture (Blumgart) methods are equivalent. Technically, the matrix suture is executed for 10 min. shorter associated with fewer reoperations, but a larger number of haemotransfusions. In a narrow pancreatic duct (<3.0 mm), it is recommended to apply modified three-layer duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy techniques.

A 2018 meta-analysis on 1043 pancreatic-duodenal resection patients (518 duct-to-mucosa and 525 Dunking) does not establish any significant difference between the two groups in terms of the total and clinically significant pancreatic fistula (28). More often, advantage is given to continuous suture duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy in regards to pancreatic fistula incidence, morbidity and mortality. A study of several randomized controlled trials (29) compares the two techniques in 255 pancreatic-duodenal resections (120 two-layer continuous suture termino-lateral pancreaticojejunostomy and 135 with conventional interrupted suture) establishing 7.5% and 17.0% pancreatic fistula incidence, respectively) and confirms the advantage of the first procedure. It is also superior to the second procedure in soft parenchyma and narrow pancreatic duct with an incidence of pancreatic fistula of 8.5% and 19.6%, respectively.

Pancreaticogastrostomy is performed using invaginated, duct-to-mucosa, or binding anastomosis. Invaginated anastomosis is most commonly performed with transpancreatic vertical mattress suture (30), and duct-to-mucosa or binding anastomosis combines the transpancreatic matrix suture with single connecting sutures (31). Applying the vertical mattress suture is associated with risk of damage to glandular parenchyma and, therefore, there is a tendency to avoid using this suture type to construct binding anastomoses. Regarding pancreatic fistula incidence, there is no definitive evidence of an advantage of any of the binding surgical techniques in the construction of binding pancreaticogastrostomy (32-34).

We prefer the construction of pancreaticogastrostomy without the use of matrix suture, with single interrupted sutures and a single purse-string suture. We believe that the surgical principles of proper haemostasis, vitality and precision treatment, lack of tension and

proper tissue positioning as well as the use of fine suture material, provide greater stability and functionality to the pancreatic anastomosis than the surgical technique itself.

The third group prefer to optimized drainage of the digestive anastomoses. Placing a stent through the pancreatico-digestive anastomosis after pancreaticoduodenal resection facilitates the diversion of pancreatic juice from the site of anastomosis and decompression of the residual pancreas as well as maintains the passability of the common pancreatic duct. However, the benefits remain contradictory. The complications in the external stent are associated with the time of its removal, and in the internal one - with the high incidence of migration to an atypical location. The timing of the drainage is an independent risk factor for pancreatic fistula grade (B+C). Early removal of the drainage (on the third or fourth day) is associated with decreased incidence of pancreatic fistula, abdominal and pulmonary complications and shorter hospital stay. Removal of the drainage by the 72nd hour is recommended for patients at low risk for a pancreatic fistula (with hard parenchyma, wide (> 3.0 mm) pancreatic duct and amylase content in drainage below 5000 U/L) (35,36). Longer drainage retention is recommended in patients at high risk for pancreatic fistula (with mild parenchyma, narrow (<3.0 mm) pancreatic duct, and amylase concentration in the drainage above 5000 U/L). Persistence of the drainage for more than three weeks is an independent risk factor for a pancreatic fistula (37).

We insert a drainage into the pancreatic duct and replace the percutaneous lead outside the abdominal cavity drain with a specially designed two-chamber nasogastric tube, allowing common intraluminal drainage of the three digestive anastomoses - termino-lateral pancreaticogastrostomy; termino-lateral hepaticojejunostomy and termino-terminal gastrojejunostomy. We have developed a procedure for measuring the volume and pressure of gastrointestinal contents, which determines the frequency and volume of active aspiration.

## CONCLUSIONS

The absence of postoperative resection stumps, the construction of single-loop digestive anastomoses and their mixed intraluminal unloading through active and passive aspiration lead to a statistically significant reduction in early postoperative complications ( $p < 0.05$ ) and shorter hospital stay.

## REFERENCES

1. Cyr DP, Truong JL, Lam-McCulloch J, Cleary SP, Karanicolas PJ. Canadian practice patterns for pancreaticoduodenectomy. *Can J Surg.* 2015;58(2):121-7.
2. Kirihara Y, Takahashi N, Hashimoto Y, Sclabas GM, Khan S, Moriya T, et al. Prediction of pancreatic anastomotic failure after pancreatoduodenectomy: the use of preoperative, quantitative computed tomography to measure remnant pancreatic volume and body composition. *Ann Surg.* 2013;257(3):512-9.
3. Pratt W, Maithel SK, Vanounou T, Callery MP, Vollmer CM Jr. Postoperative pancreatic fistulas are not equivalent after proximal, distal, and central pancreatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(9):1264-78; discussion 1278-9.
4. Fu SJ, Shen SL, Li SQ, Hu WJ, Hua YP, Kuang M, et al. Risk factors and outcomes of postoperative pancreatic fistula after pancreatico-duodenectomy: an audit of 532 consecutive cases. *BMC Surg.* 2015;15:34. doi: 10.1186/s12893-015-0011-7.
5. Zhang S, Lan Z, Zhang J, Chen Y, Xu Q, Jiang Q, et al. Duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(28):46449-60.
6. Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley MN, Sutton R, Neoptolemos JP. Complications of pancreatic cancer resection. *Dig Surg.* 2002;19(2):138-46.
7. Saraee A, Vahedian-Ardakani J, Saraee E, Pakzad R, Wadji MB. Whipple procedure: a review of a 7-year clinical experience in a referral center for hepatobiliary and pancreas diseases. *World J Surg Oncol.* 2015;13:98. doi: 10.1186/s12957-015-0523-8.
8. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2006;244(6):931-7; discussion 937-9.
9. Egorov VI. Extirpation of pancreatic stump and total duodenopancreatectomy for prevention and treatment of complications after pancreatic surgery. *Ann. Khirurg. Patol.* 2014;19(2):9-13 (in Russian).
10. Mikhajlova SA. Comparative analysis of different type pancreaticodigestive reconstruction after pancreatoduodenectomy. *Ann. Khirurg. Patol.* 2007;12(3):22-27 (in Russian).
11. Dineen SP, Roland CL, Schwarz RE. Pancreatoduodenectomy with or without pyloric preservation: a clinical

- outcomes comparison. *HPB Surg.* 2008;2008:719459. doi: 10.1155/2008/719459.
12. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg.* 2004;240(5):738-45.
  13. Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Hüttner FJ, Antes G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD006053. doi: 10.1002/14651858.CD006053.pub5.
  14. Nikfarjam M, Houli N, Tufail F, Weinberg L, Muralidharan V, Christophi C. Reduction in delayed gastric emptying following non-pylorus preserving pancreaticoduodenectomy by addition of a Braun enteroenterostomy. *JOP.* 2012;13(5):488-96.
  15. Straja ND, Daha C, Brătucu E, Cirimbei C, Prunoiu V, Alecu M, et al. Pancreaticojejunostomy - risk anastomosis after cephalic pancreaticoduodenectomy. *Chirurgia (Bucur).* 2015;110(4):339-45.
  16. Grobmyer SR, Hollenbeck ST, Jaques DP, Jarnagin WR, DeMatteo R, Coit DG, et al. Roux-en-Y reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg.* 2008;143(12):1184-8.
  17. Hochwald SN, Grobmyer SR, Hemming AW, Curran E, Bloom DA, Delano M, et al. Braun enteroenterostomy is associated with reduced delayed gastric emptying and early resumption of oral feeding following pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol.* 2010;101(5):351-5.
  18. An internist's illustrated guide to gastrointestinal surgery. Wu GY, Aziz K, Whalen GF, eds. Totowa, NJ, Humana Press Inc., 2003. 341 p.
  19. Hallet J, Zih FS, Deobald RG, Scheer AS, Law CH, Coburn NG, et al. The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB (Oxford).* 2015;17(2):113-22.
  20. Crippa S, Cirocchi R, Randolph J, Partelli S, Belfiori G, Piccoli A, et al. Pancreaticojejunostomy is comparable to pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(4):427-37.
  21. Bai X, Zhang Q, Gao S, Lou J, Li G, Zhang Y, et al. Duct-to-mucosa vs invagination for pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective, randomized controlled trial from a single surgeon. *J Am Coll Surg.* 2016;222(1):10-8.
  22. El Nakeeb A, El Hemaly M, Askr W, Ellatif MA, Hamed H, Elghawalby A, et al. Corrigendum to 'Comparative study between duct to mucosa and invagination pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: A prospective randomized study'. *Int J Surg.* 16 (2015) 1-6. *Int J Surg.* 2018;54(Pt A):313.
  23. Hua J, He Z, Qian D, Meng H, Zhou B, Song Z. Duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(10):1900-9.
  24. Buc E, Flamein R, Golfier C, Dubois A, Nagarajan G, Futier E, et al. Peng's binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a French prospective study. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(4):705-10.
  25. Nordback I, Rätty S, Laukkanen J, Järvinen S, Piironen A, Leppiniemi J, et al. A novel radiopaque biodegradable stent for pancreatobiliary applications - the first human phase I trial in the pancreas. *Pancreatology.* 2012;12(3):264-71.
  26. Hashimoto D, Hirota M, Yagi Y, Baba H. End-to-side pancreaticojejunostomy without stitches in the pancreatic stump. *Surg Today.* 2013;43(7):821-4.
  27. Casadei R, Ricci C, Silvestri S, Campra D, Ercolani G, D'Ambra M, et al. Peng's binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. An Italian, prospective, dual-institution study. *Pancreatology.* 2013;13(3):305-9.
  28. Kilambi R, Singh AN. Duct-to-mucosa versus dunking techniques of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: Do we need more trials? A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Surg Oncol.* 2018;117(5):928-39.
  29. Chen Y, Ke N, Tan C, Zhang H, Wang X, Mai G, et al. Continuous versus interrupted suture techniques of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res.* 2015;193(2):590-7.
  30. Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, Sasaki Y, Yamada T, Kishi K, et al. A simple and safe anastomosis in pancreaticogastrostomy using mattress sutures. *Am J Surg.* 2008;196(1):130-4.

31. Bartsch DK, Langer P, Kanngießler V, Fendrich V, Dietzel K. A simple and safe anastomosis for pancreatogastrostomy using one binding purse-string and two transfixing mattress sutures. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:718637. doi: 10.1155/2012/718637.
32. Kang P, Wang Z, Leng K, Zhong X, Wang H, Wan M, et al. Binding pancreaticogastrostomy anastomosis in central pancreatectomy: A single center experience. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(45):e8354. doi: 10.1097/MD.00000000000008354.
33. Zhu F, Wang M, Wang X, Tian R, Shi C, Xu M, et al. Modified technique of pancreaticogastrostomy for soft pancreas with two continuous hemstitch sutures: a single-center prospective study. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(7):1306-11.
34. Kostov D, Kobakov G, Yankov D. Pancreatogastrostomy with one continuous seromuscular circular suture. *Int J Surg Med.* 2015;1(1):1-7.
35. Lassen K, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M, et al.; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society, for Perioperative Care; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); International Association for Surgical Metabolism and Nutrition (IASMEN). Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg.* 2013;37(2):240-58.
36. Liang TB, Bai XL, Zheng SS. Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: diagnosed according to International Study Group Pancreatic Fistula (ISGPF) definition. *Pancreatology.* 2007;7(4):325-31.
37. Cheng Z, Lin H, Gong J, Li D. Pancreatic duct stenting on postoperative pancreatic fistula: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2018;11(4):3000-9.



# КВАНТИТАТИВНО ОДРЕДУВАЊЕ НА КАЛПРОТЕКТИН ВО АСЦИТ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО СПОНТАН БАКТЕРИСКИ ПЕРИТОНИТИС ПРЕД И ПО АНТИБИОТКСИОТ ТРЕТМАН

Фана Личоска-Јосифовиќ<sup>1</sup>, Мери Трајковска<sup>1</sup>, Калина Гривчева-Старделова<sup>1</sup>, Виктрорија Чалоска-Ивановска<sup>1</sup>, Магдалена Димитрова-Генадиева<sup>1</sup>, Бети Тодоровска<sup>1</sup>, Владимир Аврамоски<sup>1</sup>, Магдалена Пипонска<sup>2</sup>, Ненад Јоксимовиќ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Универзитетската клиника за гастрентерохепатологија, Скопје;

<sup>2</sup>Институт за клиничка биохемија, Скопје

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 303-311

## АПСТРАКТ

**Вовед.** Спонтаниот бактериски перитонитис (СБП) кај пациентите со црнодробна цироза е новонастаната, спонтанна бактерииска инфекција на стерилна асцитна течност, во отсуство на интраабдоминални извори на инфекција или малигнитет. Најсензитивен показател за поставување на дијагнозата е кога бројот на полиморфонуклерани клетки (ПМНК) е  $\geq 250$  во 1 мл асцитна течност (рачното микроскопско или автоматизирано пребројување) и/или кога во микробиолошката култура биде изолиран еден бактериски вид.

**Цели** Целите на нашата пилот студија беше да се одреди концентрацијата на калпротектин во асцит кај пациентите со СБП и не-СБП со BÜHLMANN Quantum Blue®Reader, дали има сигнификантна разлика меѓу просечните вредности на Turcotte-Pugh II и MELD скорот кај пациентите со СБП и не-СБП и да се одреди концентрацијата на калпротектин кај пациенти со СБП пред и по антибиотскиот третман.

**Материјали и методи.** Во оваа проспективно-аналитичко-опсерваториска пилот студија беа вклучени 30 пациенти со црнодробна цироза и асцит, поделени во две групи, СБП и не-СБП. Квантитативното мерење на калпротектин во асцит се вршеше со тестот Quantum Blue Calprotectin Ascites (LF-ASC25). Собраните податоци се обработија со помош на статистичкиот програм SPSS 23 за Windows.

**Резултати и дискусија:** Во нашата студија просечната вредност на калпротектин кај пациенти со СБП беше 1.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Најниската вредност на калпротектин во испитуваната група беше регистрирана кај еден пациент со вредност од 0.61  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , додека највисока вредност од 1.81  $\mu\text{g}/\text{mL}$  кај четири пациенти. Резултатите покажаа повисоки вредности на калпротектин во асцит кај пациенти со алкохолна болест на црниот дроб во споредба со останатите етиологии. Рефракторен асцит се регистрира кај 60,0% од испитаниците а само кај еден пациент (6,7%) се регистрира klebsiella pneumoniae во микробиолошката анализа на асцитот. Нодамна објавентие студии презентираа слични вредности на калпротектин во асцит како и нашата студија. Според Child-Turcotte-PughII класификација сите пациенти од испитуваната група беа класа C, додека просечната вредност на MELD скорот изнесуваше  $23,9 \pm 6,2$ . Контролниот број на ПМНК кај сите испитаниците во испитуваната група беше  $< 200$  во 1 мл асцитна течност, додека просечната вредност на калпротектин во асцитот беше 0.69  $\mu\text{g} / \text{mL}$  и укажа на добар одговор на иницијалниот антибиотски третман, со исклучок на четворица пациенти со концентрација на калпротектин во асцит поголема од 1,39  $\mu\text{g} / \text{l}$ , и индиректно покажа дека најверојатно станува збор за лажно негативен број на ПМНК. Двајца пациенти со високо ниво на калпротектин во асцит и покрај конвенционалниот третман за СБП настапи смртен исход во тек на двенеделна хоспитализација.

**Заклучок.** Квантитативното одредување на калпротектин во асцит со тестот Quantum Blue Calprotectin Ascites (LF-ASC25) може да се користи како алтернатива на одредување на ПМНК во асци. СБП се јавува кај пациенти со сериозна хепатална дисфункција пресметана според Child-Pugh II скор и MELD скорот. Калпротектинот може да се користи како прогностички маркер за ефикасноста на антибиотскиот третман кај пациенти со СБП.

Високото ниво на калпротектинво асцит по седудневен антибиотски третман е лош прогностички знак за двенеделно преживување.

Клучни зборови: калпротектин, спонтан бактериски перитонитис (СБП), црnodробна цироза

## ВОВЕД

Спонтаниот бактериски перитонитис (СБП) кај пациентите со црnodробна цироза е новонастаната, спонтана бактеришка инфекција на стерилна асцитна течност, во отсуство на интраабдоминални извори на инфекција или малигнитет.<sup>1,2,3</sup>

Прв пат е опишан во 1964 година од страна на Conn, со висока стапка на морталитет од 90% (4). Денес со навремено поставување на дијагнозата и соодветен антибиотски третман, морталитетот е сведен на 20-30%. Годишната стапка на рецидиви на СБП е 70%, а едногодишно преживување по првата епизода се движи од 30% до 40%.<sup>4,5,6</sup>

Главен фактор во патогенезата на СБП е бактериската транслокација (BT) на цревните бактерии или нивните производи, од луменот на црево во мезентеричните лимфни јазли, лимфната циркулација, системската циркулација и/или екстраинтестиналните органи во перитонеалната шуплина.<sup>8-14</sup>

Најсензитивен показател за поставување на дијагнозата е кога бројот на полиморфонуклеарни клетки (ПМНК) е  $\geq 250$  во 1 мл асцитна течност (рачното микроскопско или автоматизирано пребројување) и/или кога во микробиолошката култура биде изолиран еден бактериски вид.<sup>15,16,17</sup>

Иако одредувањето на бројот на ПМН клетки во асцитот останува златен стандард за поставувањето на дијагнозата на СБП, последниве години истражувањата се насочени кон пронаоѓање на нови дијагностички и прогностички маркери. Како потенцијални маркери присутни во асцитната течност се издвојуваат: проинфламаторните цитокини (тумор некротизирачки фактор -TNF и интерлеукинон 6 IL-6), лактоферинот, прокалцитонинот, калпротектинот, C-реактивниот протеин (CRP) и прокагулантните фактори (ткивен тромбoplastин, ендотоксин и колаген). Дел од нив се комерцијално достапни, дел со ниска осетливост, или висок ризик од лажно негативни резултати, особено кај пациентите со низок број на неутрофили. Досега не е докажана вредноста на ниту еден маркер сам за себе како оптимален за дијагноза на СБП, што укажува на потребата од дополнителни студии. Исто така треба да се напомене дека класичните техники

на микробиолошка култура се негативни во 65% од примероците на асцитната течност со присутни неутрофили.<sup>18,19,20.</sup>

Вредноста на калпротектинот во асцит како дијагностички и прогностички фактор за СБП кај пациентите со црnodробна цироза е објавен во неколку трудови.<sup>21-38</sup>

Калпротектинот е хетеротримерен протеин со молекуларна тежина од 36 kDa, составен од два тешки и еден лесен ланец, нековалентно поврзани со калциум и цинк. Изолиран е скоро од секоја телесна течност во човечкото тело (плазма, плунка, урина, цереброспинална течност, асцит и фецес), ткива и клетки. За време на воспалителниот процес, калпротектинот директно се ослободува од леукоцитите. Во неутрофилите, се наоѓа во екстрализозомалниот цитозол во концентрација од 5-15 mg/ml, и представува 60% од сите цитосолубилни протеини што се наоѓаат во клеточната цитоплазма на неутрофилните гранулоцити.<sup>39-44</sup>

Во 40% од случаите бактериските култури се позитивни на *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Streptococcus pneumoniae*. Според препораките на Американската и Европската асоцијација за проучување на болестите на црниот дроб, со емпириски антибиотски третман треба да се започни веднаш по поставување на дијагноза на СБП.<sup>1,16,17</sup>

Прва линија се цефалоспоринските препарати: cefotaksim (2 g/6 часа и.в), ceftriaксон (1-2g/14 часа и.в), ceftazidima (1g / 12-24 часа и.в) и ciprofloxacin (200 mg/12 часа и.в). Алтернативна опција е комбинацијата на amoxicillin/clavulanic acid (1/0.2 g/8 часа и.в), ofloxacin (2x400mg /ден, орално), norfloxacin (400 mg/ден, орално), trimetoprim/ sulfametaxazol (960 mg /ден, орално).

Антибиотскиот третман трае од 5-7 дена (интравенозна апликација 7 дена, или комбинирана интравенозна и орална апликација 2+5 дена).

90% од пациентите имаат добар одговор на иницијалниот третман, а резолуцијата на СБП се докажува со намалување на бројот на ПМНК во асцит  $< 250$  /1мл. и стерилна микробиолошка култура доколку

предходно била позитивна. Втората парацентеза се индицира 48 часа од почетокот на антибиотскиот третман со цел да се види терапискиот ефект. Третман со 20% албумин (1,5 g / kg при дијагностицирање на СБП и 1 g / kg на ден - 3 дена), ја намалува смртноста и го намалува ризикот од хепаторенален синдром.

Доколку дојде до влошување на клиничките знаци и симптоми и / или дојде до зголемување на бројот на ПМНК во асцитната течност, поради појава на бактериска резистентност кон антибиотикот или развој на секундарен бактериски перитонитис, треба да се промени антибиотикот според антибиограм или терпијата да се модифицира со други алтернативни антибиотици со широк спектар.<sup>45-49</sup>

Целите на нашата пилот студија беше да се одреди концентрацијата на калпротектин во асцит кај пациентите со СБП и не-СБП со BÜHLMANN Quantum Blue®Reader, да се види дали има сигнификантна разлика меѓу просечните вредности на Turcotte-Pugh II и MELD скорот кај пациентите со СБП и не-СБП и да се одреди концентрацијата на калпротектин кај пациенти со СБП пред и по антибиотскиот третман.

## МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Во оваа проспективно-аналитичко-опсерваториска пилот студија која се спроведе на Универзитетската клиника за гастрентерохепатологија во Скопје, беа вклучени 30 пациенти со црнодробна цироза и асцит, поделени во две групи. Поделбата на групите беше направена во зависност од бројот на полиморфонуклерани клетки (ПМНК) во асцитот. Во првата група беа вклучени 15 пациенти со број на ПМНК  $\geq 250$  во 1 мл асцитна течност (СБП) а во втората група 15 пациенти со број на ПМНК  $< 250$  во 1 мл асцитна течност (не- СБП).

Пациентите кои беа вклучени во студијата беа на возраст  $>18-70$  години. Ексклузивни критериуми за исклучување од студијата беа акутна црнодробна инсуфициенција, хирушка интервенција на стомакот во последните 3 месеци, инфективен плеврален излив, карциноматоза на перитонеум, хеморагичен асцит, хепатоцелуларен карцином и пациенти кои примале антибиотик, најмалку 2 недели пред вклучувањето во студијата.

По претходно запознавање со структурата, содржината и целта на студијата, како услов за учество во истата пациентите ја потпишат понудената информирана согласност. Протоколот на студијата беше во

согласност со етичките принципи на Декларацијата од Хелсинки, и истата беше приложена, разгледана и одобрена од Етичката комисија на Медицинскиот факултет при Универзитетот «Св. Кирил и Методиј» во Скопје.

Парацентезата се изведе под асептични услови, кај пациент во лежечка позиција и пункција во лев или десен долен квадрант на стомакот, со ултразвучена визуелизација (ниеден пациент немаше компликации поврзани со дијагностичката парацентеза). Сите примероци за дијагностичко тестирање веднаш беа упатени во Централната клиничка лабораторија. Од вкупно 20 мл. асцит, 5 мл се користеа за автоматско броене на ПМНК, 5 мл. за микробиолошка култура (bottle method), 5 мл за квантитативно одредување на калпротектин и 5 мл за биохемиска анализа на асцитот. Истовремено за потребите од биохемисите анализи на крв се правеше венепункција на 10 мл.крв.

Квантитативното мерење на калпротектин во асцит како маркер за покачено ниво на ПМНК во асцит, се вршеше со тестот Quantum Blue Calprotectin Ascites (LF-ASC25), со помош на Quantum Blue Reader (читач).

Принцип на тестот: тестот е дизајниран за селективно мерење на антигенот на калпротектин (MRP8 / 14) со директен сендвич имуноесеј. Мембраната за тестирање е обложена со првото моноклонално антители (mAb), кое е специфично за фаќање на калпротектинот. Второто моноклонално антители го конјугира калпротектинот со колоидно злато и потоа го пушта во системот на реакција по додавањето на разредениот примерок од асцитот. Анти /Калпротектинот - Калпротектинот коњугиран со злато се врзува за анти- калпротектин антителата со која е обложена мембраната (тест линија; тест лента) а преостанатиот слободен анти-калпротектин коњугиран со злато се врзува за goat anti-mouse антитела со која е обложена мембраната за испитување (контролна линија; контролна лента). Примероците од асцитот се разредуваа со Chase Buffer во однос 1:5 и после 12 минути инкубација на собна температура, интензитетот на сигналот на линијата за тестирање и контролната линија се мереа квантитативно со BÜHLMANN Quantum Blue®Reader.

Процедура на тестот: собраните примероци на асцитот се чуваа во стерилни епрувети во фрижидер на температура 20 ° C без било какви хемиски или биолошки адитиви. Постојат 2 методи за читање на тестот: со внатрешен тајмер и без внатрешен тајмер.

Ние ја користевме првата метода во која скенирањето започнуваше автоматски по 12 минути (720 секунди). Опсегот на концентрациите на калпротектин во асцит се движеше од 0.18 до 1.80 µg/mL.

MELD скор (Model for End-Stage Liver Disease), се пресметуваше според формулата:  $MELD = [(0.957 \times \ln \text{Creatinin}) + (0.378 \times \ln \text{Bilirubin}) + (1.12 \times \ln \text{INR}) + (0.643 \times 10)] 50$  а Child-Turcotte-Pugh скор се користеше ревизијата на Angermaug и сор. која вклучи 6 параметри: албумин и билирубин во крв, количина на асцит, степен на енцефалопатија, ПВ и креатинин во серум.<sup>51</sup>

Статистичка обработка. Собраните податоци се обработија со помош на статистичкиот програм SPSS 23 for Windows. Базите на податоците се формираа со примена на специфични компјутерски програми наменети за таа намена. Нивната обработка се изврши со помош на стандардни дескриптивни и аналитички биваријантни и мултиваријантни методи. Атрибутивните статистички серии се анализираа со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки, и со одредување на статистичката значајност меѓу откриените разлики. Нумеричките серии се анализираа со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците. Статистичка сигнификантност меѓу нумеричките параметри во двете групи се анализира со Mann-Whitney U Тест. Вредноста на P помала од 0.05 покажа статистички значај.

## РЕЗУЛТАТИ

Во нашата студија беа вклучени 30 пациенти со црнодробна цироза и асцит. Просечната возраст во ИГ беше 60,6 години со  $SD \pm 12.3$  а во КГ 59, 9 со  $SD \pm 12.6$ . Разликата која се регистрира меѓу просечните возрасти според Mann-Whitney U Тест е статистички несигнификантна за  $p < 0,5$ , и според возраста на пациентите се работи за хомогени групи.

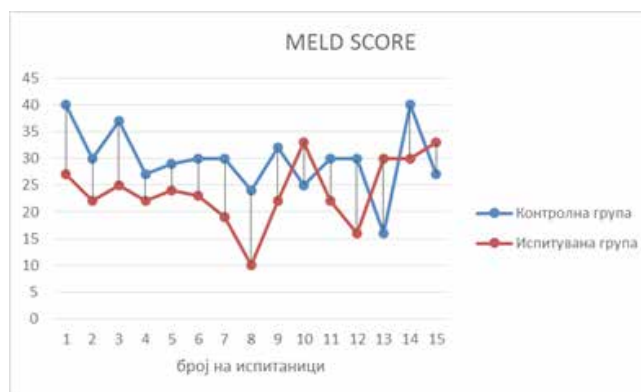
Од вкупно 15 пациенти во ИГ, 9 (60,0%) беа од машкиот пол а 6 (40%) од женскиот пол, додека во КГ 10 (66,7%) пациенти беа од машки пол а 5 (33,3%) од женски пол, процентуалната разлика во однос на полот и во двете групи е статистички несигнификантна (Difference test,  $p = .7034$ ) (таб. 1).

Табела бр 1 Приказ на процентуална застапеност на испитаниците

	испитувана група		контролна група		p
	број	%	број	%	
пол					
мажи	9	60.0	10	66.7	>0.05
жени	6	40.0	5	33.3	
етиологија					
алкохол	8	53.3	6	40.0	
криптогена	3	20.0	3	20.0	
ХБВ+	2	13.3	3	20.0	
имуногена	2	13.3	2	13.3	
НСВ+			1	6.7	
Child-Turcotte-Pugh II					
C	15	100	10	66.7	p=0.0144
B			5	33.3	
рефракторен асцит					
не	6	40.0	14	93.3	
да	9	60.0	1	6.7	p=0.0020

Табела бр 2 Приказ на просечни вредности на испитуваните варијабили

контролна група	N	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
MELD	15	29.8	16.0	40.0	6.143522
калпротектин	15	0.28	0.18	0.5	0.110095
испитувана група					
N		просек	минимум	максимум	Стд.Дев
MELD	15	23.9	10.0	33.0	6.24347
калпротектин	15	1,4	0.87	1,81	0.3882
п р е д антибиотик					
калпротектин	15	0,69	0,18	1,81	0.53794
по антибиотик					



Графикон бр.3.

Во однос на етиологијата на црнодробната цироза и во двете групи доминира алкохолот (таб. 1).

Според Child-Turcotte-PughII класификација сите

пациенти од испитуваната група беа класа С, додека во контролната група 66,7% од пациентите беа класа С а 33,3% класа В (Difference test,  $p=0.0144$ ) (таб. 1). Просечната вредност на MELD скорот во испитуваната група изнесува  $23,9\pm 6,2$ , а во контролната група  $29,8\pm 6,1$ . Според Mann-Whitney U Тест разликата помеѓу просечните вредности е статистички сигнификантна за  $p<0.05$  ( $p=0.019104$ ) (таб 3). (таб. 2).

Рефракторен асцит се регистрира кај 60,0% во ИГ, а 6,7% во КГ % (Difference test,  $p=.0020$ ) (таб.1).

Само кај еден пациент (6,7%) во испитуваната група се регистрира *klepsiella pneumoniae* во микробиолошката анализа на асцит.

Табела 3 Mann-Whitney U Тест

	Rank Sum - ИГ	Rank Sum - КГ	U	Z	p-value
MELD	175.5	289.5	55.5	-2.34551	0.019104
Калпротектин пред антибиотик	345	120	0	464.554	<.00001



Графикон бр.1



Графикон бр.2

Просечната вредност на калпротектин во КГ изнесува  $0.28\pm 0.11$ , а во ИГ  $1.4\pm 0.38$  (таб2). Според Mann-Whitney U Тест разликата помеѓу просечните вредности е статистички сигнификантна за  $p<0.05$  ( $p<.00001$ ) (таб 3,

граф 1).

Просечната вредност на калпротектин по антибиотска терпија во ИГ изнесува  $0.69\pm 0.36$  (таб2). Разликата помеѓу просечните вредности на калпротектин пред и по антибиотската терпија во ИГ е статистички сигнификантна за  $p,0.05$  ( $p=.0000146$ ) (таб 4). Разликата помеѓу просечните вредности на калпротектин пред и по антибиотската терпија во ИГ е статистички сигнификантна за  $p,0.05$  ( $p=.000332$ ) (таб 4, граф 2).

Табела 4 Разлика помеѓу просечните вредности на калпротектин во испитуваната група пред и по антибиотскиот третман.

калпротектин	просек	Стд.Дев.	N	разлика	Стд.Дев.	t	df	p
пред антибиотик	1,4	0.3882	15					
по антибиотик	0,69	0.53794	15	0,46	0.10588	413.509	14	0.000146

## ДИСКУСИЈА

Спонтаниот бактериски перитонитис кај пациентите со црнодробна цироза е животна-загрозувачка компликација со високата стапка на морталитет поради што потребно е брзо да се дијагностицира и адекватно третира.

Во нашата студија просечната вредност на калпротектин кај пациенти со СБП беше  $1.4\ \mu\text{g}/\text{mL}$ . Најниската вредност на калпротектин беше регистрирана кај еден пациент со вредност од  $0.69\ \mu\text{g}/\text{mL}$ , додека највисока вредност од  $1.81\ \mu\text{g}/\text{mL}$  кај четири пациенти. Резултатите покажаа повисоки вредности на калпротектин во асцит кај пациенти со алкохолна болест на црниот дроб во споредба со останатите етиологии. Рефракторен асцит се регистрира кај 60,0% од испитаниците а само кај еден пациент (6,7%) се регистрира *klepsiella pneumoniae* во микробиолошката анализа на асцитот.

Објавените студии кои го обработуваат овој проблем презентираа слична просечни вредности на калпротектин во асцит кај пациентите со СБП како и во нашата студија.

Студијата на Delphine Weil и сор 37, направи квантитативно мерење на калпротектин во асцит кај 236 пациенти со црнодробна цироза, користејќи го Quantum Blue тестот. Авторот покажа дека постои позитивна корелација на вредноста на калпротектин во асцит со бројот на леукоцити и C-реактивниот протеин во серум но не и со Child-Pugh и MELD

скорот. Оптимална концентрација на калпротектин за дијагноза на СБП била 1.51 µg/mL.

Студијата на Samuel Raimundo Fernandes<sup>30</sup> обработи хомогени групи пациенти со црнодробна цироза покажа дека нивото на калпротектин споредуван со број на ПМН клетки и други инфламаторни маркери е значително повисок кај пациенти со СБП, а вредноста на калпротектин од 1.57 mg / ml покажа висока чувствителност (87.8%), специфичност (97.9%), позитивна (97.3%) и негативна (90.2%) предиктивна вредноста за дијагноза на СБП. Мерењето на калпротекти селективно кај пациенти со градиент на албумин во серум/асцит над 11 g / l дополнително ја зголемил чувствителноста и негативна прогностичка вредност на тестот. Истата студија објави дека cutoff вредност на калпротектин 1,57 µg / mL е добар индикатор за дијагноза на СБП.

Од друга страна во студијата на Burgi E и sor. 38 cut-off вредноста на калпротектин во асцит изнесувала 0.51 µg/mL и е пониска од добиената просечна вредност во нашата студија. Меѓутоа оваа студија беше составена од нехомогени групи ( 11 пациенти со малиген асцит и 4 пациенти со СБП) па неможе да донесеме заклучок дали вредноста на калпротектин во асцит е реална за дијагноза на СБП кај пациентите со црнодробна цироза.

Вредноста на калпротектин во асцит како индикатор за дијагноза на СБП во студијата на Abdel-Razik A и sor.22 беше со cut off вредност 0,445 µg / ml.

Поновата студија од 2018 година, објави значително повисоки вредности на калпротектин во асцит во групата пациенти со СБП во споредба со не-СБП група и истовремено покажа дека високите вредности на калпротектин се поврзани со сериозни заболувања на црниот дроб.<sup>25</sup>

Во нашата студија според Child-Turcotte-Pugh II класификација сите пациенти од испитуваната група беа класа C, додека просечната вредност на MELD скорот изнесуваше 23,9±6,2.

Homann C и sor, во 1995 и 2003 година покажа дека пациентите со декомпензирана црнодробна цироза кои имаат повисоки концентрации на калпротектин во асцит имаат зголемена смртност а пациентите со алкохолна болест на црниот дроб имаат повисоки вредностите на калпротектин во асцит во споредба со пациентите со вирусна етиологија на црнодробната цироза. <sup>26,32.</sup>

Студијата на Gundling F и sor,<sup>35</sup> обработи 62 пациенти со црнодробна цироза, покажа дека концентрациите на фекалиот калпротектин кај пациенти со црнодробна цироза е многу повисока во споредба со контролната група а висината на фекалниот калпротекти зависела од сериозноста на црнодробното оштетување и степенот на хепатална енцефалопатија.

Од друга страна студијата на Montalto M и sor,<sup>33</sup> не покажа сигнификантна разлика во концентрациите на фекалниот калпротектин помеѓу пациенти со хронична консумација на алкохол и здрвите контрола.

Студијата на Lutz P и sor. 29 покажа дека одредувањето на бројот на леукоцити во асцит е важен за дијагноза на СБП но не дава прогностички информации за болеста односно се докажа дека постои позитивна корелација помеѓу висината на калпротектин во асцит со тежината на болеста пресметани според Child-Pugh скорот а исто така повисоки вредности на калпротектин се регистрираа кај алкохолната цироза наспроти друга етиологија. Авторот укажа дека односот на вредноста на калпротектин во асцит со вкупниот протеин може да биде ветувачки нов не само дијагностички туку и прогностички маркер кај пациенти со цироза на црниот дроб и СБП.

Од досега објавените податоци во литературата, ни една студија не ја одреди концентрацијата на калпротектин во асцит кај пациенти со СБП по антибиотскиот третман а со тоа и прогнозата за успешноста на антибиотската терапија.

Во нашата студија просечната вредност на калпротектин во асцит во испитуваната група пред антибиотскиот третман беше 1.4 µg / mL. Највисока вредност на калпротектин 1.81 µg / mL беше регистрирана кај четворица пациенти. Еден од нив имаше позитивна микробиолошка култура (klebsiella pneumoniae) и беше поставен на антибиотик според антибиограм. Останатите 14 пациенти имаа негативна микробиолошка анализа во асцитот и беа поставени на емпириски антибиотски третман.

Ние одлучивме контролната парацентеза и одредување на калпротектин во асцит да го направиме 7-миот ден по антибиотикот, сметаќи дека 48 часа е премногу рано (може да се добијат лажно негативни резултати според број на ПМНК, особено знаејќи го фактот дека пациентите со црнодробна цироза имаат намален и дисфункционален број на ПМНК).<sup>1,16,17</sup>

Контролниот број на ПМНК кај сите испитаниците

во испитуваната група беше < 200 во 1 мл асцитна течност, додека просечната вредност на калпротектин во асцитот беше 0.69µg / mL и укажа на добар одговор на иницијалниот антибиотски третман, со исклучок на четворица пациенти со концентрација на калпротектин во асцит поголема од 1,39 µg / l , и индиректно покажа дека најверојатно станува збор за лажно негативен број на ПМНК. Кај двајца пациенти со високо ниво на калпротектин во асцит и покрај конвенционалниот третман за СБП настапи смртен исход во тек на двенеделна хоспитализација.

## ЗАКЛУЧОК

Квантитативното одредување на калпротектин во асцит со тестот Quantum Blue Calprotectin Ascites (LF-ASC25) може да се користи како алтернатива на одредувањето ПМНК во асци. СБП се јавува кај пациенти со сериозна хепатална дисфункција пресметана според Child-Pugh II скор-С и MELD скорот. Калпротектинот може да се користи како прогностички маркер за успехот на антибиотскиот третман кај пациенти со СБП. Високото ниво на калпротектин во асцит по седумдневен антибиотски третман е лош прогностички знак за двенеделно преживување.

## РЕФЕРЕНЦИ

- Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol.* 2000;32:142-53.
- Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and wider. *Gut.* 2012;61: 297-310.
- Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis-bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:1116-1131. [PubMed]
- Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome. *Ann Intern Med.* 1964;60:568-80.
- Oliveira AM, Branco JC, Barosa R, Rodrigues JA, Ramos L, Martins A, Karvellas CJ, Cardoso FS. Clinical and microbiological characteristics associated with mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a multicenter cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:1216-1222.
- Oladimeji AA, Temi AP, Adekunle AE, Taiwo RH, Ayokunle DS. Prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis with ascites. *Pan Afr Med J.* 2013;15:128.
- Bal CK, Daman R, Bhatia V. Predictors of fifty days in-hospital mortality in decompensated cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol.* 2016;8:566-572.
- Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-148
- Wiest R, Rath HC. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003; 17: 397-425
- Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, Albillos A, Jiménez W, Arroyo V. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2003;38(5):1210-8.
- Berg RD. Mechanisms promoting bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol* 1999; 473: 11-30.
- Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 27-31
- Moore K. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP). In Warrel DA et al. *Oxford Textbook of Medicine*, 4th Edition, Oxford University Press 2003, Vol 2, sections 11-17, 739-741
- Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* 2014;60(6):1310-1324).
- Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and wider. *Gut.* 2012;61: 297-310.
- EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.
- Runyon BA, AASLD. American association for the study of liver diseases practice guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651 -3.
- Shizuma T. Diagnostic Laboratory Markers for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Ann Clin Lab Res.* 2016, 4: 4.

- (108,109 Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis--bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:1116-1131. [PubMed]).
19. Di Martino V, Weil D, Cervoni JP, Thévenot T. New prognostic markers in liver cirrhosis. *World J Hepatol* 2015; 7: 1244-50.
  20. Ioannis Koutsounas, Garyfallia Kaltsa, Spyros I Siakavellas, Giorgos Bamias. Markers of bacterial translocation in end-stage liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7(20): 2264-2273
  21. Burri E, Schulte F, Muser J, Meier R, Beglinger C. Measurement of calprotectin in ascitic fluid to identify elevated polymorphonuclear cell count. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2028-36.
  22. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhammady D, Elhelaly R, Elzebery R, Elbaz S, Eissa M, El-Wakeel N, Eldars W. Ascitic Fluid Calprotectin and Serum Procalcitonin as Accurate Diagnostic Markers for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gut Liver.* 2016;10:624-631.
  23. Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent JL. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 2005; 146: 347-351
  24. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF, Dale I. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol* 1997; 50:113-123
  25. Ahmed A, Heikla, Mahmoud M. El-Nokeetya, Eman Roshdya, Abeer Moheyb. Ascitic calprotectin as a diagnostic marker for spontaneous bacterial peritonitis in hepatitis C virus cirrhotic Egyptian patients. *The Egyptian journal of internal medicine.* 2018; Volume 30, Issue 1, Page 1-7
  26. Homann C, Garred P, Graudal N, Hasselqvist P, Christiansen M, Fagerhol MK, Thomsen AC. Plasma calprotectin: a new prognostic marker of survival in alcohol-induced cirrhosis. *Hepatology* 1995;21: 979-985
  27. Nacken W, Roth J, Sorg C, Kerkhoff C. S100A9/S100A8: Myeloid representatives of the S100 protein family as prominent players in innate immunity. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 569-580
  28. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecalexcretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:50-4.
  29. Lutz P, Pfarr K, Nischalke HD, Krämer B, Goeser F, Glässer A, Wolter F, Kokordelis P, Nattermann J, Sauerbruch T, Hoerauf A, Strassburg CP, Spengler U. The ratio of calprotectin to total protein as a diagnostic and prognostic marker for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2015; Volume 53, Issue 12, Pages 2031-2039
  30. Fernandes S.R, Santos P, Fatela N, Cilenia Baldaia, Rui Tato Marinho, Helena Proença, Fernando Ramalho, and Jose Veloso. Ascitic Calprotectin is a Novel and Accurate Marker for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastrenterologia e Hepatologia. J. Clin Lab. Anal.* 2016; 30:1139-1145
  31. Heikl AA, El-Nokeety MM, Roshdy E, Mohey A. Ascitic calprotectin as a diagnostic marker for spontaneous bacterial peritonitis in hepatitis C virus cirrhotic Egyptian patients. *Egypt J Intern Med* 2018;30:1-7
  32. Homann C, Christensen E, Schlichting P, Philipsen EK, Graudal NA, Garred P. Ascites fluid and plasma calprotectin concentrations in liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 415-420
  33. Montalto M, Gallo A, Ferrulli A, Visca D, Campobasso E, Cardone S, D'Onofrio F, Santoro L, Covino M, Mirijello A, Leggio L, Gasbarrini G, Addolorato G. Fecal calprotectin concentrations in alcoholic patients: a longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 76-80
  34. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF, Dale I. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol* 1997;50(3):113-23.
  35. Gundling F, Schmidtler F, Hapfelmeier A, Schulte B, Schmidt T, Pehl C, Schepp W, Seidl H. Fecal calprotectin is a useful screening parameter for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 1406-1415
  36. Alempijević T, Štulić M, Popović D, Culafić D, Dragasević S, Milosavljević T. The role of fecal calprotectin in assessment of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg* 2014; 77: 302-305
  37. Delphine Weil, Alexandra Heurgue-Berlot, Elisabeth Monnet, Sophie Chassagne, Jean-Paul Cervoni, Thomas Feron, Céline Grandvallet, Emilie Muel, Jean-Pierre Bronowicki, Gérard Thieffn, Vincent Di Martino, Karine Bardonnnet and Thierry Thévenot. Accuracy of calprotectin using the Quantum Blue Reader for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in liver cir-



- rhosis. *Hepatology Research* 2019;49:72–81 doi: 10.1111/hepr.13239
38. Emanuel Burri, Felix Schulte, Jürgen Muser, Rémy Meier, Christoph Beglinger. Measurement of calprotectin in ascitic fluid to identify elevated polymorphonuclear cell count. *World J Gastroenterol* 2013; 19(13): 2028-2036
  39. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol*. 1997;50(3):113–123. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
  40. Korndorfer IP, Brueckner F, Skerra A. The crystal structure of the human (S100A8/S100A9)<sub>2</sub> heterotrimer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting alpha-helices can determine specific association of two EF-hand proteins. *J Mol Biol*. 2007;370(5):887–898. [PubMed]
  41. Fagerhol MK. Nomenclature for proteins: is calprotectin a proper name for the elusive myelomonocytic protein? *Clin Mol Pathol*. 1996;49(2):M74–M79. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
  42. Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK, Scott H. Distribution of a new myelomonocytic antigen (LI) in human peripheral blood leukocytes. *Am J Clin Pathol* 1985;84:24–34.
  43. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol*. 1997;50(3):113–123. doi: 10.1136/mp.50.3.113. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  44. Fagerhol MK Andersson KB Naess-Andresen CF Brandtzaeg P Dale I Calprotectin (the L1 leukocyte protein).in: Smith VL Dedman JR Stimulus response coupling: the role of intracellular calcium-binding proteins. CRC Press, Boca Raton, FL; 1990: 187-210
  45. Acevedo J. Multiresistant bacterial infections in liver cirrhosis: Clinical impact and new empirical antibiotic treatment policies. *World J Hepatol*. 2015;7:916–921. [PMC free article] [PubMed]
  46. Piotrowski D, Boroń-Kaczmarek A. Bacterial infections and hepatic encephalopathy in liver cirrhosis-prophylaxis and treatment. *Adv Med Sci*. 2017;62:345–356.
  47. Fernández J, Tandon P, Mensa J, Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology*. 2016;63:2019–2031.
  48. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O’Leary JG, Karvellas CJ, Bajaj JS, Davenport A, Jalan R, Angeli P, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol*. 2016;64:717–735
  49. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Seradilla R, Guarner C, Planas R, Arroyo V, Navasa M. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006;131:1049–1056
  50. Jung, G.E; Encke, J; Schmidt, J; Rahmel, A . «Model for end-stage liver disease». *Der Chirurg*.2008;79 (2): 157–63.
  51. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, Mendel H, Pichler L, Wichlas M, Kreil A, Schmid M, Ferlitsch A, Lipinski E, Brunner H, Lammer J, Ferenci P, Gangl A, Peck-Radosavljevic M. Child-Pugh-versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 2003;52(6):879-8

# SHTIMI NATYROR I POPULLSISË DHE NATALITETI

Sani Bajrami<sup>1</sup>, Vlora Ibrahim<sup>1</sup>, Anita Sinani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IPSH PEDIATRIKA ,Tetovë,R.e Maqedonisë së Veriut

<sup>1</sup>Fakulteti i Shkencave Mjekësore,UT,R.e Maqedonisë së Veriut

<sup>2</sup>Spitali Klinik Tetovë,R.e Maqedonisë së Veriut

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 312-318

## ABSTRAKT

**HYRJE:**Analiza e lëvizshmërisë statistikore të popullatës në Republikën e Maqedonisë Veriore për një periudhë kohore të caktuar retrograde,lehtësishtë vërteton fazën e tranzicionit në të cilën gjedemi , duke u bazuar në determinanta si shtimi natyror i popullatës dhe nataliteti përmes të cilave bëhen më se të qarta obstakuluset të cilat paraqiten kundër tendencave për rritjen e shtimit të popullatës,dhe në të njejtën kohë analizat demografike të shtetit na mundësojnë të bëjm predikcion mbi ndryshimet demografike për vitin e ardhshëm.

**QËLLIMI:**Qëllimi i këtij studimi pos analizave statistikore të target viteve (2000,2005,2010,2015,2018) dhe predikcionit të piramidës së popullacionit për vitin 2020, gjithashtu është që të gjejmë dhe hendekun hipotetik për intervenime të ndryshme për të përmirësuar situatën.

**MATERIALI DHE METODA:**Studimi është prospektiv,u përshinë femra në moshë reproduktive,në periudhë kohore janar – prill 2019,u realizua në qytete Tetovë dhe Gostivar. Natyra e studimit ishte mjekësor-demografik, ngërthen probleme multidiciplnore,studimi u projektua në 4 shtylla kryesore:1.Analiza statistikore2.Analiza e shërbimeve shëndetësore 3. Analiza socio-psikologjike4. Piramida e popullacionit

**REZULTATET:**Përzgjedhja e target viteve për studim ishte përmes logjikës: milenium plus 5 vite; për të dhënë një gapë kohore më të madhe në studim, me tendencë që të kemi variabilitet më të madhë në rrezultate. Target vitet e analizuara janë: 2000, 2005, 2010, 2015, 2018 dhe predikcioni për vitin 2020. Të dhënat të përgjithshme të mara nga qendra statistikore e Republikës së Maqedonisë së Veriut:

Viti 2000: popullata e përgjithshme: 2022000 banor; nataliteti: 26168, mortaliteti:17253

Viti 2005: popullata e përgjithshme: 2035000 banor; nataliteti: 22482, mortaliteti 18406

Viti 2010: popullata e përgjithshme: 2053000 banor; nataliteti: 24296, mortaliteti 19148

Viti 2015: popullata e përgjithshme: 2069000 banor; nataliteti: 23075, mortaliteti 20461

**DISKUTIMI:** Rezultatet e fituara nga analizat e shtimit natyror, tregojnë një diferencë prej 0.36 % midis shtimit maksimal të popullsisë dhe shtimit minimal për një periudhë prej 18 viteve.Rramja graduale e shtimit popullor vë në kontradit progresin në numër të përgjithshëm të banorëve me natalitetin.

**REKOMANDIME:** Nga analizat e sipër shpejguara rramja drastike e natalitetit në komparacion të një periudhe 20 vjeçare nuk është problem vetem shëndetësor, por multidiciplinor.

Femra e shekullit XXI, ndron nga prototipi i femrave klasike, tash më “mesi i artë” është qëllimi i çdo femre duke balancuar midis karrierës, shoqërisë dhe familjes.

**Fjale kyce:** Shtimi natyrorë i popullsisë,nataliteti.

## HYRJE

Analiza e lëvizshmërisë statistikore të popullatës në Republikën e Maqedonisë Veriore për një periudhë kohore të caktuar retrograde, lehtësisht vërteton fazën e tranzicionit në të cilën gjedemi, duke u bazuar në determinanta si shtimi natyror i popullatës dhe nataliteti përmes të cilave bëhen më se të qarta obstakuluset të cilat paraqiten kundër tendencave për rritjen e shtimit të popullatës, dhe në të njëjtën kohë analizat demografike të shtetrrit na mundësojnë të bëjmë predikcion mbi ndryshimet demografike për vitin e ardhshëm. Determinantat e nevojshme për të arritur deri tek piramida e popullacionit janë: Nataliteti: që paraqet numrin e lindjeve në 1000 banor për një periudhë kohore. Mortaliteti: që paraqet numrin e individëve të ndjerë në 1000 banor për një periudhë të caktuar kohore. Shtimi natyror i popullsisë: që paraqet diferencën midis natalitetit dhe mortalitetit brenda një periudhe kohore të caktuar. Rritmi i shtimit të popullsisë: rritmi me të cilën numri i individëve në popullatë ndryshon për një periudhë të caktuar kohore.

## QËLLIMI

Qëllimi i këtij studimi pos analizave statistikore të target viteve (2000, 2005, 2010, 2015, 2018) dhe predikcionit të piramidës së popullacionit për vitin 2020, gjithashtu është që të gjejmë dhe hendekun hipotetik për intervenime të ndryshme për të përmirësuar situatën.

## MATERIALI DHE METODA

Studimi është prospektiv, ku përshinë femra në moshë reproduktive, në periudhë kohore janar - prill 2019, u realizua në qytete Tetovë dhe Gostivar.

Natyra e studimit ishte mjekësor-demografik, ngërthen probleme multidisciplinore, studimi u projektua në 4 shtylla kryesore:

Analiza statistikore

Analiza e shërbimeve shëndetësore

Analiza socio-psikologjike

Piramida e popullacionit

Në studim korelativ kohort-u përdorën këto të dhëna:

Të dhëna statistikore nga qendra e statistikave të Republikës së Maqedonisë Veriore

Të dhëna statistikore nga libraria e agjencionit qendror

të intelgjencës (World Fact Book)

Libra të statistikave për të definuar determinantat e nevojshme; kryesisht kemi përdorur formulën e llogaritjes së rritimit të shtimit të popullatës, formulën për kalkulimin e raportit të varshmërisë së popullatës, formulën për të llogaritur përqindjen e grupmohave të caktuara në një vit të dhën.

Pyetësor

## REZULTATET

Përzgjedhja e target viteve për studim ishte përmes logjikës: milenium plus 5 vite; për të dhënë një gapë kohore më të madhe në studim, me tendencë që të kemi variabilitet më të madhë në rrezultate. Target vitet e analizuara janë: 2000, 2005, 2010, 2015, 2018 dhe predikcioni për vitin 2020.

Të dhënat të përgjithshme të mara nga qendra statistikore e Republikës së Maqedonisë së Veriut:

Viti 2000: popullata e përgjithshme: 2022000 banor; nataliteti: 26168, mortaliteti: 17253

Viti 2005: popullata e përgjithshme: 2035000 banor; nataliteti: 22482, mortaliteti 18406

Viti 2010: popullata e përgjithshme: 2053000 banor; nataliteti: 24296, mortaliteti 19148

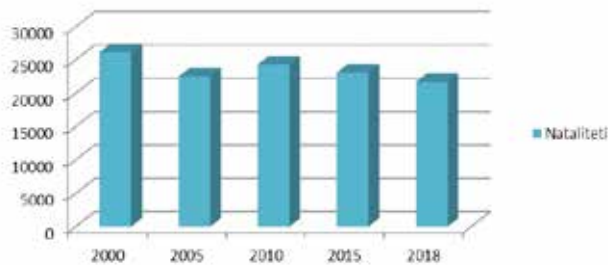
Viti 2015: popullata e përgjithshme: 2069000 banor; nataliteti: 23075, mortaliteti 20461

Viti	Nataliteti	Mortaliteti	Popullata e përgjithshme
2000	26168	17253	2022000
2005	22482	18406	2035000
2010	24296	19148	2053000
2015	23075	20461	2069000
2018	21666	19943	2078000

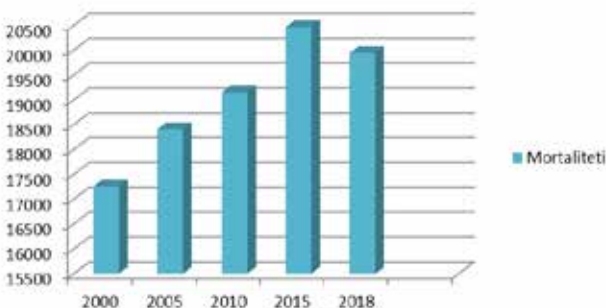
Tabela nr.1: Të dhëna mbi natalitetin mortalitetin dhe popullatën e përgjithshme

Nga këto të dhëna vërejmë rritje graduale të popullsisë së përgjithshme: midis vitit 2000 dhe 2005, ku kemi rritje për 13000 banor, në këtë vit dallim në natalitet ka për 3686 lindje në favor të vitit 2000 pra paraqitet ramje të natalitetit, mortaliteti gjithashtu rritet për 1153 banor të ndjerë krahasuar midis dy viteve. Dallimi në popullsi të përgjithshme midis viteve 2005 dhe 2010 është 18000 banor, nataliteti dallon për 1221 në disfavor të vitit 2015, kurse mortaliteti rritet për 1318 banor të ndjerë. Dallimi i popullsisë midis viteve 2015 dhe 2018 është për 9000 banor, nataliteti vazhdon të jetë në rramje për 1409 lindje

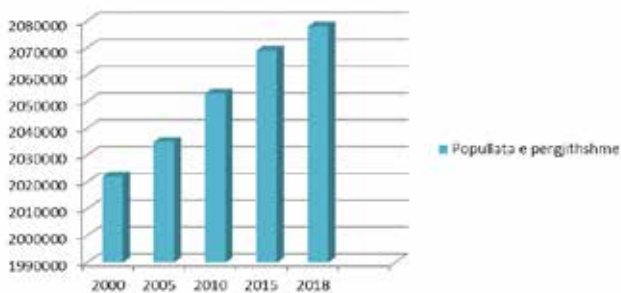
kurse mortaliteti gjithashtu ka një ramje prej 518 banor të ndërë. Nga analizat e sipër elaboruara dallojmë qartazi se pavarisht rritjes konstante të popullsisë me një fluks të ulët ( 0.08%) kemi rramje konstante të natalitetit dhe variacione të mortalitetit. E cila vjen si pasojë e kalimit të popullsisë së përgjithshme në moshë senjore dhe ngecje në natalitet.



Grafikoni 1: Pamja vizuale e natalitetit në target vitet



Grafikoni 2: Paraqitje grafike e mortalitetit në target vitet



Grafikoni 3: Paraqitje grafike e rritjes së numrit të popullatës së përgjithshme

Statistikat që meren me kalkulimin e shtimit natyror të popullatës meren me analizat e proceseve vitale të një zone, lindjet, vdekjet, bashkëshortësitë, divorcet, adaptimet e fëmijëve etj; shtimi natyror i popullsisë definohet si numri i lindjeve dhe vdekjeve brenda një viti.

Indikator më adekuat për ndryshimet në numër të popullsisë në një territor është rritmi i shtimit të popullatës e shprehur në përqindje.

Rritmin e shtimit të popullsisë e kalkulojm duke përdorur formulën:

$$\left( \frac{\text{Lindje} - \text{vdekje}}{\text{popullacioni i përgjithshëm}} \right) * 100$$

Me zavendësimin e të dhënave fituam këto vlera:

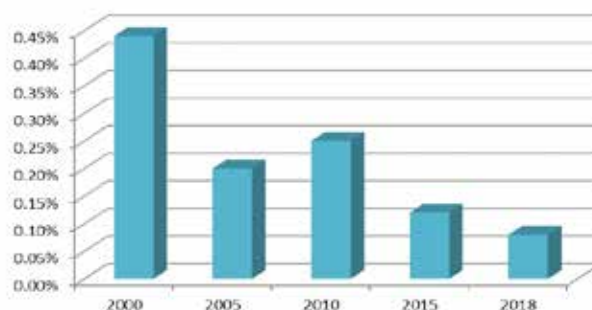
Për vitin 2000:  $\left( \frac{26168 - 17253}{2022000} \right) * 100 = 0.44\%$

Për vitin 2005:  $\left( \frac{22482 - 18406}{2035000} \right) * 100 = 0.20\%$

Për vitin 2010:  $\left( \frac{24296 - 19148}{2053000} \right) * 100 = 0.25\%$

Për vitin 2015:  $\left( \frac{23075 - 20461}{2069000} \right) * 100 = 0.12\%$

Për vitin 2018:  $\left( \frac{21666 - 19943}{2078000} \right) * 100 = 0.08\%$



Grafikoni 4: Pamja vizuale e rritimit të shtimit të popullatës

Rezultatet nga anketimi social:

Rezultatet kontraverse statistikore dhe sistemi shëndetësor në aspekt protokolar korrekt indikon që studimit doemos ti mveshet aspekti social. Mënyra më adekuate për këtë finesë në studim ishte që të krijonim anketë që do të përmbantë pyetje konkrete dhe kushti i vetëm ishte të anketuarat të jenë individë në moshë reproduktive.

Qasja totalisht femërore e studimit vendon në pedestal gjininë nga e cila formohet bazamenti i nataliteit. Përmes pyestorit tentuam që t'i theksonim pengesat më të mëdha të cilat i has femra në hapat e saja për krijim të familjes.

Mosha e të anketuarave 20 – 44 vjeçe.

Numri i pjesëmarrëseve në anketë : 50.

Pyetjet e anketës janë :

Niveli i juaj i edukimit?

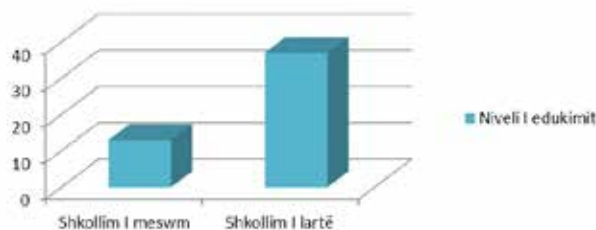
Profesioni i juaj?

Mosha adekuate që mendoni se është për fillim të familjes?

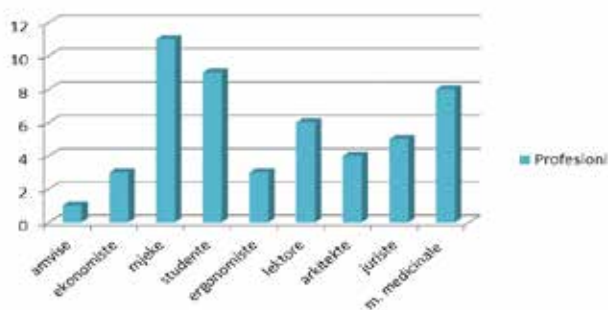
Cilat janë pengesat për planifikim të familjes shumë antarëshe?

Cfarë do te kishe përmiruar ju për të stimuluar rritjen e numrit të lindjeve për një nënë?

Paraqitja grafike e përgjigjeve nga anketa:



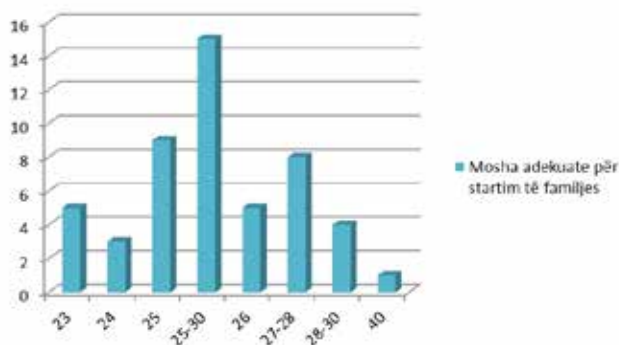
Grafikoni 5: Niveli i edukimit të të anketuarave: shkollim i mesëm: 13 të anketuara, shkollim i lartë 37



Grafikoni 6: paraqitja e profesionit të të anketuarave: predominin të profesionit mjake:11 dhe student 9

Profesioni	Numri i të anketuarave
Amvise	1
Ekonomiste	3
Mjake	11
Studente	9
Ergonomiste	3
Lektore	6
Arkitekte	4
Juriste	5
Motra medicinale	8

Tabela. 2: Paraqitja tabelare e të dhënave nga profesioni i të anketuarave

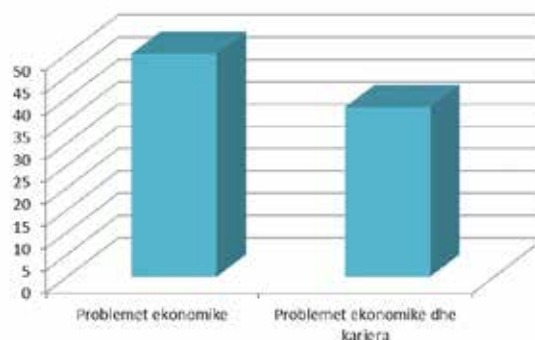


Grafikoni 7: Paraqitja grafike e moshës adekuate për fillim të familjes

Mosha adekuate për startim të familjes	Numri i anketuarave
23	5
24	3
25	9
25-30	15
26	5
27-28	8
28-30	4
40	1

Tabela. 3: Paraqitja tabelare e të dhënave për moshës adekuate për fillim të familjes

Sipas të dhënave numerike nga të anektuarat dallohet se moshja e primiparitetit dominon në vitet 25 -30. Kjo don të thotë se me shtyerejen e moshes për lindje të parë, popullata fillon dhe reduktohet si pasojë e zvoglimit të depove ovariale meqe fillon degradimi i hormonit Myllerian.



Grafikoni 8: Pengesat që paraqiten në formim të familjeve shumë antarshe

Në këtë pyetje të anketuarat pengesat për pamundësinë e krijimit të familjeve shumë antarëshe e shikojnë në mos pasjen e klimës adekuate ekonomike dhe profesionale. 50 nga 50 të ankeatuara referohen se kushtet ekonomike pamundësojnë krijimin e familjeve shumë antarëshe, ndëra 38 nga 50 në korelim me ambientin ekonomik shtojnë dhe jofleksibilitetin profesional për formim të familjeve shumë antarëshe.

Predikim për vitin 2020: Për të predikuar lëvizjen demografike për vitin 2020, duhet patjetër të tregojmë të dhëna mbi vitin 2019. Të dhënat statistikore të nevojshme mbi natalitetin, mortalitetin, numrin e përgjithshëm të popullatës si dhe divisioni numerik midis gjinive përmes formule adekuate na lejuan të konstruojmë piramidën e popullacionit për vitin 2020. Piramida e popullacionit paraqet grafikon që predikon rritimin e shtimit të popullatës duke targetuar “baby pouchin” si pjesë më e rëndësishme e grafikoni.

Të dhënat e përgjithsme për vitin 2019			
Vitet	Numri i përgjithshëm	Femra	Meshkuj
0-4	118645	57154	61491
5-9v	121128	58392	62736
10-14v	120525	58169	62356
15-19	126529	61190	65339
20-24	154916	70338	75578
25-29	147016	71737	75279
30-34	158588	77503	81085
35-39	162725	79660	83065
40-44	157318	77397	79921
45-49	146876	72436	74440
50-54	142145	71127	71018
55-59	135262	68511	66751
60-64	126463	64754	61709
65-69	109498	58326	51172
70-74	76652	42947	33075
75-79	55106	32024	23083
80-84	35881	22001	13880
85-89	18108	11748	6357
90-94	4862	3498	1364
95-99	832	691	141
100+	41	38	3

Tabela. 4: Paraqitja tabelare e të dhënave të përgjithsme gjinore në grupmosha për vitin 2019

Numri i përgjithshëm i gjinisë femërore për vitin 2019 është: 1.059.641

Numri i përgjithshëm i gjinisë mashkullore për vitin 2019 është: 1.049.843

Për të paraqitur piramidën e popullatës si predikcion për vitin 2020, u shërbyem me formulën:

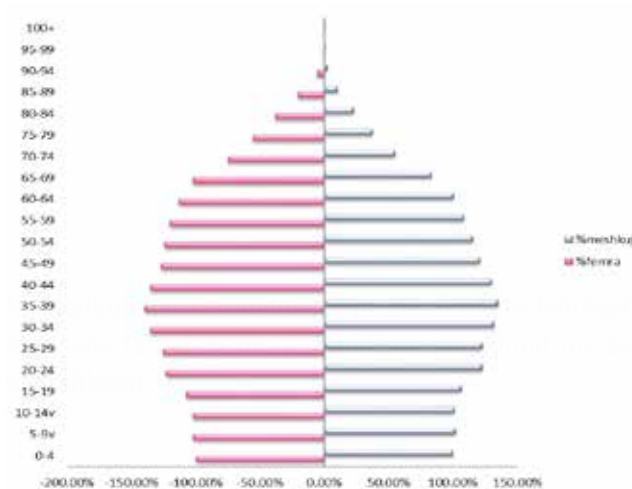
Numri i individëve femra për grupë moshë të caktuar / numrin e përgjithshëm të femrave për vitin 2019 = rezultati i fituar \*100

Numri i individëve meshkuj për grupë moshë të caktuar/ numrin e përgjithshëm të meshkujve për vitin 2019 = rezultati i fituar \* 100

Nga kalkulimet (zëvendësimi i formulave me të dhënat adekuate) fituam tabelen:

Vitet	%femra	%meshkuj
0-4	-99,93%	100,0%
5-9v	102,10%	102,0%
10-14v	101,76%	101,4%
15-19	106,99%	106,3%
20-24	122,99%	122,9%
25-29	125,43%	122,4%
30-34	135,51%	131,9%
35-39	139,29%	135,1%
40-44	135,33%	130,0%
45-49	126,65%	121,1%
50-54	124,37%	115,5%
55-59	119,79%	108,5%
60-64	113,22%	100,3%
65-69	101,98%	83,2%
70-74	-75,09%	54,8%
75-79	-55,99%	37,5%
80-84	-38,47%	22,6%
85-89	-20,54%	10,3%
90-94	-6,12%	2,2%
95-99	-1,21%	0,2%
100+	-0,07%	0,0%

Tabela 5. Paraqitja tabelare e përqindjes se individëve në grupmosha të caktuara



Grafikoni 8: Piramida e popullacionit

Nga të dhënat dhe forma e piramidës së popullacionit konstatojmë se Republika e Maqedonisë së Veriut ka piramidë tipike senjore, që karakterizohet me natalitet të ulër përkundër masës senjore më të madhe.

Zgjerimi i piramidës bëhet në porcionin e mesem ( përfshin moshën 35-70) të grafikunit që nënkupton se në

vitet e ardhshme zgjerimi do të kalojë në pjesën apikale ndërsa pjesa proksimale e piramidës ngelet shumë e varfër.

Kjo piramidë është tipike për shtetet që janë në tranzicion. Tranzicioni në aspekt demografo-politiko-social ka 6 faza, piramida e popullacionit të Republikës së Maqedonisë Veriore i takon fazës së 4.

Nga piramida e popullacionit analizuam dhe racionin dependent përmes formulës:

Nr. i përgjithshëm(0-14) + nr. i përgjithshëm (65+) / Nr. i individëve për kapacitet pune (15-64) \* 100 =

Kur i zavendësuam të dhënat fituam:

$(118.645 + 300980 / 1.457.838) * 100 = (419634 / 1.457.838) * 100 = 0.28784 \times 100 = 28.784 \%$

Nga raporti i varshmërisë konkludojmë se 28.784% e popullatës është masa puntore e cila e mban 71,216 % tjetër të popullatës.

Kjo është dhe arsyeja se pse shtyhen pensionet (62 - 64 vite) meqë masa puntore është e ulët.

## DISKUTIMI

Rezultatet e fituara nga analizat e shtimit natyror, tregojnë një diferencë prej 0.36 % midis shtimit maksimal të popullsisë dhe shtimit minimal për një periudhë prej 18 viteve.

Rramja graduale e shtimit popullor vë në kontradit progresin në numër të përgjithshëm të banorëve me natalitetin.

Pikërisht ky çekulibrim midis rezultateve të variablave na bëri të ditur që problemi jonë nuk është vetëm numerik, pra u fokusuam të analizojmë masën jashta numrave matematikor, normalisht në shtim të popullatës duhet të kemi dhe shtim natyror, në vlerat e sipër elaboruara ndodh e kundërta.

Analiza shëndetësore:

Në Republikën e Maqedonisë Veriore qasja e shërbimeve shëndetësore për një femër në moshën riprodhuese konsiston në:

### 1. Kujdesi prekonceptual:

Pasja e ginekologut amë për çdo femër që nga moshën 15 vjeçare.

Kontrolla detalore fizike, laboratorike dhe imazherike të pacientes.

Dhënia e këshillave për pengesa të ndryshme

Përsosja e teknikave të inseminimit artificial

### 2. Kujdesi perinatal

Kontrolli i parë dhe vërtetimi i shtatzanisë

Egzaminimi detalor i pacientes me theks të vacant mbi strishon vaginale dhe mostren e marrë nga cervic uteri (gonore, klamidia dhe PAP testimi).

Teste që përformohen me anë të gjakut: CBC, grupi i gjakut, Rh testi, teste serologjike për hepatitin B, HIV, HPV, rubeollë, variçellë dhe sifilis.

Teste urinare: urinokultura, niveli i proteinave dhe I glukozës në urine.

Teste të tjera: evaluimi gjenetik i fetusit (mostra të mara nga vilet korionike, amniocenteza, strisho perkutane umbilikalë) ultra soundi.

Kontrollat në tremujorin e parë të shtatzanisë: BHCG në gjakun e nënës, caktimi i nivelit të proteinës plazmatike të shtatzanisë, gjendja e ligamentum Nuche e fetusit (ultrazë)

Kontrolla në tremujorin e dytë: d-dimerët (dhe parametrat tjerë urino sanguine), alfafetoproteinat, ultrasoundi

Kontrolla në tremujorin e tretë: d-dimerët (dhe parametrat tjerë urino sanguine) dhe ultrasound

Kontrollat në tremujorin e parë bëhen çdo 4 javë deri në javën e 28 gestacionale.

Kontrollat në tremujorin e dytë bëhen çdo 2 javë deri në javën e 36 gestacionale.

Kontrollat në tremujorin e tretë bëhen çdo javë deri në lindje.

### 3. Kujdesi postnatal

-Kontrollat ndjekëse të nënës dhe fëmijës

-Përkrahja psikike e nënës: sistemi përkrahës familjar dhe motrat e patronazhës

## KONKLUZIONI

Cilët qasje dhe hipoteza mund të sjellin rritjen e natalitetit dhe përmirësismin e situatës demografike në vend.

### 1. Stimulimi ekonomik:

Shtesa fëmijore për çdo fëmë

Nëna të ket formë pensioni që nga moment i lindjes

Rrtija e pagave mujore

2. Optimizimi i kushteve në punë:

Të shtohet pushimi i nënave por rroga dhe vendi i punës të mos cënohet

Të ketë variacione të ndryshe të orareve të punës dhe sipas orit të punës të paguhen puntoret me tendence që nëna të jetë sa më afër femijes të paktën deri në moshën 3 vjecare

Instalimi i qendrave ditore nëpër institute që nëna fëmijën ta ketë sa më afër.

3. Diktatorializëm modern shëndetësor:

Bërja e kontrollave që në moshë 15 vjecare obligative, dhe dënimi i individeve që nuk e ndjekin këtë prtokoll

Moslejimi i aborteve pa baza organinike apo morale, dhe dënim i individeve që marri iniciativa të tilla pa bazë mjekësore

Kontrolla e tregut farmaceutik: moslejimi i përdorimit të kontraceptivëve në mënyrë të pa kontrolluar, mos përdorimi pa konsulta mjekësore të barnave abortive

Rritja e cmimit të kontraceptiveve që në mënyrë indirekte të ulët përdorimi i tyre

Gjitha femrat të kontrollohen në institute shëndetësore që të kemi qasje statistikore reale (jo sic ndodh tash një divergjencë mes private dhe shtetërore)

4. Simulimi dhe promovimi i multiparitetit:

Përmirësimi i qasjes së mjekësisë primare ndaj femrave në moshë produktive

Promocioni i multiparitetit dhe ofrimi i kontrollave pa participim për target moshën produktive

Organizimi i sektorëve që do të meren me parapregaditjen e përindërve të ri

Luftimi i ideologjive dualitete shkatërruese: homoseksualizmi, feminizmi radikal.

## REKOMANDIME

Nga analizat e sipër shpejguara rramja drastike e natalitetit në komparacion të një periudhe 20 vjeçare nuk është problem vetëm shëndetësor, por multidisciplinor. Femra e shekullit XXI, ndron nga prototipi i femrave klasike, tash më “mesi i artë” është qëllimi i çdo femre duke balancuar midis karrierës, shoqërisë dhe familjes. Vetëdijësimi i femrës rezulton me uljen e natalitetit,

duke patur tendencë që si nëna të mos dështojnë e të ju sigurojnë fëmijëve të tyre maksimumin e kushteve, kjo situatë bën që të shtyhet dhe mosha e lindjes së parë në 25 - 30 - 40 vjeç!

Tendecat për devijimin e shoqërisë sidomos femrave, kanë shënduar këtë lloj në një masë .

Prognoza personale për vitin 2020 është vazhdim i ramjes së natalitetit dhe rritja e mortalitetit si pasojë e vjetërsimit të popullatës dhe shtyerjes së startit dual familjar.

## LITERATURA

1. <http://www.stat.gov.mk>
2. <https://www.worldometers.info/world-population/macedonia-population/>
3. <https://www.cia.gov/LIBRARY/publications/the-world-factbook/geos/mk.html>
4. [https://en.wikipedia.org/wiki/Demographics\\_of\\_North\\_Macedonia](https://en.wikipedia.org/wiki/Demographics_of_North_Macedonia)
5. Mehmedali Azemi, Mujë Shala me bashkëpunëtorët, Ne Pediatra2010, Pediatra sociale dhe organizimi i mbrojtjes shëndetësore të nënës dhe fëmijës”11-23.



# УЛОГАТА НА ОПТИЧКАТА КОХЕРЕНТНА ТОМОГРАФИЈА ВО ДИЈАГНОСТИЦИРАЊЕ НА ХЕРЕДИТАРНА ОКУЛТНА МАКУЛАРНА ДИСТРОФИЈА

Наташа Трпевска Шекеринов, Милена Голубовиќ, Емилија Ѓошевска Даштевска

Универзитетска клиника за очни болести, Медицински факултет, Скопје, Р.С. Македонија

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 319-324

## РЕЗИМЕ

Окултна макуларна дистрофија (ОМД) е ретко наследно заболување на очите. Се карактеризира со прогресивно намалување на видната острина на двете очи, а при тоа не се забележуваат никакви промени на очното дно.

Цел на трудот е преку опис на клиничката слика на заболувањето и преку приказ на наодот на оптичката кохерентна томографија на задниот сегмент (ОСТ) на окоото и ОСТ ангиографија (ОСТА), да се насочи вниманието на ова ретко херeditарно заболување, воедно да се укаже на потребата за генетски скрининг и советување, во предикцијата на неговото појавување.

Пациенти и методи: Прикажани се две деца од една фамилија и уште една пациентка. Кај истите одредена е видната острина по Snellen-ов оптотип, стандардна периметрија, одредување на колорен вид со исохроматски Ishihara таблици, индиректна биомикроскопија, направена е колор фундус фотографија и флуоресцеинска ангиографија (FFA), електроретинограм "full field ERG", оптичка кохерентна томографија на задниот сегмент на окоото (ОСТ), ОСТ-ангиографија (ОСТА) и скицирано генеолошко стебло. Испитувањата покажаа намалување на видната острина, а во приказот на ОСТ се евидентирани структурни промени во надворешниот нуклеарен и/или фоторецепторен слој во пределот на макула.

Заклучок: Намалувањето на видната острина, без можност за негова корекција посебно во детска возраст, укажува на потребата за посоефицицирани офталмолошки иследувања, како и за спроведување на генетски скрининг во откривање на генетските мутации. ОСТ методата со мунициозен приказ на анатомијата на макулата, претставува супериорна метода во дијагностиката на ова заболување.

Клучни зборови: херeditарна, окултна макуларна дистрофија (ОМД), оптичка кохерентна томографија (ОСТ)

## ВОВЕД

Окултна макуларна дистрофија (ОМД) е ретко наследно заболување на очите. Се карактеризира со прогресивно билатерално намалување на видната острина, а при тоа не се забележуваат никакви промени на очното дно. (1)

Со воведувањето на SD - OCT (Spectral Domain OCT) кој постигна подобра аксијална резолуција од претходниот TD - OCT (Time Domain OCT), се овозможи визуелизација на ретиналните слоеви и на спојот на внатрешни - надворешни врски на фоторецепторите. Неспорно методата допринесе за појаснување во патогенезата и клиничката манифестација на заболувањето.

Во овој труд ние применивме SD OCT (Topcon 3D 2000) за да се дијагностицира заболувањето кај пациенти со макуларно нарушување. Трудот претставува приказ на три пациенти со ОМД, дијагностицирани во Клиниката за очни болести во Скопје, во период од 2017-2019 година.

Дијагностичките критериуми кои се применуваа беа: анамнеза за прогресивно билатерално опаѓање на видната острина, нормален билатерален фундускопски наод и офталмолошки иследувања како - стандардизирана периметрија, флуоресцеинска ангиографија (FFA) испитување на колорниот вид со Ishihara таблица, оптичка кохерентна томографија на заден сегмент (ОСТ), ОЦТ- ангиографија (ОСТА) и

електроретинограм (full field - ERG).

Директната и индиректната офталмоскопија покажаа уреден наод, нормален наод на FFA, без знаци за нарушена пигментација или депигментација во макуларната регија, нормална васкуларна мрежа на флуоресцеин во раната и доцната фаза, без васкуларни абнормалности на заден пол и периферија на ретина, со уредна контура на оптичкиот нерв кај сите пациенти.

SD OCT (Topcon 3D 2000) анализа за макула се направи кај сите пациенти при што се покажа промена помеѓу внатрешниот и надворешниот сегмент на фоторецепторите што се визуелизира како хиперрефлективен слој, а темниот слој над внатрешните сегмент на фоторецепторите во OCT е дефиниран како надворешен нуклеарен слој (ONL). OCTA (Topcon Atlantis) потврди уреден ангиографски наод за макула, со нормална капиларна мрежа.

Пациент 1

Жена на 51 годишна возраст со 5-годишна историја на прогресивно билатерално губење на видот беше упатена во нашата клиника. Кај својот регионален офталмолог не се постигнало подобрување на видот со

корекција. Пациентката не даде податок за системско заболување, претходна траума и фамилијарната анамнеза беше негативна.

Видната острина (BCVA) обострано изнесуваше 0,05; интраокуларниот притисок 11 mmHg на десното око и 13 mmHg на левото око. Наодот на преден сегмент уреден и биомикроскопија со неконтактна лупа фундус наод уреден..

На стандардизираната периметрија беа забележани области на апсолутен скотом во корелација со OCT наодот. Сензитивноста на мрежницата во централното поле од 10° на макулата беше измерена како 24 dB во десното и 21 dB на левото око (Сл.1 а, б)

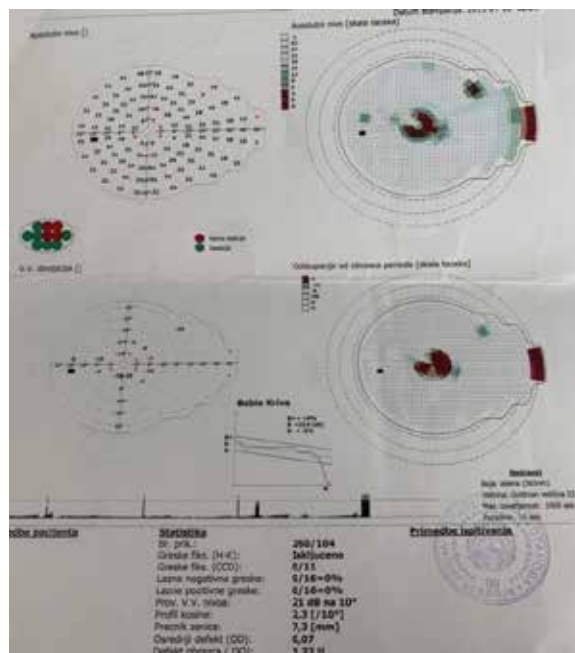
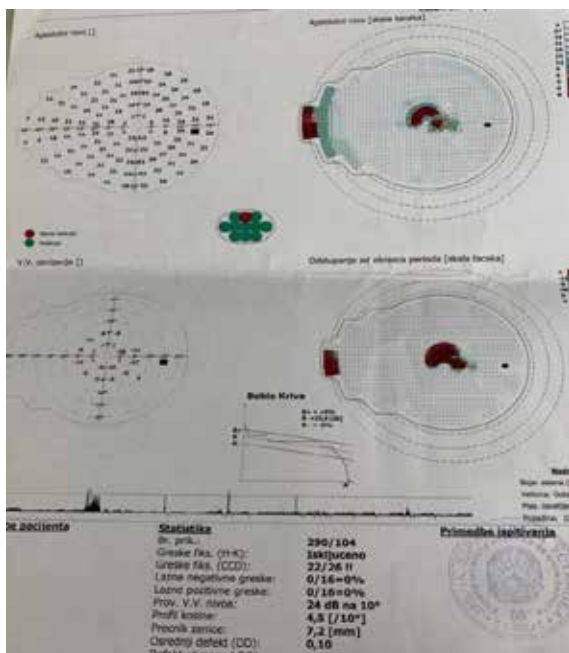
Наодот на FFA обострано беше уреден. OCT на заден сегмент за макула покажа централна дебелина на десно око 170 μm и на лево око 156μm и се забележа нарушување на спојот на фоторецепторите IS/OS.

Должината на нарушувањето на опсегот IS/OS на хоризонталната оска беше измерено како 616 μm во десното и 657 μm на левото око (сл.2а и 2б).

ERG full field беше со нормален наод.

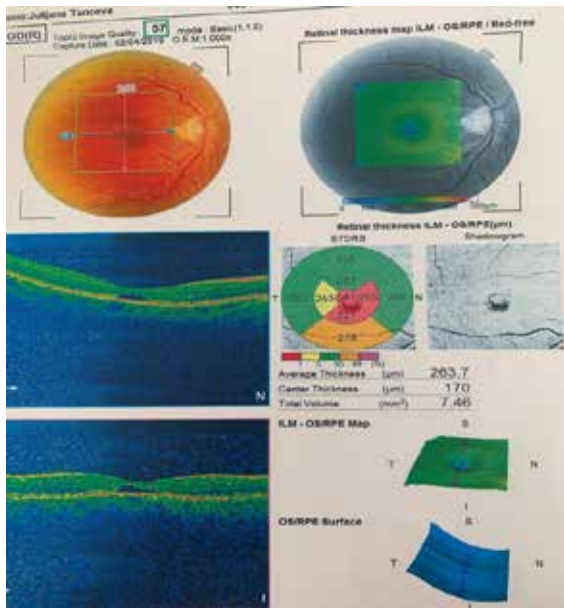
а.

б.

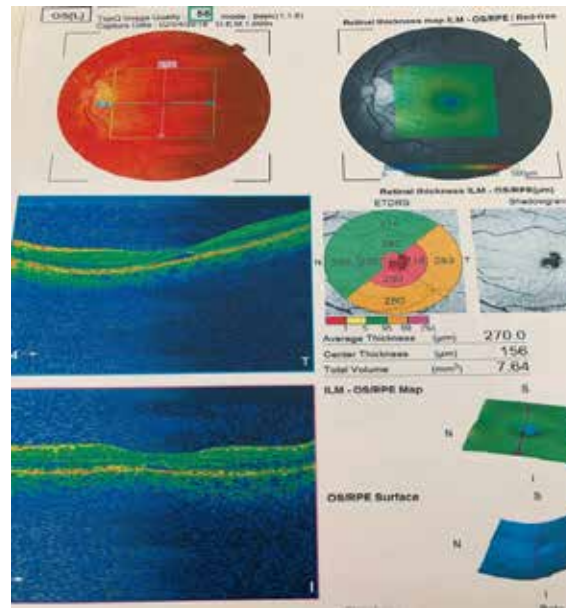


Сл. 1а.,б. Приказ на стандардизирана компјутерска периметрија (а. десно око; б. лево око)

а.



б.



Сл.2 а.,б. Приказ на наод од оптичка кохерентна томографија (макула); (а. десно око; б. лево око)

Пациенти 2 и 3

Женско дете на 7 годишна возраст и машко дете на 11 годишна возраст од вкупно четири деца во исто семејство, беа упатени на Клиниката за очни болести во Скопје поради намален вид.

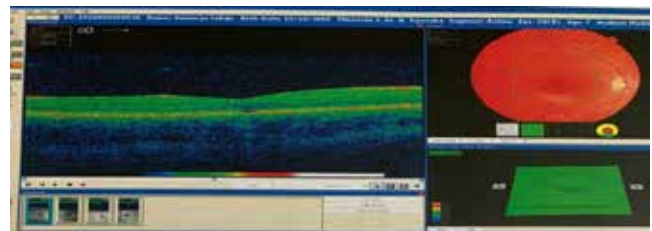
Тригодининазад кај децата постои дијагностицирано намалување на видот пропратено со нистагмус, хиперметропен астигматизам и промени во макулата, но без дефинитивно потврдена дијагноза.

Беа направени офталмолошки иследувања кај двете деца. Наодот на предниот сегмент беше уреден. Најдобро корегираната видна острина изнесуваше ВОД: 0,05 ВОС: 0,1 кај девојчето и ВОД: 0,1 и ВОС: 0,1 кај момчето. Интраокуларниот притисок беше нормален. ОСТ на задниот сегмент на окото беше изведена кај двете деца, при што се утврди недостаток во фоторецепторниот комплекс IS/OS. (сл.3а,б и 4)

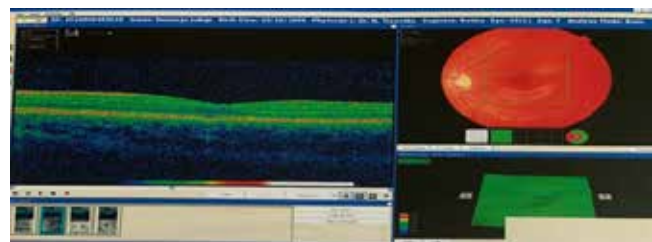
ERG “full field” покажа субнормален и нормален наод (сл.5а,б).

Кај пациентите не беше во можност да се направи мултифокален ERG. (mfERG)

а.

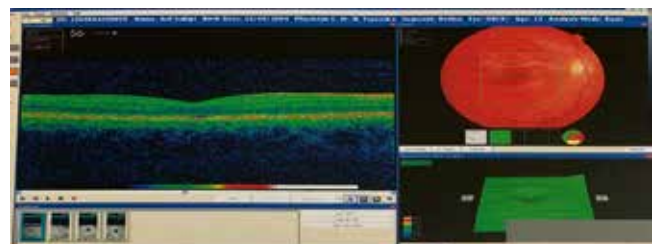


б.

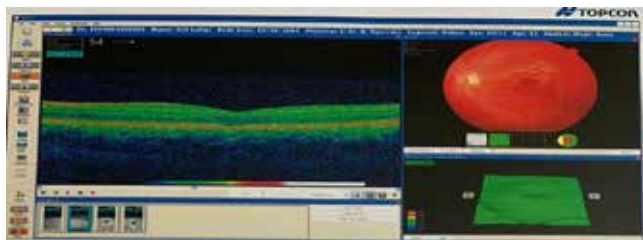


Сл. 3 а, б. Приказ на ОЦТ на заден сегмент (макула) кај пациент 2, женско дете 7 г.( а. десно око б.лево око)

а

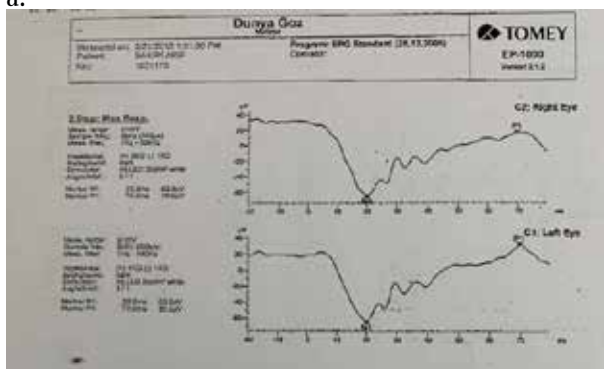


б.

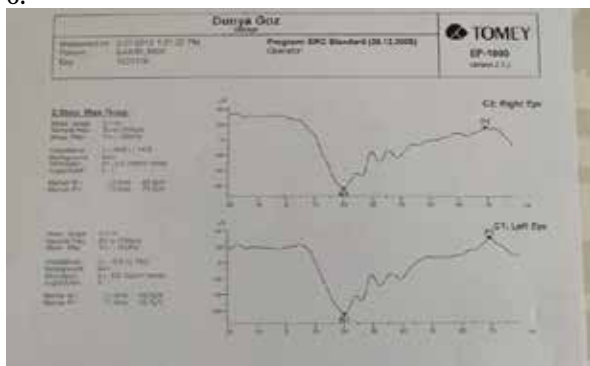


Сл. 4 а, б. Приказ на ОЦТ на заден сегмент (макула) кај пациент 3, машко дете 11г. (а. десно око б. лево око)

а.



б.



Сл.5 а, б. Приказ на електроретинограм (стандарден full field); (а. десно око б. лево око)

## ДИСКУСИЈА

Окултната макуларна дистрофија за прв пат е опишана од страна на Мијеке и сор. во 1989 година (1,2). Заболувањето иако е автозомно доминантно, прикажани се и спорадични случаи, а опсегот на јавување е на различна возраст од 6-81 год. (3) Нарушувањето е последица на хетерозиготна мутација на RPE1L1 генот (608581) на хромозомот 8p23. (4) Носителите на варијантата R45W се изложени на посебен ризик. (4-6)

Во нашиот случаи кај децата заболувањето се дијагностицира на 7 односно 11 год.возраст, а кај

пациентката на 48 години.

Поимот “окултна” го добива како резултат на уредниот фундоскопски наод и покрај макуларната дисфункција. (1)

Базирајќи се на ОСТ, Мијеке во 1996 година смета дека дефектот е дистално од ганглиските клетки. Неодамнешните студии пак дефектот го лоцираат во клетките на рецепторите (7). Додека Тојо и сораб., во 2013 година со употребата на адаптивни оптички методи забележуваат нарушување на линијата на врската помеѓу надворешните и внатрешните делови на рецепторите. (6)

Структурните промени во слојот на фоторецепторите кај пациенти со OMD лесно се откриваат со SD-OCT како изразено оштетување на фоторецепторите во фовеата, намалена дебелина на ретина и нарушувања на спојот IS/OS на фоторецепторите.

Покажано е дека тежината на нарушувањето на слојот на фоторецепторите е во корелација со видната острина и прогресијата на болеста. (7) Кај нашите пациенти се забележа билатерално нарушување на спојот на фоторецепторниот комплекс IS / OS со лесно истенчување на ретиналните структури.

Студии прикажуваат дека утврдувајќи го нивото на нарушувањето во централниот дел на мрежницата, очекувано резултатите од “full field” ERG се нормални, додека одговорите во фокалниот “multi focal ERG” (mfERG) ќе се значително намалени. (7,8)

Но, автори истакнуваат и за абнормалниот наод при фокалниот ERG кај OMD. (7,9)

На компјутеризирана периметрија откривме релативно нестабилна фиксација кај двете очи и намалена чувствителност на мрежницата се забележа во централното 10 ° поле на макулите на двете очи кај возрасната пациентка, додека кај децата неможеше да се изведе снимањето, поради нивната несоработка. (сл.1а.б)

Нарушувањето е на ниво на фоторецепторите и нема евидентно нарушување на ретиналниот пигментен епител, наодот на FFA е вообичаено уреден, а фундус фотографијата покажа лесна хипорефлексија во централниот дел.

OCT-SD покажа морфолошки промени во слоевите на фоторецепторите, односно фокално нарушување во спојот на фоторецепторот IS-OS, и соодветно

намалување на надворешната ограничувачка мембрана (ELM), предизвикано од намалената дебелина на слоевите на фоторецепторите. Останатите слоеви на нервни влакна, вклучувајќи ги и ONL и RPE, беа нормални кај сите прикажани пациенти.

Kondo и сор. покажале дека пациентите со OMD имаат истенчување на ретиналните слоеви во макуларна регија на OCT наодот, но не успеале да најдат корелација помеѓу дебелината на ретиналните слоеви и видната острина. (10)

Истовремено, прикажани се студии чија цел било да се оцени токму врската помеѓу структурата и функцијата, прикажувајќи квантитативни податоци за структурни абнормалности во корелација со влошувањето на видната острина преку мерење на хоризонталната должина на нарушувањето на фоторецепторите во рамки на централните 3 мм макула со хоризонталното скенирање на слики со SD-OCT. (5,6)

Потоа вршеле анализа на корелацијата на нарушувањето на фоторецепторите со видната острина, преку амплитуди на mfERG и времетраење на симптомите со користење на комерцијален софтвер (SPSS v.15.0; SPSS Inc., Chicago, IL). (6)

Корелацијата помеѓу времетраењето на симптомите и степенот на структурни абнормалности, ја објаснува специфичната карактеристика на OMD - прогресивно опаѓање на видната острина.

Последователното SD-OCT овозможи да се открие и прогресивната билатералната природа на OMD. (6)

Со можноста за поголема аксијална резолуција и брзина на скенирање на SD-OCT, автори во неколку студии укажале за структурните абнормалности во слојот на фоторецепторите и нивните корелации со функционалниот статус кај разни болести како епиретинална мембрана, макуларна дупка, ретинитис пигментоза и хидроксихлорокинска токсична макулопатија.

Според неодамнешната студија за OCT кај некои пациенти со OMD се покажало и намалување на дебелината на фовеата, со истенчување на надворешниот нуклеарен слој (ОНЛ), што укажува дека намалената видна острина може да се објасни како резултат на загуба на нервните влакна во целост. (6,11)

Оптичката кохерентна томографија (OCT) овозможи неинвазивна визуелизација на микроскопската анатомија на мрежницата. Да се разбере она што се

визуелизира, потребно е соодветна идентификација на слоевите и градбата на ретиналното ткаење. Во 1996 година се воведоа OCT уредите. Со рапидниот напредокот на техниката и технологијата, во 2007 год. дојде до усвојување на високо-резолутивниот модел на OCT-spectral domain, со што им се овозможи на офталмолозите визуелизација на мрежницата, скоро до клеточно ниво.

OCT е брза, неинвазивна метода која се користи во дијагностика и евалуација на задниот сегмент на окото, за заболувања на оптичкиот нерв и мрежницата.

Како генерален водич, се зема релативната рефлексивност на мрежницата и хориоидните слоеви, поделени во зони, кои имаат специфична структура, но не можат лесно да се разликуваат со јасни маргини и немаат докажан хистолошки доказ за истите и слоеви кои се добро дефинирани и имаат докажана хистолошка корелација. (12)

Анализата за фоторецепторите (чепчиња и стапчиња), е должината за надворешниот сегмент (OS) и е приближно иста за внатрешниот сегмент (IS), па се очекува истите да се на средината меѓу надворешната лимитна мембрана и ретиналниот пигментен епител (RPE). (12) Како и да е, вториот рефлексивен слој лежи многу поблизу до ELM отколку до RPE. Автори потенцираат дека зборот „граница“ подразбира тесна линија како рефлексивност, додека структурата „OS / IS“ обично е подебела како и RPE. Третиот слој се нарекува мембрана на Verhoeff, бидејќи истиот е опишан од страна Verhoeff. (13)

## ЗАКЛУЧОК

SD-OCT овозможи да се визуелизираат морфолошките промени во фоторецепторниот слој кај пациентите со OMD, а овие структурни промени може да го предвидат функционалниот статус и прогресијата на ова заболување.

OCT наодот не само што може да ја олесни клиничката дијагностика на OMD, туку исто така може да го забрза разјаснувањето на етиологијата на OMD. Впрочем за пациентите со прогресивен билатерален пад на видната острина, нормален наод на фундус и FFA, SD OCT е примарна алкатка, како неинвазивна, брза и ефтина метода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Miyake Y, Ichikawa K, Shiose Y, Kwase Y. Hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality. *Am J Ophthalmol.* 1989; 108: 292-299.
2. Miyake Y, Tsunoda K. Occult macular dystrophy. *Jpn J Ophthalmol.* 2015 Mar; 59(2): 71-80. doi: 10.1007/s10384-015-0371-7.
3. Tsang SH, Sharma T. Occult Macular Dystrophy. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1085: 103-104. doi: 10.1007/978-3-319-95046-4\_19.
4. Nakanishi A, Ueno S, Kawano K, Ito Y, Kominami T, Yasuda S, Kondo M, Tsunoda K, Iwata T, Terasaki H. Pathologic changes of cone photoreceptors in eyes with occult macular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Nov; 56 (12): 7243-7249. doi: 10.1167/iovs.15-16742.
5. Kim YG, Baek SH, Moon SW, Lee HK, Kim US. Analysis of spectral domain optical coherence tomography findings in occult macular dystrophy. *Acta Ophthalmol.* 2011 Feb; 89(1): e52-56.
6. Park SJ, Woo SJ, Park KH, Hwang JM, Chung H. Morphologic photoreceptor abnormality in occult macular dystrophy on spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Jul; 51(7): 3673-3679.
7. Piao CH, Kondo M, Tanikawa A, Terasaki H, Miyake Y. Multifocal electroretinogram in occult macular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41: 513-517.
8. Tojo N, Nakamura T, Ozaki H, Oka M, Oiwake T, Hayashi A. Analysis of macular cone photoreceptors in a case of occult macular dystrophy *Clin Ophthalmol.* 2013; 7: 859-864. Published online 2013 May doi: 10.2147/OPHT.S44446
9. Park SJ, Woo SJ, Park KH, Hwang JM, Chung H. Investigative Ophthalmology & Visual Science July 2010, Vol.51: 3673-3679. doi: 1167/iovs.09-4169
10. Kondo M, Ito Y, Ueno S, Piao CH, Terasaki H, Miyake Y. Foveal thickness in occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135: 725-728.
11. Richard SR, Curcio Ch. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: Literature Review and Model Retina. 2011 Sep; 31(8): 1609-1619. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182247535 PMID:21844839
12. Brockhurst RJ, Sandberg MA. Optical coherence tomography findings in occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143: 516-518.
13. Feeney L. Intercellular junctions: sites of permeability barriers and cellular communication [editorial] *Invest Ophthalmol.* 1974; 13: 811-814.

# INCIDENCA E KANCERI TË GJIRIT NË REGJIONIN E GOSTIVARIT GJATË VITIT 2018

Jakup JAKUPI<sup>1</sup>, Besnik ZEQRIRI<sup>1</sup>, Selim ÇERKEZI<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Spitali i përgjithshëm „Ferid Murad” – Gostivar , Reparti i Kirurgjisë së Përgjithshme

<sup>2</sup>Fakulteti i Mjeksisë, Universiteti i Tetovës, Tetovë, Departamenti i Anatomisë

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 325-328

## ABSTRAKT

**Hyrje.** Të dhënat botërore tregojnë se incidenca e kancerit të gjirit është në rritje, si në vendet e zhvilluara, ashtu edhe në ato në zhvillim. Kanceri i gjirit përfshin rreth 25% të të gjithë patologjive malinje te gratë, pra është më i përhapuri në gjininë femërore.

**Qëllimi.** Qëllimi i këtij punimi është të tregojë incidencën e kancerit të gjirit të femrave të regjionit të Gostivarit, moshën më të shpeshtë të paraqitjes dhe dallimin mes incidencës së kancerit në gratë që jetojnë në qytet dhe fshat.

**Materiali dhe metodat.** Ky punim retrospektiv është realizuar në institucionin shëndetësor sekondar, Spitalin e Përgjithshëm “Ferid Murad” në Gostivar. Të dhënat u grumbulluan nga Komisioni për Rishiqimin e Pacientëve me Sëmundje Malinje. Gjithsejt, për periudhën kohore janar-dhjetor 2018, ishin diagnostifikuar 23 paciente, te të cilat pas kryerjes së biopsisë ishte verifikuar diagnoza e karcinomës së gjirit (duktale, lobulare).

**Rezultatet:** Rezultatet tregojnë se nga 23 paciente të diagnostikuara me karcinomë të gjirit, pacientja më re ishte 44 vjeçe, kurse më e vjetra 84 vjeçe, moshja mesatare e pacienteve ishte 60.02 vjeç. Raporti në mes karcinomës duktale dhe lobulare ishte 57% me 43%. Kurse, raporti i femrave që jetojnë në qytet dhe fshat ishte 69.6% me 30.4%.

**Përfundimi:** Incidenca e rritur e kancerit të gjirit është një problem serioz me të cilin ballafaqohet mjekësia botërore sot. Kjo patologji prek moshat e ndryshme dhe vendbanimet pa dallim qyteti apo fshati, prandaj diagnostifikimi në kohë dhe trajtimi i hershëm është mjaft i rëndësishëm për trajtimin dhe përfundimin e sëmundjes.

**Fjalët kyçe:** kanceri i gjirit, incidenca, regjioni i Gostivarit

## HYRJE

Të dhënat botërore tregojnë se incidenca e kancerit të gjirit është në rritje, si në vendet e zhvilluara, ashtu edhe në ato në zhvillim. Kanceri i gjirit përfshin rreth 25% të të gjithë patologjive malinje te gratë, pra është më i përhapuri në gjininë femërore.

Kanceri i gjirit është një nga llojet më të shpeshta të kancereve tek gratë, sidomos tek ato mbi 35 vjeç. Çdo vit rreth 185.000 gra në Evropë preken nga kanceri i gjirit dhe rreth 44.000 vdesin për shkak të kesaj sëmundjeje. Sipas Organizatës Botërore të Shëndetësisë, në çdo 9 gra,

njëra do të sëmuret prej kancerit të gjirit.

Gratë që kanë disa faktorë rreziku, si histori familjare apo personale, probleme beninje të gjirit, fillimi i hershëm dhe mbarimi i vonshëm i menstruacioneve, moslindje ose lindja e fëmijës mbi 30 vjeç, obezitet, ind te ngjeshur të gjirit dhe ekspozim ndaj rrezatimit terapeutik kanë një rrezik më të lartë se mesatarja për të zhvilluar kancer gjiri.

Kanceri i gjirit e merr prejardhjen nga qelizat epiteliale që veshin kanalet e qumështit. Ai ndahet në dy grupe të mëdha:

**Jo invaziv (i pa perhapur)**

- Kanceri intraduktal (in situ)
- Kanceri lobular (in situ)

**Invaziv (infiltron dhe perhapet)**

- Kanceri duktal invaziv
- Kanceri lobular invaziv

Kanceri joinvaziv lokalizohet në brendësi të strukturave nga e merr prejardhjen. Zakonisht nuk jep metastaza (përhapje) në nyjet (gjëndrat) limfatike të afërta dhe ka prognozë (parashikim) të mirë. Kanceri invaziv del jashtë paretit të kanaleve dhe lobuleve dhe infiltron stromën. Ai jep shpesh metastaza. Marrja e njohurive mbi kancerin e gjirit është e rëndësishme për diagnostikimin e hershëm të grave me anë të screening (identifikim i sëmundjes pa patur simptoma apo shenja), trajtimin dhe ndjekjen terapeutike të saj sipas një protokollit në raport me normat ndërkombëtare.

**QËLLIMI**

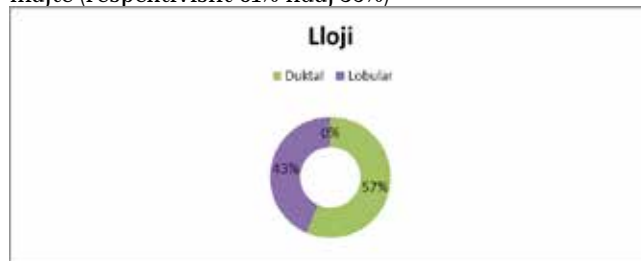
Qëllimi i këtij punimi është të tregojë incidencën e kancerit të gjirit të femrave të regjionit të Gostivarit, moshën më të shpeshtë të paraqitjes dhe dallimin mes incidencës së kancerit në gratë që jetojnë në qytet dhe fshat. Kanceri i gjirit është kanceri më i shpeshtë në gratë dhe është pas kancerit të mushkërive shkaku i dytë i vdekjeve nga sëmundjet kanceroze. Incidenca e kancerit të gjirit ka ardhur duke u rritur vitet e fundit por mortaliteti nga kjo sëmundje ka ardhur duke u ulur për shkak të depistimit të hershëm dhe trajtimeve të reja dhe efektive.

Kontrolli i popullatës sidomos në gratë me histori familjare dhe në gratë mbi 40 vjeç. Kontrolli përfshin depistimin e herë pas hershëm të grave me anë të vetë ekzaminimit të gjirit, vizitave të mjeku i gjoksit, ekografisë dhe mamografisë.

**MATERIALI DHE METODAT**

Ky punim retrospektiv është realizuar në institucionin shëndetësor sekondar, Spitalin e Përgjithshëm “Ferid Murad” në Gostivar. Të dhënat u grumbulluan nga Komisioni për Rishiqimin e Pacientëve me Sëmundje Malinje. Gjithsejt, për periudhën kohore janar-dhjetor 2018, ishin diagnostifikuar 23 paciente, të cilat pas kryerjes së biopsisë ishte verifikuar diagnoza e karcinomës së gjirit duktale 13 paciente dhe lobulare 10 paciente (respektivisht 57% ndaj 43%). Në bazë të lokalizimit, në 14

paciente u has te gjiri I djathtë dhe në 9 raste te gjiri I majtë (respektivisht 61% ndaj 39%)



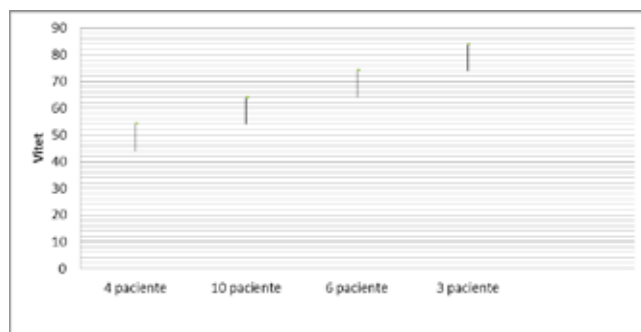
Grafikoni1. Lloji i karcinomës së gjirit



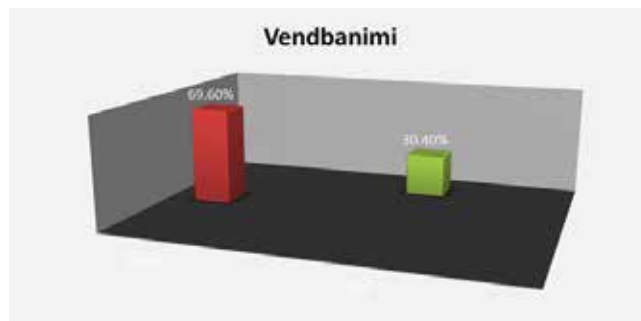
Grafikoni 2.Lokalizimi i karcinomës së gjirit

**REZULTATET**

Rezultatet tregojnë se nga 23 paciente të diagnostikuara me karcinomë të gjirit, pacientja më re ishte 44 vjeçe, kurse më e vjetra 84 vjeçe, moshë mesatare e pacienteve ishte 60.02 vjeç. Raporti në mes karcinomës duktale dhe lobulare ishte 57% me 43%. Kurse, raporti i femrave që jetojnë në qytet dhe fshat ishte 69.6% me 30.4%.



Grafikoni 3.Vitet e pacienteve



Grafikoni 4.Vendbanimi



**PËRFUNDIMI**

Incidenca e rritur e kancerit të gjirit është një problem serioz me të cilin ballafaqohet mjekësia botërore sot. Kjo patologji prek moshat e ndryshme dhe vendbanimet pa dallim qyteti apo fshati, prandaj diagnostifikimi në kohë dhe trajtimi i hershëm është mjaft i rëndësishëm për trajtimin dhe përfundimin e sëmundjes.

**Ç'farë duhet të mbaje mend një femër?**

Nëse je 20-39 vjeçe:

- Bëj Vetëkontroll te gjinjve çdo muaj
- Bëj Kontroll të gjinjve tek mjeku çdo tre vjet
- Bëj Ekografi të gjinjve

Nëse je 40-49 vjeçe:

- Bëj Vetëkontroll të gjinjve çdo muaj
- Bëj Kontroll të gjinjve tek mjeku çdo tre vjet
- Bëj Mamografi çdo 1-2 vjet,

Nëse je mbi 50 vjeçe:

- Bëj Vetëkontroll të gjinjve çdo muaj
- Bëj Kontroll të gjinjve tek mjeku çdo tre vjet
- Bëj Mamografi çdo 1 vit

Kanceri i gjirit mund të kurohet ...

**REFERENCAT**

1. "Breast Cancer Treatment (PDQ®)". NCI. 23 May 2014. Archived from the original on 5 July 2014. Retrieved 29 June 2014.
2. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 5.2. ISBN 978-92-832-0429-9.
3. "Klinefelter Syndrome". Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. 24 May 2007. Archived from the original on 27 November 2012.
4. "SEER Stat Fact Sheets: Breast Cancer". NCI. Archived from the original on 3 July 2014. Retrieved 18 June 2014.
5. "Cancer Survival in England: Patients Diagnosed 2007-2011 and Followed up to 2012" (PDF). Office for National Statistics. 29 October 2013. Archived (PDF) from the original on 29 November 2014. Retrieved 29 June 2014.
6. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence, Collaborators. (8 October 2016). "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*. 388 (10053): 1545-1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6. PMC 5055577. PMID 27733282.
7. Bray, F; Ferlay, J; Soerjomataram, I; Siegel, RL; Torre, LA; Jemal, A (November 2018). "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries". *CA: a cancer journal for clinicians*. 68 (6): 394-424. doi:10.3322/caac.21492. PMID 30207593.
8. "Breast Cancer". NCI. January 1980. Archived from the original on 25 June 2014. Retrieved 29 June 2014.
9. Saunders, Christobel; Jassal, Sunil (2009). *Breast cancer* (1. ed.). Oxford: Oxford University Press. p. Chapter 13. ISBN 978-0-19-955869-8. Archived from the original on 25 October 2015.
10. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ (4 June 2013). "Screening for breast cancer with mammography". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 6 (6): CD001877. doi:10.1002/14651858.CD001877.pub5. PMC 6464778. PMID 23737396.
11. Nelson, HD; Tyne, K; Naik, A; Bougatsos, C; Chan, B; Nygren, P; Humphrey, L (November 2009). "Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the US Preventive Services Task Force [Internet]". PMID 20722173.
12. Siu, Albert L. (12 January 2016). "Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement". *Annals of Internal Medicine*. 164 (4): 279-96. doi:10.7326/M15-2886. PMID 26757170.
13. American College of Surgeons (September 2013), "Five Things Physicians and Patients Should Question", *Choosing Wisely: an initiative of the ABIM Foundation*, American College of Surgeons, archived from the original on 27 October 2013, retrieved 2 January 2013
14. "Breast Cancer Treatment (PDQ®)". NCI. 26 June 2014. Archived from the original on 5 July 2014. Retrieved 29 June 2014.
15. "World Cancer Report" (PDF). International Agency for Research on Cancer. 2008. Archived from the original (PDF) on 20 July 2011. Retrieved 26 February 2011.
16. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 1.1. ISBN 978-92-832-0429-9.
17. American Cancer Society (2007). "Cancer Facts & Figures 2007" (PDF). Archived from the original (PDF) on 10 April 2007. Retrieved 26 April 2007.

18. Boyd, Norman F.; Guo, Helen; Martin, Lisa J.; Sun, Limei; Stone, Jennifer; Fishell, Eve; Jong, Roberta A.; Hislop, Greg; Chiarelli, Anna; Minkin, Salomon; Yaffe, Martin J. (18 January 2007). "Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer". *New England Journal of Medicine*. 356 (3): 227–36. doi:10.1056/NEJMoa062790. PMID 17229950.
19. Watson M (2008). "Assessment of suspected cancer". *InnoAiT*. 1 (2): 94–107. doi:10.1093/innovait/inn001.
20. eMedicine (23 August 2006). "Breast Cancer Evaluation". Archived from the original on 12 February 2008. Retrieved 5 February 2008.
21. Ashikari, Roy; Park, Keun; Huvos, Andrew G.; Urban, Jerome A. (1970). "Paget's disease of the breast". *Cancer*. 26(3): 680–685. doi:10.1002/1097-0142(197009)26:33.0.CO;2-P (inactive 7 September 2019). ISSN 1097-0142.
22. Carson, William E.; Edge, Stephen B.; Varanasi, Jay S.; Kollmorgen, Daniel R. (1 August 1998). "Paget's disease of the breast: a 33-year experience". *Journal of the American College of Surgeons*. 187 (2): 171–177. doi:10.1016/S1072-7515(98)00143-4. ISSN 1072-7515.
23. Kleer, Celina G.; van Golen, Kenneth L.; Merajver, Sofia D. (1 December 2000). "Molecular biology of breast cancer metastasis Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants". *Breast Cancer Research*. 2 (6): 423–429. doi:10.1186/bcr89. ISSN 1465-542X. PMC 138665. PMID 11250736.
24. "Oncology Encyclopedia: Cystosarcoma Phyllodes". Archived from the original on 8 September 2010. Retrieved 10 August 2010.
25. Lacroix M (December 2006). "Significance, detection and markers of disseminated breast cancer cells". *Endocrine-Related Cancer*. 13 (4): 1033–67. doi:10.1677/ERC-06-0001. PMID 17158753.
26. "Stage 4 :: The National Breast Cancer Foundation". [www.nationalbreastcancer.org](http://www.nationalbreastcancer.org).
27. National Cancer Institute (1 September 2004). "Metastatic Cancer: Questions and Answers". Archived from the original on 27 August 2008. Retrieved 6 February 2008.
28. *Interpreting Signs and Symptoms*. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. pp. 99–. ISBN 978-1-58255-668-0.
29. Merck Manual of Diagnosis and Therapy (February 2003). "Breast Disorders: Overview of Breast Disorders". Archived from the original on 3 October 2011. Retrieved 5 February 2008.
30. Hayes, James; Ricahrdson, Ann; Frampton, Chris (15 November 2013). "Population attributable risks for modifiable lifestyle factors and breast cancer in New Zealand women". *IMJ*. 43 (11): 1198–1204. doi:10.1111/imj.12256. PMID 23910051.
31. Reeder JG, Vogel VG (2008). "Breast cancer prevention". *Advances in Breast Cancer Management, Second Edition. Cancer Treatment and Research*. 141. pp. 149–64. doi:10.1007/978-0-387-73161-2\_10. ISBN 978-0-387-73160-5. PMID 18274088.

# KERATITET, LLOJET, MJEKIMI NË SPITALIN KLINIK TË TETOVËS GJATË VITIT 2019

Nadi Rustemi

Spitali Klinik Tetovë

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 329-333

## ABSTRAKT

**HYRJE:** Me keratit nënkuptojmë inflamacionin e kornesë. Sipas etiologjisë keratitet mund të ndahen: Keratite bakteriale, keratite virale, keratite mikotike, keratite alergjike, keratite trofike. Shenjat subjektive të keratiteve më të zakonshme janë: dhimbja, skuqja, ulja e të parit, lotim i shtuar:

**QËLLIMI I PUNIMIT:** Përcaktimi i llojeve më të shpeshta të keratiteve, përcaktimi i frekuencës së shfaqjes së keratiteve sipas gjinisë, përcaktimi i shfaqjes së keratiteve sipas moshës dhe përcaktimi i komplikimeve

**MATERIALI DHE METODAT:** Në punim janë përfshirë 150 pacient prej moshës 30-70 vjeç. Studimi bazohet në materialin e repartit të syve, pranë Spitalit Klinik të Tetovës, në librin e shënimeve të kontrolleve të pacientëve dhe dokumenta tjera ekzistuese në këto reparte, gjatë viti kalendarik janar – qershor 2018. Për regjistrim të pacientëve është përdorur metoda kompjuterike, prej nga i kemi grumbulluar dhe përpunuar të dhënat për çdo pacient. Me përpunimin e të dhënave në programin kompjuterik EXEL janë fituar tabelat në të cilat janë dhënë përshkrimet numerike të parametrave të hulumtuar. Analizën e veçurive numerike të të dhënave të fituara e kemi bërë me metoda statistikore.

**REZULTATET:** Në repartin e syve pranë Spitalit Klinik të Tetovës janë trajtuar 153 pacient me keratite. Numri më i madh i tyre ka qenë me keratit alergjik me 58 (38%) raste, pasojnë pacientët me keratit bakterial me 50 (33%), me keratit herpetik me 40 (26%) dhe me keratit mikotik me 5 (3%), siç e shohim nga. (Tabela 1.1). Prej 153 pacientëve me keratit, meshkuj kanë qenë 62(40.7%) dhe femra 91 (59.3%) (Tabela 2.1) Me keratite në materialin tone janë përfshi pacient nga mosha 30 vjeç deri mbi moshën 60 vjeçare. ( Tabela 3.1). Shkaktarët më të shpeshtë të keratiteve në materialin tonë janë: stafilokoku me 51 raste ose 33.3%, streptokoku pseudomonas 59 raste me 38.7%, akantemeba me 38 raste ose 24.9 %, lente kontakti 5 raste 3.1%.

**PERFUNDIMI:** Në bazë të rezultateve të diskutuara kemi ardhur në këto përfundime: Lloji më i shpeshtë i keratiteve në Spitalin Klinik të Tetovës është keratiti alergjik me 58 raste ose 38 % pasohet nga keratiti bakterial me 50 raste ose 33%, keratiti herpetik me 40 raste ose 26% dhe keratiti mikotik me 5 raste ose 3%. Gjinia më e prekur është gjinia femrore me 91 raste ose 59.3%. Grupmosha më e prekur është nga 50-59 vjeç me 68 raste ose 44.8%. Shkaktari më i shpeshtë i keratiteve është streptokoku pseudomonas me 59 raste ose 38.7%, pasojnë stafilokoku me 51 raste ose 33.3%, acantemeba me 38 raste ose 24.9% dhe lentet e kontaktit me 5 raste ose 3.1%. Komplikimet më të shpeshta janë dobësimi i të pamurit si pasoj e keratiteve të shpeshta, ndersa komplikim më i rëndë është keratoplastika. Zbulimi i hershëm ose ardhja me kohë e pacientëve me keratit dhe diagnostikimi i saktë i llojit të shkaktarit të keratit bën të mundur që të parandaloj shumë komplikime.

Fjalët kyçe: keratitet, komplikimet, mjekimi.

**HYRJE**

**Anatomia e kornesë**

Bashkë me sklerën kornea përbën mbështjellsin e jashtëm të syrit ( tunica fibroza oculi ). Bashkë me sklerën ajo i jep formën dhe fortësinë kokërdhokut të syrit. Ka rol të veçantë në sistemin optik të syrit. Ka formë sferike me boshtë horizontal prej 11-11.5 mm. Trashësia e kornesë sillet rreth 0.6 mm. Pjesa më e çitur e saj vertex corneae është më e hollë, duk u afruar sklerës trashësia gradualisht rritet ashtu që në limbus trashësia është afër 1 mm. Kornea është e tejdukshme dhe kanë sasi konstante të ujit. Kornea histologjikisht përbëhet prej pesë shtresash 1,7,12.

Me keratit nënkuptojmë inflamacionin e kornesë. Sipas

etiologjisë keratitet mund të ndahen:

Keratite bakteriale

Keratite virale

Keratite mikotike

Keratite alergjike

Keratite trofike

Shenjat subjektive të keratiteve më të zakonshme janë:

Dhimbja

Skuqja

Ulja e të parit

Lotim i shtuar



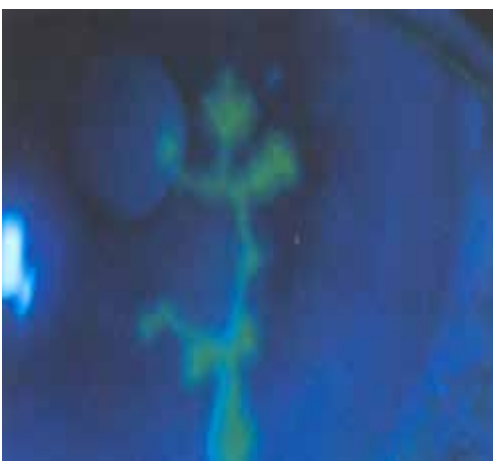
Figure 4.29 Advanced filamentous fungal keratitis with hypopyon.

Keratit bakterial me hipopion



Figure 4.22 Severe staphylococcal keratitis.

Keratiti i shkaktuar nga stafilokoku



Keratit herpetika dentrika



Keratit herpetika geografika



Figure 4.33 Ring abscess and hypopyon in advanced acanthamoeba keratitis

Keratiti mikotik i shkaktuar nga acanthamoeba

### QËLLIMI I PUNIMIT

- Përcaktimi i llojeve më të shpeshta të keratiteve.
- Përcaktimi i frekuencës së shfaqjes së keratiteve sipas gjinisë.
- Përcaktimi i shfaqjes së keratiteve sipas moshës.
- Përcaktimi i komplikimeve

### MATERIALI DHE METODAT

Në punim janë përfshirë 150 pacient prej moshës 30-70 vjeç. Studimi bazohet në materialin e repartit të syve, pranë Spitalit Klinikë të Tetovës, në librin e shënimeve të kontrolleve të pacientëve dhe dokumenta tjera ekzistuese në këto reparte, gjatë viti kalenderik janar – qershor 2019.

Për regjistrim të pacientëve është përdorur metoda kompjuterike, prej nga i kemi grumbulluar dhe përpunuar të dhënat për çdo pacient. Me përpunimin e të dhënave në programin kompjuterik EXEL janë fituar tabelat në të cilat janë dhënë përshkrimet numerike të parametrave të hulumtuar. Analizën e veçurive numerike të të dhënave të fituara e kemi bërë me metoda statistikore.

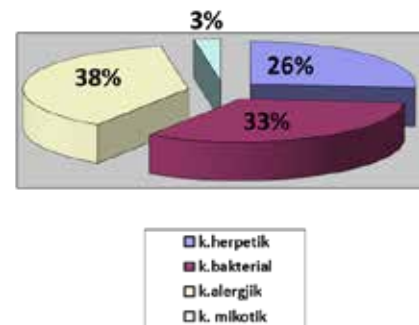
### REZULTATET

Në repartin e syve pranë Spitalit Klinikë të Tetovës janë trajtuar 153 pacient me keratite. Numri më i madh i tyre ka qenë me keratit alergjik me 58 (38%) raste, pasojnë pacientët me keratit bakterial me 50 (33%), me keratit herpetik me 40 (26%) dhe me keratit mikotik me 5 (3%),

siç e shohim nga. (Tabela 1.1)

Tab.1.1 Numri i pacientëve sipas llojit të keratiteve në Spitalin Klinik te Tetoves

Lloji i keratiteve	N	%
Keratiti herpetik (viral)	40	26
Keartiti bakterial	50	33
Keratiti alergjik	58	38
Keratiti mikotik	5	3
Gjithsej	153	100

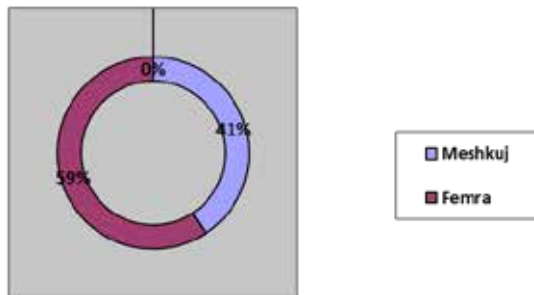


Diagrami 1.1. Struktura e pacientëve sipas llojit të keratiteve në Spitalin Klinik të Tetovës

Prej 153 pacientëve me keratit, meshkuj kanë qenë 62(40.7%) dhe femra 91 (59.3%) (Tabela 2.1)

Tab.2.1 Pacientët me keratite sipas gjinisë në Spitalin klinikë të Tetovës

Gjinia	N	%
Meshkuj	62	40.7
Femra	91	59.3
Gjithsej	153	100

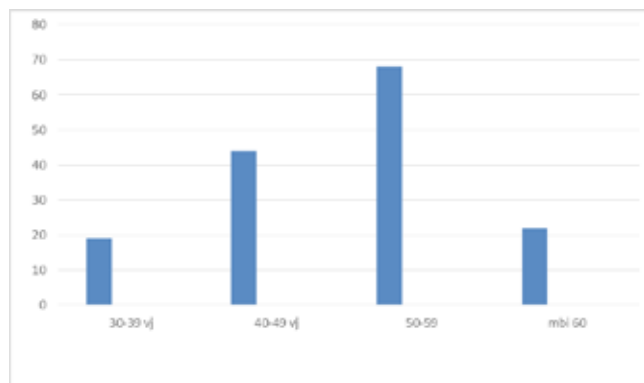


Diagrami 2.1. Struktura e paraqitjes së keratiteve sipas gjinisë në Spitalin Klinik të Tetovës

Me keratite në materialin tone janë përfshi pacient nga mosha 30 vjeç deri mbi moshën 60 vjeçare. ( Tabela 3.1)

Tab. 3.1 Pacientët të prekur nga keratitet sipas grupmoshës.

Grup-mosha (vjetët)	N	%
30-39	19	11.8
40-49	44	28.9
50-59	68	44.8
Mbi 60	22	14.5
Gjithsej	153	100

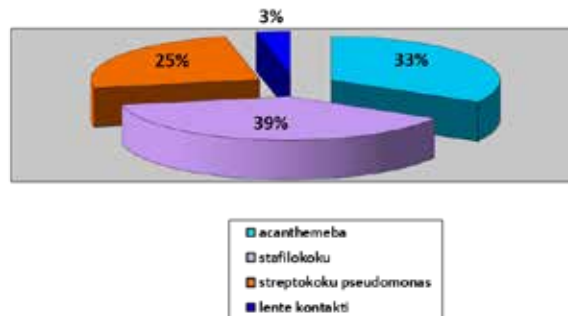


Diagrami 3.1. Struktura e paraqitjes së keratitetve sipas grupmoshës

Shkaktarët më të shpeshtë te keratiteve në materialin tonë janë: stafilokoku me 51 raste ose 33.3%, streptokoku pseudomonas 59 raste me 38.7%, akantemeba me 38 raste ose 24.9 %, lente kontakti 5 raste 3.1%.

Tab. 4.1. Shkaktarët më të shpeshtë të keratiteve në Spitalin e Tetovës

Shkaktarët më të shpeshtë të keratiteve	N	%
Stafilokoku	51	33.3
Streptokoku pseudomonas	59	38.7
Acanthamoeba	38	24.9
Lente kontakti	5	3.1
Gjithsej	153	100



Diagrami 4.1. Struktura e paraqitjes së shkaktarëve të keratiteve

**PERFUNDIMI**

Në bazë të rezultateve të diskutuara kemi ardhur në këto përfundime:

Lloji më i shpeshtë i keratiteve në Spitalin Klinik të Tetovës është keratiti alergjik me 58 raste ose 38 % pasohet nga keratiti bakterial me 50 raste ose 33%, keratiti herpetik me 40 raste ose 26% dhe keratiti mikotik me 5 raste ose 3%.

Gjinia më e prekur është gjinia femrore me 91 raste ose 59.3%.

Grupmosha më e prekur është nga 50-59 vjeç me 68 raste ose 44.8%.

Shkaktari më i shpeshtë i keratiteve është streptokoku pseudomonas me 59 raste ose 38.7%, pasojnë stafilokoku me 51 raste ose 33.3%, acantemeba me 38 raste ose 24.9% dhe lentet e kontaktit me 5 raste ose 3.1%.

Komplikimet më të shpeshta janë dobësimi i të pamurit si pasoj e keratitit të shpeshta, ndersa komplikim më i rëndë është keratoplastika.

Zbulimi i hershëm ose ardhja me kohë e pacientëve me keratit dhe diagnostikimi i saktë i llojit të shkatarrimit të keratit bën të mundur që të parandaloj shumë komplikime.

## LITERATURA

1. Okulistika Klinike Prof.Dr.Sulejman Zhugli 1977
2. Milanovic Lj.Mesanovic M dhe Gluhbegovic I. Ophthal 1987.
3. Janeva S, Buzarovski Z, Ivanovj, dhe Acta ophthalm. 1983
4. Anatomia e njeriut e ilustruar ..Dr. Kadri Haxhihamza 2002
5. Stankoviq I. Biga S.Act Ophthal Faqe . 35-39.1964
6. Vision 2020 program (WHO) 2004.
7. Butter,Helmut ed. Clinic on Vision and Eye Health,Majo Clinic Heath information 2002
8. Indian Journal of Medical Microbiology 2004 volum 22. Faqe. 223-226.
9. Kelmend Spahiu, Oftamologjia fq.77-83
10. Goranci I. "OKULISTIKA" Prishtinë fq. 14-20
11. Oftamologjia, Zagreb , 2004 fq. 88-94.
12. Herbert Kaufman , Ophtamology, 1986 .
13. Evidence- Based Ophthalmology,Richard Wormald,Liam Smeeth, Katherine Henshaw,BMJ Publishing Group,20049 fq.124-147
14. The Ophthalmology Examination Review, Tien Yin Wong, World Scientific, 20019 fq.179-202
15. Comprehensive Ophthalmology,Khurana,fourth edition,2007 ,New Age Publishing fq. 211- 248
16. Ophthalmology,Myron Yanof,Jay S. Duker,third edition,2004,Mosby in. fq.271-306
17. Oftamologjia,Blagojevic,Litricin,1998,Naucna Knjiga Beograd-Zagre fq. 88-94
18. Perdja e Syrit Gjergji Cepa fq.13-60
19. Clinical Ophthalmology,IJ, Kanski, 5-th edition 2005,Butterworth-Heinemann fq.156-178

# IMPACT OF SOCIO-DEMOGRAPHIC RISK FACTORS FOR PREDIABETES IN TWO DIFFERENT ETHNIC BACKGROUNDS IN SKOPJE

Vera Penshovska Nikolova

Diabetes Center, PHI Health Center Skopje

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 334-338

## INTRODUCTION AND OBJECTIVES

To establish the possible persistence of the association between certain socio-demographic risk factors and the occurrence of prediabetes in two different ethnic backgrounds in Skopje, Macedonia .

Prediabetes is the precursor stage before diabetes mellitus in which not all of the symptoms required to diagnose diabetes are present, but blood sugar is abnormally high. This stage is often referred to as the «grey area».(1) It is not a disease; the American Diabetes Association says,(2) «Prediabetes should not be viewed as a clinical entity in its own right but rather as an increased risk for diabetes and cardiovascular disease (CVD). Prediabetes is associated with obesity (especially abdominal or visceral obesity), dyslipidemia with high triglycerides and/or low HDL cholesterol, and hypertension.»(2) It is thus a metabolic diathesis or syndrome, and it usually involves no symptoms and only high blood sugar as the sole sign.

Impaired fasting blood sugar and impaired glucose tolerance are two forms of prediabetes that are similar in clinical definition (glucose levels too high for their context) but are physiologically distinct.(3) Insulin resistance, the insulin resistance syndrome (metabolic syndrome or syndrome X), and prediabetes are closely related to one another and have overlapping aspects.

Prediabetes develops when the body becomes insulin resistant or unable to use insulin.(5)

Some risk factors for diabetes are family history of diabetes, cardiovascular disease, increased triglyceride levels, low levels of HDL (good cholesterol), obesity, elevated blood pressure,(6) elevated fasting plasma glucose,(6,7) women who have had gestational diabetes, had high birth weight babies (greater than 9 lbs.), and/or have polycystic ovarian syndrome (PCOS).(8)

These are associated with insulin resistance and are risk factors for the development of type 2 diabetes mellitus. Those in this stratum (IGT or IFG) are at increased risk of cardiovascular disease. Of the two, impaired glucose tolerance better predicts cardiovascular disease and mortality. (9;10;11)

In a way, prediabetes is a misnomer since it is an early stage of diabetes. It now is known that the health complications associated with type 2 diabetes often occur before the medical diagnosis of diabetes is made.(12)

Keywords: oral glucose tolerance test, risk factors, minor

## MATERIALS AND METHODS

This 17-months retrospective case-control study included patients who performed OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) for the diagnosis of diabetes in two polyclinics over a period of 8 and a half months:

In the period from 10 06 2018 until 10 02 2019 in the Polyclinic Jane Sandanski Health Home Skopje and in the period from 10 09 2017 to 09 06 2018 in the Polyclinic Bitpazar Health Home Skopje. Patients in both polyclinics were divided into two groups: patients with positive OGTT (study group) and patients with negative OGTT (control group).



The socio-demographic factors we analyzed were: gender, nationality, age, BMI, family history of diabetes and smoking status.

Results: In the Bitpazar polyclinic out of a total of 54 patients with a derived OGTT with a positive OGTT or impaired glucose tolerance were 37 patients (68.51%) and with a negative OGTT 17 (31.48%) patients (Table 1) and Picture 1

Table 1

Patients with a derived OGTT	54	%	
positive OGTT	37	68,51%	
negative OGTT	17	31,48%	
		54	%
positive OGTT	37	68,51%	
negative OGTT	17	31,48%	

Picture 1

By gender , there were 37female (68.5%) patients and 17 (31.4%) male patients, respectively, in the control group 11 females and 6 males, while in the examined group female were 25 and male 12. (table2)

Table 2

Control group		Examined group		Total	
Female Sex	Male Sex	Female Sex	Male Sex	Female Sex	Male Sex
11	6	25	12	37	17

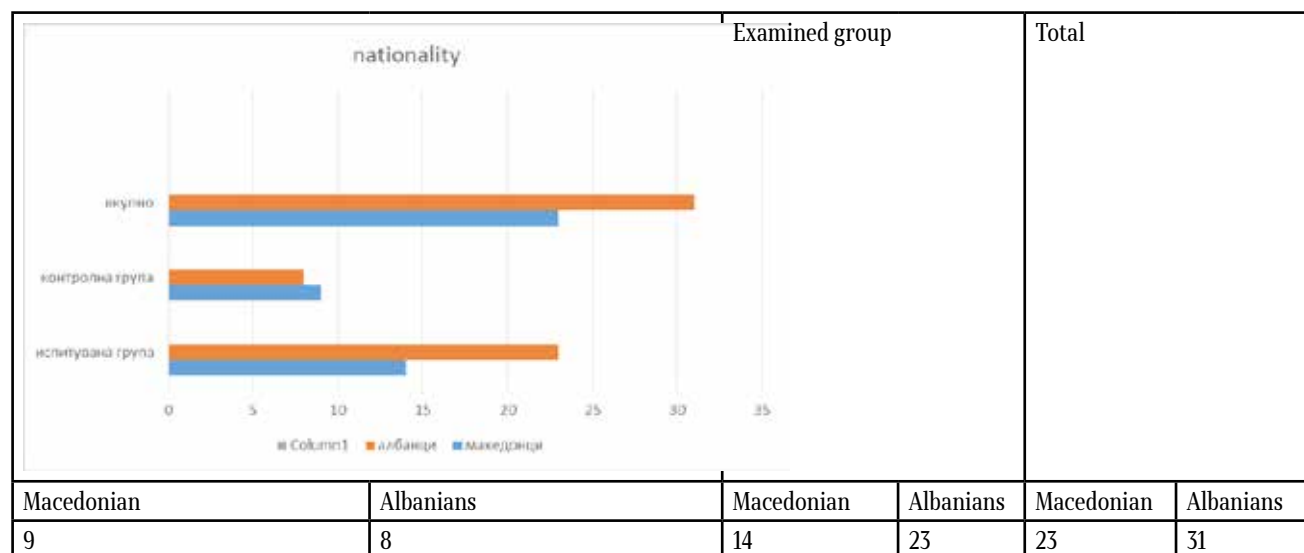
		Examined group	Total			
Female Sex	Male Sex	Female Sex	Male Sex	Female Sex	Male Sex	

11	6	37	1	37	17
----	---	----	---	----	----

Picture 2

According to the nationality Macedonians were 23 patients (42.59%) and Albanians 31 (57.4%) patients in the control group Macedonians 9, Albanians 8, while in the examined group 14 Macedonians and 23 Albanians. (Table 3)

Control group		Examined group		Total	
Macedonian	Albanians	Macedonian	Albanians	Macedonian	Albanians
9	8	14	23	23	31



Picture 3

By age, the patients in the study group were older than the patients in the control group 66.8 v.s 60.13 and this difference was statistically significant (p <0.05).

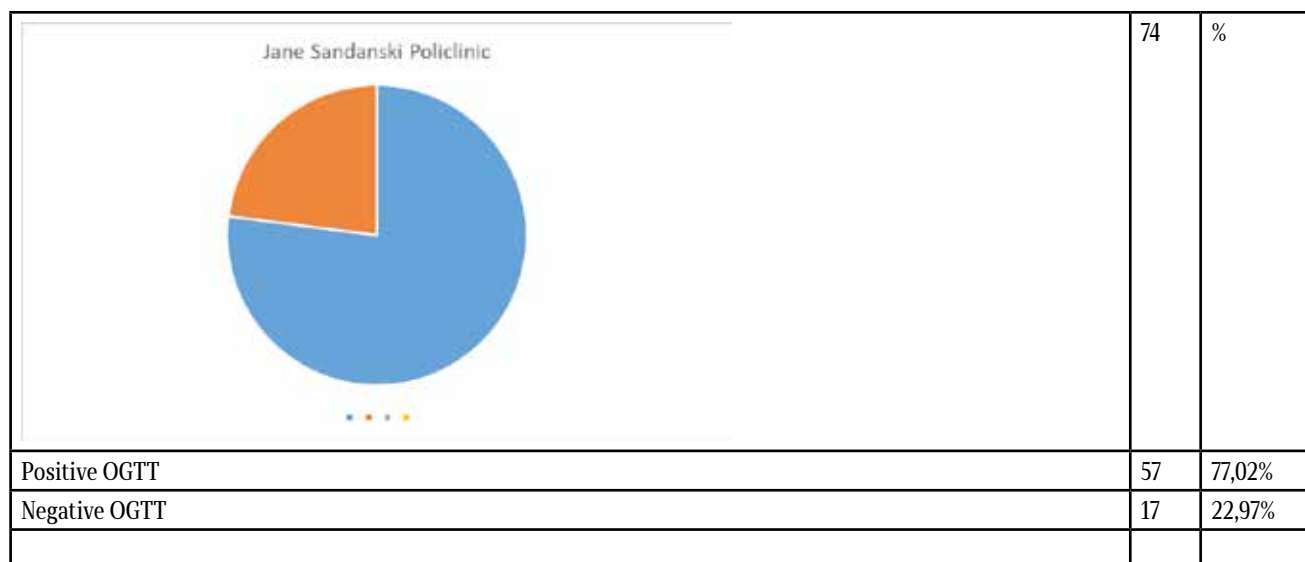
Patients in the study group had a higher BMI of 28.9 kg / m<sup>2</sup> compared to the patients in the control group 26.3 kg / m<sup>2</sup>, and this difference was statistically significant (p <0.05). BMI was significantly higher in the female population than in the male subjects group.

A statistically significant difference was also found for the following risk factors: family history of diabetes and smoking status in the study group versus the control group.

Results: In the Jane Sandanski Polyclinic, of the total of 74 patients, 57 (77.02%) were positive in the OGTT (test group) and 17 (22.97%) in the control group with a negative OGTT test

(Table 4).

Patients with done OGTT	74	%
Positive OGTT	57	77,02%
Negative OGTT	17	22,97%

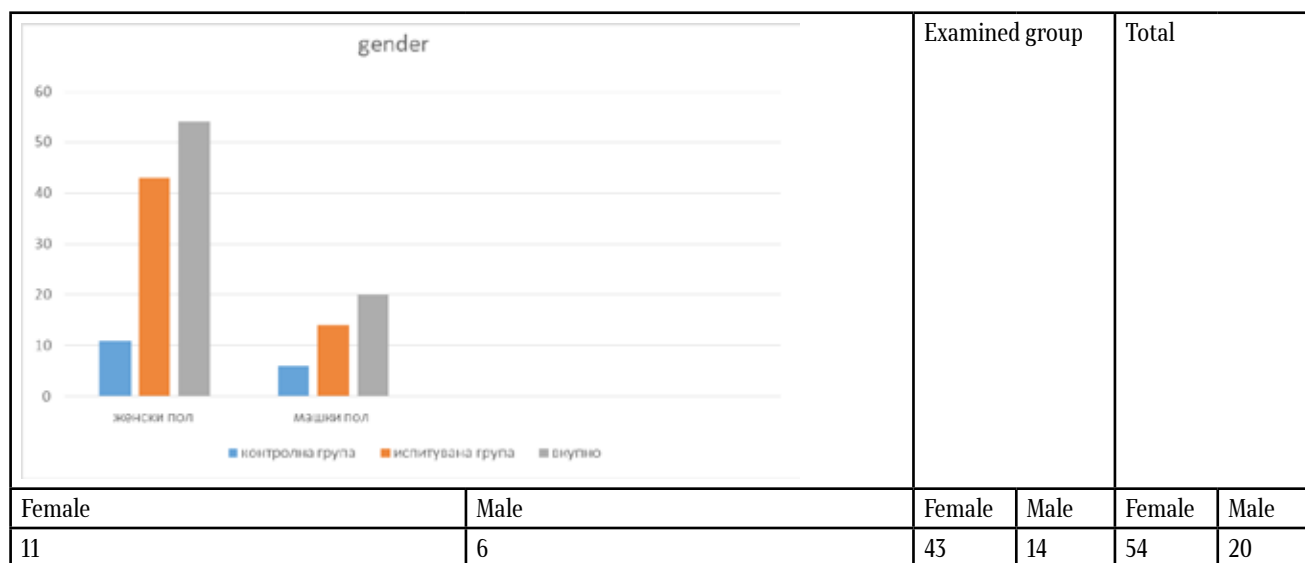


Picture 4

According to the gender of the examined group 43 (58.10%) are female and 14 (18.91%) are male, while in the control group 11 are female and 6 are male, meaning a total of 54 female gender and 20 of male gender (table 5)

Table 5

Control group		Examined group		Total	
Female	Male	Female	Male	Female	Male
11	6	43	14	54	20

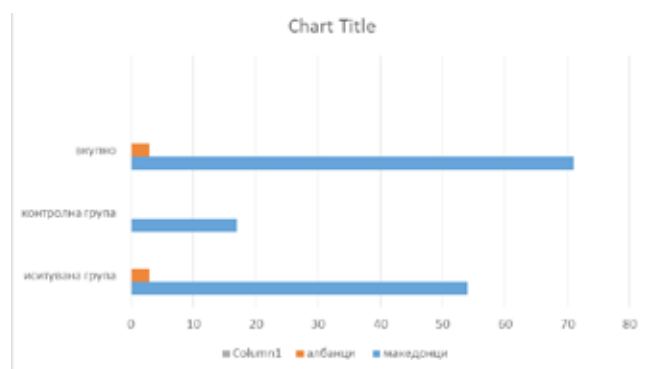


Picture 5

According to the nationality, there were 71 (95.94%) Macedonians and 3 Albanians (4.05%) out of which in examined group 54 were Macedonians and 3 were Albanians and in the control group 17 were Macedonians. (Table 6).

Table 6

Control group		Examined group		Total	
Macedonian	Albanians	Macedonian	Albanians	Macedonian	Albanians
17		54	3	71	3



Picture 6.

By age, patients in the study group were younger than 62.10 years versus in the control group, 63.3 years on average.

Patients in the study group had a mean BMI of 29.8 compared to patients in the control group of 25.9 and this difference was statistically significant at  $p < 0.05$ . BMI was significantly higher in the male population compared to the female in the study group while there was no significant difference in the control group.

A statistically significant difference was also found for the following risk factors: a positive family history of diabetes and smoking status in favor of the study group versus the control group.

**Conclusion:** The role of BMI and age undoubtedly play a significant role in the occurrence of prediabetes, while other socio-demographic factors have no apparent impact on it. Interestingly, gender had a minor but noticeable impact on BMI in different ethnic backgrounds, with Jane Sandanski Polyclinic BMI being greater for males and Polyclinics Bitpazar being greater for females.

## REFERENCES

1. "Prediabetes". Healthcureplus.
2. Jump up to: American Diabetes Association (January 2017). «2. Classification and diagnosis of diabetes». *Diabetes Care*. 40 (Suppl 1): S11-S24. doi:10.2337/dc17-S005. PMID 27979889.
3. Hanefeld M & Koehler C & Fuecker K & Henkel E & Schaper F & Temelkova-Kurkschiev, T (March 2003). "Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study: Insulin Secretion and Insulin Sensitivity Pattern Is Different in Isolated Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose". *Diabetes Care*. 26 (3): 868-874. doi:10.2337/diacare.26.3.868. PMID 12610051.
4. "Diabetes: 'Prediabetes'". Mayo Clinic. Retrieved January 27, 2009.
5. "Prediabetes Causes". Healthcureplus.com.
6. Jump up to "Information on Pre-diabetes". Equalibras.co.uk. Retrieved 2015-12-21.
7. "What is Pre-diabetes?". Equalibras.
8. "Power of Prevention". Powerofprevention.com. American College of Endocrinology. May 2009.
9. American Diabetes Association National Institute Of Diabetes, Digestive Kidney Diseases (2002). "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes". *Diabetes Care*. ADA. 25(4): 742-49. doi:10.2337/diacare.25.4.742. PMID 11919135.
10. National Diabetes Fact Sheet (PDF). CDC.
11. Tominaga; et al. (Jun 1999). "Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study". *Diabetes Care*. 22 (6): 920-24. doi:10.2337/diacare.22.6.920. PMID 10372242.
12. "Prediabetes". WebMD. Retrieved January 27, 2009.
13. Ethnic differences in prediabetes and diabetes in the Suriname Health Study by Krishnadath, Ingrid S K; Nahar-van Venrooij, Lenny M; Jaddoe, Vincent W V; Toelsie, Jerry R in *BMJ open diabetes research & care* (2016)
14. Prevalence of prediabetes and modifiable factors in an ethnic group of Mexico: the Comcac Project by Robles-Ordaz, Monica Daniela; Gallegos-Aguilar, Ana Cristina; Urquidez-Romero, Rene; Diaz-Zavala, Rolando Giovanni; Lavandera-Torres, Marcos Gerardo; Esparza-Romero, Julian in *Public health nutrition* (2018)
15. Smoking and Socio-demographic correlates of BMI. by Wang, Peizhi; Abdin, Edimansyah; Sambasivam, Rajeswari; Chong, Siow Ann; Vaingankar, Janhavi Ajit; Subramaniam, Mythily in *BMC public health* (2016)
16. Food insecurity and socio-demographic characteristics in two UK ethnic groups: an analysis of women in the Born in Bradford cohort by Power, Madeleine; Uphoff, Eleonora P; Stewart-Knox, Barbara; Small, Neil; Doherty, Bob; Pickett, Kate E in *Journal of public health (Oxford, England)* (2018)
17. Three-year follow-up of physical activity in Norwegian youth from two ethnic groups: associations with socio-demographic factors by Sagatun, Ase; Kolle, Elin; Anderssen, Sigmund A; Thoresen, Magne; Sgaard, Anne Johanne in *BMC public health* (2008)

# ЗАСТАПЕНОСТ И ОПЕРАТИВЕН ТРЕТМАН НА ХОЛЕЛИТИЈАЗА ВО ОПШТИНА ГОСТИВАР ВО ПЕРИОД ОД 2015-2018

Аднан Брајнко<sup>\*1</sup>, Гафур Мемети<sup>1</sup>, Јакуп Јакупи<sup>1</sup>, Стојан Давидовски<sup>1</sup>, Сали Сефери<sup>1</sup>, Илберт Адеми<sup>1</sup>, Гази Мустафа<sup>1</sup>, Скендер Велији<sup>1</sup>, Наим Исмаили<sup>2</sup>, Садри Зекири<sup>2</sup>, Дашурије Капроли<sup>2</sup>, Аднан Џабири<sup>2</sup>, Гази Селими<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Општа болница болница “Ферид Мурад“, Хируршко одделение, Гостивар, Р.С. Македонија

<sup>2</sup>Општа болница болница “Ферид Мурад“, Анестезиологија со реанимација, Гостивар, Р.С. Македонија

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 339-342

## АБСТРАКТ

Холелитијаза (Cholelithiasis) претставува динамичен процес на создавање и присуство на жолчни калкули со различна морфологија и состав во жолчното кесе и жолчните патишта. Инциденцата на болеста во светските рамки изнесува 10 - 20% од возрасната популација. Оваа појава е почеста кај женскиот пол. Целта на овој труд е прикажување на застапеноста на холелитијаза во општина Гостивар во период од 2015-2018 година. Студијата е извршена проспективно во период од 2015-2018 година во хируршкото одделение во општа болница “Ферид Мурад“, - Гостивар. Пациентите се оперирани со методата на отворена холецистектомија. Од 36 пациенти дијагностицирани со холелитијаза 33,33% се од машки пол (12 пациенти), додека 66,67% се од женскиот пол (24 пациенти). Од вкупно 36 пациенти, постоперативни компликации се приметуваат кај 5 пациенти (13,89%); и тоа, кај 4 пациенти (11,11%), постоперативна инфекција на раната, додека кај 1 пациент (2,78%), постоперативна белодробна тромбемболија и покрај адекватна постоперативна нега.

Клучни зборови: холелитијаза, жолчно кесе, калкулоза на жолчно кесе

## ВОВЕД

Холелитијаза (Cholelithiasis) претставува динамичен процес на создавање и присуство на жолчни калкули со различна морфологија и состав во жолчното кесе и жолчните патишта. Болеста најчесто се јавува кај жените, и тоа околу 40. година од животот. Исто така, холелитијазата е поврзана и со годините на старост, односно преваленцата на болеста е поголема кај постарите луѓе. Во однос на составот, постојат неколку видови на камења во жолчното кесе: холестеролски (над 80%) - жолти, билирубински - темно пребоени (билирубин, калциум) и мешани (холестерол, билирубин, калциум итн.). Најчести ризик фактори за појава на камења во жолчното кесе се: гојазност, бременост, отежнето истекување на жолчката од

жолчното кесе, лекови, генетски предиспозиции, хемолитички синдроми, заболувања на црниот дроб (цироза), воспалителни болести или отстранување на дел од тенкото црево, трауматски шок, опекотини. (1)

Две третини од пациентите со холелитијаза се асимптоматски. Најзначајниот симптом на холелитијазата претставува болка која се шири кон грбот и кон десното рамо. Болките можат да се јавуваат секојдневно во вид на напади, во времетраење и до 30 мин., најчесто испровоцирани од некој пообилан масен оброк или алкохол. Можно е да се јавуваат и еднаш неделно, еднаш месечно дури и еднаш годишно. Болката може да е и тапа, подолготрајна и да наликува на желудочна или бубрежна болка. Поретко може да има покачена телесна температура, отежнато

варење на храната или подуеност на стомакот, или пожелтување на кожата и лигавиците. Билијарната болка која трае повеќе од 12 часа, проследена со покачена температура или пожелтување, е сомнителна за холециститис или холангитис.(1,2)

Метода на избор за дијагноза на некомплицирани и комплицирани случаи е ултразвучен преглед на стомакот. Се детектира холелитијаза со сензитивност од 90%, но сензитивноста во откривањето на холедохолитијазата е само 25%. Специјални испитувања што можат да се применуваат се:

ERCP (ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија) може да се користи и за дијагноза и за екстракција на калкули од холедохот.

Покачени вредности на АЛТ (аланин-аминотрансфераза), АФ(алкална фосфатаза) и билирубин, придружени со болки, се индикативни за холедохолитијаза. Меѓутоа, околу 40-60% од ЕРЦП испитувања, направени само поради покачени црnodробни тестови, имаат нормален наод.

За дијагноза на холециститис и за проценка на неговата тежина, заедно со клиничкиот преглед, треба да се одредат ЦРП (Ц-реактивен протеин) во серумот и црnodробни тестови (АЛТ, алкална фосфатаза, билирубин). Концентрацијата на серумската амилаза и ултразвучен преглед на абдоменот се користат за исклучување на панкреатитис.

Компликациите кои можат да се јават се: акутен холециститис, хроничен холецистит, акутен панкреатит, холедохолитијаза, како и карцином на жолчното кесе.

Во однос на третманот, асимптоматска калкулоза во жолчното кесе не е потребно да се лекува со исклучок на целосно калцифицирано “порцеланско” жолчно кесе кое е ризик фактор за калкулоканцер. Пациенти со повторувачки епизоди на билијарна колика треба да се оперираат во рамките на неколку месеци, а оние со тешки симптоми, поитно. За хируршкиот третман на холелитијаза може да се применуваат лапароскопската метода за оперативниот третман на холелитијазата или отворена холецистектомија. (1,3)

## ЦЕЛ

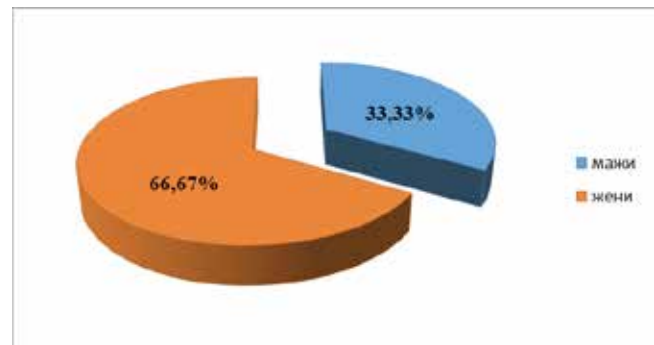
Целта на овој труд е прикажување на застапеноста на холелитијаза во општина Гостивар во период од 2015-2018 година.

## МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Студијата е извршена проспективно во период од 2015-2018 година во хируршкото одделение во општа болница “Ферид Мурад,- Гостивар. Третирани се 36 пациенти, од кои 12 се мажи, додека 24 се жени. Пациентите се оперирани со методата на отворена холецистектомија.

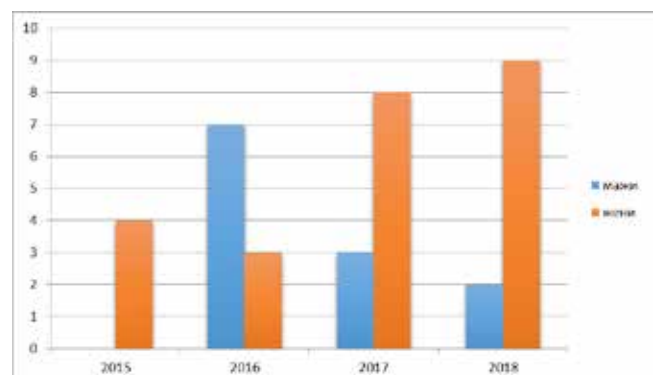
## РЕЗУЛТАТИ

Од 36 пациенти дијагностицирани со холелитијаза 33,33% се од машки пол (12 пациенти), додека 66,67% се од женскиот пол (24 пациенти).



Графикон 1. Застапеноста на холелитијаза според пол

Од вкупно 36 пациенти, во 2015 година се оперирани 4 (11,11%) пациентки. Во 2016 година се оперирани 10 (27,77%) пациенти, од кои 7 се од машкиот пол, додека 3 се од женскиот пол. Во 2017 година се оперирани 11 (30,56%) пациенти, од кои 3 се од машкиот пол, додека 8 се од женскиот пол. Во 2018 година се оперирани 11 (30,56%) пациенти од кои 2 се од машкиот пол, додека 9 се од женскиот пол.



Графикон 2. Застапеност на холелитијаза според полот во соодветните години во период од 2015-2018 година.

возраст	2015		2016		2017		2018		вкупно
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
10-19	/	/	/	/	/	1	/	/	1
20-29	/	1	/	/	1	/	/	2	4
30-39	/	/	/	/	1	1	/	1	3
40-49	/	/	/	1	/	1	/	2	4
50-59	/	2	5	2	1	2	1	3	16
60-69	/	1	2	/	/	1	1	1	6
70-79	/	/	/	/	/	2	/	/	2
вкупно	/	4	7	3	3	8	2	9	36

Табела 1. Застапеност на холелитијаза по пол и возраст во период од 2015-2018 година.

Од вкупно 36 пациенти, постоперативни компликации се приметуваат кај 5(13,89%) пациенти; и тоа, кај 4 пациенти (11,11%) , постоперативна инфекција на раната, додека кај 1 пациент (2,78%), постоперативна белодробна тромбемболија и покрај адекватна постоперативна нега.

### ДИСКУСИЈА

Холелитијазата е заболување чија инциденца во светските рамки изнесува 10 - 20% од возрасната популација. Оваа појава е почеста кај женскиот пол, особено во репродуктивниот период. Со стареење се зголемува ризикот од појава на истата. Најголем број од пациентите со холелитијаза се асимптоматски. Типична клиничка манифестација на холелитијазата е билијарната (жолчната) колика. Пациентите се жалат на силна болка во епигастриумот или во десниот хипохондриум која ирадира кон грбот или кон десното рамо. Жолчната колика понекогаш се манифестира со прекордијална болка која тешко се диференцира од болката што се јавува при миокарден инфаркт. Болката постепено расте и го достигнува врвот по 15 минути до 1 час, трае неколку часови и потоа престанува. Чести придружни појави на болката се слабост, гадење, повраќање и неможност да се најде погодна положба на телото(1,4,5.). Дијагнозата се поставува со правилно земена анамнеза, физикален преглед, лабораториски анализи и ултразвучен преглед како метода на избор

за дијагностицирање на ова заболување. Пациентите со асимптоматска калкулоза на билијарниот систем не треба да бидат лекувани бидејќи болеста има бенигнен тек. Пациенти со повторувачки епизоди на билијарна колика треба да се оперираат во рамките на неколку месеци, а оние со тешки симптоми, поитно. За хируршкиот третман на холелитијаза може да се применуваат лапароскопската метода за оперативниот третман на холелитијазата или отворена холецистектомија.(3,5,6) Кај нас, во хируршкото одделение во општа болница “Ферид Мурад,- Гостивар за оперативен третман на холелитијаза најчесто се применува отворена холецистектомија со ниска стапка на компликации во постоперативниот период.

### ЗАКЛУЧОК

Во хируршкото одделение во општа болница “Ферид Мурад,- Гостивар, во период од 2015-2018 година, вкупно 36 пациенти се дијагностицирани со холелитијаза, при што најголем број од пациентите се од женскиот пол (24 пациенти или 66,67%) во однос на машкиот пол (12 пациенти или 33,33%). Најголем број на пациенти (16 пациенти или 44,44%) оперирани од холелитијаза се во возрасна група од 50-59 години. Пациентите беа оперирани по методата на отворена холецистектомија. Постоперативни компликации се јавија кај 5(13,89%) пациенти; и тоа, кај 4 пациенти (11,11%) , постоперативна инфекција на раната, додека кај 1 пациент (2,78%), постоперативна белодробна тромбемболија и покрај адекватна постоперативна нега.

### ЛИТЕРАТУРА

- Gibney EJ. Asymptomatic gallstones. Br J Surg 1990 Apr; 77(4):368-72. PubMed
- Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. Hepatology 1995 Mar; 21(3):655-60. PubMed
- Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M, British Society of Gastroenterology. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). Gut 2008 Jul;57(7):1004-21. «PMID: 18321943»PubMed
- Strasberg SM. Clinical practice. Acute calculous cholecystitis. N Engl J Med 2008 Jun 26;358(26):2804-11. «PMID: 18579815»PubMed Johnson CD. ABC of the upper

gastrointestinal tract. Upper abdominal pain: Gall bladder. *BMJ* 2001 Nov 17; 323(7322):1170-3. PubMed

5. Boerma D, Rauws EA, Keulemans YC, et al. Wait-and-see policy or laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones: a randomised trial. *Lancet* 2002 Sep 7; 360(9335):761-5. PubMed
6. Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology* 1995 Mar; 21(3):655-60. PubMed



# НАЈЧЕСТИТЕ ПРИЧИНИ ЗА СЛАБ ВИД И СЛЕПИЛО КАЈ АДУЛТИ ВО НАШАТА СЕРИЈА

Емилија Ѓошевска Даштевска<sup>1</sup>, Валвита Речи<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Универзитетска клиника за очни болести, Скопје, Р.С. Македонија

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 343-346

## АБСТРАКТ

**Вовед:** Слабиот вид и слепилото претставуваат многу значаен јавно здравствен проблем во целиот светот. Тешките визуелни нарушувања и слепилото имаат негативно влијание врз психомоторниот, социјалниот и емоционалниот статус на оваа категорија засегнати лица.

**Цел:** Да се утврдат најчестите причини за слаб вид и слепило кај адулти, дијагностицирани на Универзитетската клиника за очни болести во Скопје во период од 3 години.

**Материјал и методи:** Во студијата беа вклучени 978 пациенти, на возраст од 18-100 год. со слаб вид или слепило, дијагностицирани на Универзитетска клиника за очни болести во Скопје, во периодот од 01.01.2016 – 01.01.2019год. Кај сите пациенти вклучени во студијата беше направен комплетен офталмолошки преглед со потребни дополнителни испитувања. Беше утврдена најдобро корегираната видна острина (BCVA) на секое око поединечно, мерење на интраокуларниот притисок (ИОП), беше направен детален преглед на предниот и задниот очен сегмент и утврдена причината која довела до слаб вид или слепило. Класификација на степенот на оштетувањето на видот беше во согласност со критериумите на СЗО и ICD-10та ревизија.

**Резултати:** Најчести причини кои доведуваат до слаб вид и слепило во нашата студија се: глауком застапен со 56,3%, дијабетична ретинопатија (ДР) – 47,2%, сенилна макуларна дегенерација (ARMD) – 33,4%, миопија алта дегенератива – 21,9%, леуком на корнеа – 18,1%, булозна кератопатија – 16,9%, аблација на ретина – 15,9%, други дегенеративни болести на ретина – 11,98%, повреди на окото – 8,1%, фтиза на очното јаболко – 6,5% и дистрофии на корнеа – 6,2%. Поголем дел од пациенти вклучени во студијата имаа повеќе од едно офталмолошко заболување, кои довеле до слаб вид или слепило. Според возраста, со слаб вид или слепило доминираа возрастите групи: од 75-90 год. застапена со 33,4% и од 60-75 год. со 29,8%. Од вкупно 978 пациенти кои беа вклучени во нашата студија, 522 (53,37%) беа од машки пол, а 456 (46,63%) од женски пол.

**Заклучок.** Глауком, дијабетична ретинопатија (ДР) и сенилна макуларна дегенерација (ARMD) се најчестите причини за слаб вид и слепило кај адулти во нашата серија.

За да се намали бројот на оваа категорија на лица во нашата земја, потребно е спроведување на едукативни и скрининг програми за рано откривање, следење и лекување на глаукомот, дијабетичната ретинопатијата и сенилната макуларна дегенерација.

**Клучни зборови:** слаб вид, слепило, адулти, глауком, дијабетична ретинопатија, сенилна макуларна дегенерација

## ВОВЕД

Оштетување на видот претставува голем здравствен проблем ширум светот. Добивање на нови податоци за причините и застапеноста на оштетувањето на видот и слепилото се од фундаментално значење за јавните здравствени политики, за распределба на ресурсите и планирањето на здравствените услуги, за следење и превенција на болестите кои го оштетуваат видот. Според проценките на Светската здравствена организација (СЗО), во светот во 2010 година имало 285 милиони лица со оштетен вид, од кои 39 милиони слепи лица и 246 милиони лица со слаб вид. (1) Денес, животниот стандард е подобрен во повеќето земји, но сепак застапеноста на слепилото останува значително висока во многу земји. Скоро 80% од глобалното оштетување на видот, може да се лекува или да се спречи. (2)

Тешките визуелни нарушувања и слепилото драстично го редуцираат квалитетот на животот и го зголемуваат ризикот од смрт.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Во нашата студија беа вклучени вкупно 978 пациенти, на возраст од 18 год. до 100 години, со слаб вид или слепило, дијагностицирани во Универзитетска клиника за очни болести во Скопје во период од 3 години, од 01.01.2016 до 01.01.2019 год.

Кај сите пациенти вклучени во студијата беше направен комплетен офталмолошки преглед, со потребни дополнителни испитувања. Беше утврдена најдобро кореглираната видна острина (BCVA) на секое око поединечно, мерење на интраокуларен притисок (ИОП), направен детален преглед на предниот и задниот очен сегмент и утврдена причината која довела до слаб вид или слепило. Класификацијата на степенот на оштетување на видот беше во согласност со критериумите на СЗО и ICD-10 ревизија. (3)

## РЕЗУЛТАТИ

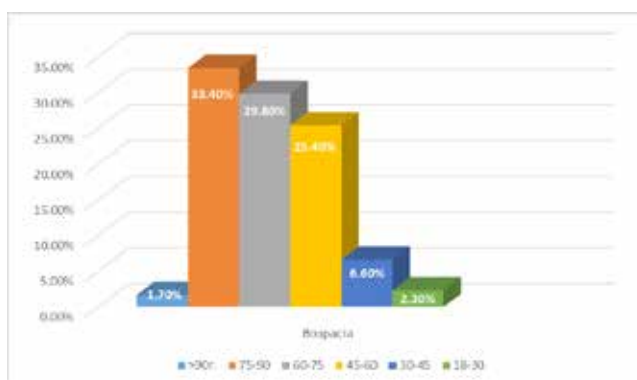
Од вкупно 978 пациенти, кои беа вклучени во студијата 522 (53,37%) беа мажи, а 456 (46,63%) беа жени. (слика 1). Во нашата студија имаше нешто поголема застапеност на машкиот пол (53,37%).

Слика 1. Приказ на пациенти според пол



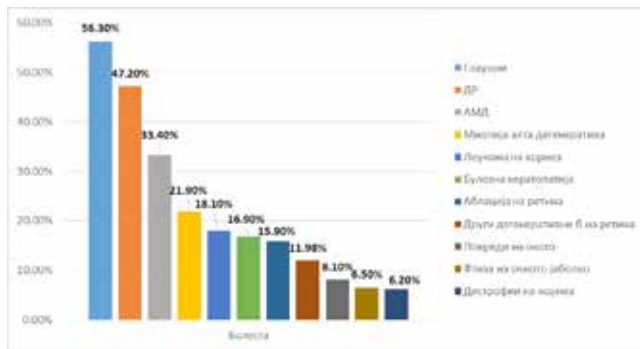
Според возраст, најзастапена беше возрасната група од 75-90 години со 33,4%, а потоа следуваа возрасните групи: од 60-75 години застапена со 29,8%, од 45-60 год. со 25,4%, од 30-45 со 6,6%, од 18-30 год. со 2,3% и над 90 год. застапена со 1,7%. (Слика 2)

Слика 2. Приказ на возрасни групи на пациенти со слаб вид и слепило



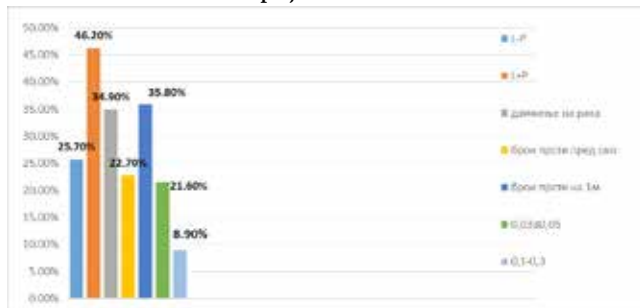
Причини за слаб вид и слепило во нашата серија се прикажани на слика 3: глауком застапен со 56,3%, дијабетична ретинопатија (ДР) – 47,2%, сенилна макуларна дегенерација (age related macular degeneration - ARMD) – 33,4%, миопија алта дегенератива – 21,9%, леуком на корнеа – 18,1%, булозна кератопатија – 16,9%, аблација на ретина – 15,9%, други дегенеративни болести на ретината – 11,98%, повреди на окото – 8,1%, фтиза на очното јаболко – 6,5% и дистрофии на корнеа – 6,2%. Поголем дел од пациенти вклучени во студијата имаа повеќе од едно офталмолошко заболување, кои довеле до слаб вид или слепило.

Слика 3. Приказ на причините за слаб вид и слепило



Во однос на видната остринa, без светлосна проекција (L-P) беа 25,7% од пациентите вклучени во студијата, со очувана светлосна проекција (L+P) – 46,2%, движење на рака – 34,9%, броење прсти пред око – 22,7%, броење прсти на 1 метар --35,8%, броење прсти на 3 ≤ 5 метри – 21,6% и со видна остринa од 0,1 - 0,3 по Снелен таблица – 8,9%. (Слика 4)

Слика 4. Видна остринa на пациентите со слаб вид и слепило во нашата серија



## ДИСКУСИЈА

Епидемиолошките податоци се важни за планирање и спроведување на програми за елиминација на причините за оштетување на видот и слепило. Затоа од суштинско значење за нас е воспоставување на Национален регистар за застапеноста и причините за слаб вид и слепило во нашата земја. Тој ќе биде многу важен извор на епидемиолошки податоци, кој ќе даде можност за преземање на координирани активности и насочување на идните стратегии во јавното здравство во насока на нивна превенција. (4)

Иако во текот на изминатите неколку децении беа откриени нови можности во лекување и спречување на компликации на многу очни заболувања кои предизвикуваат оштетување на видот, сè уште има многу причини за губење на видот, за кои не постои лек. Дури и со најдобрите медицински третмани, многу луѓе во светот живеат со слаб вид и слепило.

Во нашата студија како главни причинители за слаб вид и слепило се глауком, дијабетична ретинопатија и ARMD. Според студијата на Resnikoff и сор., во Источна Европа и Јужна Америка во 2002 година, стандардизираната преваленца на слепило и слаб вид кај возрасни е 1,31 и 4,24, соодветно. (5)

Во однос на возраста, со слаб вид или слепило во нашата студија најзастапена беше групата од 75-90 год. со 33,4%, потоа следуваа: 60-75 год. со 29,8%, 45-60 год. со 25,4%, 30-45 со 6,6% итн., како што е прикажано на слика 2. Следствено на ова и на светско ниво податоците во повеќе спроведени студии покажуваат дека ризикот за слаб вид и слепило расте со возраста и најмногу е зафатена возрасната група од 65-90 години. (6-8)

Глауком со атрофија на оптичкиот нерв во нашата студија беше најчестата причина за слаб вид и слепило, застапен со 56,30%. Во литературата глауком се јавува како втора причина за слепило во светот. Исто така и во некои развиени земји, како Јапонија и Германија, глауком е втора причина за слаб вид. (9,10) Бидејќи глаукомот претставува „тивок крадец на видот“, често пати ненавремено се дијагностицира, кога веќе довел до ирреверзибилно оштетување на видот. Оттука произлегува неопходноста за неговото рано дијагностицирање и лекување. (11)

Резултати од други студии, спроведени во други земји, повеќето земји во развој, покажале дека дијабетичната ретинопатија (ДР) е главната причина за слепило. (11,12) Во нашата студија ДР беше втора причина за слаб вид и слепило со застапеност од 47,2%. Од 1963г., (11) дијабетична ретинопатија/макулопатија е водечка причина за слепило кај возрасната работоспособна популација во Англија, а слична е состојба и во другите развиени земји, вклучувајќи ги и САД. (12,13) Програмите за скрининг и едукација на пациентите треба постојано да се спроведуваат, со цел да се укаже на неопходноста од следењето и добрата регулација на нивото на гликемијата во крвта кај пациенти со дијабетес мелитус, со крајна цел спречување на неговите компликации, вклучувајќи ги и офталмичните.

Кај западните популации, макуларната дегенерација поврзана со возраста (ARMD) е водечка причина за слепило и слаб вид, посебно кај белата раса, додека катаракта, дијабетична ретинопатија (ДР) и глауком се главни причини кај црната раса. (14) Во нашата студија,

ARMD беше трета причина за слаб вид и слепило, со застапеност од 33,4%.

Рефракционите аномалии се исто така едни од можните причини за слаб вид, кои ако не се третираат соодветно и навремено можат да доведат и до слепило. (15, 16) Во нашата студија од рефракционите грешки доминираше миопијата, односно висока дегенеративна миопија со застапеност од 21,9%.

## ЗАКЛУЧОК

Резултатите во нашата студија, на нашата спроведена серија, покажаа дека главни причини за слаб вид и слепило се глауком, дијабетична ретинопатија (ДР) и макуларната дегенерација поврзана со возраста (ARMD).

Потребно е спроведување на едукативни и скрининг програми за рано откривање, следење и лекување на глаукомот, дијабетичната ретинопатијата (ДР) и сенилната макуларна дегенерација (ARMD) на ниво на заедница, за да се редуцира бројот на лица со слаб вид и слепило.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009-2013. World Health Organization. Action Plan for the Prevention of Avoidable Blindness and Visual Impairment.
2. West SK, Munoz B, Rubin GS, et al. Function and visual impairment in a population-based study of older adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997; 38: 72-82.
3. <https://www.who.int/blindness/Change%20the%20Definition%20of%20Blindness.pdf>
4. Golubovic M, Goshevska Dashtevska E, Trpevska Shekerinov N, Velkovska B, Gorgeska E. Pricini za vizuelni poremetuvanja kaj deca i mladi. *Medicus*, 2018. Vol. 23 (3): 219-225.
5. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004; 82: 844-851.
6. Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, Gottsch J, Quigley H, Javitt J, Sommer A. The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population: the Baltimore Eye Survey *Ophthalmology.* 1996; 103: 1721-1726.
7. Munoz B, West SK, Rubin GS, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: the Salisbury Eye Evaluation Study. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118: 819-825.
8. Evans JR, Fletcher AE, Wormald RP, Ng ES, Stirling S, Smeeth L, et al. Prevalence of visual impairment in people aged 75 years and older in Britain: Results from the MRC trial of assessment and management of older people in the community. *Br J Ophthalmol.* 2002;86: 795-800.
9. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(3):262-267.
10. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 2002;86: 238-242.
11. Leibowitz HM, Krueger DE, Mauger LR, et al. The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol.* 1980;24(suppl):335-610.
12. Schillinger D, Grumbach K, Piette J, et al. Association of health literacy with diabetes outcomes. *JAMA.* 2002;288: 475-482.
13. Furtado JM, Lansingh VC, Carter MJ, Milanese MF, Peña BN, Ghersi HA, et al. Causes of blindness and visual impairment in Latin America. *Surv Ophthalmol.* 2012;57: 149-177.
14. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol.* 1995;39: 367-374.
15. Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Myopia. *Lancet.* 2012;379: 1739-1748.
16. Villarreal MG, Ohlsson J, Abrahamsson M, Sjöstrom A, Sjöstrand J. Myopisation: the refractive tendency in teenagers. Prevalence of myopia among young teenagers in Sweden. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78: 177-181.

# NIVELI I HOMOCISTEINËS TE PACIENTËT DIABETIK

Mimoza Bafqari-Bakiji<sup>1,2</sup>, Nevzat Elezi<sup>2</sup>, Bekim Ismaili<sup>2</sup>, Lulzana Shabani<sup>2</sup>, Sanije Berisha<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Spitali Klinik i Tetovës

<sup>2</sup>Universiteti i Tetovës

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 347-349

## ABSTRAKT

Diabeti është një sëmundje kronike që kërkon kujdes mjekësor dhe edukim të vazhdueshëm për menaxhimin dhe mbështetjen e pacientëve për të parandaluar komplikimet akute dhe reduktimin e ndërlikimeve. Homocisteina është aminoacid që përmban sulfur. Homocisteina është shumë citotoksike dhe nivele të rritura brenda rrjedhës së gjakut besohet se dëmtojnë qelizat endoteliale të enëve arteriale, të cilat më pas çojnë në inflamacion dhe formimin e pllakave aterosklerotike që kufizojnë rrjedhën e gjakut në zemër dhe organe të tjera. Mungesa e vitaminave B6, B12 dhe acidit folik është faktor i kyçur në metabolizmin e homocisteinës.

Qëllimi i studimit: është vlerësimi i nivelit të homocisteinës te pacientët diabetik dhe krahasimi sipas gjinisë.

Materiali dhe metodat: Në studim janë përfshirë 67 pacientë ambulator të paraqitur për kontroll rutinor, prej të cilëve 42 janë pacientë diabetik dhe 25 pacientë jodiabetik. Moshë e pacientëve të përfshirë në studim është 37-72 vjeç. Si material është shfrytëzuar gjaku venoz ku janë analizuar parametrat biokimik si glukoza, HbA1c, holesteroli, trigliceridet, urea, kreatinini, acidi folik, homocisteina dhe analizat e urinës.

Rezultatet: Nga përpunimi statistikor i të dhënave është vërejtur se niveli i homocisteinës në gjak është më i lartë te meshkujt krahasuar me femrat si te grupi kontroll ashtu edhe te pacientët diabetik. Gjithashtu nga përpunimi i analizave rezulton se pacientët diabetik kanë nivele më të larta të homocisteinës në gjak se pacientët jodiabetik.

Konkluzioni: Nga ky hulumtim konkludojmë se rezultatet e fituara treguan nivele të larta të homocisteinës te pacientët diabetik, krahasuar me rezultatet e fituara të grupit kontrollë.

Fjalët kyçe: homocisteina ,glukoza, HbA1c, pacientët diabetik.

## HYRJE

Diabeti është një sëmundje kronike që kërkon kujdes të vazhdueshëm mjekësor dhe edukim të vazhdueshëm për menaxhimin dhe mbështetjen e pacientëve për të parandaluar komplikimet akute dhe reduktimin e ndërlikimeve. Sëmundja e diabetit është komplekse dhe kërkon që të trajtohen shumë çështje, përtej kontrollit të glikemisë [1].

Disfunksioni endotelial është një tipar i zakonshëm i diabetit [2]. Kërkimet, veçanërisht në fillim të viteve 90, tregojnë se metabolizmi i çregulluar i homocisteinës është faktor i rëndësishëm. Studimet e fundit tregojnë se niveli i rritur i homocisteinës qarkulluese mundet të

aktivizoj qelizat endoteliale vaskulare dhe leukocitet. Aktiviteti proinflamator i homocisteinës është analizuar nëpërmjet vlersimit të efektit të saj në prodhimin inflamator të citokinave dhe hemokinave në qelizat endoteliale venoze humane, monocitet e gjakut dhe makrofaget [3]. Homocisteina është aminoacid që përmban sulfur. Homocisteina nuk ndodhet në proteinat që njeriu i merr nëpërmjet ushqimit. Burimi i vetëm dhe i njohur në organizëm është formimi i saj në metabolizmin e aminoacidit esencial, metioninës, e cila gjithashtu përmban sulfur [4]. Homocisteina është shumë citotoksike dhe nivele të rritura brenda rrjedhës së gjakut besohet se dëmtojnë qelizat endoteliale të enëve arteriale, të cilat më pas çojnë në inflamacion dhe formimin e pllakave

aterosklerotike që përfundimisht kufijzojnë rrjedhën e gjakut në zemër dhe organe të tjera [5].

Mungesa e vitaminave B6, B12 dhe acidit folik është faktor i cili është i kyçur direkt në metabolizmin e homocisteinës [6].

Shumë studime të cilat e kanë analizuar varshmërinë e moshës dhe koncentrimin të homocisteinës, tregojnë se niveli i homocisteinës rritet me moshën, ashtu që hiperhomocisteinemia është dukuri e shpeshtë te të moshuarit [7]. Te pacientët me diabetes mellitus, edhe në gjendje urie edhe pas ngarkesës së organizmit me metionin, është gjetur se niveli i homocisteinës në plazëm është më i lartë krahasuar me njerëzit e shëndoshë. Kjo shihet edhe te pacientët diabetik joinsulinovartës edhe insulinovartës. Hiperhomocisteinemia është më e shpeshtë te pacientët me dëmtime vaskulare dhe komplikacione të tjera në krahasim me pacientët që nuk kanë komplikacione. Viteve të fundit si faktor rreziku i ri i pavarur konsiderohet hiperhomocisteinemia.

Nivelet normale të homocisteinës totale në gjak konsiderohen të jenë 5 - <15  $\mu\text{mol/L}$ , megjithëse laboratorët Evropianë kanë tendencë të përdorin një vlerë prej 12  $\mu\text{mol/L}$  si vlerë të homocisteinës totale te të rriturit [8].

Hiperhomocisteinemia mund të klasifikohet si:

E moderuar (Hcy 15-30  $\mu\text{mol/L}$ )

Intermediere ( Hcy 30-100  $\mu\text{mol/L}$ )

E lartë (> 100  $\mu\text{mol/L}$ ).

## MATERIALI DHE METODA

Në studim janë përfshirë 67 pacientë ambulator të paraqitur për kontrollin rutinor në Spitalin Klinik të Tetovës prej të cilëve 42 janë pacientë diabetik dhe 25 pacientë jodiabetik. Moshë e pacientëve të përfshirë në studim është 37-72 vjeç. Si material në studim është shfrytëzuar gjaku venoz, 3ml në epruvetë me antikoagulant K EDTA dhe 6 ml gjak për përfitimin e serumit, i marrë në orën 8-9 në mëngjes, pas 10-12 orësh gjendje urie, pas 15 minuta pushim, në pozitë ulur, në venën kubitale. Analizat mbi treguesit shëndetsor janë realizuar në laboratorin e spitalit Klinik të Tetovës.

Pacientëve u janë marrë të dhënat personale, pesha, lartësia, BMI. Tensioni i gjakut është matur në pozitë ulur pas 5 minuta pushim. Pacientët gjithashtu janë pyetur rreth trajtimit të diabetit, kohëzgjatjes,

pranisë së komplikacioneve dhe nëse përdorin terapi antihipertensive.

Të dhënat biokimike që u realizuan te pacientët ishin: glukozë në gjak, HbA1c, urea, kreatinina, holesteroli, trigliceridet, homocisteina dhe acidi folik. Për analizimin e glukozës, HbA1c, holesterolit, triglicerideve, uresë dhe kreatininës është shfrytëzuar aparati Siemens Dimension RXL. Acidi folik është matur në aparatën Advia Centaur dhe homocisteina në aparatën Immulite 2000 me anë të metodës hemiluminiscente. Për realizimin e analizës së urinës është kërkuar nga pacientët mbledhja e urinës së mëngjesit. Mostrat e urinave janë mbledhur në gota plastike sterile dhe ekzaminimi i saj është kryer brenda një ore nga koha e marrjes.

Përpunimi statistikor i të dhënave është realizuar me anë të programit Microsoft Office Excel 2007 dhe SPSS version 21. Për variablat numerike është përcaktuar mesatarja aritmetike, devijimi standard dhe sinjifikanca statistikore.

## REZULTATET

Distribuími i pacientëve të përfshirë në studim është paraqitur në tabelën nr. 1. nga ku shihet se në studim janë përfshirë 67 pacientë; 25 janë pacientë jo diabetik (14 meshkuj dhe 11 femra) dhe 42 janë pacientë diabetik (24 meshkuj dhe 18 femra).

Tab.1. Distribuími i pacientëve në studim

Gjinia	Pacientët jo diabetik		Pacientët diabetik	
	n	%	n	%
Meshkuj	14	56	24	57.14
Femra	11	44	18	42.86
Gjithsej	25	100	42	100

Nga përpunimi statistikor i të dhënave shihet se niveli i homocisteinës është më i lartë te meshkujt me vlerë mesatare  $11.4 \pm 4.3$  krahasuar me femrat ku vlera mesatare është  $8.6 \pm 1.1$ , me dallim sinjifikant statistikor  $p=0.047$  te grupi i kontrollit. Te meshkujt diabetik vlera mesatare e homocisteinës është  $17.1 \pm 4.9$  dhe gjithashtu është më e lartë se te femrat diabetike ku vlera mesatare është  $15.7 \pm 4.23$ , me dallim sinjifikant statistikor  $p=0.33$  ( tabela nr.2).

Tab.2. Lidhja në mes koncentrimin të homocisteinës dhe gjinisë

	Pacientët jo diabetik			Pacientët diabetik		
	M	F	p	M	F	P
Niveli i homocisteinës	11.4±4.3	8.6±1.1	0.047	17.1±4.9	15.7±4.23	0.33

Nga tabela nr. 3 ku pasqyrohet lidhja në mes koncentrimin të homocisteinës, gjinisë dhe pranisë së diabetit shihet se egziston dallim sinjifikant statistikor në mes pacientëve diabetik dhe atyre jo diabetik në lidhje me koncentrimin e homocisteinës në gjak. Për meshkujt  $p=0.0009$  ndërsa te femrat  $p<0.0001$ .

Tab.nr.3. Lidhja në mes koncentrimin të komocisteinës, gjinisë dhe pranisë së diabetit

	Pacientët jo diabetik	n	Pacientët diabetik	n	P
M	11.4±4.3	14	17.1±4.9	24	=0.0009
F	8.6±1.1	11	15.7±4.23	18	<0.0001

### KONKLUZIONI

Nga ky hulumtim mund të konkludojmë se rezultatet e fituara treguan nivele të larta të homocisteinës te pacientët diabetik, krahasuar me rezultatet e fituara të grupit kontrollë. Nivele më të larta të homocisteinës në gjak janë fituar te meshkujt krahasuar me femrat diabetike. Duke u bazuar në studime të shumta që janë kryer në fushën e diabetit dhe homocisteinës rezulton se pacientët me diabetes mellitus, edhe në gjendje urie edhe pas ngarkesës së organizmit më metionin, niveli i homocisteinës në plazëm është më i lartë krahasuar me njerëzit e shëndoshë, prandaj ne rekomandojmë që te pacientët diabetik të ndiqen nivelet e homocisteinës në gjak me qëllim të monitorimit, menaxhimit të diabetit dhe komplikimet e tij.

### REFERENCA

1. Diabetes Care. 2010 Jan; 33(Suppl 1): S11-S61.
2. Arduino A Mangoni, Roy A Sherwood et al. Folic Acid: A Marker of Endothelial Function in Type 2 Diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2005 Mar; 1(1): 79-83.
3. Vanzin CS, Manfredini V, Marnho AE, Biancini GB, Ribas

4. GS, Deon M et al. Homocysteine contribution to DNA damage in cystationine  $\beta$ -synthase-deficient patients. Gene 2014;539(2):270-4
5. Krstevska M. The of Homocysteine, 2005.p. 13-9.
6. Ratnoff, O.D. (1968). Activation of Hageman factor by L-homocysteine. Science 162, 1007-1009.
7. Huang T, Tucker KL, Lee YC, Crott JW, Parnell LD, Shen J et al. Interactions between genetic variant of folate-metabolism genes and lifestyle affect plasma homocysteine concentrations in Boston Puerto Rican population. Public Health Nutr.2011;22:1-8
8. Durga J, Bots ML, Schouten EG, Grobbee DE, Kok FJ, Verhoef P. Effect of acid folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness and carotid arterial stiffness in older adults. Am J Clin Nutr 2011; 93(5) 941-9.
9. Refsum, H.,Smith, A.D., Ueland, P.M., Nexø, E., Clarke, R., McPartlin, J., Johnston, C., Engbaek, F., Schneede, J., McPartlin, C., Scott, J.M. (2004). Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. Clin Chem 50, 3-32.

# INFEKSIONET GJENITALE DHE URINARE SI SHKAK I VIZITAVE TE SHPESHTA NE REPARTIN E GJINEKOLOGJISE

Florin Besimi, Sani Bajrami, Meral Rexhepi, Nagip Rufati

Departamenti Obstetrik -Gjinekologji, Spitali Klinik -Tetovë  
Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Tetovë

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 350-353

## ABSTRAKT

**HYRJE:** Infeksionet vaginale janë ndër infeksionet më të shpeshta që femrat përjetojnë gjatë jetës së tyre. Vlerësimet janë se 1 prej 2 femra, përjeton një infeksion vaginal në një pikë të jetës së tyre. Vaginoza bakteriale është infeksioni më i shpeshtë vaginal te femrat e moshës 15-45 vjeç. Infeksionet e traktit urinar (ITU), u referohen inflamacioneve të traktit urinar si përgjigje e pranisë të patogjenëve. Shumë është e rëndësishme të studiohen shkaktarët e infeksioneve të traktit urinar tek femrat si incidenca, prevalenca dhe epidemiologjia e këtyre infeksioneve me qëllim zvoglimin e paraqitjes së tyre, për të përmirësuar shëndetin e popullatës femërore. **QËLLIMI:** Punimi ka për qëllim të përcaktojë nevojën e diagnostikimit adekuat të infeksioneve urinare dhe gjenitale që në nivelin primar, me qëllim që të mos kemi mbingarkim të panevojshëm të ambulancave gjinekologjike të nivelit sekondar dhe terciarë.

**MATERIALI DHE METODAT:** Punimi është prospektiv i realizuar në Departamentin për gjinekologji pranë Spitalit Klinik në Tetovë, në laboratorin biokimik si dhe laboratorin mikrobiologjike pranë IShP – Tetovë. Janë analizuar 2150 paciente nga gjithësejt 2590 vizita të realizuara në ambulancën gjinekologjike, të moshës nga 18-61 vjeç, të trajtuara në periudhën janar-qershor 2019, pranë Spitalit Klinik Tetovë. Si grup studimore janë marë 2150 paciente.

**REZULTATET:** Nga llogaritja e vlerave e të gjithë pacienteve të kontrolluara 2590, në repartin e gjinekologjis, paciente të dyshuara me infeksione uro-gjenitale rezultojnë 2150 ose 83,01 % në raport me sëmundje të tjera gjinekologjike përkatësisht 440 paciente ose 16,98 %. Nga gjithësejt 2150 paciente të grupit studimorë, me infeksione gjenitale rezultojnë 2065 ose (96,04 %) paciente, ndërsa 85 ose (3,95 %) raste me infeksione urinare. **PËRFUNDIMI:** Diagnoza diferenciale ka rëndësi të veçantë për diferencimin e tyre sepse ato duhet që në nivel primar të difencohen, që të mos jenë shkak i vizitave të shpeshta tek gjinekologët sekondarë. **DISKUTIMI:** Mënyra e mirë për të diferencuar infeksionet gjenitale nga ato urinare në nivelin primar është marrja me kujdes e anamnezës gjinekologjike, shfrytëzimi i metodave konvencionale për diagnostikim është e mjaftueshme për të diferencuar një infeksion urinar në raport me gjenital. Mjekimi adekuat i infeksioneve gjenitale duhet të realizohet në menyrë ambulatorie. Qëllimi kryesor është mos të ngarkohen pa nevojë ambulancat e nivelit sekondar dhe terciarë. Infeksionet urinare nuk duhet të jenë shkak i vizitave të shpeshta në ambulancat gjinekologjike sekondare. Kost benefit është më i madhë nëse kemi një diferencim në kohë të këtyre dy sëmundjeve, që paraqesin 92 % të vizitave në ambulancat gjinekologjike sekondare.

Fjalë kyç: Infeksionet urogjenitale, diagnoza diferenciale.

## HYRJE

Infeksionet vaginale janë ndër infeksionet më të shpeshta që femrat përjetojnë gjatë jetës së tyre. Është vlerësuar se njëra nga dy femra përjeton një infeksion vaginal në një pikë të jetës së tyre. Vagina e çdo femre ruan një

ekuilibër midis ndryshimeve hormonale dhe bakterieve që janë banor të saj. Infeksionet vaginale ndodhin kur ky ekuilibër ndryshon .

Ekzistojnë lloje të ndryshme të infeksioneve vaginale dhe për këtë arsye simptomat dhe trajtimi i tyre varet nga



lloji i infeksionit[1,2,3,4,5].

Infeksionet vaginale janë arsyeja më e shpeshtë për vizita tek gjinekologu. Vaginoza bakteriale është infeksioni më i shpeshtë vaginal tek femrat e moshës 15-45 vjeç. Sipas të dhënave nga Qendra e Parandalimit dhe Kontrollit të Sëmundjeve në Shtetet e Bashkuara të Amerikës (SHBA), rreth 30 % të femrave të kësaj grup moshe në SHBA preken nga vaginoza bakteriale. Shkaktarë mund të jenë të ndryshëm si: bakterie, fungje dhe viruse. Por mund të kemi edhe procese inflamatore ose të thënë më thjeshtë irritime kimike nga krema, deozoranse, parfume si dhe nga disa lloj rrobash që bien në kontakt me organet gjenitale.

Infeksionet e traktit urinar (ITU) u referohen inflamacioneve të traktit urinar si përgjigje e pranisë të patogjenëve.

Bakteriet enterike (në veçanti, Escherichia coli) mbeten shkaku më i shpeshtë i ITU - ve, megjithëse shpërndarja e patogjenëve që shkaktojnë këto infeksione po ndryshon. ITU - të kanë një përhapje të konsiderueshme në të gjitha moshat si dhe në të dyja gjinitë. Megjithëse ndikojnë në të dy gjinitë, janë më shumë të përhapur kryesisht te femrat, për shkak të uretrës së shkurtër në krahasim me meshkujt.

Zhvillimi i ITU varet nga ekuilibri midis agentëve infektivë, rezistencës së pritësit dhe mekanizmave të mbrojtjes së bujtësit.

Shumë është e rëndësishme të studiohen shkaktarët e infeksioneve të traktit urinar tek femrat, si incidenca, prevalenca dhe epidemiologjia e këtyre infeksioneve me qëllim uljen e nivelit të shfaqjes së tyre, për të përmirësuar shëndetin e popullatës femërore.[6,7,8,9,10,11].

Infeksionet periodike të traktit urinar janë një fenomen i zakonshëm që vërehet tek gratë, të cilat kanë kaluar një infeksion të pakomplikuar të ITU-së dhe më pas janë identifikuar si të ri-infektuara në mënyrë të përsëritur.

Për më tepër, klasifikimi i ITU-ve bazohet, gjithashtu, në përhapjen e simptomave që shfaqen tek pacienti, duke i ndarë këto infeksione në simptomatike dhe jo-simptomatike (Johnson et al., 2008; Ipe et al., 2013).

Patogjeni më i zakonshëm që shkakton këto infeksione është E. coli, që përbën 80-85 % të rasteve, i ndjekur nga patogjenë të tjerë që shumohen në traktin urinar, si Pseudomonas spp., Klebsiella spp., Staphylococcus spp., Enterococcus spp., etj.

Infeksionet e aparatit urinar janë ndër problemet më të shpeshta që hasen në praktikën e përditshme pothuajse tek të gjitha grupmoshat. Ndërkohë që më të shpeshta shfaqen tek femrat.

Simptomat dalluese janë: dhimbja, djegiet gjatë aktit të urinimit, rëndesa rreth zonës perianale (rreth anusit e më gjerë), dhimbja lumbare (dhimbje e mesit) e njëanshme, ose e dyanshme me përhapje drejt stomakut ose organeve gjenitale të jashtme. Shenja tjetra të rëndësishme janë çrregullimet e aktit të urinimit (urinim i shpeshtë gjatë ditës dhe natës, mbajtje e urinës dhe urinim në dy kohë, urinim me gjak etj).

Mycoplasma hominis, mycoplasma genitalium eschericia coli, dhe ureaplasma urealyticum janë patogjene me të rëndësishëm në traktin gjental të femres [12,13,14,15].

Simtomat e ITU	Simtomat e infeksioneve gjenitale
dhimbje dhe djegie gjatë urinimit	Dhimbje gjatë urinimit dhe aktit seksual
Urinim i shpeshtë dhe i detyruar	Skujje në zonën e prekur (vagina dhe vulva)
Zgjim nga gjumi për të shkuar në banjo	Edemnë zonën e prekur
Urina e turbullt ose me gjak	Dhimbje në zonën e prekur
Urinë me erë të keqe	Ka sekretim të pazakontë vaginalë që është e trashë, pa erë,
Ethe, vjellja, të cilat mund të jenë shenja të një infeksioni më serioz	
Dhimbje ose ndjenja e presionit në pjesën e poshtme të barkut	
Dhimbje pelvike, vecanerishte tek vajzat	

## QËLLIMI

Punimi ka për qëllim të përcaktojë nevojën e diagnostikimit adekuat të infeksioneve urinare dhe gjenitale që në nivelin primar, me qëllim që të mos kemi mbingarkim të panevojshëm të ambulancave gjinekologjike të nivelit sekondar dhe terciarë.

## MATERIALI DHE METODAT

Punimi është prospektiv i realizuar në Departamentin e Gjinekologjisë pranë Spitalit Klinik në Tetovë, laboratorin biokimik si dhe në laboratorin mikrobiologjike pranë ISHP në Tetovë, janë analizuar 2150 paciente nga gjithësejt 2590 vizita të realizuara në ambullantën gjinekologjike, të moshës nga 18-61 vjet, të trajtuara në periudhën janar 2019-qershor 2019 pranë Spitalit Klinik Tetovë. Si grup studimore janë marë 2150 paciente.

Të ndarë në dy grupe sipas diagnostikimit:

1. Në grupin e parë 85 të diagnostikuara me infeksione

urinare

2. Në grupin e dytë 2065 të diagnostikuara me infeksione gjenitale,

Tek të gjithë pacientet është marrë anamneza e detajuar është realizuar kontrolli vaginal, infekioni është konstatuar sipas kritereve për diagnozë të infeksioneve urinare dhe gjenitale, respektivisht strisho vaginale, statusi urinar, urinokultura, analiza të gjaku venoz në momentin e diagnostifikimit.

**REZULTATET:**

Nga llogaritja e vlerave e pacienteve të kontrolluara gjithësejt 2590 në repartin e gjinekologjisë rezulton që paciente të dyshuara me infeksione uro-gjenitale janë 2150 ose 83,01 % në raport me sëmundje të tjera gjinekologjike përkatësisht 440 paciente ose 16,98 % në periudhën kohore janar-qershor 2019. tabela 1.

Nga llogaritja e përqindjes së pacienteve të dyshuara për infeksione uro-gjenitale, sipas kritereve për diagnostikim rezulton që nga gjithësejt 2150 paciente të grupit studimorë me infeksione gjenitale janë 2065 ose (96,04 %) paciente, ndërsa 85 ose (3,95 %) raste me infeksione urinare grafikun 1.

Nga 54% e rasteve tek të cilat është realizuar strisho vaginale dhe urinokultura rezulton që në strishot vaginale në 79 % është izoluar mycoplazma, ndërkaq në urinokultura në 83 % rezulton escherichia coli grafikun 2.

Nga 100 % të pacienteve me infeksione gjenitale dhimbja pelvike ka qenë prezente në 78 %, ndërkaq nga ato urinare dhimbja pelvike ka qenë prezente në 92 % të rasteve. grafikun 3.

Nga rezultatet e vizitave të përgjithshme në repartin në gjinekologjisë rezulton si vijon.

tabela 1.

Gjithësejt paciente të kontrolluara	2590 raste (100 %)
Pacientë të dyshuara për infeksione uro-gjenitale	2150 raste (83,01 %)
Pacientë të tjera	440 raste (16,98 %)

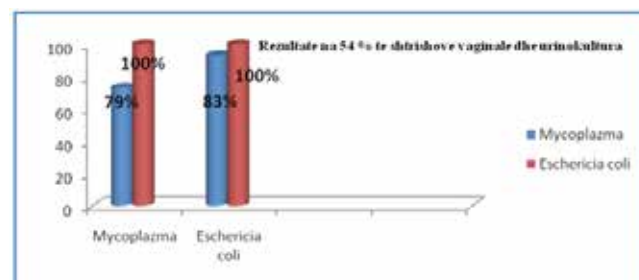
Nga llogaritja e përqindjes së pacienteve të dyshuara për infeksione uro-gjenitale, sipas kritereve për diagnostikim rezulton që nga gjithësejt 2150 paciente

të grupit studimorë me infeksione gjenitale janë 2065 ose (96,04 %) paciente, ndërsa 85 ose (3,95 %) raste me infeksione urinare grafikun 1.

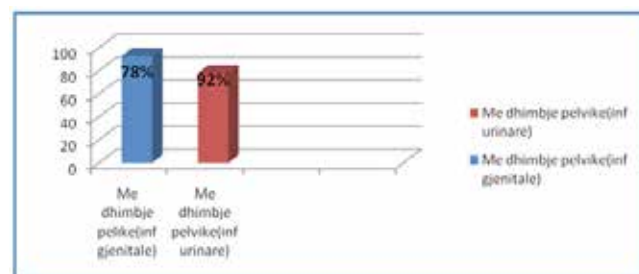
Paraqitje grafike e ndarjes së pacienteve sipas llojit të infeksionit graf. 1.



Nga 54% e rasteve tek të cilat është realizuar strisho vaginale dhe urinokultura rezulton që në strishot vaginale në 79 % është prezente mycoplazma, ndërkaq në urinokultura në 83 % rezulton ureaplazma urealítica graf. 2.



Nga 100 % të pacienteve me infeksione gjenitale dhimbja pelvike ka qenë prezente në 78 %, ndërsa nga ato urinare dhimbja pelvike ka qenë prezente në 92% të rasteve.graf. 3.



**PËRFUNDIMI**

Diagnostifikimi i infeksioneve gjenitale në raport me ato urinare paraqet një sfidë profesionale për të gjithë mjekët gjinekolog pamvarësisht a janë të nivelit primar, sekondar ose terciarë sepse paraqesin numrin më të madhë të vizitave që i realizojnë gjatë punës së përditshme.

Diagnoza diferenciale është e një rëndësie të veçantë për diferencimin e tyre sepse ato duhet që në nivel primar të

diferencohen, për të mos qenë shkak i vizitave të shpeshta tek gjinekologët sekondar.

Nga rezultatet e marra mund të konkludojme se:

1. Përqindja 14,5 % tregon një prani të lartë të infeksioneve urinare në raport me ato gjenitale tek pacientet që paraqiten për vizita në repartin gjinekologjik.
2. Raporti i moshës tek infeksionet urinare tregon një prani më të madhe në periudhën nga 18-38 vjeç.
3. Vetëm të dhënat anamnestike nuk janë të mjaftueshme për të diferencuar një infeksion urinar ose genital.
4. Nga 54 % të pacienteve tek të cilat është realizuar strisho vaginale, rezulton prani e mycoplasma në 79 % të rasteve.
5. Nga 54 % të pacienteve tek të cilat është realizuar urinokultura rezulton që në 83 % prani e eschericia coli.
6. Rezultatet e strishove tregojnë prani dominante të antigjeneve mycoplasma dhe eschericia coli si shkaktarë të infeksioneve urogjenitale.
7. Prani e dhimbjes pelvike në 78 % tek infeksionet gjenitale dhe në ato urinare në 92 % të rasteve tregon nevojën e kërkimit të analizave të tjera diferencuese.

## DISKUTIMI

Mënyra e mirë për të diferencuar infeksionet gjenitale nga ato urinare në nivelin primar është marrja me kujdes e anamnezës gjinekologjike, shfrytëzimi i metodave konvencionale për diagnostikim është e mjaftueshme për të diferencuar një infeksion urinar në raport me genital.

Mjekimi adekuat i infeksioneve gjenitale duhet të realizohet në menyrë ambulantore.

Qëllimi kryesor është mos të ngarkohen shumë pa nevojë ambulantat e nivelit sekondar dhe terciarë.

Infeksionet urinare nuk duhet të jenë shkak i vizitave të shpeshta në ambulantat gjinekologjike sekondare.

Kost benefit është më i madhë nëse kemi një diferencim në kohë të këtyre dy sëmundjeve të cilat paraqesin 92 % të vizitave në ambulantat gjinekologjike sekondare.

## LITERATURA

1. Harlow BL, Stewart EG. A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodinia? *J Am Med Womens Assoc.* 2003;58(2):82-8.
2. Reed BD. Vulvodinia: diagnosis and management. *Am*

- Fam Physician.* 2006;73(7):1231-8.
3. Nyirjesy P. Chronic vulvovaginal candidiasis. *Am Fam Physician.* 2001;63(4):697-702.
4. <http://www.mayoclinic.org/diseases>
5. <https://www.womenshealth.gov>
6. Abraham SN, Shin JS, Malaviya R. (2001): Type 1 Fimbriated *Escherichia coli*-mast cell interactions in cystitis. *J Infect Dis;* 183:S51-5.
7. Akerele J, Abhulimen P, Okonofua E., (2001): Prevalence of asymptomatic bacteriuria among pregnant women in Benin City, Nigeria. *J Obstet Gynaecol* 21(2): 141- 144.
8. Akhtauzaman C. Urinary tract infections in pregnancy-A bacteriological study. M.Phil (Microbiology thesis) 2002, BSMMU. Razzaque SMA, Rahman MA: bacteriuria and UTI in pregnancy. *BMRC Bull.* Dec 1977; Vo 13 (2): 145- 148.
9. Akinkugbe FM, Familusi FB, Akinkugbe O: Urinary tract infection in infancy and early childhood. *East Afr Med J* 1973, 59:514-520.
10. Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, et al. (2001): Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis.*;32:1325-1330.
11. Akujobi, C.N., 2005. Antimicrobial susceptibility pattern of *Klebsiella* species from Ebonyi State Union.
12. Waites K B, Xiao L, Paralanov V. Molecular methods for the detection of mycoplasma and ureaplasma infections in humans: a paper from the 2011 William Beaumont Hospital Symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn.* 2012;14:437-450. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Jensen A J, Kleveland C R, Moghaddam A. Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Ureaplasma urealyticum among students in northern Norway. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:e91-e96. [PubMed] [Google Scholar]
14. van de Merwe J P, Nordling J, Bouchelouche P. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008;53:60-67. [PubMed] [Google Scholar]
15. Jensen J S. Mycoplasma genitalium: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:1-11. [PubMed] [Google Scholar]

# POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN ENDOSCOPICALLY OPERATED PATIENTS WITH INGUINAL HERNIAS

Никола Троковски<sup>1</sup>, Александар Митевски<sup>2</sup>, Бети Зафирова Ивановска<sup>3</sup>

ЈЗУ Клиничка болница Штип

ПОБ Ремедика Скопје

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

Лице за контакт: Никола Троковски, Клиничка болница Штип, Ул. Љубен Иванов бб, 2000, Штип; E-mail: n.trokovski@yahoo.com; тел 078825335.

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 354-358

## ABSTRACT

**Introduction:** Laparoscopic inguinal hernia repair arised in the early 1990s as laparoscopy gained a mainstay in general surgery. Inguinal hernias are one of the most common surgical diseases, they are about 80% of all hernias on the anterior abdominal wall. Each inguinal hernia is a serious illness associated with limited work capacity and worsened quality of life for patients. The only radical treatment is operational.

**Purpose:** A retrospective and prospective review examined outcomes of laparoscopic hernia operations in 80 patients, concentrate on intraoperative and early postoperative complications, pain, and time until return to work and normal physical activities.

**Materials and Methods:** Observed in the research are eighty patients with inguinal hernia, confirmed by clinical trials. All of them were male subjects over 18 years of age or above. Patients with incarcerated hernia in emergency were excluded from the study.

**Results:** There were no intraoperative complications in this series; 80 patients experienced early postoperative complications across 6 evaluated categories: urinary retention (2,5%), seroma (5.0%), hematoma on the wound (3,75%), hydrocele (2,5%), ischemic orchitis (1,25%), trocar complications (1,25%) and neurological symptoms (3,75%). Patients used an average of 3,0 analgesics pills after the procedure, and mean times until return to work and normal activities, were  $3.5 \pm 1.4$  days, respectively.

**Conclusion:** Complication rates and convalescence times were considered equivalent or superior to those found in other studies estimating both laparoscopic and open techniques. In the hands of an experienced surgeon, laparoscopic hernia repair is a safe and effective procedure.

**Keywords:** Inguinal hernia, laparoscopic hernioplasty, TAPP, TEP.

## INTRODUCTION

Inguinal hernias are one of the most common surgical diseases and are meet in 3-7% of the population, which is about 500 million in the world, with their frequency varying considerably over the years (1). Of all the hernias of the front abdominal wall, inguinal hernias represent about 80%, of which 27% are found in men and 3% in women. The ratio of male / female to inguinal hernia is about 10: 1, due primarily to the anatomical differences in

the structure of the inguinal canal.

The most common technique for inguinal hernia repair was initially an open, tissue-based suture repair, which eventually develop to commonly use prosthetics for a tension-free repair with a significantly lower recurrence rate, and lower chronic pain after surgery (2-4).

Laparoscopic inguinal repair is becoming very popular method of hernioplasty, with a range of 16.8-41.0% of

such operations in the United States (5,6).Over the past two decades, laparoscopic inguinal hernia repair has become more and more popular (7).

Literature has confirm the benefits of laparoscopy to be mostly associated to the more minimally invasive type of the surgery, with lower wound infection rates, faster recovery times, and less postoperative pain (8-10) The 2 most common types of laparoscopic technique for inguinal hernia repair are the transabdominal preperitoneal (TAPP) repair and the total extraperitoneal (TEP) repair (11,12).

In the laparoscopic procedure, the repair is performed through the placement of a mesh to cover the entire inguinal region, including the areas of the indirect, femoral and obturator hernias. The purpose of this study is to identify and evaluate the complications of the treatment of inguinal hernia with a laparoscopic mesh placement.

**MATERIALS AND METHODS**

The clinical part / base of the dissertation work was built on the basis of a retrospective and prospective study of patients hospitalized and treated in the Department of General Surgery at the Clinical Hospital -Shtip (Republic of Macedonia), as well as in the Department of Special Second Surgery at the University’s Multidisciplinary Hospital for Active Healing UMBAL “St.George” to Medical University -Plovdiv (Republic of Bulgaria).

- Implementation, organization and time of the study

A: Perspective research from December 2016 to December 2017.

B: Retrospective research from January 2013 to December 2016.

All procedures are accomplished with patients under general anesthesia and supine, with a Foley catheter placed. The patient is given 1 dose of preoperative antibiotics, third-generation cephalosporines.

Patient demographic, operative and postoperative findings were studied. The following informations were collected prospective and retrospectively: age, sex, American Society of Anesthesiologists (ASA), duration of surgery, intraoperative complications, postoperative complications, hospital stay and recurrence.

There are two types of laparoscopic inguinal hernia repair - the Transabdominal Preperitoneal (TAPP)

approach and the Totally Extraperitoneal (TEP) approach. The laparoscopic port placements are different between the two techniques. In a TEP technique, the ports are set typically in a line from the pubic bone to the umbilicus. In the TAPP technique, the three ports are positioned at the umbilicus and the spase of the mid-clavicular line at the level of the umbilicus on the left and right side of the abdomen. In the TEP technique, the preperitoneal space is opened at the level of the umbilicus and is not damaged during the procedures. In the TAPP technique, the surgeon must open and close a peritoneal part that usually starts at the medial umbilical ligament and is incised laterally to the anterior superior iliac spine. The mesh, 10x15 cm, is inserted into the abdomen via the 10mm trocar to cover the entire myopectineal orifice ( direct, indirect, and femoral hernias) and fixed with 5 mm Tacker.

**RESULTS**

Patient demographics and basic characteristics about the hernias are comprehensive in Table 1.

Table 1:Demographic data of the patients and characteristics of the hernias

Variable	N %
Number of patients	80 (100)
Age, mean ± SD	45.6 ± 14.9
Sex	
Male	80 (100)
Female	0
Site of hernias	
Right inguinal	25 (31.25)
Left Inguinal	23 (28.75)
Bilateral	32 (40)

All patients were operated with general intubation anesthesia.

Table 2: Dividing of patients by ASA

Classification by ASA	TAPP/TEP
ASA 1	47 (58,75)
ASA 2	31 (38,75)
ASA 3	2 (2,5)
ASA 4	0

The average length (duration) of the operation is 151.13 ± 32.0 min. Early post-operative complications (up to 30 days) are shown in

Table 3:

Postoperative complications	Operating method (TAPP/TEP) n%
infection - light	4 (5)
hematoma on the wound	3 (3,75)
urine retention	2 (2,5)
hydrocele	2 (2,5)
paresthesia	3 (3,75)
neurological pain	3 (3,75)
trocac complications	1 (1,25)
total	16 (20)

After the operative intervention there was a soft infection of the operative wound in 4 cases from the laparoscopic operative method. Medium infections were not observed while there was postoperative hematoma in 3 cases. In one of the endoscopically treated patients (male) on the 3-5th postoperative day, febrile appeared up to 37.8 C. The postoperative complication was accompanied by a serous exudation of the operative wound, general weakness and pain on the place of operational intervention. Was taken MKB a swab from a wound, and the rehearsal remaining sterile. Removing was performed with the stitching material. During the performed manipulation, there was appeared a scarce serous secretion. Again a swab for microbiological examination was taken - The rehearsals were sterile again, there was performed, secondary surgical treatment of the wound and after - a later phase placement was performed a secondary stitches.

Laboratory research showed signs of inflammation: elevated WBC; SUE; CRP. After administration wide spectrum of antibiotics and high doses of NSAIDs, the symptoms of the patient receded within 5-6 days. At dehospitalization, the patient is afebrile. Patients with urinary retention had catheters placed and were started on therapy with tamsulosin hydrochloride. Catheters were removed on the third postoperative day at a urologist's unit. All patients had relief of their symptoms, and no prostatectomies were needed. The hydrocele was diagnosed by clinical evaluation, and by ultrasound. Postoperative neurological pain has been established in three patients who have calmed after treatment with analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Table 4: Postoperative pain in the first few hours after performed laparoscopic operational intervention.

Pain	Laparoscopic method mean $\pm$ SD	operating
1 hour	3.0 $\pm$ 2.6	
2 hour	1.8 $\pm$ 2.7	
3 hour	1.4 $\pm$ 2.0	

During the performing operational interventions, other adjacent structures were not intraoperatively affected.

## DISCUSSION

Laparoscopic hernioplasty has many advantages, such as a good cosmetic effect (a small postoperative cicatrix), minimal pain from the operative wound, short hospital residence, and early return to everyday work activities.

The results of this series backing the statment that laparoscopic hernia repair is a secure and beneficial repair in the surgical healing of inguinal hernia. Postoperative complications are similar to and within the mostly accepted range of other institutions' scores with laparoscopic inguinal hernia repairs. It must be noted that direct comparisons are difficult, due to the variable selection of complications across different studies.

However, analysis of the existent controlled clinical trials from latest years shows comparable percent of seroma (0.52-37.8%), urinary retention (0.38-8.3%), and persistent pain (0.3-25%) for this series (13-20). The fact that no intraoperative or postoperative complications were skilled approval the claim of the safety of the laparoscopic procedure and is especially remarkable in relation to other investigations that have found laparoscopic procedures to have a higher incidence of perioperative complications than open procedures (21,22).

MacFayden (23) published a study on 359 hernias in 328 patients using the laparoscopic technique. Postoperative complications contained hematomas (11 cases), scrotal emphysema (eight cases), pain in the thigh (eight cases), and urinary retention (seven cases), with a total 10.3% morbidity. Phillips (24) presented a multicentric report with 3,229 laparoscopic herniorrhaphies in 2,559 patients, revealing 336 (10%) complications. Geis (25) revealed 5.2% in his study of 450 herniorrhaphies in 364 patients and Arregui (26) had 8.4% postoperative complications. The following year, literature reported rates of 4.7 to 15.9%.

Major bleeding during laparoscopic inguinal herniorrhaphy is not a usual complication, but can occur due to injury of the the iliac vessels, inferior epigastric vessels during surgical dissection or the fixation of the

mesh “Triangle of Doom” with staples. Bleeding must be controlled with sutures or clips. Electrocautery is usually not effective.

Ischemic orchitis and hydrocele are relatively rare, complications that may happen after hernia repair. We found ischemic orchitis in 1,25% after repair of large indirect hernias as a result of surgical trauma in dissection of the hernial sac and hydrocele in 2,5% who appear after completely extraperitoneal corrections.

Inguinal seromas, introduce 5 % of our series of laparoscopic repair (27). Antibiotics are used only when there are systemic reflections.

In laparoscopic inguinal hernia repair, the iliopubic tract is an important anatomic region. Clips placed below the iliopubic tract and lateral to the femoral vessels may cause temporary or permanent neuralgias, involving the genital and femoral branches of the genitofemoral nerve, the femoral nerve and the lateral femoral cutaneous nerve (28).

Bowel injury may happen in various laparoscopic situations usually in transabdominal technique. In our study no injury bowel complications were described.

Special caution should be initiated to the puncture sites after removal of the troacars, the aponeurosis at the puncture sites, especially at the aperture of the 10 mm and 12 mm trocars, should be sutured to prevent local herniation. After finishing the procedure, it is beneficial to evacuate the pneumoperitoneum.

When enlarging the indications for laparoscopic operations of the inguinal hernias, consideration should be given to: post-adult patients; previous heavy surgical interventions; haemodynamic disorders, cardiac malformations; cardiac arrhythmia; chronic coronary heart disease; bronchial asthma; obesitas; as well as other diseases and conditions. The closed (laparoscopic) type of operations requires the availability of more expensive equipment and instruments, and this type of operational interventions are - more time- optional. It is expected that the costs will compensate for the small surgical traumatization of the patients, with which to reduce (shorten) the hospital stay and the recovery period.

## CONCLUSION

The surgical treatment of inguinal hernias is a problem facing every surgeon. Complexity and variety of cases - the circumstances during the day-to-day work that

surgeons are facing require knowledge and mastery of different operating methods, both conventional and endoscopic. Laparoscopic surgery is increasingly expanding its field of operation throughout the world. Laparoscopic hernioplasty is a very effective and safe procedure in the hands of experienced surgeons with specific training. It is an interesting option in bilateral and recurrent hernia as it obtains satisfactory results in terms of postoperative pain and morbidity. Mini-Invasive Surgery is characterized by serious progress and excellent results, especially in specialized centers and operators with extensive experience and skills.

Today a large number of laparoscopic hernioplastics are performed on the principle of one-day surgery with good postoperative recovery and with a good cosmetic result.

## REFERENCES

1. Danny A Sherwinter, MD Attending Surgeon. Simon Lavotshkin, MD. Laparoscopic Inguinal Hernia Repair. Emedicine.medscape Jan 17, 2018.
2. Bansal VK, Misra MC, Babu D, Victor J, Kumar S, Sagar R et al. A prospective, randomized comparison of long-term outcomes: chronic groin pain and quality of life following totally extraperitoneal (TEP) and transabdominal preperitoneal (TAPP) laparoscopic inguinal hernia repair. *Surg Endosc*. 2013;27(7):2373-82.
3. Basile F, Biondi A, Donati M. Surgical approach to abdominal wall defects: history and new trends. *Int J Surg*. 2013;11(Suppl 1):S20-S23. [PubMed] [Google Scholar].
4. Simons MP, Aufenacker T, Bay-Nielsen M, et al. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. *Hernia*. 2009;13:343-403. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
5. M. M. Poelman, B. van den Heuvel, J. D. Deelder, G. S. A. Abis, N. Beudeker, R. R. Bittner et al. EAES Consensus Development Conference on endoscopic repair of groin hernias. Springer Science+Business Media New York 2013. *Surg Endosc* DOI 10.1007/s00464-013-3001-9.
6. Saleh F, Okrainec A, D'souza N, Kwong J, Jackson TD. Safety of laparoscopic and open approaches for repair of the unilateral primary inguinal hernia: an analysis of short-term outcomes. *Am J Surg*. 2014;208:195-201. [PubMed] [Google Scholar].
7. Reinhard Bittner, Ferdinand Kockerling, Robert J. Fitzgibbons, Jr., Karl A. LeBlanc, Sumeet K. Mittal, Pradeep Chowbey. Laparo-endoscopic Hernia Surgery Evidence Based Clinical Practice.

- Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018. R. Bittner et al. Laparo-endoscopic Hernia Surgery, [https://doi.org/10.1007/978-3-662-55493-7\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-662-55493-7_14).
8. Bobo Z, Nan W, Qin Q, Tao W, Jianguo L, Xianli H. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing Lichtenstein and totally extraperitoneal laparoscopic hernioplasty in treatment of inguinal hernias. *J Surg Res.* 2014;192:409–420. [PubMed] [Google Scholar].
  9. Eker HH, Langeveld HR, Klitsie PJ, et al. Randomized clinical trial of total extraperitoneal inguinal hernioplasty vs Lichtenstein repair: a long-term follow-up study. *Arch Surg.* 2012;147:256–260. [PubMed] [Google Scholar].
  10. Fitzgibbons RJ, Jr. et al. Laparoscopic inguinal herniorrhaphy. Results of a multicenter trial. *Ann Surg* 1995; 221: 3-13.
  11. Jonathan D. Spitz, Maurice E. Arregui. Laparoscopic Totally Extraperitoneal Repair for Inguinal Hernias. Spitz J.D., Arregui M.E. (2004).
  12. Lovisetto F, Zonta S, Rota E, Bottero L, Faillace G, Turra G et al. (2007) Laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) hernia repair: surgical phases and complications. *Surg Endosc* 21:646–652.
  13. Eklund A, Montgomery A, Bergkvist L, Rudberg C. Chronic pain 5 years after randomized comparison of laparoscopic and Lichtenstein inguinal hernia repair. *Br J Surg.* 2010;97:600–608. [PubMed] [Google Scholar].
  14. El-dhuwaib Y, Corless D, Emmett C, Deakin M, Slavin J. Laparoscopic versus open repair of inguinal hernia: a longitudinal cohort study. *Surg Endosc.* 2013;27:936–945. [PubMed] [Google Scholar].
  15. Krishna A, Misra MC, Bansal VK, Kumar S, Rajeshwari S, Chabra A. Laparoscopic inguinal hernia repair: transabdominal preperitoneal (TAPP) versus totally extraperitoneal (TEP) approach: a prospective randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2012;26:639–649. [PubMed] [Google Scholar].
  16. Langeveld HR, van't Riet M, Weidema WF, et al. Total extraperitoneal inguinal hernia repair compared with Lichtenstein (the LEVEL-Trial): a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2010;251:819–824. [PubMed] [Google Scholar].
  17. Li J, Wang X, Feng X, Gu Y, Tang R. Comparison of open and laparoscopic preperitoneal repair of groin hernia. *Surg Endosc.* 2013;27:4702–4710. [PubMed] [Google Scholar].
  18. Poelman MM, van den Heuvel B, Deelder JD, et al. EAES Consensus Development Conference on endoscopic repair of groin hernias. *Surg Endosc.* 2013;27:3505–3519. [PubMed] [Google Scholar].
  19. Sivasankaran MV, Pham T, Divino CM. Incidence and risk factors for urinary retention following laparoscopic inguinal hernia repair. *Am J Surg.* 2014;207:288–292. [PubMed] [Google Scholar].
  20. Swadia ND. Laparoscopic totally extra-peritoneal inguinal hernia repair: 9 year's experience. *Hernia.* 2011;15:273–279. [PubMed] [Google Scholar].
  21. Gass M, Banz VM, Rosella L, Adamina M, Candinas D, Güller U. TAPP or TEP? Population-based analysis of prospective data on 4,552 patients undergoing endoscopic inguinal hernia repair. *World J Surg.* 2012;36:2782–2786. [PubMed] [Google Scholar].
  22. Kouhia S, Vironen J, Hakala T, Paajanen H. Open mesh repair for inguinal hernia is safer than laparoscopic repair or open non-mesh repair: A Nationwide Registry Study of Complications. *World J Surg.* 2015;39:1878–1884. [PubMed] [Google Scholar].
  23. MacFayden BV, Jr, Arregui ME, Corbitt JD, et al. Complications of laparoscopic herniorrhaphy. *Surg Endosc.* 1993;7:155–159 [PubMed] [Google Scholar].
  24. Phillips EH. Complications of laparoscopic herniorrhaphy. In Ben-David R, editor. ed. *Prosthesis and Abdominal Wall Hernia Surgery.* Austin, TX: RG Landes Company; 1995 [Google Scholar].
  25. Geis WP, Crafton WB, Novak MJ. Laparoscopic herniorrhaphy: results and technical aspects in 450 consecutive procedures. *Surg.* 1993;765–773 [PubMed] [Google Scholar].
  26. Arregui ME, Davis CD, Yucel O, et al. Laparoscopic mesh repair of inguinal hernia using a preperitoneal approach: a preliminary report. *Surg Laparosc Endosc.* 1992;2:53–58 [PubMed] [Google Scholar].
  27. Ben-David R. Expectations of hernia surgery. In Pateron-Brown S, Garden J, editors. eds. *Principles and Practices of Surgical Laparoscopy.* Philadelphia: WB Saunders; 1994 [Google Scholar].
  28. Annibaldi R, Fitzgibbons RJ. Surgical anatomy of the inguinal region and lower abdominal wall: the laparoscopic perspective. 80 Annual Clinical Congress, American College of Surgeons, Chicago, 1994 [Google Scholar].



# ВЛИЈАНИЕ НА АНКСИОЗНОСТА КАЈ РОДИТЕЛИТЕ ВРЗ ЗДРАВЈЕТО НА ДЕЦАТА ВО ПЕРИОДОТ НА НИВНИОТ ПУБЕРТЕТ НА ТЕРИТОРИЈА НА ОПШТИНА ГОСТИВАР

Емире Билали<sup>1</sup>, Елена Косевска<sup>2</sup>, Бети Зафирова Ивановска<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Основно училиште “Перпарими”, Гостивар, Република Северна Македонија

<sup>2</sup> Институт за јавно здравје на Република Северна Македонија, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Северна Македонија

<sup>3</sup> Институт за епидемиологија и биостатистика, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Северна Македонија

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 359-365

## ИЗВАДОК

Вовед. Анксиозноста е емоционална состојба која се карактеризира со чувство на непријатност, немир и тензија, како и со одредени физиолошки феномени како што се ефектите врз срцевата работа, зголемен крвен притисок и замор. Анксиозноста на родителите може да има негативно влијание врз здравјето на децата особено во период на развој – пубертетот.

Цел на трудот: Да се одреди влијанието на анксиозноста на родителите врз здравјето на децата во периодот од нивниот пубертет.

Материјал и методи: Спроведена е аналитичка трансферзална студија на пресек. Беа анализирани 300 ученици од кои 150 од VIII-мо и IX-то одделение, 150 од средни училишта на територија на Гостивар, како и нивните родители. За испитување на анксиозноста кај децата беше користен “Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders”(SCARED) – верзија за дете. За одредување на анксиозноста кај родителите беше користена Скалата за депресивност, анксиозност и стрес (ДАСС).

Резултати и дискусија: Согласно добиените резултати од анализата на одговорите на прашањата, 32% (96) ученици се анксиозни, 43,3% (130) деца имаат значителни соматски симптоми во смисла на панично растројство, 39.7% (119) деца имаат генерално анксиозно нарушување, 49.7% (149) презентираат анксиозност на поделба, 23.7% (71) се со социјално анксиозно нарушување, и 29% (87) ученици имаат знаци за училишна анксиозност. Според резултатите за ДАСС скалата, преваленцијата на анксиозност кај родителите беше 28.7%, при што кај 10.7% (32) родители се препознава многу тежок степен на анксиозност.

Неколку истражувачи хипотезираат дека за адолесцентите, лошото функционирање на семејството се чини дека го „активира“ негативното психолошко влијание од честите, ситни стресови. Со тоа овие наоди сугерираат на тоа дека анксиозните родители почесто од родителите кои не манифестираат анксиозност имаат деца со можно анксиозно растројство и со убедлив резултат за развој на анксиозно нарушување кај нивните деца.

Заклучок: Резултатите од истражувањето покажаа значајно влијание на анксиозноста на родителите врз здравјето на децата.

Клучни зборови: анксиозност, родители, деца, пубертет, влијание.

## ВОВЕД

Развојот на организмот е еден од основните динамички процеси на животот на еден човек и тој може да се набљудува од повеќе аспекти, како развој на единката и како развој на видот. Во трудот вниманието е насочено кон согледување на влијанието на анксиозноста кај родителите врз здравјето на децата во период на предпубертетот. (1)

Детството и адолесценцијата се основна фаза на ризик за развој на симптоми и синдроми на анксиозност, кои може да варираат од минливи симптоми до целосно разнесени анксиозни нарушувања. Анксиозност (вознемиреност, вознемиреност, страв, паника, вознемиреност, загриженост) е развојно искуство на личноста кој ја доживува секоја личност во текот на развој.(3)

Анксиозноста е патолошка состојба која се карактеризира со ирационално и пренагласено чувство на внатрешен страв, заплашеност кој е проследен со внатрешни реакции кои доведуваат до хиперактивност на вегетативниот нервен систем и се разликува од стравот кој претставува одговор на познатите причини. Анксиозноста се доживува во секојдневните ситуации и е во врска со незавршени задачи кои личноста си ги поставува пред себе. Таа е резултат на фрустрација или стрес, поврзани со незгодни ситуации кои се пренесуваат на други сфери на човековиот живот. (4)

## ПРИЧИНИ ЗА АНКСИОЗНОСТ

Постојат повеќе поврзани фактори кои се асоцираат со анксиозните растројства. Причините за одредено растројство се различни и не е секогаш лесно да се утврди причината за секој случај.

- Генетски фактори
- Биохемиски фактори
- Карактер
- Научени реакции
- Напнатост

Со набљудување на однесувањето на децата и родителите, забележано е дека само присуството на родителите кај некои деца може да има позитивен, неутрален и негативен ефект.

Цел на трудот: Да се одреди влијанието на анксиозноста на родителите врз здравјето на децата во периодот од

нивниот пубертет.

Материјал и методи: Во оваа пресечна студија беа анализирани 300 ученици од кои 150 од 8-мо и 9-то одделение, 150 од средни училишта на територија на општина Гостивар, како и нивните родители. Како инструмент на истражување беа користени два стандардизирани прашалници. За испитување на анксиозноста кај децата беше користен “Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders“ (SCARED) – верзија за дете, и истиот ја мери анксиозноста кај децата во 4 домени (паника, анксиозност на поделба, генерализирана анксиозност и училишна фобија). За одредување на анксиозноста кај родителите беше користена Скалата за депресивност, анксиозност и стрес (ДАСС) дизајнирани за мерење на негативните емоционални симптоми на депресија, анксиозност и стрес.

Статистичка анализа: Податоците добиени од испитувањето беа анализирани со статистичкиот програм SPSS for Windows 23.0. Сите податоци од интерес за изработка на трудот се табеларно и графички прикажани. Дескрипцијата на податоците е направена со релативни и апсолутни броеви. За споредување на одговорите на децата од анксисони и неанксисони родители беше користен Chi-square test. За сигнификантни се сметани сите оние резултати каде вредноста на  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛТАТИ

Во истражувањето беа вклучени 600 испитаници, ученици од основните и средни училишта на територијата на Гостивар и тоа: половина од ученици се во VIII и IX одделение, заедно со нивните родители и втората половина од испитаниците се родители и ученици од I и II година од средните училишта, односно ученици на возраст од 13 до 16 години.

Табелата ја прикажува структурата на одговорите кои децата ги дале на прашањата од Прашалникот за анксиозни нарушувања кај децата – верзија за деца. Како најчесто вистинити децата ги акцентираат следните прашања: Се грижам да не им се случи нешто лошо на моите родители – 45.3% (136), Кога сум исплашен срцето забрзано ми чука. – 45% (135), Се грижам за луѓето што ги сакам – 41% (123), Не ми се допаѓа да бидам со луѓе кои не ги познавам добро – 38.7% (116), Не сакам да бидам далеку од семејството – 36.7% (110), и, Се грижам дали работите ќе функционираат добро за мене – 31%

(93), консеквентно.

Табела 1. Симптоми во врска со анксиозни нарушувања кај децата

SCARED - верзија за деца	Не е вистина / Едвај е вистина n (%)	Донекаде е вистина / Некогаш вистина n (%)	Многу е вистина / често е вистина n (%)
1.Кога сум исплашен,тешко дишам.	114 (38)	119 (39.67)	67 (22.33)
2. Ме боли главата кога сум на училиште.	108 (36)	129 (43)	63 (21)
3. Не ми се допаѓа да бидам со луѓе кои не ги познавам добро.	75 (25)	109 (36.33)	116 (38.67)
4. Се плашам кога спијам далеку од дома.	216 (72)	58 (19.33)	26 (8.67)
5. Се грижам за луѓето што ги сакам.	106 (35.33)	71 (23.67)	123 (41)
6. Кога сум исплашен,се чувствувам како да сум луд.	230 (76.67)	51 (17)	19 (6.33)
7. Јас сум нервозен тип.	115 (38.33)	117 (39)	67 (22.33)
8. Ги следам мајками или таткоми каде и да одат.	216 (72)	64 (21.33)	20 (6.67)
9. Луѓето ми велат дека изгледам нервозно	158 (52.67)	96 (32)	46 (15.33)
10. Се чувствувам нервозно со луѓе што не ги познавам добро.	182 (60.67)	97 (32.33)	21 (7)
11. Ме боли стомак кога одам на училиште.	206 (68.67)	73 (24.33)	21 (7)
12. Кога сум исплашен,се чувствувам како да полудувам.	233 (77.67)	52 (17.33)	15 (5)
13. Се вознемирувам ако треба да спијам сам.	229 (76.33)	53 (17.67)	18 (6)
14. Се грижам да бидам толку добар како и другите деца.	154 (51.33)	107 (35.67)	39 (13)
15. Кога сум исплашен чувствувам дека нештата не се реални.	176 (58.67)	89 (29.67)	35 (11.67)
16. Сонувам како нешто лошо им се случува на моите родители.	219 (73)	61 (20.33)	20 (6.67)
17. Се секирам кога треба да одам на училиште.	198 (66)	56 (18.67)	46 (15.33)
18. Кога сум исплашен срцето забрзано ми чука.	57 (19)	108 (36)	135 (45)
19. Забележувам дека треперам.	127 (42.33)	95 (31.67)	78 (26)
20. Сонувам дека нешто лошо ми се случува.	130 (43.33)	121 (40.33)	49 (16.33)
21. Се грижам дали работите ќе функционираат добро за мене.	116 (38.67)	91 (30.33)	93 (31)
22. Кога се плашам, многу се потам.	195 (65)	78 (26)	27 (9)
23. Лесно се вознемирувам.	115 (38.33)	12 (40.33)	64 (21.33)
24. Се плашам без причина.	236 (78.67)	45 (15)	19 (6.33)
25. Страв ми е да бидам сама дома.	229 (76.33)	51 (17)	20 (6.67)
26. Тешко ми е да зборувам со луѓето кои не ги познавам добро.	112 (37.33)	139 (46.33)	49 (16.33)
27. Кога сум исплашен ми изгледа дека се задушувам.	207 (69)	71 (23.67)	22 (7.33)
28. Луѓето ми велат дека многу се грижам.	180 (60)	83 (27.67)	37 (12.33)
29. Не сакам да бидам далеку од семејството.	74 (24.67)	116 (38.67)	110 (36.67)
30. Се секирам да не доживеам паничен напад.	176 (58.67)	87 (29)	37 (12.33)
31. Се грижам да не им се случи нешто лошо на моите родители.	82 (27.33)	82 (27.33)	136 (45.33)
32. Срам ми е кога сум со луѓе кои не ги познавам добро.	101 (33.67)	144 (48)	55 (18.33)
33. Се грижам што ќе се случи во иднина.	89 (29.67)	131 (43.67)	80 (26.67)
34. Кога сум исплашен ми се повраќа.	249 (83)	27 (9)	24 (8)
35. Се грижам за начинот на кој ги правам работите.	108 (36)	143 (47.67)	49 (16.33)
36. Страв ми е да одам на училиште.	265 (88.33)	22 (7.33)	49 (4)
37. Се грижам за работите што всушност ми се случиле.	129 (43)	133 (44.33)	38 (12.67)
38. Кога сум исплашен чувствувам вртоглавица.	215 (71.67)	56 (18.67)	29 (9.67)
39. Се вознемирувам кога сум со деца или други возрасни кои ме гледаат додека правам нешто.	165 (55)	99 (33)	36 (12)
40. Се вознемирувам кога треба да одам на некој роденден, танц или на места каде не ги познавам другите.	136 (45.33)	125 (41.67)	39 (13)
41.јас сум срамежлив	98 (32.67)	131 (43.67)	71 (23.67)

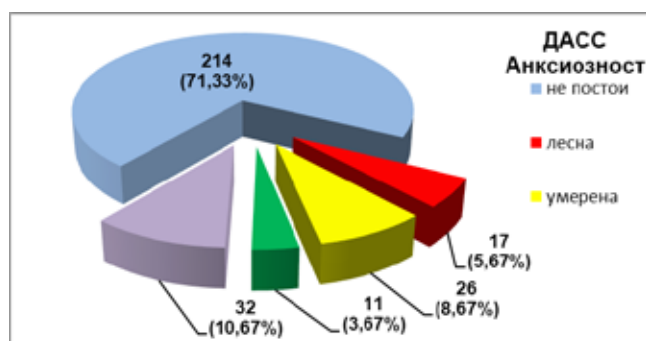
Согласно добиените резултати од анализата на одговорите на прашањата, 32% (96) ученици се анксиозни, 43,3% (130) деца имаат значителни соматски симптоми во смисла на панично растројство, 39,7% (119) деца имаат генерално анксиозно нарушување, 49,7% (149) презентираат анксиозност на поделба, 23,7% (71) се со социјално анксиозно нарушување, и 29% (87) ученици имаат знаци за училишна анксиозност.

Табела 2. Степени на анксиозни нарушувања кај децата

SCARED – верзија за деца	поени	n (%)
≥ 25 укажува на анксиозно растројство (Anxiety Disorder) > 30 поени укажува на клинички убедлив резултат.	0 – 25	145 (48.33)
	26 – 30	59 (19.67)
	>30	96 (32)
Оценка 7 укажува на панично растројство или значителни соматски симптоми (Panic Disorder or Significant Somatic Symptoms).	0 – 6	170 (56.67)
	≥ 7	130 (43.33)
Оценка 9 може да покажува генерално анксиозно нарушување (Generalized Anxiety Disorder).	0 – 8	181 (60.33)
	≥ 9	119 (39.67)
Оценка 5 може да покажува сепарационо анксиозно нарушување (Separation Anxiety SOC).	0 – 4	151 (50.33)
	≥ 5	149 (49.67)
Оценка 8 за членовите 3, 10, 26, 32, 39, 40, 41 може да покажува на социјално анксиозно нарушување (Social Anxiety Disorder).	0 – 7	229 (76.33)
	≥ 8	71 (23.67)
Оценка 3 за членовите 2, 11, 17, 36 може да покажува на значајно одбегнување на училиштата (Significant School Avoidance).	0 – 2	213 (71)
	≥ 3	87 (29)

Според резултатите за ДАСС скалата, преваленцијата на анксиозност кај родителите беше 28.7%, односно 86 анкетирани родители манифестираат анксиозно нарушување, при што кај 10.7% (32) родители се препознава многу тежок степен на анксиозност.

Дијаграм 1. Степени на анксиозност кај родителите според ДАСС



Резултатите од истражувањето покажаа значајно влијание на анксиозноста на родителите врз здравјето на децата. Статистичко сигнификантна разлика се потврди во дистрибуција на ученици без анксиозност, со можно анксиозно растројство, и со анксиозно нарушување, меѓу родители со и без анксиозност ( $p < 0.0001$ ). Анксиозните родители почесто од родителите кои не манифестираат анксиозност имаат деца со можно анксиозно растројство и со убедлив резултат за анксиозно нарушување - 22.1% (19) vs 18.7%

(40), 50% (43) vs 24.8% (53), консеквентно.

Анксиозноста кај родителите беше сигнификантно асоцирана со панично растројство кај децата ( $p < 0.0001$ ), со генерализирано анксиозно нарушување ( $p < 0.001$ ), со сепарациона анксиозност ( $p < 0.001$ ), и со социјално анксиозно нарушување ( $p < 0.0001$ ), а не беше сигнификантно асоцирана со одбегнување од училиште ( $p = 0.25$ ).

Анксиозните родители значајно почесто од родителите без анксиозност имаа деца со панично растројство - 38.4% (53) vs 36% (77), со генерализирано анксиозно нарушување - 51.2% (44) vs 35.05% (75), со анксиозност на поделба - 63.95% (55) vs 43.9% (94), и со социјално анксиозно нарушување - 41.9% (36) vs 16.35% (35).

Табела 3. Поврзаност на анксиозноста кај родителите и децата

SCARED – верзија за деца има n (%)	Анксиозност (родители)		p value	
	нема n (%)			
Anxiety Disorder	0 – 25	24 (27.91)	121 (56.54)	$\chi^2=22.97$ $p=0.00001$ sig
	26 – 30	19 (22.09)	40 (18.69)	
	>30	43 (50)	53 (24.77)	
Panic Disorder	0 – 6	33 (38.37)	137 (64.02)	$\chi^2=16.43$ $p=0.00005$ sig
	≥ 7	53 (61.63)	77 (35.98)	

Generalized Anxiety	0 - 8	42 (48.84)	139 (64.95)	X2=6.66 p=0.0098 sig
	≥ 9	44 (51.16)	75 (35.05)	
Separation Anxiety	0 - 4	31 (36.05)	120 (56.07)	X2=9.84 p=0.0017 sig
	≥ 5	55 (63.95)	94 (43.93)	
Social Anxiety	0 - 7	50 (58.14)	179 (83.64)	X2=22.09 p=0.000003 sig
	≥ 8	36 (41.86)	35 (16.35)	
School Avoidance	0 - 2	57 (66.28)	156 (72.9)	X2=1.31 p=0.25 ns
	≥ 3	29 (33.72)	58 (27.1)	

X2 (Chi-square test)

Табелата ги прикажува прашањата од Прашалникот за анксиозни нарушувања кај децата - верзија за деца, за кои при споредување на одговорите на децата од анксиозни родители и родители без анксиозност, беше добиена статистичка сигнификантна разлика. Сигнификантноста во сите прашања беше добиена како резултат на нивно значајно почесто оценување како “многу вистинити“ од учениците чии родители се анксиозни, споредено со анкетираниите деца без анксиозни родители.

Табела 4. Компаративна анализа на одговори на деца со анксиозни родители и родители без анксиозни нарушувања

варијабла	Анксиозност (родители)			p value
	поени	има n (%)	нема n (%)	
Кога сум исплашен, тешко дишам	Не е вистина	24 (27.91)	90 (42.06)	X2=8.88 p=0.012
	Донекаде е вистина	34 (39.53)	85 (39.72)	
	Многу е вистина	28 (32.56)	39 (18.22)	
Луѓето ми велат изгледам нервозно	Не е вистина	32 (37.21)	126 (58.88)	X2=11.91 p=0.0026
	Донекаде е вистина	35 (40.70)	61 (28.50)	
	Многу е вистина	19 (22.09)	27 (12.62)	
Нервозен сум со луѓето што не ги познавам	Не е вистина	40 (46.51)	142 (66.36)	X2=11.05 p=0.0039
	Донекаде е вистина	36 (41.86)	61 (28.50)	
	Многу е вистина	10 (11.63)	11 (5.14)	
Кога сум исплашен, како да полудувам	Не е вистина	57 (66.28)	176 (82.24)	X2=9.11 p=0.01
	Донекаде е вистина	23 (26.74)	29 (13.55)	
	Многу е вистина	6 (6.98)	9 (4.21)	

Кога сум исплашен, мислам дека нештата не се реални	Не е вистина	42 (48.84)	134 (62.62)	X2=7.08 p=0.029
	Донекаде е вистина	35 (40.70)	54 (25.23)	
	Многу е вистина	9 (10.47)	12 (5.61)	
Сонувам нешто лошо се случува на моите родители	Не е вистина	53 (61.63)	166 (77.57)	X2=11.13 p=0.0038
	Донекаде е вистина	28 (32.56)	33 (15.42)	
	Многу е вистина	5 (5.81)	15 (7.01)	
Кога сум исплашен срцето забрзано ми чука	Не е вистина	47 (21.96)	10 (11.63)	X2=13.72 p=0.001
	Донекаде е вистина	85 (39.72)	23 (26.74)	
	Многу е вистина	82 (38.32)	61 (63.63)	
Забележувам дека треперам	Не е вистина	19 (22.09)	108 (50.47)	X2=21.12 p=0.00003
	Донекаде е вистина	34 (39.53)	61 (28.50)	
	Многу е вистина	33 (38.37)	21 (10.3)	
Сонувам нешто лошо ми се случува	Не е вистина	27 (31.40)	103 (48.13)	X2=15.96 p=0.0005
	Донекаде е вистина	34 (39.53)	87 (40.65)	
	Многу е вистина	25 (29.07)	24 (11.21)	
Кога се плашам, многу се потам	Не е вистина	45 (52.33)	150 (70.09)	X2=13.36 p=0.0015
	Донекаде е вистина	26 (30.23)	52 (24.30)	
	Многу е вистина	15 (17.44)	12 (5.61)	
Лесно се вознемирувам	Не е вистина	25 (29.07)	90 (42.06)	X2=9.93 p=0.0069
	Донекаде е вистина	33 (38.37)	88 (41.12)	
	Многу е вистина	28 (32.56)	36 (16.82)	
Се плашам без причина	Не е вистина	60 (69.77)	176 (82.24)	X2=12.39 p=0.002
	Донекаде е вистина	14 (16.28)	31 (14.49)	
	Многу е вистина	12 (13.95)	7 (3.27)	
Тешко ми е да зборувам со луѓе кои не ги познавам добро	Не е вистина	23 (26.74)	89 (41.59)	X2=8.61 p=0.013
	Донекаде е вистина	42 (48.84)	97 (45.33)	
	Многу е вистина	21 (24.42)	28 (13.08)	
Кога сум исплашен ми изгледа дека се задушувам	Не е вистина	51 (59.30)	156 (72.90)	X2=6.16 p=0.046
	Донекаде е вистина	25 (29.07)	46 (21.50)	
	Многу е вистина	10 (11.63)	12 (5.61)	

Луѓето ми велат дека многу се грижам	Не е вистина	43 (50.0)	137 (64.02)	X <sup>2</sup> =11.32 p=0.0035
	Донекаде е вистина	24 (27.91)	59 (27.57)	
	Многу е вистина	19 (22.09)	18 (8.41)	
Се секирам да не доживеам паничен напад	Не е вистина	39 (45.35)	137 (64.02)	X <sup>2</sup> =10.48 p=0.0053
	Донекаде е вистина	30 (34.88)	57 (26.64)	
	Многу е вистина	17 (19.77)	20 (9.35)	
Се грижам што ќе се случи во иднина	Не е вистина	19 (22.09)	70 (32.71)	X <sup>2</sup> =6.39 p=0.041
	Донекаде е вистина	36 (41.86)	95 (44.39)	
	Многу е вистина	31 (36.05)	22.90)	
Страв ми е да одам на училиште	Не е вистина	70 (81.40)	195 (91.55)	X <sup>2</sup> =6.35 p=0.042
	Донекаде е вистина	10 (11.63)	12 (5.63)	
	Многу е вистина	6 (6.98)	6 (2.82)	
Се грижам за работите што всушност ми се случиле.	Не е вистина	30 (34.88)	99 (46.26)	X <sup>2</sup> =12.69 p=0.0018
	Донекаде е вистина	36 (41.86)	97 (45.33)	
	Многу е вистина	20 (23.26)	8.41)	
Кога сум исплашен чувствувам вртоглавица.	Не е вистина	49 (56.98)	166 (77.57)	X <sup>2</sup> =15.73 p=0.00038
	Донекаде е вистина	21 (24.42)	35 (16.36)	
	Многу е вистина	16 (18.60)	6.07)	
Се вознемирувам кога сум со деца или други возрастни кои ме гледаат додека правам нешто	Не е вистина	36 (41.86)	129 (60.28)	X <sup>2</sup> =9.73 p=0.008
	Донекаде е вистина	34 (39.53)	65 (30.37)	
	Многу е вистина	16 (18.60)	9.35)	
Јас сум срамежлив.	Не е вистина	26 (30.23)	72 (33.64)	X <sup>2</sup> =6.97 p=0.031
	Донекаде е вистина	31 (36.05)	100 (46.73)	
	Многу е вистина	29 (33.72)	42 (19.63)	

X<sup>2</sup> (Chi-square test)

## ДИСКУСИЈА

Семејството е најзначајниот фактор на социјализација на децата особено во првите години од животот, и поради тоа односот на родителите и децата е основа за развој на здрава личност. Во традиционалните заедници, младите кои живеат со еден родител (најчесто мајката) се поранливи, покажуваат

истражувањата. Во такви околности младите често развиваат пониска самоверба, помалку учат и повеќе страдаат од емоционални проблеми.

Кога се говори за психосоцијалниот развој на децата и адолесцентите, односите во семејството, пред сè односите меѓу родителите и децата, се покажува дека тие се како еден од најзначајните фактори. Имено, сите истражувања покажуваат дека односот помеѓу родителите и децата е важен за успешната социјализација на децата. Регулација на емоциите и онесувањето се важни за здрав развој во раниот период на децата, кои во интеракција со околината ги формираат емоциите и се справуваат со фрустрациите и стресот. Родители во состојба на стрес не се усогласени со потребите на детето и нивните емоции ги оставаат без поддршка. (5).

Студијата за однесувањето кон здравјето на децата од училишна возраст во Р. Македонија спроведена во 2013/2014 година, покажа дека во просек, 84% момчиња и 85% девојчиња од 11 до 15 години, гледаат во своето семејство висока поддршка. Со возраста, општо земено, опаѓа чувството на поддршка од семејството кај младите од македонската етничка заедница, континуирано кај девојчињата, додека кај момчињата, тоа се случува на преминот од 13 до 15 години. Значајни меѓуродови разлики (88% м.; 93% д.) се јавуваат исклучиво кај децата, етнички Македонци на возраст од 11 години, за сметка на момчињата (6).

Значајно е да се потенцира во кој степен родителската загриженост ја одразува родителската анксиозност или нивните проблеми со психичкото здравје. Освен на зголемување на загриженоста кај родителите, овие проблеми можат директно или индиректно да влијаат и на самото појавување на проблеми кај децата (9).

Неколку истражувачи хипотезираат дека адолесцентната појава на депресија може да следи поинаков етиолошки курс од депресијата што се развива во детството или зрелоста. За адолесцентите, лошото функционирање на семејството се чини дека го „активира“ негативното психолошко влијание од честите, ситни стресови. Овој наод е во согласност со постојните истражувања кои сугерираат силно функционирање на семејството, може да ги намали емоционалните здравствени последици од изложеноста на хронични, секојдневни фрустрации за младите. (7)

Согласно добиените резултати од анализата на

одговорите на прашањата, 32% ученици се анксиозни, 43,3% деца имаат значителни соматски симптоми во смисла на панично растројство, 49,7% презентираат анксиозност на поделба, 23,7% се со социјално анксиозно нарушување, и 29% ученици имаат знаци за училишна анксиозност. Додека кај родителите се забележало појава на анксиозност од 28,7%.

Симптомите на анксиозност и депресија се поврзани со нивоа на стрес. Тогаш е можно младите со повисоки почетни нивоа на симптоми да доживеат повисоки нивоа на стрес.(8)

Во склоп на добиените резултати од прашалникот најголем дел од децата како најчесто вистинит одговор дале на прашањата: Се грижам да не им се случи нешто лошо на моите родители – 45,3% , Кога сум исплашен срцето забрзано ми чука.- 45% , Се грижам за луѓето што ги сакам – 41% , Не ми се допаѓа да бидам со луѓе кои не ги познавам добро – 38,7% (116).

Со тоа овие наоди сугерираат на тоа дека анксиозните родители почесто од родителите кои не манифестираат анксиозност имаат деца со можно анксиозно растројство и со убедлив резултат за развој на анксиозно нарушување кај нивните деца.

Според истражувањето направено за испитување на Анксиозност и депресија кај деца на депресивни родители: Динамика на промена во превентивна интервенција води користење на трансдијагностички интервенции. Трансдијагностичките интервенции можат да бидат најефективни доколку се дизајнирани за да се оптимизираат намалувањата на симптомите на анксиозност во почетокот на интервенцијата, со цел да се оптимизираат подоцнежните намалувања на депресивните симптоми. (8) Овие наоди укажуваат на тоа дека постои сигнификантна разлика во одговорите добиени од децата од анксиозни родители и од децата на родители без анксиозност. Оваа студија ја потенцира важноста за препознавање на анксиозноста кај децата и анксиозноста на родителите за тоа како анксиозноста влијае врз здравјето на децата.

## ЗАКЛУЧОК

Од добиените резултати се потврдува нашата главна хипотеза која укажува на тоа дека родителите кои изразуваат загриженост за одредени аспекти на развојот на децата, исто така, изразуваат повисоки нивоа на анксиозност од родителите кои не се

засегнати. Анксиозните родители значајно почесто од родителите без анксиозност имаат деца со панично растројство кое негативно се одразува врз нивниот пубертетски развој.

Потребно е родителите со анксиозност да ги следат активностите на своите деца, но да не искажуваат преголема загриженост се со цел да не се развие појава на анксиозно растројство кај децата во нивниот пубертетски развој кое понатака може да има негативно влијание.

## Литература

1. IRENA KOLARI, Doc.dr.sc. NATAŠA JOKI-BEGI, Povezanost anksioznosti majki i njihovih zabrinutosti za djetetov razvoj, ZAGREBU, 08.06.2004
2. Mihajela Poljak, Dražen Begić, Zagreb University Hospital Centre, Department of Nephrology, Anxiety disorders in children and adolescents, Zagreb, Croatia
3. Macuka I. Osobine i kontekstualne odrednice roditeljskog ponašanja. *Suvremena psihologija*. 2010;13 (1) : 63-81.
4. Klain E i sur. *Psihološka medicina*. Zagreb: Golden marketing; 1999.
5. Малинска Костарова Л., Косевска Е., и сор. Студија за однесувањето кон здравјето на деца од училишна возраст, 2013/2014. Скопје, 2016. Во рамки на WHO. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC), INTERNATIONAL REPORT FROM THE 2013/2014 SURVEY. WHO, 2016
6. Ashli J. Sheidow, corresponding author David B. Henry, Patrick H. Tolan, and Martha K. Strachan, The Role of Stress Exposure and Family Functioning in Internalizing Outcomes of Urban Families, 2014 Nov, достапно на <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4296577/>
7. Alexandra H. Bettis, Rex Forehand, Sonya K. Sterba, Kris J. Preacher, and Bruce E. Compas, Anxiety and Depression in Children of Depressed Parents: Dynamics of Change in a Preventive Intervention, 2016 Oct 21, достапно на <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5459662/>
8. Sameroff, A. J. (1987). Transactional risk factors and prevention. In J. A. Steinberg & M. M. Silverman (Eds.), Department of Health and Human Services publication, No. (ADM)87-1492. Preventing mental disorders: A research perspective (pp. 74-89). Rockville, MD, US: National Institute of Mental Health.

# PREVALENCA DHE NDIKIMI I MYKOPLAZMA HOMINIS DHE UREAPLAZMA UREALYTICUM NË GRATË INFERTILE DHE ABORTE TË TREMUJORIT TË PARË

Muhamed Asani, MD.; Blerton Asani, MD.; Blerina Pasho MSc.

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 366-369

## ABSTRAKT

Mykoplazmat janë bakteriet më të vogla dhe më të thjeshta që shumohen vetë. Qeliza e mykoplazmës përmban setin minimal të organelave që janë esenciale për rritje dhe shumim: membranë plazmike, ribozome dhe një gjenom (materiali gjenetik i një organizmi) që përbëhet nga një molekulë rrethore dyvizore e ADN-së.

Në ndryshim nga të gjitha organizmat e tjera njëqelizore (prokaryotes) mykoplazmat nuk kanë mure qelizash dhe rrjedhimisht vendosen në një klasë të veçantë Mollicutes (mollis- e bute ; cutis- lëkurë). Termi i thjeshtë Mollicutes përdoret shpesh si term i përgjithshëm për të përshkruar çdo anëtar të kësaj klase, duke zëvendësuar në këtë drejtim termin më të vjetër, Mykoplazma.

Mykoplazmat janë quajtur ndryshe “ crabgrass” një llojë bari i keq që përhapet duke zhvendosur barërat e tjera në një livadh (ndoshta gram) i kulturave qelizore, pasi infeksionet e tyre janë persistente, shpesh të vështira për tu zbuluar dhe diagnostikuar si dhe të vështira për tu kuruar. Familja e Mykoplazmave përmban dy grupe që infektojnë njerëzit: Mykoplazma dhe Ureaplazma, të cilave zakonisht u referohemi si Mykoplazma.

Megjithëse ka shumë specie mykoplazmash, vetëm katër prej tyre njihen si patogjen të njeriut: Mykoplazma pneumoniae, Mykoplazma hominis, Mykoplazma genitalis dhe Ureaplazma urealyticum. Megjithëse ka specie të tjera që janë izoluar nga njerëzit, roli i tyre në sëmundje nuk është përcaktuar mirë.

Mykoplazma hominis dhe Ureaplazma urealyticum janë më të zakonshmet që veçohen nga trakti gjenital. Ato mund të jenë prezent si florë normale në deri 40% të meshkujve dhe femrave asimptomatike.

Të dhëna gjithnjë e më të mëdha tregojnë se Ureaplazma urealyticum shkakton uretritit jo gonokoksik te burrat pa Chlamydia trachomatis, një agjent që krijohet në uretrat jogonokoksik. Prezenca e madhe e u.urealyticum te të rinjtë aktiv në seks, pa simptoma, pengon kërkimet në këtë fushë. Të dhënat bazohen kryesisht në shfaqjen e simptomave të uretritit jo gonokoksik të vullnetarët pa ureaplazma dhe chlamydia nëpërmjet inokulimit intrauretral te u.urealyticum dhe mbi një studim sipas të cilit kjo sëmundje mund të trajtohet te një njeri pa chlamydia, vetëm kur ai dhe partnerja e tij trajtohen në të njetën kohë me tetraciklinë, që eliminon u.urealyticum tek të dy. Ureaplazmat shoqërohen gjithashtu me choriomniotitis, abort të zakonshëm spontan dhe fëmijë me peshë të vogël.

Mykoplazma hominis, një banor i zakonshëm i vaginës së grave të shëndetshme, bëhet patogjen sapo sulmon organet e brendshme gjenitale ku mund të shkaktojë sëmundje inflamatore të pelvisit, si abces të tubave ovare ose salpingitis.

Kolonizimi me M. Hominis dhe U.urealyticum mund të ndodhë gjatë lindjes, por në më të shumtën e rasteve infeksioni pastrohet. Vetëm në pak raste kolonizimi persiston. Megjithatë, për individët aktiv në marrëdhënie seksuale, ritmet e kolonizimit rriten. Afro 15 % kolonizohen me M. Hominis dhe 45-75% me U.urealyticum. Bartësit janë asimptomatikë, por organizmat mund të jenë patogjenë oportunist. Ureaplazmë urealyticum përhapet kryesisht nëpërmjet kontaktit seksual. Kolonizimi lidhet me shpeshësinë e marrëdhënies seksuale dhe numrit të partnerëve seksualë. Gratë mund të jenë rezervuarë asimptomatikë të infeksionit. Për t'u rritur, të gjitha mykoplazmat kanë nevojë për sterole dhe për sintezë të membranës. Të dy speciet mund të dallohen nga aftësia për të përpunuar glukozën (M.Hominis), arginine - amino acid bazë- ose urea (U.urealyticum).

Diagnoza laboratorike – Analiza laboratorike - bëhet me mbjellje(kulturë).



## TRAJTIMI DHE PARANDALIMI

Meqënëse mykoplazmave u mungon muri i qelizës, penicilina dhe cefalosporina janë të paefektshme. Antibiotikët që zgjidhen janë tetraciklina (vetëm për të rritur) dhe eritromicina.

Parandalimi:

Abstenenca, mbrojtja me mjete të përshtatshme janë mjete parandalimi.

## RËNDËSIA E STUDIMIT

Aktualisht akoma nuk gjendet një studim i mirëfilltë në R. e Maqedonisë në lidhje me incidencën dhe prevalencën e M.Hominis dhe U.urealyticum.

Shkalla e informimit mbi pasojat e këtyre dy infeksioneve në traktin riprodhues si dhe në shtatëzani është pothuajse zero në popullatën e zakonshme dhe në vlera të ulura në ambientet medikale.

Procesi i konfirmimit si faktor etiologjik i mirëfilltë në infertilitet dhe si shkaktar i aborteve të tre mujorit të parë është akoma për tu studiuar.

Deri më sot ekziston një paqartësi e shoqërimit të AIDS me infeksione të shkaktuara nga M.Hominis dhe U.urealyticum.

## JUSTIFIKIMI

Pasojat e infeksionit nga Mycoplasma dhe Ureaplasma janë jo vetëm multi topike, por dhe nuk kursen as femrat, partnerët e tyre dhe pasardhësit e këtyre të fundit.

Në gra:

Sëmundjet inflamatore të pelvisit, infertilitetit, uretrit jo gonokoksik, vaginitis, cervicitis, amnionitis, piolenefrit, septicemia, peritonitis, infeksionet e plagëve ( seksioni-C), lindjet me pëshë të vogël dhe rupturë prematurë të membranës, feto morto.

Në burra:

Uretrite jo gonokoksik.

Në fëmijë:

Pneumonia neonatale, konjuktivitis neonatal.

Lëvizshmëria e rritur dhe shpeshherë e pakontrolluar, urbanizmi i varfër, ndryshimet demografike, shfrytëzimi seksual i grave dhe ndryshimi i sjelljeve seksuale, mospërputhja e dëshirës së hershme seksuale

me nivelin e ulët të informimit mbi infeksionet e shkaktuara nga Mycoplasma dhe Ureaplasma përbëjnë disa nga ngacmuesit më kryesorë në realizimin e këtij mikrostudimi.

## QËLLIMI

Qëllimi i studimit është të vlerësojë prevalencën e m. hominis dhe u. urealyticum në abortet e tremujorit të parë dhe në gratë infertile.

Krijimi i premisave për nxjerrjen e incidencës dhe prevalencës së m. hominis dhe u. urealyticum në Shqipëri.

Gjithashtu, synohet që të dhënat e nxjerra nga ky studim të japin një ndihmesë në praktikën klinike për preventimin dhe diagnostikimin e hershëm të këtyre sëmundjeve.

## OBJEKTIVI I PËRGITHSHËM

Përcaktimi i prevalencës së m. hominis dhe u. urealyticum dhe ndikimi i tyre në abortet e tremujorit të parë dhe në gratë infertile.

## OBJEKTIVAT SPECIFIKE

Përcaktimi i prevalencës sipas moshës dhe grupmoshave.

Përcaktimi i prevalencës sipas numrit të partnerëve.

Përcaktimi i prevalencës sipas moshës së fillimit të mardhënieve seksuale.

Përcaktimi i prevalencës sipas numrit dhe llojit të aborteve.

Përcaktimi i prevalencës sipas numrit të lindjeve.

## PYETËSORI

Të dhënat e marra nga pyetësori përfshin:

Moshën

Mosha e koitusit të parë

Numrin dhe llojin e aborteve (spontane ose vullnetare)

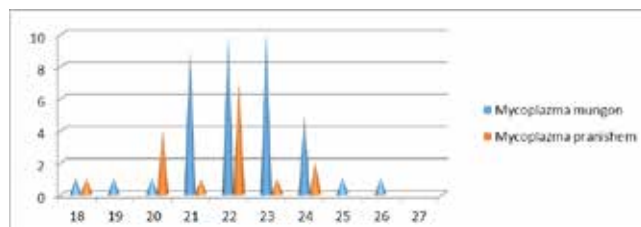
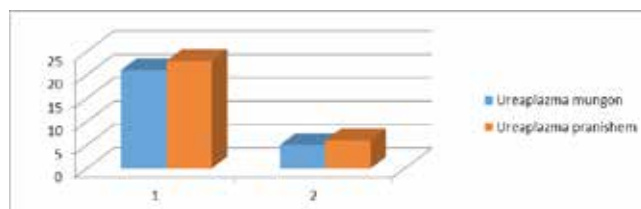
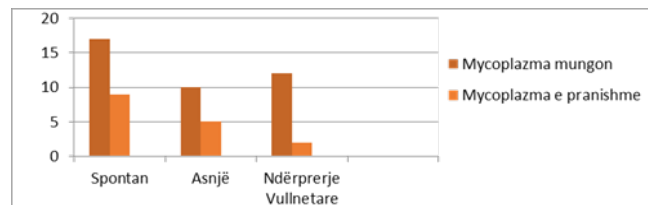
Numrin e lindjeve

Numrin e partnerëve

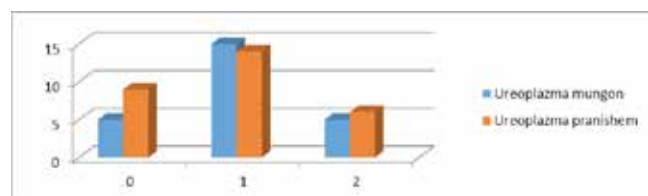
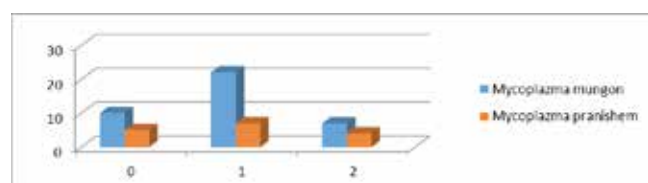
**REZULTATE**

a) Lloji i aborteve

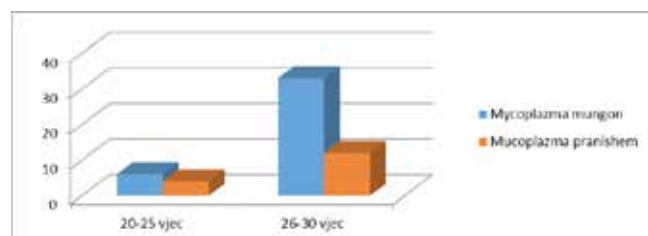
Të dhënat e mikrostudimit janë në një linjë me të dhënat e literaturës bashkëkohore.



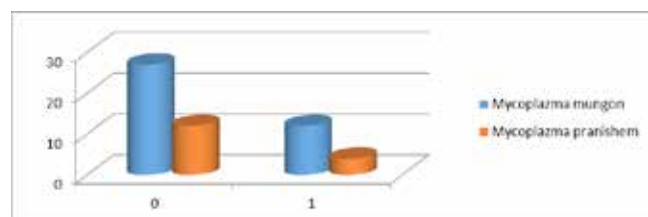
b) Numri i aborteve



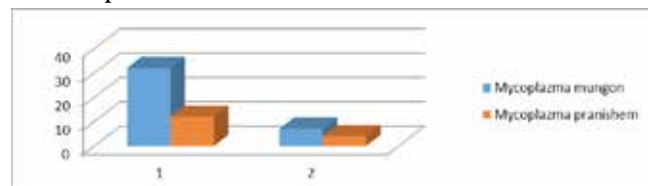
c) Grup moshat



d) Numri i Lindjeve



Numri i partnereve



**KONKLUZIONE DHE REKOMANDIME**

Duke pasur parasysh kohën e shkurtër në dispozicion për kryerjen e këtij studimi si dhe numrin e vogël të pacientëve të gatshëm për të kontribuar në këtë studim, mund të themi se nuk kemi të bëjmë me ndonjë të dhënë statistikore sinjifikative. Megjithatë, nga ky studim ne konkludojmë se Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma Urealyticum janë faktorë risku të konsiderueshëm në infertilitet dhe abortet spontane. Nga ky studim nuk del qartë nëse këta dy faktorë kontribuojnë në mënyrë të rëndësishme në shkaktimin e infertilitetit dhe aborteve spontane. Duke patur parasysh se transmetimi dhe kolonizimi i M.hominis dhe U.urealyticum bëhet në rrugë seksuale, është e rëndësishme të theksohet që këto dy agentë (baktere) duhen konsideruar në të njëjtën mënyrë si SST. Për rrjedhojë, dhe trajtimi i tyre duhet të jetë i njëjtë për të dy partnerët, dhe preventimi duhet të bëhet njellojë si në SST.

Një konstatim i rëndësishëm i këtij studimi ishte se në grupin e shqyrtuar për këtë qëllim prevalenca e përgjithshme e M.hominis ishte 29% dhe U.urealyticum ishte 52.7%. kjo prezencë e konsiderueshme e këtyre agentëve në gratë me infertilitet dhe aborte spontan të tremujorit të parë, të çon në konkluzionin e rëndësishëm se për çdo rast aborti spontan duhet të bëhet analiza (vlerësimi) i M.hominis dhe U.urealyticum dhe këto pacientë. Ndërsa, në rastet e infertilitetit, kjo analizë rekomandohet në ato raste ku nuk ka ndonjë faktor tjetër etiologjik të vërtetuar.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Razin Shmuel: Molecular Biology and Genetics of Mycoplasmas (Mollicutes). Microbiol Rev 49: 491, 1985
2. Razin S : DNA probes and PCR in diagnosis of mycoplasma infectious. Molec Cellular Probes 8:497, 1994
3. Razin S, Barile MF (eds): The Mycoplasmas, Vol.4, Mycoplasma Pathogenecity Academic Press, Orlando, 1985
4. Rottem S, Kahane I (eds): Mycoplasma Cell Membranes. Plenum Press, New York, 1993
5. Br J Obstet Gynaecol. 1996 Nov; 103(11): 1124 - 8. Unique Identifier: AIDSLINE MED / 97074574 Elshibly S; Kallings I; Hellberg D; M-ardh PA; Institute of Clinical Bacteriology; Uppsala University, Sweden.
6. Departamenti Obstetrik Gjinekologjise dhe Departamenti i Mikrobiologjise, Afyon Cocatepe University, Turqi

# ОКУЛТНА МАКУЛАРНА ДИСТРОФИЈА

Голубовиќ М., Трпевска Шекеринов Н.

Клиника за Очни болести, Медицински Факултет- Скопје Р. Северна Македонија

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 370-374

## ИЗВАДОК

Окултна макуларна дистрофија е херeditарно заболување, чија клиничка слика се карактеризира со прогресивен пад на видната острина, иако на офталмоскопското иследување на очното дно и флуоресцеинската ангиографија не се забележуваат промени. Заболувањето во однос на возраста има широк дијапазон на појавување.

Окултната макуларна дистрофија (ОМД) е заболување која ја афектира функцијата на макулта, кај која нема евидентни и суспектни промени на очното дно, што би требало да ги алармира матичните офталмолози во потрага за заболувањето, чија дијагностика е единствено можна само со софистицирани дијагностички методи. Како супериорна метода се истакнува SD OCT (Spectral domain- optical coherence tomography - оптичка кохерентна томографија спектрал домен), каде постојат карактеристични знаци, лоцирани во надворешниот дел на рецепторните клетки на ретината и екстерната лимитна мембрана.

Клиничката манифестација на ова ретко заболување претставува дијагностички предизвик за еден офталмолог, но она што е од поголемо значење освен утврдување на состојбата и академските постигнувања, се импликациите кои произлегуваат во однос на социјалниот живот и статусот на засегнатите лица. Тоа ја наметнува потребата за експлицитна презентација и запознавање со ОМД и посовремените дијагностички процедури. Од особено значење е нејзиното навремено дијагностицирање и превземање на мерки за генетски иследувања во фамилијата и нивно информирање за типот на болеста. Исто така би требало да се размислува и во правец за воведување на генетски скрининг на ова заболување.

Клучни зборови: окултна макуларна дистрофија (ОМД), херeditарни заболувања, офталмоскопски наод без промени, SD OCT

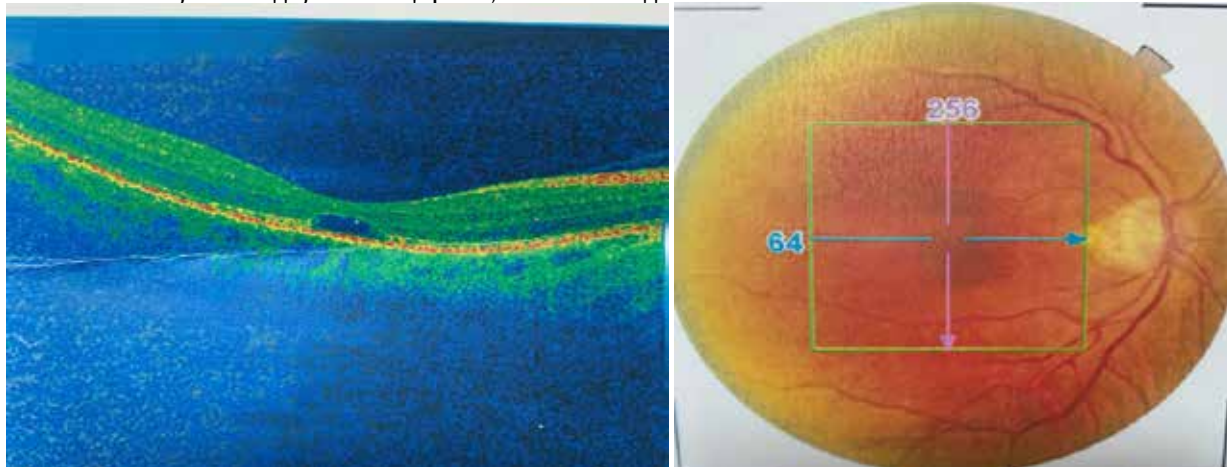
## ВОВЕД

Окултна макуларна дистрофија е ретко наследно пореметување на очите кое се карактеризира со прогресивно влошување на функцијата на макулата со намалување на острината на видот, а при тоа офталмоскопски не се забележуваат никакви промени на очното дно. Ова херeditарно заболување за прв пат е опишано од Miyake во 1989 год. како дотогаш непознато заболување кај неколку члена од иста

фамилија. (1)

Клиничката слика на ова ретко заболување претставува дијагностички предизвик за еден офталмолог. Она што е од поголемо значење, освен утврдувањето на состојбата и академските достигнувања, се импликациите кои произлегуваат во однос на социјалниот статус и животот на засегнатите лица. Тоа ја наметнува потребата за експлицитна презентација и запознавање на ОМД, како и современите технолошки

можности во нејзиното дијагностицирање, кои се во подем.



Сл.1 Приказ на ОЦТ наод на заден сегмент и фундус наод кај пациентка со ОМД

## ДИСКУСИЈА

Окултната макуларна дистрофија се карактеризира со макуларна дисфункција и прогресивно намалување на видната острина, иако дури и кај напреднати случаи, на очното дно не се забележуваат промени. Патолошкиот процес кај OMD кој резултира со намалена сензитивност во регионот на макулата, авторот кој го нотира заболувањето (Miyake, 1996), смета дека се должи на пореметување на макуларниот систем на чепчињата или на макуларниот систем на чепчињата и стапчињата. (2)

Генетските анализи кои покасно биле направени кај пациенти со окултна макуларна дистрофија покажале дека се работи за хетерозиготна мутација на RP1L1 генот (608581) на хромозом 8p23, при што R45W варијантата претставува ризик за појава на OMD (3) (4). Тоа е автозомно доминантно заболување, иако се забележани и спорадични случаи каде истата мутација не е нотираниа и се смета дека е условено од повеќе независни гени (5).

Според фактот дека поедини членови од фамилијата кои биле ностители на оваа мутација а немале нарушување, Akaḥori со сорб, сметале дека оваа мутација е со редуцирана пенетрација или пак е можна и подоцнежна експресија кај тие индивидуи. (6) Пореметувањето се манифестира на возраст од 6-81 година (7) што е евидентно и во соопштувањата за заболувањето од повеќе други автори. (6) (8)

Прв пат за ваков вид на нарушување кај една фамилија е презентиранио од страна на Miyake, во 1989 год, за да подоцна истиот автор забележи исто пореметување

кај членови на уште други 14 фамилии, од каде и пореметувањето се нарекува окултна макуларна дистрофија. (1) Анализа на генеолошките стебла на осум фамилии сугерирало дека се работи за автозомно доминантен пат на пренесување. Офталмоскопијата на очното дно и флуоресцеинската ангиографија кај афектираните членови биле со нормален наод со умерена детериоризација на колорниот вид. Иако наодот на стандардна електроретинографија на целото очно дно (Full-field ERG) кај тие членови бил нормален, фокалниот макуларен електроретинограм (Focal ERG) покажал намалување на амплитудите со значајна алтерација централно во однос на пара и перифовеа, што индицирало дека патолошкиот процес се наоѓал во регионот на макулата.

Sayman со соработници, опишале случај на девојка со окултна макуларна дистрофија каде постоело намалување на видната острина повеќе години наназад, а наодот на очното дно, флуоресцеинската ангиографија, автофлуоресценцијата и full field ERG биле нормални, дури и на испитувањето на Ishihara псеудоизохроматските таблички наодот бил нормален. (7) Новиот метод на екзаминација на очното дно кој е применет кај истата пациентка, фундус инфрацрвена рефлексија, покажал хипорефлексија во пределот на макулата. На OCT на задниот сегмент во пределот на макулата била забележана редуција на фовеалната дебелина и промени на местото на спојување на надворешниот и внатрешниот сегмент на рецепторните клетки. Кај оваа пациентка микропериметарскиот наод покажал централен скотом, а мултифокалниот ERG редуција на амплитудите во централниот дел што

било конзистентно со клиничките карактеристики на веќе опишаната макуларна дистрофија. (7)

Поновите студии со мултифокално ERG кај ова пореметување покажуваат депресија на одговорот во централниот макуларен регион од 7 степени со значајно продолжено имплицитно време и присутна разлика во амплитудите иако нешто намалена кон периферијата на ретината. (9)

Според добиените наоди за присутна разлика во амплитудите помеѓу афектираните болни и контролната група во која наведените параметри не се намалуваат ексцентрично во однос на продолженото имплицитно време на електроретинограмот на целокупното тестирано поле во испитуваната група во однос на контролната група, група автори застапуваат концепт дека промените се наоѓаат дистално од ганглиските клетки во пределот на централната ретина, како и тоа дека промената е многу пошироко застапена од тоа што се претпоставува според ERG амплитудите и периметрискиот наод. (9)

До слични резултати дошле и Wildberger со сораб. (Wildberger, 2003) при електрофизиолошки испитувања кај една афектирана италијанска фамилија. (10)

Во овој контекст од значење е да се напомене трудот на Davidson со сораб. (Davidson, 2013) кој укажува дека мутацијата на RP1L1 генот е асоцирана со спектар на наследни заболувања на ретината и макулата кое ги вклучува ретинитис пигментоза и окултна макуларна дистрофија. (4) Исто така од Sisk со сораб. (Sisk, 2018) во иследувањето кое е спроведено на помал број особи, бил опишан истиот ентитет. (8) Авторите исткнуваат дека две форми на локализирана дисфункција на чунчињата, кои покрај OMD ја претставуваат и периферната дистрофија на чепчињата. Кај двете форми диференцијална дијагностика постојат извесни клинички варијации во фотопските и скотопските ffERG и mfERG. (8)

Наодите на OCT се сигнификантни кај ова заболување. Намалувањето на дебелината на фовеа, користејќи ја оптичката кохерентна томографија за задниот сегмент на окото е забележано и нотирано од повеќе автори (11) (12) Освен намалената дебелина Park со сораб. (Park, 2010), забележале дека постои и пореметување на спојот на надворешниот сегмент на рецепторните клетки и врвот на надворешниот сегмент на чепчињата. (13) Истото е забележано и од Brockhurs со сораб. (Brockhurs, 2007), при анализа

на OCT наодите кај 8 пациенти со ова пореметување кој наоѓа корелација помеѓу фовеалната дебелина и макуларната дисфункција. (14) Впрочем бидејќи падот на видната острина бил пропорционален со OCT наодите, апострофираните автори сметале дека наодот на OCT би можел да биде предиктор на детериоризација на видната острина. (14)

Абнормалностите на рецепторните клетки во регионот на макулата кај окултната макуларна дистрофија последните години јасно се прикажани со поновите мултимодални техники на прикажување, како што се фундус инфрацрвената рефлексивна, автофлуоресценцијата и инфрацрвената автофлуоресценција. Овие имидинг методи се смета дека се значајни за дијагностика и проценка на прогресијата на заболувањето.

Ahn со соработници (Ahn, 2013) при инфрацрвена автофлуоресценција забележале централна хипоавтофлуоресценција внатре во зоната на нормална хипер автофлуоресценција, што одговара на дисконтинуитет на IS-OS зоната на SD OCT (надворешен-внатрешен слој). (15)

На SD OCT, која се смета за супериорна метода во дијагностиката на ова заболување авторите наоѓаат четири вида промени во зависност од прогресијата на болеста. Имено 1. губиток на OS - RPE интердигитациона зона (односно надворешен сегмент - врв на чепчиња) 2. хипорефлексивна на IS - RPE спојот (врските меѓу надворешниот и внатрешниот спој) 3. дисконтинуитет на IS - OS врските, 4. дисрупција на ELM (надворешна гранична мембрана) (15) Промените биле изразени според степенот на прогресијата на заболувањето. Авторите сметаат дека промените каде е инволвирана ELM се во корелација со падот на видната острина и овие OCT карактеристики имаат предиктивна вредност. (15)

Со примената на OCT и адаптивната оптика (Adaptive optics - AO) прикажувањето на очното дно кај болни афектирани од нарушувањето, кај очи со намалена видна острина на SD OCT, автори воочиле дисконтинуитет на линијата на фоторецепторниот внатрешен и надворешен сегмент како и на линијата на завршеток на надворешниот сегмент на чепчињата. (16) Прикажувањето со AO кај истите лица покажало губиток на мозаикот на чепчињата кои биле прикажани како темни зони на AO приказот. Ова укажува на намалување на дензитетот на чепчињата во макулата,

односно состојба слична на олигокона трихромија, односно намален број на функционални чепчиња, што методата ја прави значајна во испитување на морфологијата на рецепторните клетки (16)

Со цел да се одредат патолошките карактеристики на OMD, односно промените на ниво на рецепторните клетки, автори спроведувале квантитативни анализи користејќи ги SD OCT и АО при што нашле дека рефлексијата на елипсоидната зона на SD OCT била значајно намалена, и дека е изгубен нормалниот мозаик на чепчињата, што укажувало на намален дензитет на рецепторните клетки во макулата. (17)

“En face” имиџинг методата многу поединечно ги прикажува промените на елипсоидната зона на рецепторните клетки кои со други методи се тешко забележливи. Во трудот на Ruan со соработници (Ruan, 2019) анализирајќи двајца пациенти со OMD со ‘en face’ имиџинг методата покажале дисрупција на фоторецепторите на ‘en face’ рамнина. (18)

Недостатокот на технички можности претставува значајна препрека во дијагностиката на ретките заболувања за кои тие се неопходни.

Овој труд би требало да биде аларм за матичните офталмолози кај кои за прв пат се обраќаат болните. Имено и при непостоење на промени на очното дно, односно офталмоскопски незабележителни промени, а со прогресивен пад на видната острина, истите соодветно да се проследат на повисоки институции кои се со поголемо искуство со самиот факт за поголем “turnover” на болни и достапност на специфични методи. И покрај тоа што можностите за третман кај овие болни се ограничени, генетскиот скрининг и советувањето имаат големо социјално значење.

## ЗАКЛУЧОК

Окултната макуларна дистрофија е наследно заболување кое ја загрозува функцијата на макулата со прогресивно намалување на видната острина. Намалувањето на видот без евидентни или суспектни промени на очното дно би требало да ги алармира матичните офталмолози во потрага за заболувањето чија дијагностика е можна само со софистицирани офталмолошки дијагностички методи, чија апликација е во подем.

Како доминантно наследно заболување од значење е нејзиното правовремено дијагностицирање и

превземање на мерки за генетски иследувања во фамилијата и нивно информирање за болеста, а би требало да се размислува и во правец за воведување на генетски скрининг за ова заболување.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Miyake Y, Ichikawa K, Shiose Y, Kawase Y. Hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality. *Am J Ophthalmol.* 1989;108:292–9.
2. Miyake Y, Horiguchi M, Tomita N, Kondo M, Tanikawa A, Takahashi H, Suzuki S, Terasaki H: Occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1996;122:644–653.
3. Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y, Fukuda Y, Ishiura H, Tsuji S, et al. Dominant mutations in RP1L1 are responsible for occult macular dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2010;87:424–9.
4. Davidson AE, Sergouniotis PI, Mackay DS, Wright GA, Waseem NH, Michaelides M, et al. RP1L1 variants are associated with a spectrum of inherited retinal diseases including retinitis pigmentosa and occult macular dystrophy. *Hum Mutat.* 2013;34:506–14.
5. Miyake Y, Tsunoda K: Occult macular dystrophy. *Japanese Journal of Ophthalmology* March 2015, Volume 59, Issue 2, pp 71–80.
6. Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y, Fukuda Y, Ishiura H, Tsuji S, et al. Dominant mutations in RP1L1 are responsible for occult macular dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2010;87:424–9.
7. Muslubaş IS, Hakan SAM, Özdemir H, Murat Karaçorlu M.: Occult Macular Dystrophy. *Turk J Ophthalmol* 2016; 46: 91-94
8. Sisk, RA, Hufnagel RB, Laham A, Wohler ES, Sobreira N, Ahmed ZM: Peripheral Cone Dystrophy: Expanded Clinical Spectrum, Multimodal and Ultrawide-Field Imaging, and Genomic Analysis. *J Ophthalmol.* 2018; 2018: 2984934. Published online 2018 Jul 11
9. Piao CH, Kondo M, Tanikawa A, Terasaki H, Miyake Y. Multifocal electroretinogram in occult macular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:513–7.
10. Wildberger, H., Niemeier, G., Junghardt, A. Multifocal electroretinogram (mfERG) in a family with occult macular dystrophy (OMD). *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 220: 111-115, 2003.
11. Kondo M, Ito Y, Ueno S, Piao CH, Terasaki H, Miyake Y. Foveal thickness in occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:725–8.

12. Kim YG, Baek SH, Moon SW, Lee H-K. Analysis of spectral domain optical coherence tomography findings in occult macular dystrophy. *Acta Ophthalmol. Acta Ophthalmol.* 2011; 89: e52-e56.
13. Park SJ, Woo SJ, Park KH, Hwang JM, Chung H. Morphologic photoreceptor abnormality in occult macular dystrophy on spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Jul; 51(7): 3673-3679.
14. Brockhurst RJ, Sandberg MA. Optical coherence tomography findings in occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:516-8.
15. Ahn SJ, Cho SI, Ahn J, Park SS, Park KH, Woo SJ. Clinical and genetic characteristics of Korean occult macular dystrophy patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:4856-63.
16. Tojo N, Nakamura T, Ozak H, Oka M, Oiwake T, Hayashi A. Analysis of macular cone photoreceptors in a case of occult macular dystrophy. *Clin Ophthalmol.* 2013; 7: 859-864
17. Nakanishi A, Ueno S, Kawano K, Ito Y, Kominami T, Yasuda Sh, Kondo M, Tsunoda K, Iwata T, Terasaki H. Pathologic Changes of Cone Photoreceptors in Eyes With Occult Macular Dystrophys. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* November 2015, Vol.56, 7243-7249.
18. Ruan M ZC, S. Amal Hussnain S, Thomas A, Mansukhani M, Tsang, Yanuzzi L: Utility of en-face imaging in diagnosis of occult macular dystrophy with RP1L1 mutation: A case series. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, Volume 15, Sept. 2019



# THE MOST PROMINENT SURGERY MODALITIES FOR THE TREATMENT OF BPH: MINIMALLY INVASIVE TREATMENTS

Ilbert Ademi<sup>1</sup>, Adnan Vrajnko<sup>1</sup>, Adnan Xhabiri<sup>1</sup>, Gazi Mustafai<sup>1</sup>, Skender Veliji<sup>1</sup>, Besnik Zeqiri<sup>1</sup>, Nevzat Elezi<sup>2</sup>, Bekim Ismaili<sup>2</sup>, , Majlinda Ademi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>General City Hospital “Ferid Murad”, Department of surgery with urology- Gostivar, Republic of North Macedonia; e-mail: ylberademi@live.com

<sup>2</sup>Faculty of Medical Sciences, State University of Tetovo-Tetovo, Republic of North Macedonia

<sup>3</sup>Faculty of Medical Sciences, “Goce Delcev” University-Stip, Republic of North Macedonia

Corresponding author: Ilbert Ademi, ylberademi@live.com

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 375-381

## ABSTRAKT

In the last 2 decades, several new methods have been applied in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). Even the transurethral resection of the prostate (TURP) became the gold standard surgical treatment for BPH, historically it is associated with significant perioperative morbidity. Improvements in perioperative morbidity for TURP has been creating an ever increasing standard that must be met by any new technologies that are to be compared to this gold standard. Minimally invasive surgical therapies have been developed as an intermediary in the treatment of BPH with the aim of decreasing the invasiveness of interventions. These therapies also aim to reduce morbidity and dysfunction related to invasive surgical procedures. Over recent years, there has been the emergence of novel minimally invasive treatments such as the prostatic urethral lift (PUL; UroLift System), convective WATER Vapor Energy (WAVE; Rezum System), Transurethral needle ablation (TUNA), Interstitial laser coagulation –ILC, Holmium laser resection (HoLR), Transurethral vaporisation of the prostate- TUVP and Prostatic stents. Minimally invasive surgery for benign prostatic hyperplasia (BPH) is a dynamic field, with novel treatment modalities emerging in experimental and clinical use with various safety and efficacy profiles. This mini review aims to update the readership on minimally invasive surgical treatments for BPH, by assessing relevant literature published in the past 5 years and also to provide updated information regarding the current role of minimally invasive treatment (MITs) for lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic obstruction (BPO).

Key words: Benign prostatic hyperplasia, Transurethral resection of the prostate, Lower urinary tract symptoms, Benign prostate obstruction, Minimally Invasive Treatments

## INTRODUCTION

For decades TURP was the undisputed gold standard therapy for patients with severe LUTS due to BPO. Within the past 15 years the role of TURP has been increasingly challenged by the development of medical therapies and MITs. The main driving forces behind this development were the high prevalence of the disease, an absolute indication for surgery in only 20–30% of patients, the rather unchanged postoperative morbidity of TURP and recent technical innovations (1). A variety of MITs have been developed to address the limitations

and shortcomings of surgery and medical therapy for the management of LUTS due to BPO. Indeed, despite the variety of surgical procedures for BPO, there still exists a large population of men who are not convinced to pursue these options and desire a therapy with minimal surgical risks and fast recovery. The sexual side effects of surgical treatment of BPO, mostly ejaculatory disorders (EjDs), are certainly the more concerning and the ones that mostly discourage patients from opting for surgical treatment (2). Moreover, living in the era of aging men, there is a substantial population of men bothered by LUTS not responsive to pharmacotherapy who are not medically

fit for surgery. MITs aim to offer an alternative solution to these men by providing sustainable improvement in LUTS/BPO while minimizing the risks, complications and adverse events associated with surgery. The hallmarks of a successful MIT include (a) rapid and durable relief from symptoms, (b) fast recovery (c) minimal adverse events, (d) ambulatory setting procedure with minimal anesthesia requirements, which are important determinants for quality of life (3). Aim of this review is to provide updated information regarding the current role of MIT for the treatment of LUTS due to BPO. To achieve this goal and to present as much as possible informations based on special reference to the literature published in the past 10 years.

### PROSTATIC URETHRAL LIFT (PUL) – UROLIFT

The UroLift system uses adjustable transurethral placed,



Figure 1. Diagram describing the PUL.

Pre-procedure

After deploying Urolift

It is characterized by the placement of multiple nonabsorbable monofilament sutures into the prostatic urethra through to the lateral lobes and while kept under traction, establishes a large caliber urethral channel (4). The UroLift system has been reported by several studies to improve International Prostate Symptom Score (IPSS) by more than 52% (mean weighted improvement of 9.22–11.82). In a review article by Ruktalis (5), a number of studies showed an IPSS score improvement of minimum of 52%. The pivotal trial showed an eleven-point IPSS score improvement which is 88% better than the controls cohort. A comparison study reported PUL/ UroLift to be superior to TURP in outcomes of IPSS score, Erectile function and continence preservation, recovery quality, safety and ejaculatory function. Furthermore, there were durable outcomes lasting up to 3 years. The UroLift system can treat LUTS due to BPH and can preserve both erectile and ejaculatory sexual function. This gives UroLift a clear advantage compared to medical management with alpha-blockers or 5 alpha reductase inhibitors or the standard bladder outlet obstruction due to BPH operations,

permanent implants (made of nitinol, polypropylene, and stainless steel) to retract the obstructive lateral prostatic lobes away so as to unblock the urethra. The device relieves symptoms of urinary outflow obstruction without cutting or removing tissue. The implant is delivered by a hand-held pistol grip to which a needle-shaped probe is attached (Figure 1). The surgeon inserts the probe into the prostatic urethra and a fine needle at the end of the probe deploys and secures an implant in a lobe of the prostate. One end of the implant is anchored in the urethra and the other firmly attached to outer surface of the prostatic capsule, thereby pulling the prostatic lobe laterally and away from the urethra. This is repeated on the other lobe of the prostate. Usually 4 implants are used and the procedure can be done under local or general anesthetic, as day-case.

TURP, laser prostate enucleation or ablation and open prostatectomy (6). In 2018, the European Association of Urology (EAU) guidelines on male LUTS included PUL in the established therapies (7). It is recommended in patients with LUTS who are interested in preserving ejaculatory function and have prostates smaller than 70 ml with no middle lobe (8).

### REZUM SYSTEM (WATER VAPOUR THERMAL THERAPY)

The Rezum System (water vapour thermal therapy) uses a convective radiofrequency water vapour thermal energy system to ablate prostate tissue and give relief from LUTS. The system has a generator and a transurethral delivery device, that delivers water vapour circumferentially via 12 holes at the tip of an 18-gauge needle inserted via a cystoscopic instrument. One to 3 injections of water vapour are administered to prostate lobes, each lasting 9 seconds. The initial injections are delivered 1 cm distal to the bladder neck at the 3- and 9-o'clock positions, with

further injections inserted distally every 10 mm of the prostate urethra until the proximal verumontanum is reached. Rezum (Figure 2) convective energy transfer does not produce thermal injury to tissues outside the intended treatment area in the transition zone of the prostate as it doesn't create a temperature gradient between tissues as compared to other forms of thermoablation surgery. This minimally invasive surgical treatment can be performed in an office or hospital setting using oral analgesia or local anesthetic. It can be applied to all 3 lobes of the prostate making it more versatile than forms of treatment where the middle lobe needs treatment (9). It is contraindicated in patients with artificial urethral sphincters or penile prosthetic devices (10).

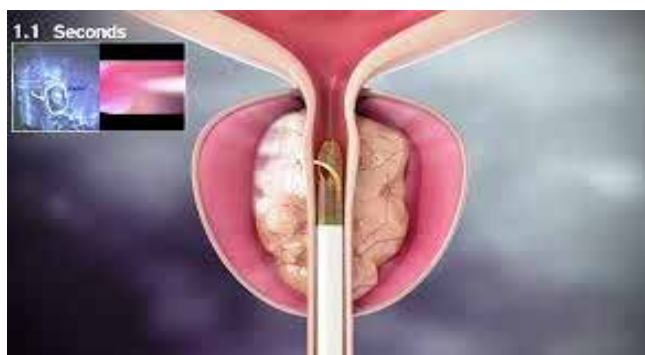
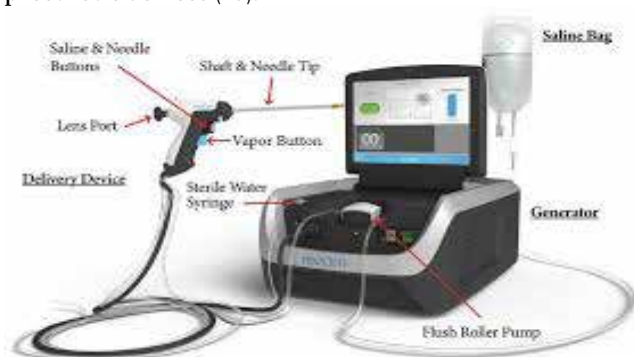


Figure 2. REZUM SYSTEM (Water vapour thermal therapy)

Initial Phase I clinical trials (n=30) demonstrated significant improvements in IPSS (10.7 from 23 at baseline) which was associated with a mean 26% reduction in total prostate volume at 3 months. A further trial Mynderse (11) in 44 individuals demonstrated a 28.9% reduction in prostate volume on gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging at 6 months. Dixon (12) performed a further study assessing the safety, efficacy and outcomes of the Rezum System (n=65). They observed statistically significant clinical improvements in IPSS scores at 1-, 3-, 6-, and 12-month intervals with falls of 6.8, 13.4, 13.1,

and 12.5 in the IPSS score respectively. Similarly, Qmax increased by 2.0, 4.7, 4.3, and 4.6 mL/s, respectively over the same intervals. IPSS improved by 56% by 12. Regarding the action of WAVE technology, an MRI study demonstrated the delivery of convective WAVE technology created thermal lesions in the prostate tissue, which then underwent near complete resolution by 3 and 6 months after treatment. This was associated with a one-third reduction in overall prostate and transition zone volumes (11).

#### TRANSURETHRAL NEEDLE ABLATION (TUNA)

TUNA delivers low radio frequency energy directly into selected areas of the prostate through a catheter equipped with adjustable needles thus producing a coagulation necrosis while sparing the urethral mucosa (Figure 3) (13). Ablation is achieved when the needles reach temperatures of 80–100 °C. The two needles at the catheter tip, which are arranged at an acute angle to each other and to the catheter, can be advanced or retracted through controls on the catheter handle. The lateral lobes are treated in 2 or 3 planes, starting 1 cm from the bladder neck and proceeding to 1 cm proximal to the seminal colliculus (14). TUNA can be performed under local anaesthesia although it appears that TUNA has a higher requirement for analgesia and sedation than does transurethral microwave thermotherapy (TUMT). According to the EAU guidelines clinical efficacy has been proven in RCT, although there is limited evidence of long-term efficacy. Due to a significant treatment failure rate, TUNA is not recommended as a first line treatment for LUTS (15).

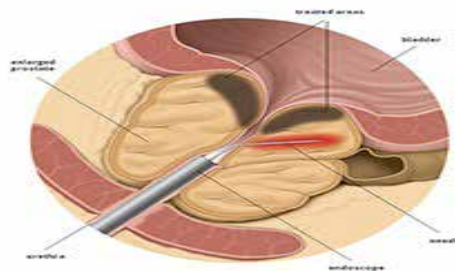


Figure 3: Transurethral needle ablation-TUNA

Although symptomatic improvement was sustained after two years; objective parameters such as post-void residual volume or Qmax, however, reached baseline values after two years. IRFT is not specifically mentioned in the EAU and AUA guidelines (15,16).

### INTERSTITIAL LASER COAGULATION - ILC

ILC is based on the creation of an intraprostatic coagulative lesion by laser light at a relatively low power density. ILC is performed with a standard cystoscope (Figure 4), a solid state, diode 839 nm laser, and a special fibre-optic delivery system (17). Under direct visualisation, the laser fibre is introduced directly into the prostate through a small puncture in the prostatic urethra. Low-power thermal energy is delivered to coagulate prostatic tissue. The laser fibre can be introduced into any region of the prostate, and the number of sites for the application of energy is dependent on prostate size and configuration of the gland (18). The optical fibres are inserted directly into the prostate and coagulation necrosis followed by atrophy is achieved of the prostate tissue with preservation of the urethra mucosa. This procedure can be performed under local or spinal anaesthesia. A catheter is usually inserted for one week to avoid urinary retention due to tissue oedema following treatment. There has also been no reported retrograde ejaculation associated with ILC (19). According to the AUA BPH guidelines here is inadequate evidence to support inclusion of ILC as treatment option. EAU guidelines do not recommend ILC as a first-line surgical treatment for patients with LUTS, yet indicate that ILC may have a role in the treatment of high-risk patients.

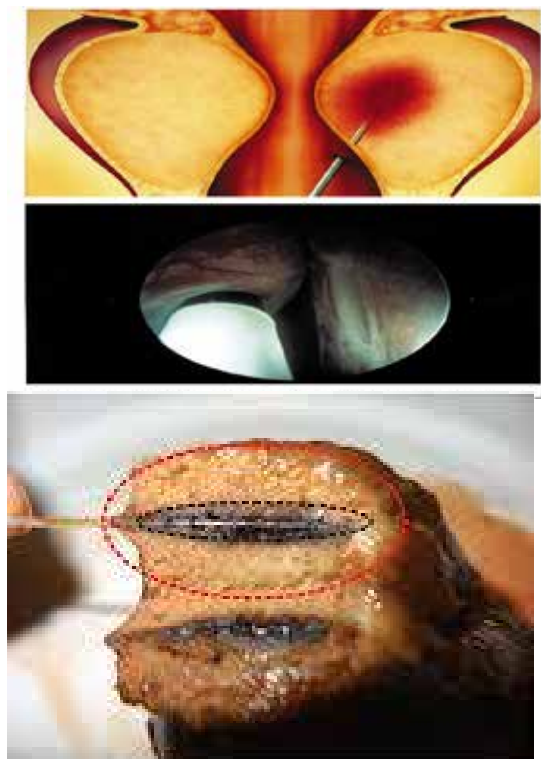


Figure 4: Interstitial laser coagulation

According to the AUA BPH guidelines there is inadequate evidence to support inclusion of ILC as treatment option (16). EAU guidelines do not recommend ILC as a first-line surgical treatment for patients with LUTS, yet indicate that ILC may have a role in the treatment of high-risk patients (15). There is evidence to suggest that ILC compares favorably with the other end of the spectrum, that is, with a TURP (20). In a randomized multicenter study involving 72 men with BPH, the symptomatic and quality-of-life improvement was similar between the ILC and TURP-treated patients, while the flow rate improvements favored the TURP procedure slightly, but not significantly (16.5 vs 13.9 mL/s, respectively). In addition, adverse events were less common in the ILC group, particularly relating to sexual function. TUNA has a favorable morbidity profile when compared with TURP (4).

### HOLMIUM LASER RESECTION - HOLR

The Holmium (Ho) laser (2140 nm) is a pulsed, solid-state laser, which is strongly absorbed

by water. The zone of tissue coagulation in tissue is limited to 2-3 mm, sufficient to obtain adequate haemostasis. Instrumentation for this technique includes a 550-1000 mm end-firing quartz fibre and an 80-100 W Ho-Laser (18). The transurethral Holmium-Laser Resection (HoLR) is a relatively new technique in which the prostatic adenoma is mobilised using a Holmium laser fibre (Figure 5).

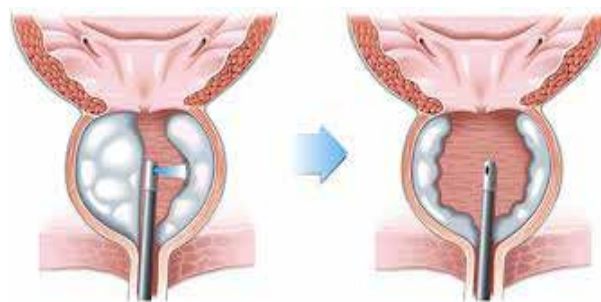


Figure 5: Holmium laser resection

The mobilised adenoma is either morcellated or resected using the “mushroom” technique. Gilling et al. compared HoLR to TURP in 120 men followed for 12 months (21). Both treatments resulted in significant and comparable improvements in symptom score, quality of life and peak flow rate. Operating time was significantly longer during HoLR, catheter time and hospital stay shorter after HoLR. Perioperative morbidity was lower after HoLR. HoLR can be performed even in men with large prostates, as demonstrated by Kuntz and Lehrich who randomised 120 men with prostates larger than 100 gram to HoLR or open prostatectomy (22). Improvement of symptoms and flow rate were comparable in both groups. Surgical time was longer after HoLR, hospital stay, catheterisation time were significantly shorter after HoLR (Kuntz et al,2002). Blood transfusions were required in 13% after open prostatectomy as compared to 0% after HoLR. These data demonstrate that HoLR can be performed even in men with very large prostates usually requiring open prostatectomy (22). Encouraging long-term data are available with similar outcomes as conventional TURP (18). The EAU guidelines stated that HoLR is a promising new technique with outcomes in the same range as those of TURP (15). According to the AUA guidelines HoLR is an option for patients seeking an alternative method of resection/enucleation in medical centres where the procedure is available (16).

### TRANSURETHRAL VAPORISATION OF THE PROSTATE-TUVP

By applying well-established electrosurgical principles, TUVP uses modified transurethral equipment, including a roller ball electrode with increased surface area and generators that deliver uninterrupted, high electrical energy (Figure 6). This process achieves greater vaporisation of tissue. Thermal damage to surrounding structures, even at a 300 W setting, does not seem to be a major problem, as shown by interstitial thermometry and clinical experience. The urine inside the bladder can be heated to temperatures exceeding 45 °C unless continuous irrigation of the bladder is performed. The major disadvantage of TUVP is that the clinical efficacy of the electrode rapidly decreases as tissue desiccates, i.e. with larger prostates. The total energy used during TUVP is 8-10-fold higher than that of conventional TURP. Furthermore, the electrode must be activated for substantially longer than during conventional TURP. The 5-year follow-up data showed a significant and

maintained improvement of IPSS, Qmax and post-void residual volume in both arms (23).

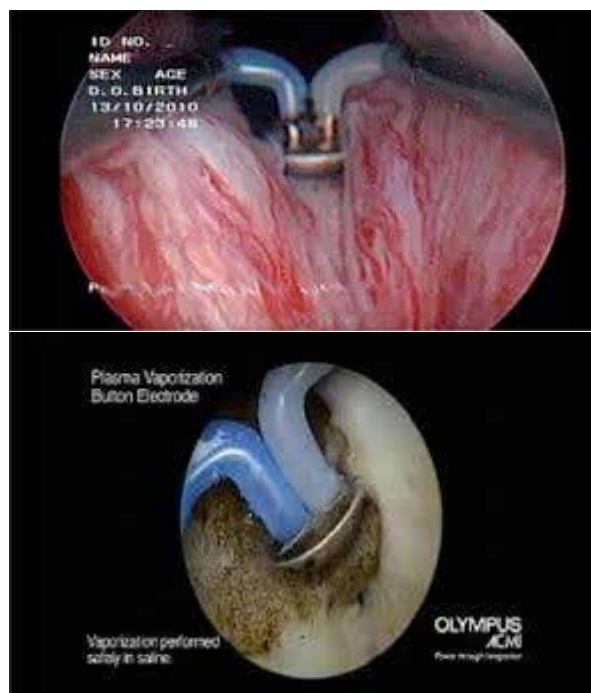


Figure 6: Transurethral vaporisation – TUVP

The relatively recent development of continuous energy bipolar TUVP has displayed benefits when compared with conventional TUVP and monopolar TURP. These mainly relate to decreased operating time, lowered rates of postoperative hematuria, and length of catheterization period but also showed a decrease in perioperative complication rates (4).

### PROSTATIC STENTS

Stents are used to maintain urethral patency in males with BPO and have been tested in urology for many years. Initially, they were designed as an alternative to indwelling catheters, but nowadays there is a new interest in stents as an option for the management of BPO. Prostatic stents are classified into two categories: permanent/epithelializing and temporary/nonepithelializing stents (Sountoulides et al,2019). As prostatic stents are associated with significant complications, such as encrustation, infection and chronic pain, the AUA guidelines recommend their placement only in high-risk patients, especially in those with urinary retention (AUA,2003; Gravas et al, 2018). Despite the short-term improvement to symptoms, prostatic stents are characterized with potentially significant morbidity including stent migration and recurrent infection (Christidis et al,2017).

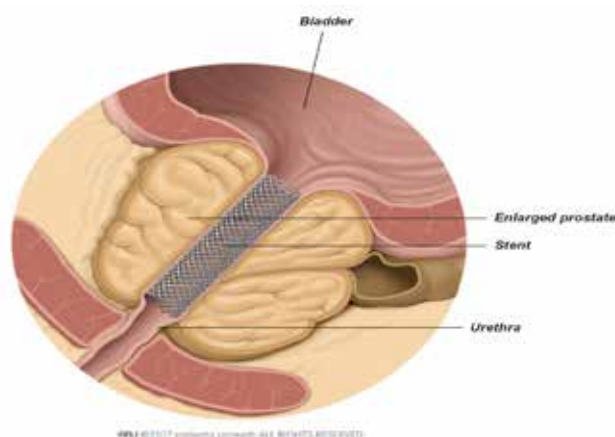


Figure 7: Prostatic stent

There are more additional and compelling MIT's techniques, but purposely we left them to reveal for a another mini review in the future.

## CONCLUSION

An effective minimally invasive treatment modality will play a complementary role to TURP, which remains the standard of surgical treatment for BPH. All requirements are rapid re-creation of prostatic channel, minimal blood loss and non-urethral instrumentation. Technologies are progressing towards these goals and the victor will bridge the great divide between pharmacotherapy and surgery. The field of novel minimally invasive technologies for the treatment of LUTS due to BPH is an interesting and dynamic field, with novel procedures being proposed in various phases of experimental and clinical trial. Most minimally invasive technologies can be performed in an office or outpatient setting, with minimal recovery time and morbidity to the patient. The PUL (UroLift System) procedure has demonstrated consistent good functional results similar to TURP out to 3 years, and with the favourable advantage of improving LUTS due to BPH whilst simultaneously preserving erectile and ejaculatory function (unlike TURP). Performance of the WAVE (Rezum System) procedure appear promising with functional improvement of LUTS due to BPH shown in a randomized controlled trial. Rezum therapy has received significant interest as it has been reported to have a greater degree of preservation of sexual function after the procedure. In addition, the treatment can be applied to median lobe of the prostate. According to the EAU guidelines, TUNA is not recommended as a first line treatment for LUTS. The EAU guidelines stated that HoLR is a promising new

technique with outcomes in the same range as those of TURP. TUVP is not mentioned in the EAU guidelines as it is considered to be rather a modification of conventional TURP than an MIT. Prostatic stents because of significant complications according AUA guidelines are recommend only in high-risk patients. Prostatic stents are not mentioned in the EAU guidelines.

## REFERENCES

1. Madersbacher S, Marberger M. Is TURP still justified? *Br J Urol* 1999;83:227-37.
2. Garcia C, Chin P, Rashid P, et al. Prostatic urethral lift: a minimally invasive treatment for benign prostatic hyperplasia. *Prostate Int* 2015; 3: 1-5.
3. Kluivers KB, Riphagen I, Vierhout ME, et al. Systematic review on recovery specific quality-of-life instruments. *Surgery* 2008; 143: 206-215.
4. Christidis D, McGrath Sh, Perera M, Manning T, Bolton D, Lawrentschuk N. Minimally invasive surgical therapies for benign prostatic hypertrophy: The rise in minimally invasive surgical therapies. *Prostate Int* 5, 2017; 41e46
5. Rukstalis DB. Prostatic urethral lift: a novel approach for managing symptomatic BPH in the aging man. *Can J Urol* 2015;22(Suppl. 1):67-74.
6. McNicholas TA. BPH and new treatment options- a critical appraisal of the UroLift system. *Med Devices* 2016;(Auckl)9:115-23.
7. Gravas S, Cornu JN, Drake MJ, et al. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction, 2018; <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAUGuidelines-on-the-Management-of-Nonneurogenic-Male-LUTS-2018-large-text.pdf>
8. Sountoulides P, Karatzas A, and Gravas S. Current and emerging mechanical minimally invasive therapies for benign prostatic obstruction. *Ther Adv Urol* 2019; Vol. 11:1-9
9. Nair SM, Pimentel MA, Gilling PJ. Evolving and investigational therapies for benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol* 2015; 22(Suppl. 1):82e7.
10. McVary KT, Gange SN, Gittelman MC, Goldberg KA, Patel K, Shore ND, et al. Minimally invasive prostate convective water vapor energy ablation: a multicenter, randomized, controlled study for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic

- hyperplasia. *J Urol* 2016;195: 1529e38.
11. Mynderse LA, Hanson D, Robb RA et al. Rezum system water vapor treatment for LUTS / BPH: validation of convective thermal energy transfer and characterization with magnetic resonance imaging and 3-dimensional renderings, *Urology* 2015;86(1):122-27.
  12. Dixon C, RijoCedano E, Pacik D, et al. Efficacy and safety of Rezum system water vapor treatment for lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Urology* 2015;86(5):1042-47
  13. Cimentepe E, Unsal A, Saglam R. Randomized clinical trial comparing transurethral needle ablation with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: results at 18 months. *J Endourol* 2003;17:103-7.
  14. Zlotta AR, Giannakopoulos X, Maehlum O, Ostrem T, Schulman CC. Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers. *Eur Urol* 2003;44:89-93.
  15. de la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Perachino M, Thomas D, Desgrandchamps F, et al. EAU guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2001;40:256-63.
  16. AUA Practice Guideline Committee. AUA guidelines on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003;170:530-47.
  17. Kursh ED, Concepcion R, Chan S, Hudson P, Ratner M, Eyre R. Interstitial laser coagulation versus transurethral prostate resection for treating benign prostatic obstruction: a randomized trial with 2- year follow-up. *Urology* 2003;61:573-8.
  18. Aho TF, Gilling PJ. Laser therapy for benign prostatic hyperplasia: a review of recent developments. *Curr Opin Urol* 2003;13:39-44.
  19. Martenson AC, De La Rosette JJ. Interstitial laser coagulation in the treatment of benign prostatic hyperplasia using a diode laser system: results of an evolving technology. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999;2(3):148-54
  20. Roehrborn GC. ILC in the treatment of BPH. *Reviews in Urology*. Vol. 7 Suppl. 9 2005
  21. Tan AH, Gilling PJ, Kennett KM, Frampton C, Westenberg AM, Fraundorfer MR. A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *J Urol* 2003;170:1270-4.
  22. Kuntz RM, Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: a randomised prospective trial of 120 patients. *J Urol* 2002;168:1465-9.
  23. Hammadeh MY, Madaan S, Hines J, Philp T. 5-year outcome of a prospective randomized trial to compare transurethral electrovaporization of the prostate and standard transurethral resection. *Urology* 2003;61:1166-71.

# PROGRESSIVE ENCEPHALOMYELITIS WITH RIGIDITY AND MYOCLONUS: A CASE REPORT

Ivan Barbov<sup>1</sup>, Goce Kalcev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Clinic for Neurology, Skopje, North Macedonia

Corresponding author: Ivan Barbov, e-mail: dr\_barbov@yahoo.com Mobile phone +389 78 444 161

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 382-384

## ABSTRACT

**Introduction:** Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) is a rare disorder presenting as the rigidity of limbs and trunk, muscle spasms, brainstem signs and life-threatening hyperekplexia.

**Methods & Material:** We report a 38-year-old woman, previously healthy with a rapid form of PERM developed over seven months.

**Results:** To the State Hospital of Neurology in Skopje has referred a 38-year-old woman, previously healthy for the subacute onset of severe and progressive gait disturbance associated with painful muscular rigidity and spasms of the trunk and lower limbs. Additionally, unstable posture followed by involuntary movement of the right leg appeared. Symptoms appeared four months before hospitalization with a blurred vision of the left half of the eye field and few seizures described like a generalized tonic-clonic seizure (GTCS), but without urination and biting of the tongue. Electroencephalography (EEG) showed theta-delta dysrhythmia, the evoked potentials were normal, except somatosensory evoked potential (SEP) of n. tibialis with mildly prolonged latency. Manganese was slightly higher at 1.3 µg/L (reference 0.3-1.1µg/L), glutamate decarboxylase (GAD) antibodies were 33.6 IU/mL (reference <10 IU/mL), and she was also positive to HuD and Ri (paraneoplastic) antibodies. Symptoms were partially responsive to baclofen, corticosteroids, and levetiracetam. The patient so far has received three cycles of intravenous immunoglobulin (IVIg), and recently a series of three plasmapheresis, but without a marked therapeutic effect.

**Conclusions:** The three cycles of IVIg and the three plasmapheresis did not provide a satisfactory therapeutic effect. Her condition on the neurological plane is getting worse. These factors contribute to a very unfavorable prognosis for her. The presence of the above antibodies may be responsible for the progressive character of this rare disease.

**Keywords:** PERM, GAD antibodies, IVIg



## INTRODUCTION

Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) is a rare variant of the stiff-person syndrome (SPS) characterized by a variable expression of brainstem signs, myoclonus, stiffness, rigidity, muscle spasms, autonomic dysfunction, and hyperekplexia [1]. Symptoms can be explained by the disruption of the inhibitory glycinergic synaptic transmission, which is prominent in the spinal cord and brainstem [2]. Subsequent studies established PERM as an autoimmune disorder, most frequently associated with antibodies against glutamic acid decarboxylase (GAD) [3]. Classical PERM affects women two to three times more often than men. Several classifications have been proposed for SPS according to the severity or distribution of the stiffness, related neurological findings, and association with neoplasia [4]. In most patients, disease progression occurs subacutely over weeks and, the duration of illness ranges from weeks to years, often with various episodes of exacerbation and remission [5].

## METHODS & MATERIAL

We report a 38-year-old woman, previously healthy with a rapid form of PERM developed over seven months.

## RESULTS

To the State Hospital of Neurology in Skopje has referred a 38-year-old woman, for the subacute onset of severe and progressive gait disturbance associated with painful muscular rigidity and spasms of the trunk and lower limbs. Additionally, unstable posture followed by involuntary movement of the right leg appeared. After a short period, there was also an involuntary movement of the left leg with propagation to myoclonic limb jerks with hyperekplexia. Symptoms appeared four months before hospitalization with a blurred vision of the left half of the eye field, and few seizures described like a generalized tonic-clonic seizure (GTCS), but without urination and biting of the tongue. At that time, a first neurological examination was unremarkable except for left hemianopsia. Electroencephalography (EEG) showed theta-delta dysrhythmia, the evoked potentials were normal, except somatosensory evoked potential (SEP) of n. tibialis with mildly prolonged latency. Chest x-ray, thyroid and stomach sonography were normal. Furthermore, the magnetic resonance of the brain showed the following pathological findings: spondylarticular changes on

the cervical-thoracic segment. Easily reduced cervical lordosis and thoracic kyphosis were also noticed. At level, C5-C6 herniation, dorso-centric stumps with complete obliteration of the front subarachnoid space with mild compression on the medulla spinalis were presented. Tumor and bone markers were all in referent levels. Anti-Aquaporin 4-IgA and IgM, Yo and NMDA receptors antibodies (IgG, IgA, IgM), IgM viral markers, anti-dsDNA, c-ANCA, ANA, cuprum, ceruloplasmin were negative. Cerebrospinal fluid (CSF) was negative for Brucella. Neuropsychological testing did not show any deflection. Manganese was slightly higher at 1.3µg/L (reference 0.3-1.1µg/L), glutamate decarboxylase (GAD) antibodies were 33.6 IU/mL (reference <10 IU/mL), and she was also positive to HuD and Ri (paraneoplastic) antibodies. Symptoms were partially responsive to baclofen, corticosteroids, and levetiracetam. The patient so far has received three cycles of intravenous immunoglobulin (IVIg), and recently a series of three plasmapheresis, but without a marked therapeutic effect.

## DISCUSSION

Progressive encephalomyelitis with rigidity (PERM) was initially described in 1976 as a subacute disorder characterized by muscular rigidity, stimulus-sensitive spasms, brainstem dysfunction and the pathological finding of perivascular lymphocyte cuffing and neuronal loss in the brainstem and spinal cord with relative sparing of the cortex. Some authors regarded this as a more aggressive variant of the stiff-person syndrome [2]. A major breakthrough in our understanding of the pathogenesis of PERM occurred in 1988 when an association between anti-GAD antibodies and PERM was first reported by Solimena et al. 26-GAD is the rate-limiting step in the decarboxylation of L-glutamate to -aminobutyric acid (GABA) [6]. PERM is a very challenging diagnosis. Electromyography (EMG) and antibodies in serum and cerebrospinal fluid (CSF) could help to confirm the diagnosis. Initial clinical presentation can be very unspecific and uncommon, and this case is no exception. Common differential diagnoses of PERM syndrome are stiff person syndrome, paraneoplastic Stiff-person syndrome (SPS) [7]. The differential diagnosis of a patient who has muscle rigidity and “jerking” in the ICU includes tetanus, status dystonicus (dystonic storm), status spasticus due to SMS, serotonergic syndrome, neuroleptic malignant syndrome, etc. A thorough evaluation is necessary to identify the cause early to prevent

morbidity and mortality [8]. Concerning immunotherapy, plasmaphereses, intravenous immunoglobulin (IVIg), corticosteroids and rituximab have been reported to be successful in individual cases, although the efficacy of these agents has not been established [9]. Besides, some reports have demonstrated the efficacy of long-term basement azathioprine treatment for SPS spectrum disorders [10]. However, PERM remains an expanding clinical entity that is constantly being enriched with new symptoms and antibodies. The findings indicate that PERM is all of which affect the brainstem, spinal cord, and other CNS regions. These mechanisms might include humoral responses inducing pathogenic antibodies to cell surface antigens causing neuronal surface antibody syndrome, as well as antibodies to intracellular antigens [11]. Future directions in the management of this condition may emerge as we better understand the role if any, that these antibodies play in the emergence of symptoms. This could lead to the development of targeted therapies that minimize systemic side effects [12].

## CONCLUSION

The three cycles of IVIg and the three plasmapheresis did not provide a satisfactory therapeutic effect. Her condition on the neurological plane is getting worse. These factors contribute to a very unfavorable prognosis for her. The presence of the above antibodies may be responsible for the progressive character of this rare disease.

## DECLARATION OF INTEREST

Authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

## REFERENCES

- [1] Whiteley AM, Swash M, Urich H (1976) Progressive encephalomyelitis with rigidity. *Brain* 99:27-42
- [2] Carvajal-González, A., Leite, M., Waters, P., Woodhall, M., Coutinho, E., Balint, B. et al. (2014) Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain* 137: 2178-2192.
- [3] Dalakas MC. Stiff person syndrome: advances in pathogenesis and therapeutic interventions. *Curr Treat Options Neurol* 2009;11:102-10
- [4] McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, et al. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes. *Arch Neurol* 2012;69:230-8
- [5] Barker RA, Revesz T, Thom M, Marsden CD, Brown P. Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65: 633-640, 1998
- [6] Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:1012-20
- [7] McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, Matsumoto JY, Lennon VA, Ahlskog JE, Pittock SJ. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes. *Arch Neurol* 69: 230-238, 2012
- [8] Dalakas MC, Fujii M, Li M, McElroy B. The clinical spectrum of anti-GAD antibody-positive patients with stiff-person syndrome. *Neurology* 2000;55:1531-5.
- [9] Amato AA, Cornman EW, Kissel JT. Treatment of stiff-man syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 44: 1652-1654, 1994.
- [10] McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, Matsumoto JY, Lennon VA, Ahlskog JE, Pittock SJ. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes. *Arch Neurol* 69: 230- 238, 2012
- [11] Grimaldi LM, Martino G, Braghi S, et al. Heterogeneity of autoantibodies in stiff-man syndrome. *Ann Neurol* 1993;34:57-64. doi: 10.1002/ana.410340111.
- [12] Hadavi S, Noyce AJ, Leslie RD, Giovannoni G. Stiff person syndrome. *Pract Neurol* 2011;11:272-282. doi: 10.1136/practneurol-2011-000071.

# GIANT CELL TUMOR OF THE LUMBAR SPINE – ONE CASE REPORT

Dr. Tode Vraniskoski<sup>1</sup>, Ass. Prof. Dr. H. Kostov<sup>1</sup>, Ass. Prof. Dr. J. Ciriviri<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Department for orthopaedic and traumatology in CGH “8 Septemvri” Skopje, Macedonia

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 385-393

## ABSTRACT

**Objective:** Giant cell tumor (GCT) of the spine is uncommon but most aggressive benign tumor of the spine with unpredictable outcome. Giant-cell tumours (GCT) of bone are rare, and constitute 5% of all bone tumours. The majority occur in long tubular bones. The lumbar localization of a giant-cell tumor is also very rare.

**Material/Method:** The purpose of this report is to describe the unusual location of the giant-cell tumor, its diagnosis and treatment.

A 54 year old male had low back pain for 6 months. He had a L4-5 protruded intervertebral disc 5 months previously, but his back pain continued and he developed weakness of his feet. The patient was then admitted to our hospital. The physical examination was within normal limits. On neurological examination, there was severe weakness of dorsal and plantar flexion of his feet. The ankle reflexes were bilaterally absent. Plain radiographs of the lumbosacral area showed a severe destructive lesion of the L3 vertebra. A huge mass of the region between L3 and L4 vertebra was seen in MR imaging. It was also made SPECT/CT.

Intraoperatively, the paravertebral muscles were dissected, a greybrown and highly vascular mass was seen, the lamina and body of L3 vertebra were eroded, and laminectomy was performed. Tumor was removed totally with partial corpectomy of L3 and L4 vertebrae, decompression of the third and fourth lumbar vertebrae nerve roots. The histological appearance of this lesion was identical to that of a giant-cell tumor of bone. Reconstruction was done using pedicle screw and rod fixation in L2, L3, L4 et L5 dorsal vertebrae.

There was no complication in the postoperative period, and the patient was postoperatively verticalized the second postoperative day with pre-placed TLSO corset.

**Results:** In the present case, total tumor excision was achieved by intraregional approach and solid reconstruction was achieved using pedicle screw and rod fixation. As en-bloc excision could not be carried out, close follow-up is required for any sign of local and distant recurrence.

**Conclusions:** Surgical intervention is mandatory. Close follow up is needed for early diagnosis of recurrences.

**Keywords:** Giant Cell Tumor of the spine, GCT, dorsal vertebral body, en bloc excision, giant cell tumor, tumor recurrence radiotherapy.

## INTRODUCTION

Giant cell tumour (GCT) of bone is classified by the World Health Organisation (WHO) as a benign but locally aggressive tumour that usually involves the end (epiphysis) of a long bone [1]. It most frequently occurs in young adults between 20 and 40 years of age with a slight female predominance [2-5]. GCT has a significant incidence, accounting for 5 % of all bone tumours [2]. Higher incidence has been reported for the Chinese population, in which it can be up to 20 % of all

bone tumours [6]. Except for the sacrum, the lumbar localisation of a giant-cell tumour is also very rare.

The most commonly used classification of Enneking and Campanacci et al. were designed to define the extent of surgery required to completely remove the tumour, which may influence the surgical resection.

One major reason to determining the ideal treatment selection of GCT, may be that the surgeons cannot accurately evaluate the severity or aggressiveness of

GCT preoperatively by single clinical, radiographic, histological or demographic aspects. Thus, many factors must be considered comprehensively:

Patients' age

Size of GCT

Cortical bone destruction and soft tissue involvement

Pathological fracture

Involvement of the subchondral bone

Other possible prognostic factors

There are many other factors that should be taken into account when evaluating the aggressiveness or severity of GCT, such as the distance from articular surface to the tumor, the percentage of bone occupied by tumor and the anteroposterior and mediolateral diameter.

However, to our knowledge, there is no clear definition of "more," "extensive" or "severe" destruction" in grade III GCTs and the reported indications of wide resection for GCT are also heterogeneous [5, 7, 22, 23, 30, 38]. Furthermore, another dilemma of the application of the system of Campanacci et al. is that some authors declared that conservative treatments instead of wide resection should be recommended for grade III GCTs. Therefore, the role of the classifications of Enneking and Campanacci et

al. in planning the initial surgical treatment is limited.

The purpose of this report is to describe the unusual location of the giant-cell tumor, its clinical and radiographic characteristics of and its magnetic resonance (MR) images.

### Case Report

The patient was a 53 year old man, factory worker. He had suddenly developed left L3 lumbar-crural pain 2 months before. Clinical examination showed partial loss of lumbar lordosis and pain during palpation of the L3-L4 vertebrae with paravertebral lumbar contraction. The neurological examination showed racket-shaped hypoesthesia of the anterior left thigh, with a minimal motor deficit in the left roots of L3 and L4 which was graded 4 on the motricity test. Genito-sphincter results were normal. The rest of the clinical tests and the biological results were normal.

A standard anterior-posterior X-ray (Figure 1a) and lateral view (Figure 1b) associated with a myelogram (Figure 1c) showed purely osteolytic bone deficit with unclear boundaries associated with collapse of the posterolateral third lumbar vertebra and erosion of the left vertebral pedicle resulting in a "one-eyed" vertebra. This was associated with incomplete extradural uptake in the spine, which was opaque (across from L3).

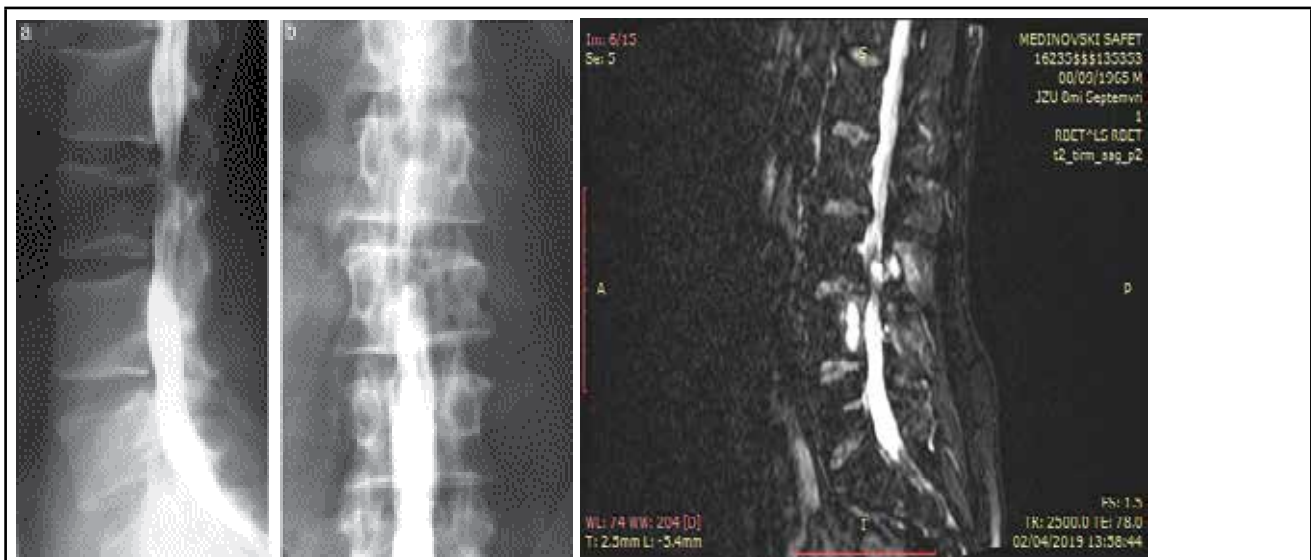


Figure 1.

a. standard anterior-posterior X-ray

b. lateral view

c. myelogram (osteolytic bone deficit with unclear boundaries and vertebral collapse, incomplete extradural uptake)

Axial CT myelogram (Figure 2a) with sagittal reconstruction (Figure 2b) confirmed the presence of well-limited osteolytic lesions of dense tissue of the hemibody of L3 associated with left anterolateral epiduritis compressing and forcing out the dural sheath.



Figure 2.

a: axial CT Scan: localized osteolysis of the body and posterior arch with invasion of the canal;

b: sagittal CT Scan: compression of the dural sheath.

MRI (Figure 3 a,b) results confirmed the CT Scan results and showed a high intensity signal on T2 and low intensity on T1 sequences with moderate, heterogeneous enhancement of the left hemibody of the L3 vertebra. Invasion of the anterior epidural space and compression of the dural sheath was also seen.

Figure 3

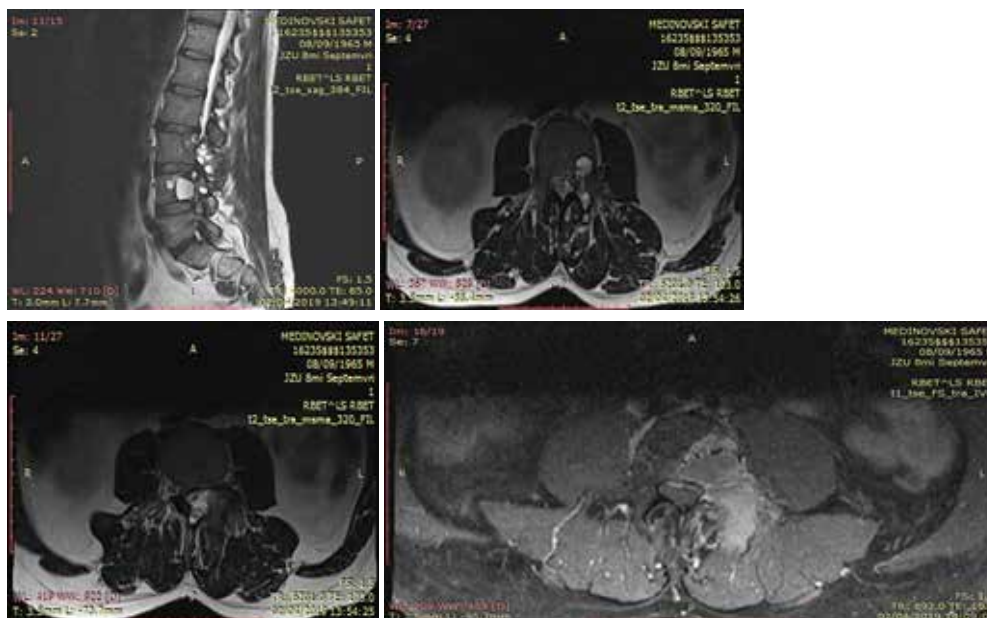


Figure 3.

a: MRI: high intensity signal of the lesion on T2-weighted sequence

b: low intensity signal on T1 sequence and moderate heterogeneous enhancement of the hemibody of the left L3 vertebra, invasion of the anterior epidural space and compression of the dural sheath.

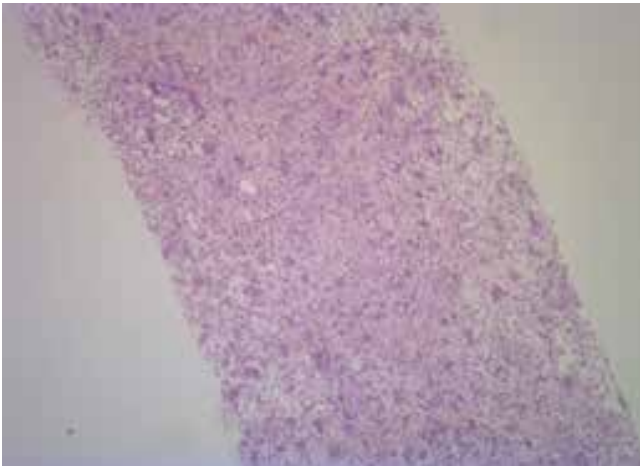
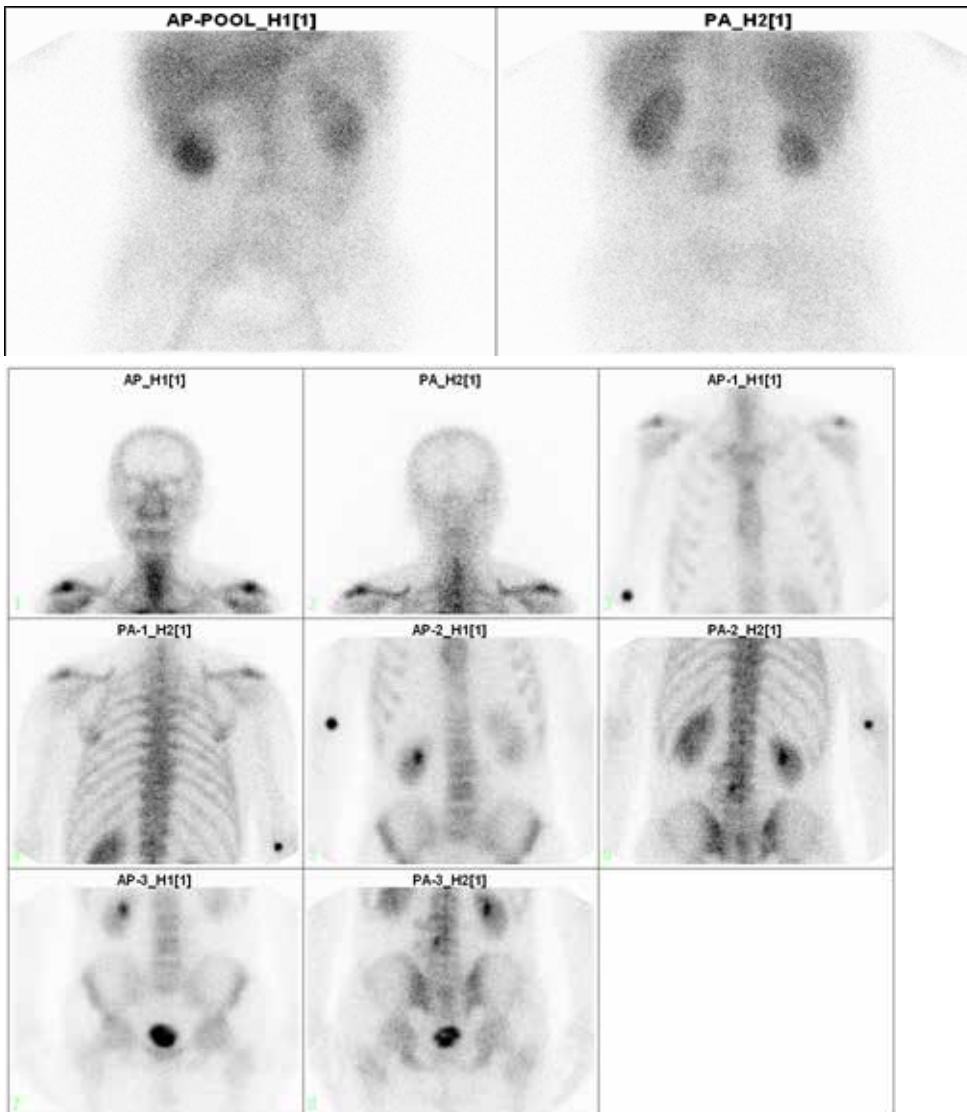


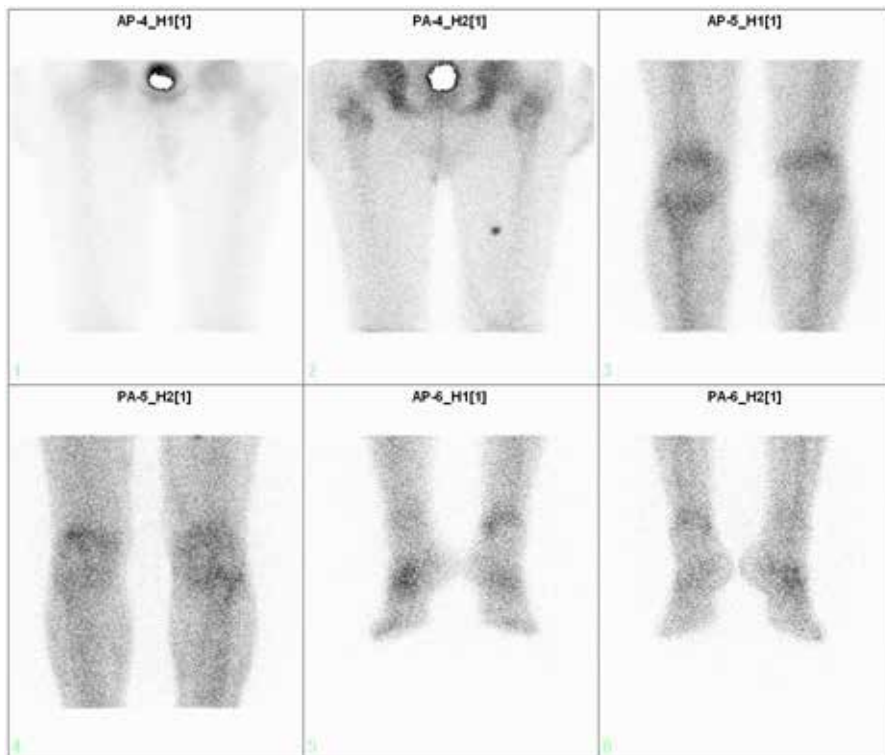
Figure 1. Microscopic slide of core biopsy specimen (H&E staining, x100)

For histopathological analysis, two specimens were obtained with CT guided core biopsy from the L4

vertebral body. The biopsies were measuring 1,5cm and 1,8cm in length each. Microscopic analysis of the slides revealed neoplastic proliferation composed from numerous osteoclast-like multinucleated giant cells, intermixed with spindle and round to oval mesenchymal mononuclear cells (Fig.1). The case was signed out as Giant cell tumour of bone, NOS (Osteoclastoma). The analyses of the specimens obtained afterwards with surgical procedure confirmed our initial diagnoses of Giant cell tumour of bone, with more clear characteristics and infiltrative features towards surrounding bone and cartilage. There were erosions towards subchondral bone plate and destruction of the cortex, with emphasize of the rich vascularization, acute haemorrhage and focal discrete sediment from hemosiderin (Fig.2).

Three-phase skeletal scintigraphy was performed as well as a SPECT / CT study in the region of interest with an osteotropic 99mHz-MDP radiotracer.





In the pulse phase, in the paravertebral lumbar projection, the left shows a more intense (probably soft) blood formation that is superimposed with the lumbar segment of the spine.

Late scintigrams show photoperiods of vertebral bodies and lateral aspects to the left of L3 and L4 due to osteolysis and destruction by infiltrative growth of soft tissue tumors positioned paravertebrally to the left.

The rest of the skeleton's findings are without pathological

accumulations of the tracer.

The patient first underwent decompression with laminectomy, partial corpectomy of vertebrae L3 - L4 and emptying the tumor by curettage and suction and discectomy of L3 - L4. Macroscopically excision of the tumor was considered complete. Marked peridural bleeding was controlled with careful hemostasis.

After that we were doing L2 - L5 osteosynthesis as well as a transpedicular fixation.



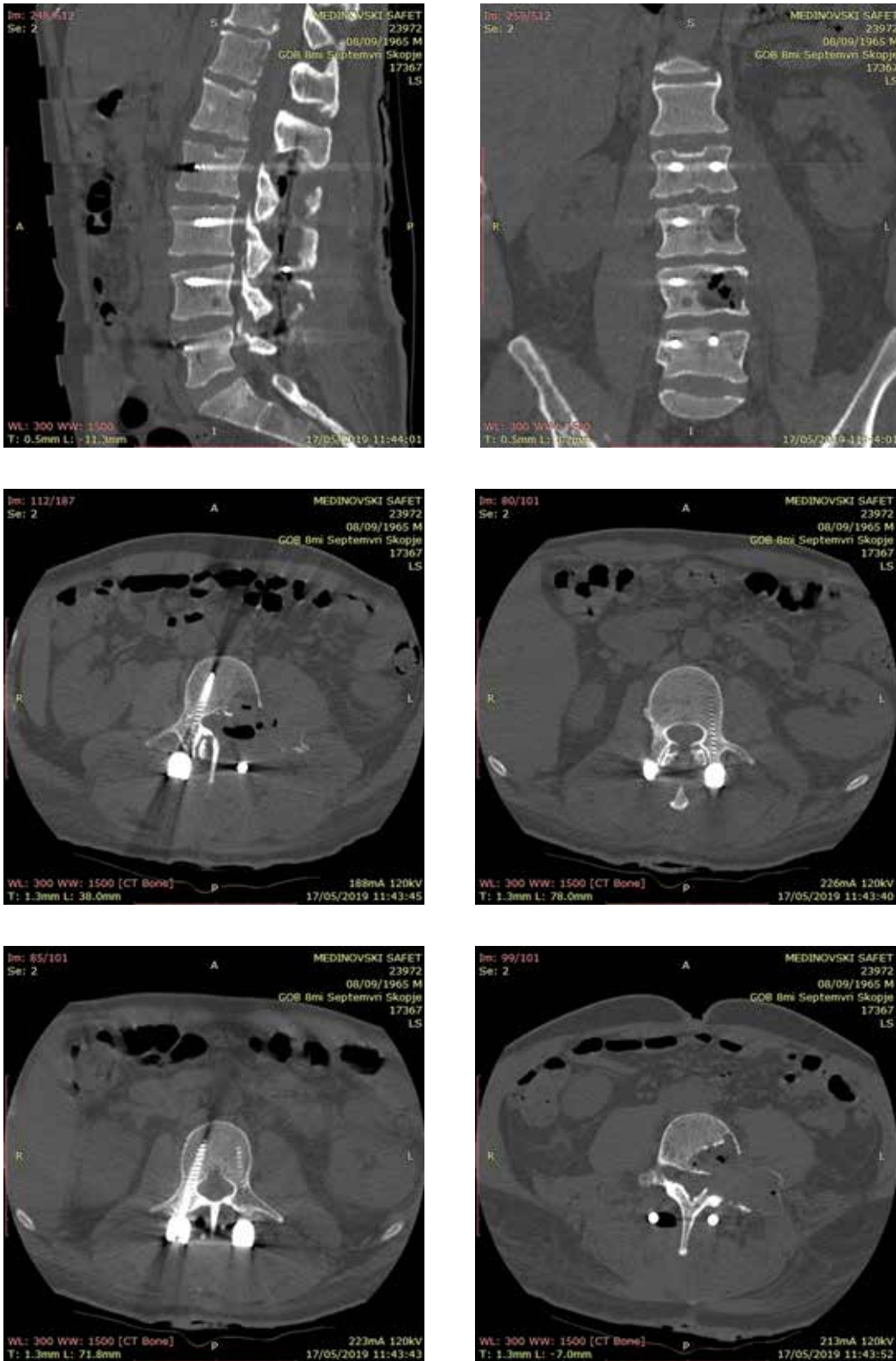


Figure 4.

- a. standard X-rays
- b. CT



Histological confirmation of the diagnosis requires a surgical biopsy [2] or a CT scan guided puncture biopsy, whose reliability is 85% [15]. In this report we performed a surgical biopsy at the same time as decompressive laminectomy. A CT scan guided puncture biopsy is safe [16], and was performed to confirm tumor recurrence. In most cases, the histological examination confirms the diagnosis of GCT and excludes the main differential diagnoses, in particular aneurysmal cyst [1]. Sanerkin is the reference classification for the histological grading of a bone GCT [1, 17]. Grade I is the benign form of the disease, while grade III is osteosarcoma, and grade II is a borderline form.

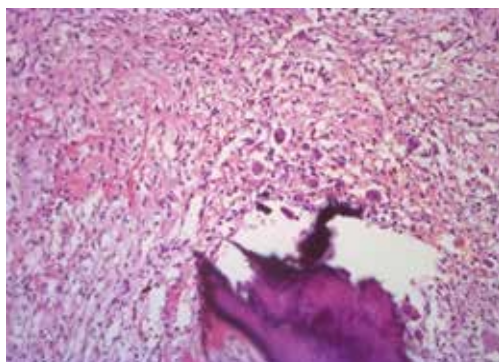


Figure 2. Microscopic slide of the operative material specimen (H&E staining, x100)

## DISCUSSION

Spinal GCTs are rare; according to the Mayo clinic, they represent 6.5% of bone GCTs [6] and 1-9% of bone GCTs according Bedwell et al. [8]. The largest worldwide series of 31 cases of giant cell tumors from different centers was reported in 1977 by Dahlin et al. [2]. In 1993, Sanjay et al. [6] reported 24 cases of spinal giant cell tumors from cases in the Mayo Clinic between 1955 and 1989. Although this lesion often only involves one vertebra, Kos et al. [9] published a case of multifocal thoracic and sacral spine GCT and Erdogan et al. [4] published a case of GCT in the sixth cervical vertebra. The different reported cases often occurred in patients between 20 and 30 years old and especially in women [2, 6, 10, 11].

Spinal pain with or without radiculalgia is the most frequent cause for consulting [3, 6, 10]. However, the diagnosis of GCT is often made after a neurological deficit has developed [2, 3, 6, 10]. Standard X-ray usually shows an osteolytic lesion, without peripheral bone condensation, of even density, which follows the intervertebral disc. If no pedicle is identified on anteroposterior X-ray views (“one-eyed” vertebra), this suggests invasion of the posterior

arch. Unlike an aneurysmal bone cyst, GCT usually develops in the vertebral body then invades the posterior arch [10]. In the case reported here, a CT myelogram was performed because a rapid MRI was impossible. CT scan is useful to evaluate bone degeneration because of the excellent spatial resolution. A precise evaluation of any epidural invasion associated with medullary compression can also be obtained [12]. At present, MRI is the gold standard for evaluating locoregional invasion in spinal GCT, to determine the size of the tumor and look for intracanal extension. The signal is usually mixed, with a low intensity signal on T1 and a high intensity signal on T2-weighted images [10, 13, 14].

Treatment of these tumors must take into account three problems: mechanical because of the extensive osteolysis of the vertebral body, neurological and tumoral with the risk of recurrence [2, 6, 11]. Treatment of spinal GCT is usually surgical [1, 2, 3, 5, 6, 10, 11]. The possibilities of extratumoral surgery are extremely limited [18]. An isolated lesion of the vertebral body can be treated by total spondylectomy by the anterolateral approach [18, 19, 20]. Unfortunately, extension into one of the two pedicles makes extratumoral resection impossible [18]. Partial spondylectomy, corporectomy or resection of the posterior arch is a viable option in well-circumscribed lesions [2, 6, 11, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. In a GCT of the second lumbar vertebra which had invaded the medullary canal, Li et al. [3] performed wide en bloc resection of the tumor, including the vertebral body and the psoas muscle followed by a laminoarthrectomy by resection of the right root of L2. No recurrence had occurred at 13 years of follow-up. Several vertebral reconstruction procedures have been used. Lafarge et al. [2] filled bone defects with autologous grafts alternating with slices of allograft strengthened with transversal screws and screw plate osteosynthesis. Li et al. [3] used fibular grafts to strengthen vertebrae above and below with compression screws. Smartis et al. [19] performed posterior resection and short-term osteosynthesis, then anterior corporectomy with a cage implant for filling, then a posterior approach for pedicular reconstruction. The use of adjuvant radiotherapy is considered to be a factor favoring the development of sarcoma in an estimated 10% of cases [6]. It can be indicated in inoperable GCT [10, 24], incomplete GCT resections, recurrent GCT [6] or as adjuvant therapy to surgery [21, 24]. The role of biphosphonates in the prevention of recurrent bone GCT was confirmed in a study by Tse et al. [25]. Its efficacy in spinal forms was reported by Fujimoto et al. [26] but in

association with radiotherapy.

Bleeding during surgery of spinal GCT is a severe complication, which can make it impossible to complete the surgical procedure [11]. Preoperative embolisation can prevent this complication and reduce the size of the tumor, facilitating resection [27].

Recurrent GCT after surgery is a serious complication, and treatment is a problem. Most authors believe that it is due to marginal surgical resection [3, 28]. Sanjay et al. [6] reported 10 cases of recurrence in 24 spinal GCT. According to Campanacci et al. [29], 90% of recurrence developed in the first three years after surgery. He noted that recurrence had not occurred in total spondylectomy 13 years after surgery. In our report, recurrence developed 5 years after surgery at a stage of neurological compression. Follow-up visits ought to have included MRI imaging to detect recurrence as early as possible. The complication in our report is mainly explained by insufficient resection, which was limited to simple anterior curettage. Recently, Junming et al. [21] published a series of 22 cervical spine GCTs. The rate of recurrence with subtotal spondylectomy was 71% while for total spondylectomy it was only 7.7%.

## CONCLUSION

GCTs of the lumbar spine are rare and their clinical and radiographic characteristics are not specific. MRI is indispensable to evaluate local extension and especially to identify nerve compression. If the vertebral body and the posterior arch are affected, curettage of the lesion is insufficient to prevent tumor recurrence. This occurred in the present report, where a total spondylectomy should have been performed to minimize this risk.

## REFERENCES

- Mertens F. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press; 2002. pp. 309–313. [Google Scholar]
- Niu X, Zhang Q, Hao L, Ding Y, Li Y, Xu H, Liu W. Giant cell tumor of the extremity: retrospective analysis of 621 Chinese patients from one institution. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(5):461–467. 10.2106/JBJS.J.01922. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Jeys LM, Suneja R, Chami G, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM. Impending fractures in giant cell tumours of the distal femur: incidence and outcome. *Int Orthop.* 2006;30:135–138. doi: 10.1007/s 00264-005-0061-z. [PubMed] Fletcher CDM, Unni KK,
- Kivioja AH, Blomqvist C, Hietaniemi K, Trovik C, Walloe A, Bauer HC, Jorgensen PH, Bergh P, Follerås G. Cement is recommended in intralesional surgery of giant cell tumors: a Scandinavian Sarcoma Group study of 294 patients followed for a median time of 5 years. *Acta Orthop.* 2008;79(1):863.10.1080/17453670710014815. [PubMed] [CrossRef]
- Rooney RJ, Asirvatham R, Lifeso RM, Ali MA, Parikh S. Giant cell tumour of bone. A surgical approach to grade III tumours. *Int Orthop.* 1993;17(2):87–92. doi: 10.1007/BF00183548. [PubMed]
- Sung HW, Kuo DP, Shu WP, Chai YB, Liu CC, Li SM. Giant cell tumor of bone: analysis of two hundred and eight cases in Chinese patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1982;64:755–761. [PubMed]
- Giant cell tumour of bone. Thomas DM, Skubitz, *Curr Opin Oncol.* 2009 Jul; 21(4):338–44. [PubMed]
- Tomeno B., Forest M. Tumeurs à cellule géantes Cahiers d'enseignement de Sofcot 1990;38:31-50
- Laffargue P.H., Cotton A., Cortet B., Lecomte-Houcke M., Decoulx J. Tumeur à cellules géantes du rachis: à propos d'un cas *Acta Orth Belg* 1997 ; 63 : 28-34
- Li Y.H., Kour A.K., Pho R.W.H. Giant cell tumor of lumbar vertebra *Clinic Orthop* 1998;353:218-222
- Erdogan B., Aydin M.V., Sen O., Sener L., Bal N., In Y. Giant cell tumor of the sixth cervical vertebrae with close relationship to the vertebral artery *Clin Neurosci* 2005 ; 12 : 83-85
- Takeda N., Kobayashi T., Tandai S., Matsuno T., Shirado O., Watanabe T., Minami A. Treatment of giant cell tumors in the sacrum and spine with curettage and argon beam coagulator *Orthop Sci* 2009 ; 14 : 210-214
- Sanjay B.K.S., Sim F.H., Unni K. McLeod RA Klassen RA. Giant cell tumors of the spine. *J Bone Joint Surg Br* 1993 ; 75 : 148-154
- Sanerkin N.G. Malignancy, aggressiveness and recurrence in giant cell tumor of bone *Cancer* 1980 ; 46 : 1641-1649
- Bidwell J.K., Young J.W.R., Khalluff E. Giant cell tumor of the spine: computed tomography appearance and review of the literature *J Comput Tomogr* 1987 ; 11 : 307-311
- Kos C.B., Taconis W.K., Fidler M.W., Ten Velden Jos J.A.M. Multifocal giant cell tumor in the spine *Spine*

- 1997; 22 : 821-822
17. Ozaki T, Liljenqvist U, Halm H, Hillman A, Gosheger G, Winkelmann W. Giant cell tumor of the spine *Clinic Orthop* 2002; 401 : 194-201
  18. Shimada Y, Hongo M, Miyakoshi N, Kasukawa Y, Ando S, Itoi E, Abe E. Giant cell tumor of fifth lumbar vertebrae: two case reports and review of the literature *Spine* 2007; 7 : 499-505
  19. Zimmer W.D., Berquist T.H., McLeod R.A., Sim F.H., Pritchard D.J., Shives T.C., Wold L.E., May G.R. Bone tumors: magnetic resonance imaging versus computed tomography *Radiology* 1985; 155 : 709-718
  20. Colombo N, Berry I, Norman D. *Vertebral tumors* New York: Raven Press (1992). p. 445-487.
  21. Saint Amour T.H.E., Hodges S.C., Laakman R.W., Tamas D.E. *MRI of the spine* New York: Raven Press (1994). p. 594-667.
  22. Vieillard M.H., Boutry N., Chastanet P., Duquesnoy B., Cotten A., Cortet B. Rentabilité de la ponction-biopsie percutanée dans le diagnostic des tumeurs osseuses vertébrales et périphériques *Rev Rhum* 2005; 72 : 59-67
  23. Murphy W.A., Destouet J.M., Gilula L.A. Percutaneous skeletal biopsy: a procedure for radiologists. Results, review, and recommendations *Radiology* 1981; 139 : 545-549
  24. Donthineni R., Boriani L., Ofluoglu O., Bandiera S. Metastatic behaviour of giant cell tumour of the spine *Int orthop* 2008; 33 : 497-501
  25. Enkaoua E., Saillant G. Tumeurs du rachis et du sacrum *Techniques chirurgicales-orthopédie. Encycl. Méd Chir :* (1999). p. 44-165.
  26. Samartzis D., Foster W.C., Padgett D., Shen F.H. Giant cell tumor of the lumbar spine: operative management via spondylectomy and short-segment, 3-column reconstruction with pedicle recreation *Surg Neurol* 2008; 69 : 138-141
  27. Shimizu K., Ido K, Fujio K., Tanaka K., Nakamura T. Total spondylectomy and spinal shortening for giant-cell tumor of spine *Lancet* 1996; 3 : 277-346
  28. Junming M., Cheng Y., Dong C., Jianru X., Xinghai Y., Quan H., Wei Z., Mesong Y., Dapeng F., Wen Y., Bin N., Lianshun J., Huimin L. Giant cell tumor of the cervical spine: a series of 22 cases and outcomes *Spine* 2008; 33 : 280-288
  29. Fidler M.W. Surgical treatment of giant cell tumours of the thoracic and lumbar spine: report of nine patients *Eur Spine J* 2001; 10 : 69-77
  30. Shikata J, Yamamuro T, Shimizu K, Kotoura Y. Surgical treatment of giant-cell tumors of the spine *Clinic Orthop* 1992; 278 : 29-36
  31. Caudell J, Ballo M, Zagars G.K., Lewis V.O. Radiotherapy in the management of the giant cell tumors of bone *Int J Radiat Oncol Phys* 2003; 57 : 158
  32. Tse L.F., Wong K.C., Kumta S.M., Huang L., Chow T.C., Griffith J.F. Bisphosphonates reduce local recurrence in extremity giant cell tumor of bone: a case-control study *Bone* 2008; 42 : 68-73
  33. Fujimoto N., Nakagawa K., Seichi A., Terahara A., Tago M., Aoki Y., Hosoi Y., Ohtomo K. A new bisphosphonate treatment option for giant cell tumors *Oncol Rep* 2001; 8 : 643-647
  34. Broaddus W.C., Grady M.D., Delashaw J.B., Erguson R.D.G. Preoperative superselective arteriolar embolisation: a new approach to enhance respectability of spinal tumors *Neurosurg* 1990; 27 : 755-759
  35. Shimada Y, Hongo M, Miyakoshi N, Kasukawa Y, Ando S, Itoi E, Abe E. Giant cell tumor of fifth lumbar vertebrae: two cases reports and review of the literature *Spine* 2007; 7 : 499-505
  36. Campanacci M., Baldini N., Boriani S., Sudanese S. Giant cell tumor of bone *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69: 106-114
  37. Recurrence of giant-cell tumors of the long bones after curettage and packing with cement. O'Donnell RJ, Springfield DS, Motwani HK, Ready JE, Gebhardt MC, Mankin HJ *J Bone Joint Surg Am*. 1994 Dec; 76(12):1827-33. [PubMed] [Ref list]
  38. Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence. Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY, Rose PS, Sim FH *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Feb; 469(2):591-9. [PubMed] [Ref list]
  39. Balke M, Schremper L, Gebert C, Ahrens H, Streitbuenger A, Koehler G, Harges J, Gosheger G. Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(9):969-978. doi: 10.1007/s00432-008-0370-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
  40. Giant-cell tumor of bone. Campanacci M, Baldini N, Boriani S, Sudanese A *J Bone Joint Surg Am*. 1987 Jan; 69(1):106-14. [PubMed] [Ref list]
  41. Conservative treatment of Campanacci grade III proximal humerus giant cell tumors. Lackman RD, Crawford EA, King JJ, Ogilvie CM *Clin Orthop Relat Res*. 2009 May; 467(5):1355-9. [PubMed] [Ref list]

# REPLANTIMI I GJYMTYRËS SË POSHTME TË AMPUTUAR NË AKSIDENT KOMUNIKACIONI - RAPORTIM RASTI

Artan Dika, Jordan Savevski, Gjorgje Xhokiq

Klinika universitare e kirurgjisë plastike dhe rekonstruktive, Fakulteti i mjekësisë, Shkup; Spitali Acibadem - Sistina, Shkup.

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 394-397

## ABSTRAKTI

**HYRJE:** Replantimi i gjymtyrëve të amputuara është i mundur përmes ndërhyrjeve kirurgjikale komplekse. Kjo gjë kërkon ndërhyrje të shpejtë, reanimim dhe punë ekipore të koordinuar në mes të degëve të ndryshme të kirurgjisë. Amputimet e gjymtyrëve zakonisht ndodhin në aksidente të rënda komunikacioni ose nga lëndimet e rënda në vendet e punës.

**RAPORTIM RASTI:** Pacienti mashkull, 32 vjeçar, u soll në Qendrën urgjente kirurgjikale dhe u operua pas reanimimit, për shkak të amputimit të gjymtyrës së poshtme të djathtë në një aksident me veturë. Ndërhyrja kirurgjikale u krye nga një ekip i përzier kirurgësh i përbërë nga kirurgë vaskular, traumatolog dhe kirurgë plastik. Së pari u realizua anastomoza e venës dhe arteries femorale, e pasuar nga fiksimi i kockës, neurorafia e nervit tibial dhe peroneal dhe sutura e muskulaturës. Gjymtyra e amputuar pas replantimit ishte për rreth 5 cm më e shkurtër se ajo e padëmtuar. Pacienti tani ec me ndihmën e shkopit dhe nget veturën e tij.

**DISKUTIM:** Replantimi i gjymtyrëve përbën ndërhyrje kirurgjikale të ndërlikuar që kërkon kirurgë të përgatitur e me përvojë, punë ekipore dhe pajisje operatore të sofistikuar. Në Maqedoni deri tani nuk është raportuar ndonjë rast tjetër i replantimit të gjymtyrës së poshtme. Në një replantim të suksesshëm rezultati përfundimtar duhet të jetë më i mirë se përdorimi i protezës. Sidoqoftë në këtë zgjedhje fjalën e fundit duhet ta ketë vet pacienti.

**FJALËT KYÇE:** replantim, gjymtyrë e poshtme, punë ekipore, urgjencë.

## HYRJE

Replantimi nënkupon ribashkimin e një pjese të shkëputur nga trupi, me trupin nga i cili ajo pjesë është shkëputur. Në rastet e pjesëve të vogla kjo mund të bëhet me apo pa rivendosjen e qarkullimit të gjakut, përmes qepjes së enëve të gjakut, ndërsa në rastet tjera mbijetesa e pjesës së replantuar varet nga anastomoza e enëve të gjakut. Për normalizimin e funksionit të pjesës së replantuar është e nevojshme edhe qepja e nervave të këputur të asaj pjese.

Replantimet e para të gjymtyrëve të amputuara janë raportuar në vitet 1960. Amputime të tilla si rregull vijnë si pasojë e aksidenteve të rënda në komunikacion ose lëndimeve të rënda në punë. Në vendet e zhvilluara me qendra mjeksore të specializuara replantimi i gjymtyrëve të amputuara nuk është ngjarje e rrallë. Kjo në radhë të parë për shkak të reagimit të shpejtë menjëherë pas lëndimeve të rënda, sistemit shëndetësor të mirorganizuar brenda vendit dhe përvojës së fituar e pajisjeve të sofistikuar në qendra të specializuara kirurgjikale.

## RAPORTIM RASTI

Pacienti mashkull, 32 vjeçar u soll në Qendrën urgjente kirurgjikale për shkak të amputimit të plotë të gjymtyrës së poshtme të djathtë, menjëherë nën gju. Ai kishte pësuar aksident komunikacioni duke drejtuar makinën e tij, pasi kishte dalë nga rruga dhe ishte përplasur me mbrojtësen anësore të rrugës, në një tentim për të shmangur shkeljen e një kafshe që i kishte dalur përpara në befasi.



Ajo që i shpëtoi jetën pacientit të lënduar ishte reagimi efektiv dhe pa vonesë i ndihmës së shpejtë, të cilët i vendosën një lak hemostatik në pjesën fillestare të kofshës për të ndaluar gjakderdhjen intensive dhe e reanimuan me solucione fiziologjike dhe numër të madh të njërive të gjakut. Gjymtyra e amputuar u soll në Qendrën e urgjencës kirurgjikale ndaras nga pacienti. Në praninë të spital tensioni arterial ishte në vlerat 90/60 mmHg dhe frekuenca e rrahjeve të zemrës 130/min. Nga ekzaminimet e bëra rezultoi se nuk kishte lëndime tjera serioze. Pas reanimimit në Njësinë e kujdesit intensivë pacienti u dërgua në sallën e operacionit për të kryer ndërhyrjen operative, katër orë e gjysmë pas aksidentit. Ndërhyrja kirurgjikale u krye me anestezion të përgjithshëm nga një ekip i përzier kirurgësh, i përbërë nga kirurgë vaskular, traumatologë dhe kirurgë plastik. Pas përpunimit të plagës në gjymtyrën e amputuar dhe në pjesën e amputuar së pari u bë anastomoza fund me fund e venës dhe arteries femorale, e pasuar nga fiksimi i ashtit të tibias, neurorafia e nervit tibial dhe atij peroneal dhe sutura e muskulaturës së prerë.



Për shkak të prerjes së çrregullt të kockës tibiale me mungesë të një pjese të saj, u pa e nevojshme që ajo të shkurtrohet pak duke e modeluar në mënyrë që të mund të fiksohet në mënyrë stabile me pllakë metalike. Operacioni zgjati për më shumë se katër orë. Pas replantimit gjymtyra e poshtme e djathtë ishte për rreth 5 cm më e shkurtër se gjymtyra e shëndoshë e majtë.



Një javë më vonë vonë pacienti iu nënshkrua një ndërhyrje shtesë për heqjen e një pjese të lëkurës së nekrotizuar në pjesën e pasme të gjymtyrës së amputuar dhe mbulimit të defekti me transplant lëkure me trashësi të pjesshme si dhe fiksimin e gjymtyrës me fiksator të jashtëm. Periudha vijuese postopetare kaloi pa probleme të tjera. Pas terapisë fizikale pacienti është kthyer në jetën e përditshme. Tashmë ai ec me ndihmën e një shkopi dhe drejton makinën e tij.



## DISKUTIM

Tek ne janë të rralla rastet me amputim të gjymtyrës së poshtme ku mund të realizohet replantimi. Në përgjithësi, raste të tilla shoqërohen me politrauma të rënda edhe në pjesë tjera të trupit ose mekanizmi i amputimit është i tillë që shoqërohet me dërmim dhe shqyerje të indeve dhe defekte indore mes strukturave që

sigurojnë mbijetesën e gjymtyrës së amputuar. Si rregull, të lënduarit e tillë përfundojnë me gjymtyrë të amputuar. Këto lloj lëndimesh zakonisht ndodhin gjatë aksidenteve të rënda në komunikacion ose në vendet e punës. Në Maqedoni deri tani nuk ka ndonjë rast të publikuar të replantimit të gjymtyrës së poshtme. Për një përfundim të suksesshëm të replantimit fillimisht është i rëndësishëm reagimi i shpejtë i ndihmës së shpejtë për ndalimin e gjakderdhjes, kryesisht me vendosjen e lakut hemostatik dhe reanimimin e pacientit, i cili pastaj vazhdon në spital të specializuar. Pjesa e amputuar duhet të mbahet në një ambient të ftohtë, mbështjellë me garza, jo në kontakt direkt me akullin (për të shmangur ngrirjen), në mënyrë që të ulet mundësia e dëmtimit të indeve nga mungesa e vaskularizimit, sidomos në gjymtyrët që kanë masë të konsiderueshme muskulore. Ndërhyrja kirurgjikale për replantimin e gjymtyrëve të amputuara përbën operacion të ndërlikuar që kërkon instrumente të specializuara dhe ekip kirurgjikal profesional, të profileve të ndryshme. Pajisja e klinikave përkatëse me mikroinstrumente, lupa zmadhuuese dhe mikroskop operator është e një rëndësie të veçantë për suksesin e operacionit. Ndërkohë që gjymtyrët e mbajtura në një mjedis të ngrohtë duhet të replantohen brenda 6-8 orëve të para, pjesët pa masë muskulore janë më të durueshme, gishti p.sh. mund të replantohet deri në 12 orë në rast të mbajtjes të pjesës së amputuar në një mjedis të ngrohtë (deri në 48-72 orë në rast të ruajtjes në mjedis të ftohtë). Si rregull sa më distalisht të jetë vendi i amputimit aq më i mirë është rezultati përfundimtar dhe anasjelltas. Replantimi i gjymtyrës së amputuar duhet të tentohet të bëhet në të gjitha rastet kur kjo është e mundur. Në vendet e zhvilluara, veçanërisht në rastet e amputimeve të gjymtyrëve të poshtme, tentohen të vendosen standarde për indikacionet e replantimit, varësisht nga rezultatet e pritshme të këtyre operacioneve, krahasuar me vendosjen e protezave gjithnjë e më të sofistikuara. Diskutimi bëhet mes krahasimit të përfitimit funksional nga një gjymtyrë e replantuar me përfitimin nga vendosja e një proteze të sofistikuuar pas amputimit. Qëllimi gjithnjë e më shumë është sigurimi i rikthimit të funksionit të këmbës së amputuar, në të kundërt vendosja e protezave të sofistikuara është rekomandimi alternative për pacientin. Sidoqoftë është pacienti ai që do të vendosë dhe do të bëjë zgjedhjen e tij përfundimtare në një rast të caktuar.

## LITERATURA:

1. Gallico GG 3rd, Stirrat CR.: Extremity replantation. Surg Annu. 1983;15:229-60.

2. Gayle LB, Lineaweaver WC, Buncke GM, Oliva A, Alpert BS, Billys JB, Buncke HJ.: Lower extremity replantation. *Clin Plast Surg.* 1991 Jul;18(3):437-47.
3. Hierner R, Berger AK, Frederix PR.: Lower leg replantation - decision-making, treatment, and long-term results. *Microsurgery.* 2007;27(5):398-410.
4. Kleinert HE, Jablon M, Tsai TM.: An overview of replantation and results of 347 replants in 245 patients. *J Trauma.* 1980 May;20(5):390-8.
5. Thomas AG.: Unfavorable results in replantation. *Indian J Plast Surg.* 2013 May;46(2):256-64.

# ОКУЛАРНИ МАНИФЕСТАЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТКА СО РЕВМАТОИДЕН АРТРИТИС

Велковска Б, Трпевска Шекеринов Н, Иванова М.

ЈЗУ У Клиника за Очни болести, Скопје

Medicus 2019, Vol. 24 (3): 398-401

## АБСТРАКТ

Ревматоидниот артритис (РА) е системско заболување со автоимунна етиологија и со манифестации во многу органи. Офталмолошките презентации вклучуваат синдром на суво око (секундарен Сјогрен-ов синдром), еписклеритис, склеритис и периферен улцеративен кератитис (ПУК). Најчест окуларен симптом кај РА е суво око кој се јавува кај 9-31% од пациентите. Фреквенцијата на јавување на склеритис е кај околу 0.15-6.3%. Увеитисот е ретка компликација кај возрасни со РА. Периферниот улцеративен кератитис (ПУК) е тешка компликација на ревматоиден артритис (РА) што може да доведе до брза деструкција на рожницата – мелтинг и перфорација со губење на видот. Установено е дека е предвесник на системскиот васкулитис и носи висока стапка на смртност, доколку не се лекува агресивно. Склеромалација перфоранс е исто тешка компликација која ретко завршува со перфорација, иако името асоцира на спротивното, меѓутоа води до губиток на видот. Потребен е агресивен третман и соработка меѓу офталмолозите и ревматолозите за да се постигне стабилизација на состојбата и сочувување на видната острина.

Цел на трудот е експлицитен приказ на случај со периферен улцеративен кератитис и склеромалација како окуларна компликација резултат на долгоперзистирачки ревматоиден артритис, да се насочи вниманието на истото, што би имало едукативно значење за лекарите кои се занимаваат со патологија на предниот сегмент на окото.

Клучни зборови: ревматоиден артритис (РА), периферен улцеративен кератитис (ПУК), склеромалација, ОЦТ на преден сегмент (ОСТ - AS)

## ВОВЕД

Најтешки окуларни манифестации на РА, со афекција на видната острина, се ПУК и склеромалација перфоранс, кои може да завршат со перфорација на корнеата или булбусот. (1) Периферниот улцеративен кератитис (ПУК) е тешка компликација на ревматоиден артритис (РА) што може да доведе до брза деструкција на рожницата – мелтинг и перфорација со губење на видот. Установено е дека е предвесник на системскиот васкулитис и носи висока стапка на смртност, доколку не се лекува агресивно. Се смета дека поголем ризик за ПУК имаат пациентите со претходен склеритис, додека синдромот на суво око (sicca syndrome) нема некој значајна корелација. (2)

Склеритисот е тешка воспалителна состојба која се карактеризира со едем и воспалителна клеточна инфилтрација на склерата која се презентира со

болка и црвенило. Има највисока инциденца во петтата декада, но најчесто се јавува од четвртата до шестата декада.(3) Склеритисот се дели на преден и заден, врз основа на анатомската дистрибуција. Предниот склеритис кој се јавува почесто, се дели на некротизирачки без воспаление (склеромалација перфоранс) и некротизирачки со воспаление, со дифузен и нодуларен тип како негови подтипови(4).

Scleromalacia perforans, најсериозната форма на автоимун преден склеритис, која се јавува многу ретко (5) е потенцијално загрозувачка по видната острина и се манифестира со појава на темни (сини) области на склерално истенчување, опкружени со воспалително ткиво. (6)

## ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Пациентка, жена, 67 години, со анамнеза за РА во



последните 10 години, со зафаќање на корнеа и склера. На терапија со Метотрексат, со тоа што не земала терапија изминатата година во периодот 2018-2019 година. Прв пат се јавува на клиниката за очни болести во март 2019г.

Се жали на болка и отекување на проксималните интерфалангеални зглобови, зглобовите на нозете, колената и лактите и вкочанетост. Од очуларни симптоми се пожали на силна болка и фотофобија, чувство на страно тело и прекумерно солзење.

Од системскиот статус потешко подвижна, со видливи

лактите, вкочанетост и изразена слабост.

Најдоброкорегиранатавиднаострина(BCVA)надесното око изнесува 0,05 и на лево око 0,1. Интраокуларниот притисок, дигитално лесна хипотонија.

Прегледот со биомикроскоп ни откри изразено суво око, неинфилтрирачки улкус на периферијата на рожницата со околна инфламаторна инфилтрација и конјунктивална инјекција, ливидна пребоеност на склера, со темно сини зони (перилимбално) на склерално истенчување и видлива хороида. ( сл. 1а, 1б)



Сл.1 Биомикроскопија (Slit lamp) на десно око а) долу назално зона на склерално истенчување,

б) периферен корнеален мелтинг „contact lens cornea“, изразено суво око

Резултатите од лабораториките истраги беа следниве: концентрација на хемоглобин (Hb) 11.0 g / dl; вкупно леукоцити (TLC) 1080/ mm<sup>3</sup> ( Гранулоцити 79.80%, лимфоцити 16.30 %, моноцити 3.90%); стапка на седиментација на еритроцитите (ESR) 80 mm / h; концентрација на ревматоиден фактор 31 IU / ml; урина позитивна на белковини, гликемија 4.60 , серумска концентрација на креатинин 63,15 mmol/l. ;CRP 103 mg/l.



Слика2: SL лево око. а)периферен мелтинг на корнеа во назален сектор б) периферен мелтинг со ширење кон склера во темпорален сектор

Направен е ОСТ на предниот сегмент на окоото (ОСТ - AS) со топографски видливо истенчување и кератометриски изменета корнеа обострано на двете очи. (сл. 3а, 3б)

Започнат е третман со честа лубрикација, Циклоспорин локално, антиглаукоматозна терапија (Timolol), Флуорометолон капки, кортикостероидна терапија перорално (Декортин) и нестероидна терапија (Индометацин), како и продолжување со Метотрексат (12.5 мг). Офталмолошката состојба е стабилна со опсервација од 8 месеци.



Слика3) ОСТ на преден сегмент. а) OD: топографски видливо истенчување на корнеата во долно назален сектор 0.421мм и горен сектор 0.513мм, кератометриски променета корнеа



б) OS: топографски видливо истенчување на корнеата во назален сектор 0.143 мм, кератометриски променета корнеа

## ДИСКУСИЈА

Не е до крај позната патогенезата на PUK, меѓутоа зголемените апоптотични и протеолитички процеси во стромата играат значајна улога во истенчување на рожницата.

Други студии ја истакнуваат улогата на леукоцитната хемотакса (миграција во инфламирано ткиво) ослободување на колагенази и протеази од страна на лизозомали, кои го разложуваат сврзното ткиво, вклучително и матриксот на рожницата (колаген и протеоглици).(7)

Во секој случај и кај PUK и кај склеромалација перфоранс постои абнормален Т клеточен и антители-посредуван имун одговор, со депозиција на имуни комплекси, со продукција на колагенази и протези од страна на неутрофилите и макрофагите, кои водат до деструкција на периферната корнеална строма, и васкулитис, инвазија со неутрофили и некроза на крвните садови во патогенезата на склеритис. (8)

Една студија покажува дека окоото е чувствителен показател за потенцијално смртоносен окултен системски васкулитис кај пациенти со ревматоиден артритис кои развиваат периферен улцеративен кератитис или некротизирачки склеритис. Истата оваа студија за mortalitet кај пациенти со RA, сугерира дека употребата на цитотоксични лекови може да ги подобри општите, како и окуларните промени кај овие пациенти.(9)

Инциденцата на окуларни компликации кај RA, според истражувања во Окајама, се: кератоконјуктивитис сика (секундарен Сјогрен синдром) кај 19 пациенти (17,1%), склеритис кај еден пациент (0.9%), оклузија на централната ретинална вена кај 2 пациенти (1,8%), и идиопатска ретинална хеморагија кај 3 пациенти (2,7%). Пациентите со кератоконјуктивитис сика имале значително повисоки титри на ревматоиден фактор (Mann-Whitney's U-test,  $p = 0.0048$ ), повисоки нивоа на IgM ( $p = 0.0484$ ) и пониски нивоа на HDL-холестерол ( $p = 0.0191$ ), во споредба со пациентите без кератитис.(10)

Ревматоидниот артритис, според истражување во Мајо клиника-Минесота, се јавува трократно повеќе кај женската популација и хормонскиот баланс е круциелен за регулација на имунолошкиот и инфламаторниот одговор. (11)

Околу 75% од пациентите со RA покажуваат позитивен ревматоиден фактор(RF) а карактеристичните ерозии

на коските стануваат очигледни на X-зраците по неколку месеци или години од почетокот на болеста. RA исто така поврзан е со HLA-DR4 и DR1 алелите.(12)

Посочено е дека за ефективен третман кај склеритис потребно е агресивно и системско лекување. Во третманот на склеритис обично е неопходна употреба на нестероидни антиинфламаторни лекови, кортикостероиди и/или имуномодулаторни лекови.(13)

Покажано е дека вообичаениот хируршки третман е склерален или корнеален графт со употреба на автоген периостиум или склеротерапија. Циноакрилат лепак и амнионска мембрана- графт се ефикасни само за перфорации помали од 1 мм во големина (14)

Низ студии се покажува дека раниот иницијален третман со стероиди и имуносупресиви се клучни за да се сопре кератолизата и да се стимулира реепителизацијата (7).

## ЗАКЛУЧОК

ПУК и склеромалација перфоранс се најсериозни компликации на RA. Може да се јават одделно или како во нашиот случај заедно. Ретко настанува перфорација меѓутоа претставува загрозувачка компликација по видната острина. Секој пациент со анамнестички податоци за ревматоиден артрит или иницијални симптоми, треба да се упати на дополнителни иследувања, со цел навремена и редовна терапија со имуномодулатори кои до сега се покажале како најефективни. Секој пациент со окуларни компликации, почнувајќи од суво око, треба да биде редовно обсервиран. Пациентите со склеромалација и ПУК треба да бидат хоспитализирани и лекувани агресивно со системска терапија, а од посебно значење е и медицинската соработка меѓу офталмолозите и ревматолозите.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Tayler M, Schwart, Robert T, Keenan, Melissa B, Dalu-  
voy,  
Sharon F, Ingrid U, Ocular Involvement in Rheumatoid Ar-  
thritis, EyeNet Magazine, Am Ac of Ophtal, November  
2019
2. Clewes AR, Dawson JK, Kaye S, et al Peripheral ulcera-  
tive keratitis in rheumatoid arthritis: successful use of  
intravenous cyclophosphamide and comparison of clini-

- cal and serological characteristics *Annals of the Rheu-  
matic Diseases* 2005;64:961-962.
3. Watson PG. Diseases of sclera and episclera. In: Tasman  
W, Jaeger EA, editors. *Duane's Clinical Ophthalmology*.  
rev ed. Philadelphia: Lippincott; 1992. p. 1-43.
4. Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. *Br J  
Ophthalmol*. 1976;60(3):163-91.
5. Chekhchar M, Arfaja A, Ajdakar S, Elghani Y, Hajji I, et  
al. (2017) Bilateral Scleromalacia Perforans in Rheuma-  
toid Arthritis. *Immunol Disord Immunother* 2: 116.
6. Kanski JJ; Bowling B; Nischal KK; Pearson A. *Ophthal-  
mology- A systematic approach* 7th ed. Edinburgh ; New  
York : Elsevier/Saunders, 2011., p253-261
7. Karampatakis, Vasileios et al. "Peripheral corneal ulcer-  
ation associated with rheumatoid arthritis." *The Ameri-  
can journal of case reports* vol. 14 318-21. 12 Aug. 2013,  
doi:10.12659/AJCR.883998
8. Galor A, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative  
keratitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Nov;33(4):835-  
54, vii. doi: 10.1016/j.rdc.2007.08.002. PMID: 18037120;  
PMCID: PMC2212596.
9. Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in  
rheumatoid arthritis patients developing necrotizing  
scleritis or peripheral ulcerative keratitis. *Ophthalmol-  
ogy*. 1984;91:1253-63. [https://doi.org/10.1016/S0161-  
6420\(84\)34160-4](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(84)34160-4)
10. Matsuo T, Kono R, Matsuo N, et al. (1997) Incidence of  
ocular complications in rheumatoid arthritis and the  
relation of keratoconjunctivitis sicca with its systemic  
activity. *Scand J Rheumatol* 26:113-116
11. John Wiley & Sons, Inc.. "Sex Differences And Rheu-  
matoid Arthritis." *ScienceDaily*. Science Daily, 30  
December 2006. [www.sciencedaily.com/releas-  
es/2006/12/061228131515.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2006/12/061228131515.htm)
12. Gregerson PK, Silver J, Winchester RJ (1987) The share  
epitope hypothesis: an approach to understanding the  
molecular genetics of susceptibility to rheumatoid ar-  
thritis. *Arthritis Rheum* 30:1205-1213.
13. Ghauri, M.I., Riaz, S.U., Husain, A. et al. Scleromalacia  
perforans: a case report. *J Med Case Reports* 12, 155  
(2018) doi:10.1186/s13256-018-1686-z
14. Galor A, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative  
keratitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Nov;33(4):835-  
54, vii. doi: 10.1016/j.rdc.2007.08.002. PMID: 18037120;  
PMCID: PMC2212596.

## 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. Nevzat Elezi,  
Zyra e Redaksisë, rr. Mehmed Pashë Deralla  
nr.16, 1200 Tetovë, apo në  
e-mail: [shmshm@live.com](mailto:shmshm@live.com)

Revista për një numër pranon jo më shumë se një artikull nga një autor, dhe jo më shumë se dy si ko-autor.

Autorët duhet të deklarojnë se kontributi i tyre nuk është publikuar apo pranuar për publikim diku tjetër, përdërisa nuk përfundon procedura vlerësuese në Revistën tonë.

Autorët gjatë aplikimit duhet të përmbushin formën e kërkuar nga Komiteti Ndërkombëtar i Redaktorëve të Revistave Mjekësore (ICMJE) për **kriteret e autorësisë**, respektivisht “*Kërkesave uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në Revistat Biomjekësore*”, cilën mund ta gjeni në [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

Revista do të **njoftojë pranimin** e artikullit tuaj brenda shtatë ditësh dhe do t’ju bëjë me dije se kur do të informoheni për vendimin e këshillit redaktues.

Artikujt për t’u botuar në **Medicus do të recensohen**. Këshilli redaktues do të marrë parasysh komentet e recensuesit dhe pastaj mund të kërkojë nga autori ndryshime apo plotësim të punimit.

## INFORMATION FOR AUTHORS

*These guidelines are in accordance with the  
“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted  
to Biomedical Journals”*

*(The complete document appears at [www.icmje.org](http://www.icmje.org))*

**Medicus** is an international journal of that publishes papers from all areas of medical research. Furthermore, the journal intends to bring educational material of high quality to its members for continuous medical education (CME), by publishing original research, professional and review papers, case reports, brief communications, literature summary articles and editorials.

The *Journal* is official organ of the »Association of Albanian Medical Doctors from Macedonia«.

**The language** of publication is Albanian and English (the editorial board may decide whether other language will be used for publications). Authors are requested to have their paper proof-read and edited for the respective language.

Please use standard-sized paper and submit your article in the following format: Word for Windows, Times New Roman 12.

**Manuscripts** should be submitted in electronic format, either on disc or by e-mail to the Editor-in-Chief,

Nevzat Elezi, MD, PhD  
Editorial Office, Str. Mehmed Pashe Deralla,  
No 16, 1200 Tetovo,  
Email: [shmshm@live.com](mailto:shmshm@live.com)

The *Journal* allows submission of no more than one article as an author, and at most two, being a co-author per issuance.

The authors attest that their contribution has neither been published nor submitted for publication elsewhere, until the editorial procedure is over.

Authors should adhere to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) **authorship criteria** in so far as they apply. These can be found at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

The *Journal* will **acknowledge receipt** of your article within seven days and let you know when you will be informed of the editorial board’s decision.

Articles to be published in *Medicus* will be **peer-reviewed**. The editorial board will take into account the reviewer’s comments and may then prompt the author for changes or further work.

Numri i faqeve (përfshirë tabelat dhe/ose figurat/ilustrimet) varet nga lloji i artikullit:

**punim origjinal hulumtues** –deri ne12 faqe dhe jo më shumë se 6 tabela dhe/ose grafikone/fotografi;

**punim profesional ose punim revyjal** – deri ne 8 faqe dhe jo më shumë se 4 tabela dhe/ose figura/imazhe;

**prezantim rasti apo kumtesë e shkurtër** – deri 6 faqe dhe maksimum 3 tabela dhe/ose figura/imazhe.

**Letër redaksisë** - deri 2 faqe

Së bashku me dorëshkrimin, dorëzoni një faqe me **titullin** e artikullit; **emrin/at e autorit/ve**, duke përfshirë emrin me jo më shumë se dy tituj shkencor; emrin e departamentit dhe institucionit në të cilin është bërë punimi; institucioni ku punon ( për secilin autor); si dhe emri dhe adresa e autorit të cilit do ti adresohen kërkesat nga ana e Redaksisë (shihni Informacionet plotësuese për autorët)

**Abstrakti** duhet te jete me jo më shumë se 250 fjalë. Duhet të konsistojë në katër paragrafë, i klasifikuar në Hyrje, Metodot, Rezultatet dhe Diskutimi (Përfundimet). Ato duhet të përshkruhen shkurt, respektivisht, problem qenësor i studimit, se si është kryer studimi, rezultatet e fituara, dhe perfundimi.

**Tabelat, figurat dhe legjendat** (shihni Informacionet plotësuese për autorët)

**Fjalët kyqe** -Tri deri pesë flaje apo fraza te shkurtëra duhet t'i shtohen pjesës së fundme të faqes së abstraktit.

**Citatet** e referencave në tekst duhet fillimisht të jenë nga revistat e indeksuara në **PubMed**. Stili i referencave që kërkohet nga Medicus është i formatit Vancouver (shihni Informacionet plotësuese për autorët).

**Shkurtimet (akronimet)** përdoren për njësitë matëse, kurse në raste tjera kur përmendet për herë të parë, ai duhet të jetë i sqaruar me fjalën bazë bashkangjitur.

Për të gjitha barnat duhet të përdoren **emrat gjenerik** ndërkombëtar. Nëse në hulumtim janë të përdorura brendet e patentuara, përfshini emrin e brendit në kllapa në paragrafin e Metodave.

Dorëshkrimi i dërguar tek botuesi duhet të shënohet nga autorët , nëse janë në seksionin e “punimeve origjinale shkencore” apo në pjeset tjera përmbajtësore të revistës.

Autorët marrin dy kopje të botimit përkatës.

The number of pages (including tables and/or figures/illustrations) is dependent upon the type of the article:

**original research paper** - up to 12 pages and no more than 6 tables and / or graphs / pictures;

**professional or review paper** - up to 8 pages and no more than 4 tables and / or figures / images;

**case report or brief communication** - up to 6 pages and a maximum of 3 tables and / or figures/images.

**Letter** up to 2 pages

With the manuscript, provide a page giving the title of the paper; the name(s) of the author(s), including the first name(s) and no more than two graduate degrees; the name of the department and institution in which the work was done; the institutional affiliation of each author; and the name and address of the author to whom reprint requests should be addressed. (see Additional Information for Authors)

Provide an **abstract** of not more than 250 words. It should consist of four paragraphs, labeled Background, Methods, Results and Conclusions. They should briefly describe, respectively, the problem being in the study, how the study was performed, the salient results, and what the authors conclude from the results.

**Tables, figures and legends** (see Additional Information for Authors)

Three to five **key words** or short phrases should be added to the bottom of the abstract page.

**Quotations of references** in the text should primarily be from journals indexed in **PubMed** which have proven their significance. The style of references required by **Medicus** is the Vancouver format (see Additional Information for Authors).

Except for units of measurement, abbreviations are discouraged. The first time an abbreviation appears it should be preceded by the words for which it stands.

The international **generic names** should be used for all drugs. When proprietary brands are used in research, include the brand name in parentheses in the Methods section.

All manuscript sent to the editor should be noted by the authors whether they are meant for the “original research papers” section or the rest of the journal’s content.

The authors receive two copies of the relevant issue.

## Informacione plotësuese për autorët

**I. Faqja e parë – ballina:** Duhet të përmbajë: (a) titullin e punimit, të shkurtër, por informativ; (b) emri, inicialet e emrit të mesëm dhe mbiemrit të secilit autor; (c) institucioni; (d) emri i departamentit që i atribuohet punës shkencore; (e) emri dhe adresa e autorit për t'iu përgjigjur në lidhje me dorëshkrimin; (f) burimi/përkrhaja në formë të granteve, paisjeve, barnave dhe në përgjithësi.

**II. Faqja e dytë – abstrakti dhe fjalët 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 vrotuese 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 vrotimit. 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 vrotues 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 vrotimit 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 metodatat, 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 rishqyrta 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 vrojtimet më të rëndësishme.

Kur të dhënat përmbledhen në paragrafin e Rezultateve, jepni rezultate numerike jo vetëm si derivate (për shembull, përqindja) por gjithashtu si numra absolut nga të cilët derivatet janë llogaritur, dhe specifikoni metodat statistikore që janë përdorur për t'i analizuar ato.

Kufizoni tabelat dhe figurat në atë sa janë të nevojshme për të sqaruar argumentin e punimit dhe për të vlerësuar të dhënat ndihmëse. Duke përdorur grafikonet për të reprezentuar të dhënat tuaja si alternativë e tabelave, do të rrisë kuptueshmërinë e lexuesit. Mos i dyfishoni të dhënat në grafikone dhe tabela. Duhet të jeni të qartë se cili lloj i grafikoneve është i përshtatshëm për informacionet tuaja. Për shembull, për të reprezentuar korelimin mes dy ndryshoreve, preferohet grafiku vijëzor, krahasuar me grafikun rrethor apo në formë shtyllash.

Sa i përket të gjitha paragrafeve, qartësia dhe të qëniti i thuktë është kyç. Mos prezantoni në njëjtat të dhëna më shumë se një herë. Kufizojeni veten në të dhënat që ndihmojnë në adresimin e hipotezave tuaja. Kjo është e rëndësishme edhe nëse të dhënat i aprovojnë ose nuk i pranojnë ato. Nëse keni bërë analiza statistikore, duhet të jepni vlerën e probabilitetit (p) dhe të tregoni se është shprehës (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 statistikore 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 shkurtër të tabelës nën titullin. Çdo sqarim shtesë, legjendë ose sqarim i shkurtësuar jostandard, duhet të vendoset menjëherë poshtë tabelës.

**4. Diskutimi:** Ky paragraf është pjesa ku ju mund të interpretoni të dhënat tuaja dhe të diskutoni duke ballafaquar dhe krahasuar gjetjet tuaja me ato të hulumtuesve të mëparshëm. Rishikoni referencat e literaturës dhe shihni nëse mund të përfundoni se si të dhënat tuaja përkohë me atë që keni gjetur.

Ju gjithashtu duhet të llogarisni rezultatet, duke u fokusuar në mekanizmat në prapavij të vrotimit. Diskutoni nëse rezultatet tuaja mbështesin hipotezat tuaja origjinale. Gjetjet negative janë aq të rëndësishme në zhvillimin e ideve të ardhshme sikur gjetjet pozitive.

E rëndësishme është se, nuk ka rezultate të këqija. Shkenca nuk të bëjë me të drejtën dhe të gabuarën, por merret me zgjerimin e njohjeve të reja.

Diskutoni si janë paraqitur gabimet në studimin tuaj dhe çfarë hapa keni ndërmarrë për të minimizuar ato, kështu duke treguar se ju çmoni ku-fizimet e punës tuaj dhe fuqinë e përfundimeve tuaja. Duhet gjithashtu të merrni në konsideratë ndërlikimet e gjetjeve për hulumtimet në të ardhmen dhe për praktikën klinike. Lidhni përfundimet me qëllimet e studimit, por evitoni qëndrimet dhe përfundimet e pakualifikuara, që nuk mbështeten në mënyrë adekuate nga të dhënat. Shmangni prioritetet deklarative apo të aludoni në punën që nuk është krahasuar.

**5. Referencimi:** Referencat janë baza mbi të cilën është ndërtuar raporti juaj. Shqyrtimi i literaturës dhe leximi i referencave gjithmonë duhet të jetë pikë fillestare e projektit tuaj. Ky paragraf duhet të jetë i saktë dhe të përfshijë të gjitha burimet e informacionit që keni përdorur.

Në formatin “Vancouver”, referencat numërohen një nga një, sikur që shfaqen në tekst dhe identifikohen me numra në bibliografi..

**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 acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979;301:1382-5.
2. Nantulya V, Reich M. The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries. *BMJ* 2002;324: 1139.
3. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349: 1498-504.

#### Librat dhe tekste tjera:

4. Colson JH, Tamour NJJ. Sports in injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul, 2006.
5. Department of Health. *National service framework for coronary heart disease*. London: DoH, 2000.  
www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm (accessed 6 Jun 2003).
6. Kamberi A, Kondili A, Goda A, dhe bp; *Udhërrëfyes i shkurtër i Shoqatës Shqiptare të Kardiologjisë për parandalimin e Sëmundjes Aterosklerotike Kardiovaskulare në praktikën klinike*, Tiranë, 2006
7. Azemi M, Shala M, dhe bp. *Pediatrica sociale dhe mbrojtja shëndetësore e fëmijëve dhe nënave*. Pediatrica, Prishtinë 2010; 9-25

Shmangni përdorimin e abstrakteve si referenca; “të dhëna të 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 identifikuar, ato duhet të shoqërohen me lejen e shkruar nga ta për përdorimin e figurës. Format e lejuara janë në dispozicion nga redaksia.

Nëse fajllet e të dhënave janë shumë të mëdha për t'u dërguar me e-mail, rekomandohet dërgimi me CD në adresën tonë.

#### 8. Legjendat për Ilustrimet (Figurat)

Legjenda e tabelës duhet të vendoset mbi tabelë. Referenca e një tabeleje, e cila është marrë nga ndonjë publikim tjetër, duhet të vendoset poshtë tabelës. (Është përgjegjësi e autorit të sigurojë lejen e ribotimit nga botuesit e atij botimi) Legjenda e figurës duhet të vendoset në fund të faqes. Referenca e figurës e marrë nga ndonjë tjetër publikim vendoset në fund të legjendës. (Leja e ribotimit duhet të sigurohet nga botuesi i këtij botimi).

#### Journal articles:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979;301:1382-5.
2. Nantulya V, Reich M. The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries. *BMJ* 2002;324: 1139.
3. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349: 1498-504.

#### Books and other monographs:

4. Colson JH, Tamour NJJ. Sports in injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul, 2006.
5. Department of Health. *National service framework for coronary heart disease*. London: DoH, 2000.  
www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm (accessed 6 Jun 2003).
6. Osler AG. *Complement: mechanisms and functions*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1976.

Avoid using as references abstracts; “unpublished data” and “personal communications”. References to accepted but yet unpublished articles are allowed to be made, only if you note “in press”.

**6. Acknowledgements:** You may wish to acknowledge people who have helped you. These can range from those who supported you with experimental techniques to those who read or offered advice on your final manuscript.

#### 7. Data file format for illustrations (figures): JPG

If photographs of patients are used, either the subjects should not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the figure. Permission forms are available from the Editor.

If data files are too big for transmission as an Email attachment submission of a CD to our address is recommended.

#### 8. Legends for Illustrations (Figures)

The legend of a table has to be placed above the table. The reference of a table, which has been taken from another publication, must be placed below the table. (It is the author's responsibility to obtain the permission of reproduction from the publishers of the publication.) Figure legends are to be placed at the end of the paper. The reference of a figure taken from another publication stands at the end of the legend. (Permission of reproduction must be obtained from the publishers of this publication).





