

MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 22 (2) · 2017

Editorial

- 135** CURRENT SITUATION OF THE HEALTHCARE SYSTEM OF THE REPUBLIC OF MACEDONIA
Pollozhani A.

Original scientific paper

- 137** PREVALENCE OF HPV INFECTION AND GENOTYPES IN WOMEN WITH NORMAL AND ABNORMAL CYTOLOGICAL RESULTS IN KOSOVO: CLINICAL AND DIAGNOSTIC IMPACT
Zejnullahu A.Vj., Zejnullahu A.V., Kerveshi-Sylejmani A., Rexhepi Sh., Panov S.
- 147** EFFECT OF SCALING, ROOT PLANING AND SUBSEQUENT LOW-LEVEL LASER THERAPY ON C-REACTIVE PROTEIN (CRP) AND GLYCOSYLATED HAEMOGLOBIN (HBA1C) SERUM LEVELS IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS
Bunjaku V., Mrasori Sh., Grcev A., Rusevska B., Kameri A., Murtezani A., Sllammiku Z., Dragidella F.
- 154** THE INFLUENCE OF COMPLETE DENTURES ON XEROSTOMIA AND THE CONCENTRATION OF SALIVARY PROTEINS
Tnava-Dragusha A., Elencevski S., Pancevska S., Bundevska J., Grcev A., Ivanovski K., Popovski B.
- 161** KRIPTORHIDIZMI-KOMPLIKIMET E TRAJTIMIT TË VONUAR
Kelmendi B., Heta H., Hyseni N., Kurshumliu F., Jashari H.
- 167** ВОСПИТНИТЕ СТИЛОВИ НА МАЈКАТА И НАВИКИТЕ ЗА ПУШЕЊЕ ЦИГАРИ КАЈ АДОЛЕСЦЕНТИТЕ
Билали М., Косевска Е., Зафирова Ивановска Б.
- 173** Е-КАДЕРИН/В-КАТЕНИНСКИ СИГНАЛЕН ПАТ И НЕГОВАТА УЛОГА КАЈ ПАЦИЕНТКИ СО СЕРОЗЕН ОВАРИЈАЛЕН И ТУБАРЕН КАРЦИНОМ (РАЗГЛЕДУВАЊЕ НА ЛИТЕРАТУРАТА)
Алудоски И., Петрушевска Г., Костадиновска Куновска С., Јованович Р., Тантуровски М.
- 180** СПЕКТАР НА МАЛФОРМАЦИИ КАЈ РАНО ДИЈАГНОСТИЦИРАНИ КОНГЕНИТАЛНИ МАЛФОРМАЦИИ НА БУБРЕЗИТЕ И УРИНАРНИОТ ТРАКТ
Алудоска Н., Софијанова А., Кировски И., Папазовска Черепналковски А., Палчевска С., Китева Тренчевска Г., Тасиќ В.
- 187** RAPORTI I GLUKOZËS LIKID CEREBROSPINAL (LCS)/SERUM SI NJE INDEX I RËNDËSISHËM NË DIAGNOZËN E MENINGITIN BACTERIAL
Kokici M., Kone E., Marku N., Kokici F., Petrela E., Kraja Dh.
- 192** СПРАВУВАЊЕ СО СТРЕСНИ СИТУАЦИИ И ДРУГИ РИЗИК ФАКТОРИ АСОЦИРАНИ СО ПОЈАВАТА НА КОРОНАРНА АРТЕРИЈСКА БОЛЕСТ КАЈ ЖЕНИТЕ ВО МЕНОПАУЗА
Таушанова Б., Павловска И., Бајрами Јј., Петровска Н.
- 199** PSYCHOMETRIC AND NEUROPHYSIOLOGICAL ASSESSMENT OF SCHOOL CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER-TOWARD BETTER MANAGEMENT AND TREATMENT
Pop-Jordanova N., and Zorcec T.

Professional paper

- 207** ОПТИЧКА КОХЕРЕНТНА ТОМОГРАФИЈА ЗА ПРЕДЕН СЕГМЕНТ - КЛИНИЧКА ПРИМЕНА
Дума Х.
- 214** KORELACIONI MES RASHËSISË SË ENDOMETRIUMIT DHE QASJES PATOHISTOLOGJIKE TE PACIENTET NË POSTEMNOPAUZË
Tofiloska V., Asani P.
- 219** TIC DISORDERS IN THE PEDIATRIC POPULATION
Zorcec T., Duma F., Angelkova N.
- 224** ULTRASOUND EVALUATION OF CASES WITH URINARY STRESS INCONTINENCE
Nikolova T., Antovska V., Nikolova N.

Review

- 230** АКТУЕЛЕН ПОГЛЕД ВО ПАТОГЕНЕЗАТА НА ДИЈАБЕТИЧНАТА РЕТИНОПАТИЈА И НЕУЗИНАТА ПРОГРЕСЈА
Голубовиќ М., Шекеринов Н.
- 238** ЛЕГИСЛАТИВНА РАМКА ЗА ЗАШТИТА НА ПРАВАТА НА ПАЦИЕНТИТЕ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
Танри М., Тозија Ф., Адџеми В.
- 246** ГАНСЕРОВ СИНДРОМ КАЈ ПАЦИЕНТ ВО ДОМАШЕН ПРИТВОР
Ивчева Н., Ивчева А.

Case report

- 251** ROLI I APLIKIMIT INTRAKAMERAL DHE INTRAVITREAL I AGJENTËVE ANTIMIKROBIAL NDAJ VITREKTOMISË NË TRAJTIMIN E ENDOFTALMITIT POSTOPERATIV: PREZENTIM RASTI
Reçi V., Mehmeti G., Duma H., Golubovic-Arsovska M.
- 257** CLASSICAL FORM OF KAPOSI'S SARCOMA IN OUR PRACTICE
Наххирџа К, Трајковска Е, Дика - Наххирџа Ф.
- 261** THE EVALUATION AND DIAGNOSIS OF LIPOSARCOMA AND THE RECURRENT TUMOR WITH COMPUTED TOMOGRAPHY-CASE REPORT
Jakimovska S., Ilieva P.



Editorial

- 135** CURRENT SITUATION OF THE HEALTHCARE SYSTEM OF THE REPUBLIC OF MACEDONIA
Pollozhani A.

Original scientific paper

- 137** PREVALENCE OF HPV INFECTION AND GENOTYPES IN WOMEN WITH NORMAL AND ABNORMAL CYTOLOGICAL RESULTS IN KOSOVO: CLINICAL AND DIAGNOSTIC IMPACT
Zejnullahu A.Vj., Zejnullahu A.V., Kerveshi-Sylejmani A., Rexhepi Sh., Panov S.
- 147** EFFECT OF SCALING, ROOT PLANING AND SUBSEQUENT LOW-LEVEL LASER THERAPY ON C-REACTIVE PROTEIN (CRP) AND GLYCOSYLATED HAEMOGLOBIN (HBA1C) SERUM LEVELS IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS
Bunjaku V., Mrasori Sh., Grcev A., Rusevska B., Kameri A., Murtezani A., Sllamniku Z., Dragidella F.
- 154** THE INFLUENCE OF COMPLETE DENTURES ON XEROSTOMIA AND THE CONCENTRATION OF SALIVARY PROTEINS
Tmava-Dragusha A., Elencevski S., Pancevska S., Bundevska J., Grcev A., Ivanovski K., Popovski B.
- 161** KRIPTORHIDIZMI-KOMPLIKIMET E TRAJTIMIT TË VONUAR
Kelmendi B., Heta H., Hyseni N., Kurshumliu F., Jashari H.
- 167** ВОСПИТНИТЕ СТИЛОВИ НА МАЈКАТА И НАВИКИТЕ ЗА ПУШЕЊЕ ЦИГАРИ КАЈ АДОЛЕСЦЕНТИТЕ
Билали М., Косевска Е., Зафирова Ивановска Б.
- 173** Е-КАДЕРИН/В-КАТЕНИНСКИ СИГНАЛЕН ПАТ И НЕГОВАТА УЛОГА КАЈ ПАЦИЕНТКИ СО СЕРОЗЕН ОВАРИЈАЛЕН И ТУБАРЕН КАРЦИНОМ (РАЗГЛЕДУВАЊЕ НА ЛИТЕРАТУРАТА)
Алдоски И., Петрушевска Г., Костадиновска Куновска С., Јованович Р., Тангуровски М.
- 180** СПЕКТАР НА МАЛФОРМАЦИИ КАЈ РАНО ДИЈАГНОСТИЦИРАНИ КОНГЕНИТАЛНИ МАЛФОРМАЦИИ НА БУБРЕЗИТЕ И УРИНАРНИОТ ТРАКТ
Алдоска Н., Софијанова А., Кировски И., Папазовска Черепналковски А., Палчевска С., Китева Тренчевска Г., Тасиќ В.
- 187** RAPORTI I GLUKOZËS LIKID CEREBROSPINAL (LCS)/SERUM SI NJE INDEX I RËNDËSISHEM NË DIAGNOZËN E MENINGITIN BACTERIAL
Kokici M., Kone E., Marku N., Kokici F., Petrela E., Kraja Dh.
- 192** СПРАВУВАЊЕ СО СТРЕСНИ СИТУАЦИИ И ДРУГИ РИЗИК ФАКТОРИ АСОЦИРАНИ СО ПОЈАВАТА НА КОРОНАРНА АРТЕРИЈСКА БОЛЕСТ КАЈ ЖЕНИТЕ ВО МЕНОПАУЗА
Таушанова Б., Павловска И., Бајрами Лј., Петровска Н.
- 199** PSYCHOMETRIC AND NEUROPHYSIOLOGICAL ASSESSMENT OF SCHOOL CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER-TOWARD BETTER MANAGEMENT AND TREATMENT
Pop-Jordanova N., and Zorcec T.

Profesional paper

- 207** ОПТИЧКА КОХЕРЕНТНА ТОМОГРАФИЈА ЗА ПРЕДЕН СЕГМЕНТ - КЛИНИЧКА ПРИМЕНА
Дума Х.
- 214** KORELACIONI MES RASHËSISË SË ENDOMETRIUMIT DHE QASJES PATOHISTOLOGJIKE TE PACIENTET NË POSTEMNOPAUZË
Tofiloska V., Asani P.
- 219** TIC DISORDERS IN THE PEDIATRIC POPULATION
Zorchec T., Duma F., Angelkova N.
- 224** ULTRASOUND EVALUATION OF CASES WITH URINARY STRESS INCONTINENCE
Nikolova T., Antovska V., Nikolova N.

Review

- 230** АКТУЕЛЕН ПОГЛЕД ВО ПАТОГЕНЕЗАТА НА ДИЈАБЕТИЧНАТА РЕТИНОПАТИЈА И НЕЈЗИНАТА ПРОГРЕСЈА
Голубовиќ М., Шекериновиќ Н.
- 238** ЛЕГИСЛАТИВНА РАМКА ЗА ЗАШТИТА НА ПРАВАТА НА ПАЦИЕНТИТЕ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
Таури М., Тозија Ф., Адеми В.
- 246** ГАНСЕРОВ СИНДРОМ КАЈ ПАЦИЕНТ ВО ДОМАШЕН ПРИТВОР
Ивчева Н., Ивчева А.

Case report

- 251** ROLI I APLIKIMIT INTRAKAMERAL DHE INTRAVITREAL I AGJENTËVE ANTIMIKROBIAL NDAJ VITREKTOMISË NË TRAJTIMIN E ENDOFTALMITIT POSTOPERATIV: PREZENTIM RASTI
Reçi V., Mehmeti G., Duma H., Golubovic-Arsovska M.
- 257** CLASSICAL FORM OF KAPOSI'S SARCOMA IN OUR PRACTICE
Naxhirexha K., Trajkovska E., Dika - Naxhirexha F.
- 261** THE EVALUATION AND DIAGNOSIS OF LIPOSARCOMA AND THE RECURRENT TUMOR WITH COMPUTED TOMOGRAPHY-CASE REPORT
Jakimovska S., Ilieva S.

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 · 22 (2) · 2017

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

Botues/ Publisher: **SHMSHM / AAMD**

Tel. i Kryeredaktorit / Contact: **+389 (0)31 25 044**

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

Numri tatimor / tax number: **4028999123208**

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

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

Kryeredaktori

Prof. Dr. Aziz K. Pollozhani

Editor-in-Chief

Aziz K. Pollozhani, MD. PhD

Redaktorët

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

Këshilli Redaktues

Nobelisti Prof. Dr. Ferid Murad, Hjuston, SHBA
Prof. Dr. Rifat Latifi, Arizona, SHBA
Prof. Dr. Alex Levent, Jerusalem, Izrael
Prof. Dr. Sedat Üstündağ, Edirne, Turqi
Prof. asoc. dr. Avdyl Krasniqi, Prishtinë, Kosovë
Prof. dr. sci. Kirk Milhoan, Texas, SHBA
Dr. sci. Minir Hasani, Gjermani
Prof. dr sci. Alfred Priftanji, Tiranë, Shqipëri
Prof. dr. sci. Naser Ramadani, Prishtinë, Kosovë
Prof. dr Yovcho Yovchev, Stara Zagora, Bullgari
Kadri Haxhihamza, MD, PhD, Shkup, Maqedoni
Prof. dr. sci. Elena Qoseska, Shkup, Maqedoni
Prof. dr Gentian Vyshka, Tiranë, Shqipëri
Prim. dr Gani Karamanaga, Ulqin, Mali Zi
Prof. dr Ramush Bejiqi, Prishtinë, Kosovë
Dr. Shenasi Jusufi, Koordinator, Maqedoni

Editorial Board

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

Bordi Këshillëdhënës

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

Sekretariati i redaksisë

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

Këshilli Botues

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

Dizajni & Pamja

Besnik Hamiti

Shtypur në

Shtypshkronjen "Pruf Print", Shkup

Medicus shtypet në tirazh: 600 ekzemplarë
Revista shperndahet falas

Advisory Board

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

Editorial Secretariat

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

Editorial Council

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

Design & Layout

Besnik Hamiti

Printed in:

Print House "Pruf Print", Skopje

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

RRJEDHA AKTUALE NË SITEMIN SHËNDETËSOR TË RM

Pollozhani A.

Universiteti Nënë Tereza -Skopje

Sistemi shëndetësor i Republikës së Maqedonisë tani me një kohë të gjatë po kalon në faza të vështira. Përkundër premtimeve dhe disa përpjekjeve për përmirësimin e tij në vitet e kaluara, i njëjti vazhdon të mos ngritet në nivelin e pritjeve të pacientëve.

Mungesa e mjeteve finaciare për intitucionet e shëndetësore, distribuimi joadekuat dhe joracional i resurseve teknologjike dhe humane si për nga niveli i shërbimeve poashtu edhe nga aspekti rajonal, politizimi i skajshëm i përcjellë me masa populiste në çdo nivel të shërbimeve shëndetësore janë disa nga veçoritë që po evidentohen një kohë të gjatë.

Përkeqesimi i disa idikatorëve shëndetësorë në vitet e fundit jo vetëm që e vërtetojnë këtë por nxjerrin në pah edhe pasojat e një gjendje të tillë. Kështu mund të përmendet rritja e shkallës së vdekshmërisë së nënave gjatë lindjes (sado që ajo nuk paraqet trend të stabilizuar negativ), shtimi i incidenceës së infekcioneve intrahospitaliare, rritja e incidences së vdekshmërisë nga sëmundjet kardiovaskulare dhe në veçanti të insulteve cerebrale, rishfaqja e disa sëmundjeve të konsideruara si të zhdukura nga këto hapsira etj.

Është e rëndësishme të përmenden edhe disa dukuri tjera që poashtu, fatkeqësisht, dominuan këto rrjedha kohët e fundit dhe e shtuan përciptimin negativ për cilësinë e sitemit tonë shëndetësor. Në këtë kontekst mund të përmendim teknokratizimin dhe reduktimin deri në formalitet të kompetencave të mjekut amë (mjeku i familjes) i përcjellë edhe me paqartësi të përgjegjësive në nivelet përkatëse të shërbimit shëndetësor, listat e gjata të pritjes, niveli i ulët i pagave për punëtorë shëndetësorë dhe në veçanti për mjekët e rij, mungesë e sitemit, motivimit dhe konceptit për specializimin e tyre. Njëherit disa studime flasin për çrregullimin e raporteve në mes punëtorëve shëndetësore dhe të këtyre së bashku me pacientët, që po rezulton me një besueshmëri të ulët pacient-punëtor shëndetësor, etj. Mbi të gjitha shqetësojnë rrjedhat e largimin e kuadrave cilësor shëndetësor jasht vendit me pasojë dobësimi deri në shprazje të segmenteve të caktuara të sitemit

CURRENT SITUATION OF THE HEALTHCARE SYSTEM OF THE REPUBLIC OF MACEDONIA

Pollozhani A.

Mother Teresa University -Skopje

The healthcare system of the Republic of Macedonia for an extended period of time passes through a difficult stages. Despite the pledges made and a number of efforts undertaken for the improvement of the healthcare delivery in the past years, it has not risen up to the level in order to meet the patients' expectations.

The lack of finances for the healthcare institutions, the inadequate and irrational allocation of the human and technology resources, extreme politicization and populism in every level of the healthcare services are some of the features prevalent for a lengthy period of time.

Worsening of some health indicators in the last years are a proof, and at the same time reveal the consequences of this trend. Thus, we can mention the increased mortality rate of mothers during childbirth (which does not represent a stabilized negative trend), the increased incidence of the intra-hospital infections, increased mortality rate of cardiovascular and cerebrovascular diseases, as well as the reappearance of diseases that are thought to be eradicated in our region.

Moreover, it is important to mention a few other occurrences as well, that unfortunately have dominated the recent period and have raised the negative perception as far as the quality of the healthcare system is concerned. In this context the following could be mentioned: the technocratization and reduction of the primary health care providers' (family doctors), competences up to a formality, furthermore, accompanied with uncertainties for the duties and responsibilities for the given level of healthcare service; long waiting lists; low salaries of healthcare providers, especially young doctors facing lack of proper system with clear concept for their specialty training, rendering them less motivated. At the same time, some studies show disrupted rapports between healthcare providers, as well as between doctors and patients, resulting in a reduced patients' confidence in healthcare providers. Moreover, the migration of highly educated and skilled healthcare personnel abroad is the most worrisome matter, up to an extent of completely

tone shëndetësor. Të gjitha këto konstatime mund të ilustrohen me të dhëna të shumta që po publikohen në mënyrë periodike nga institucionet përkatëse vendore dhe ndërkombëtare si dhe nga shoqata dhe grupe të interes që përcjellin këtë rrjedha.

Shtrohet detyre imediate e organeve përgjegjëse politike dhe profesionale ,përbërës të sitemit shëndetësor të Republikës së Maqedonise, që të ndërmarin masat e duhura në drejtim të ndërprerjes të këtyre rrejedhave negative duke pregaqditur bazën për përmirësimin gradual afatmeslm dhe afatgjatë të tyre.

emptying certain segments of the healthcare system. All of the above-mentioned can be illustrated with many data published periodically by national and international institutions, as well as societies and other groups of interest in this matter.

Therefore, an immediate action is required from the responsible political and professional healthcare authorities of our country, for needed measures to be undertaken in order to cease these negative trends, while enabling a sound ground for a long-term improvement.

PREVALENCE OF HPV INFECTION AND GENOTYPES IN WOMEN WITH NORMAL AND ABNORMAL CYTOLOGICAL RESULTS IN KOSOVO: CLINICAL AND DIAGNOSTIC IMPACT

PREVALENCA E INFEKSIONIT ME HPV DHE GJENOTIPET TE GRATË ME REZULTATE NORMALE DHE JONORMALE CITOLOGJIKE NË KOSOVË: RËNDËSIA DIAGNOSTIKE DHE KLINIKE

Zejnnullahu A.Vj.¹, Zejnnullahu A.V.¹, Kerveshi-Sylejmani A.², Rexhepi Sh.¹, Panov S.^{3*}

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, University Clinical Center of Kosovo, 10000, Prishtina, Kosovo

² Department of Microbiology, National Institute for Public Health of Kosovo

³ Department of Molecular Biology, Faculty of Natural Sciences and Mathematics, Skopje, Macedonia.

*Corresponding author: SashoPanov, PhD. Department of Molecular Biology, Faculty of Natural Sciences and Mathematics, Skopje, Macedonia. Phone: +38970248790. E-mail: sasho@mt.net.mk

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 137-147

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the rate of the HPV infection and genotypes among women with normal and abnormal cytological results, and its correlation according to the severity of the lesions.

Methods: Cervical samples from 214 women (median age 45.28 years; range 20-65) from the Outpatient Clinic in University Clinical Center in Kosovo were tested for HPV-DNA after performing a conventional Pap smear. Among them, a 100 women had a normal cytology (NC), 45 cases were ASC-US, 37 LSIL, with 7 cases with ASC-H, 15 cases with HSIL and 10 cases with squamous cervical cancer. HPV detection and genotyping were performed by PCR, using MY 09/MY11 primers with subsequent genotyping by restriction-fragment length polymorphism (RFLP) analyses using a combination of 3 endonucleases.

Results: HPV infections were detected in 109 cases (50.93%) out of 214 samples, a 100(46.73%) were with normal cytology (NC) and 114 cases showed some type of cytological abnormalities: 45(21.03%) ASC-US; 37(17.29%) LSIL; 7(3.27%) ASC-H; 15(7.01%) HSIL and 10(4.67%) were diagnosed with cervical cancer.

The rate of HPV positivity was dependent on the severity of the cervical lesions (62.22% for ASC-US; 85.71% for ASC-H; 86.49% for LSIL; 93.33% for HSIL and 100 % for cervical cancer.

Multiple HPV infections did not correlate directly with the severity of the cervical lesions because in 44%, 72%, 71% and 80 % of samples with ASC-US, LSIL, ASC-H, and HSIL/CC respectively, only a single HPV type was found. Multiple HPV infections with more than two genotypes were found in 18/109 patient samples or 8.41%.

The most prevalent genotype found was HPV 53 (26.77%). HPV 16 was second most prevalent type (22.83%) followed by the third most common type 31(14.96%)

Conclusions: The most common type detected was HPV 53 followed by HPV 16 and 31. This study, for the first time, provides insights regarding the HPV prevalence and genotypes in our country and based on the epidemiological profile of HPV genotypes in this region, these results might prove auxiliary in establishing a platform for cervical cancer screening as well as prevention strategies in the future.

Keywords: Human papillomavirus, polymerase chain reaction; cervical intraepithelial neoplasia; polymerase chain reaction.

BACKGROUND

Cervical cancer is the fourth most common cause of more than 527,000 new cases diagnosed in 2012 (1-cancer-related deaths among women worldwide with 2). According to a 2014 annual report, of the National

Institute of Public Health of Kosovo, 67 (2.0%) new cases of cervical cancer were diagnosed in 2014 in Kosovo.

Globally, the causal relationship between the cervical precursor lesions, cervical cancer and HPV infection has already been established in several epidemiological studies (3, 4). To date, beyond 200 papillomaviruses have been isolated and sequenced, with more than a 150 human papillomaviruses included (5). However, the most important species are considered to be the $\alpha 9$ and $\alpha 7$, based on the carcinogenic potential of the types included in those species ($\alpha 9$ with HPVs 16,35,31,52,67,33,58 and $\alpha 7$ with HPVs 18,68,39,70,85,59,45,97) (6). Risk of progression from precursor lesions to cervical cancer is decidedly related to HPV genotype (7,8) and persistent infection (9, 10). There are some data that HPV-16 has a longer persistence compared to other types (11). Furthermore, HPV prevalence and geographical distribution of the oncogenic genotypes differs among continents, regions and studied population, probably because of different prevalence of risk factors for HPV infection, different detection rates and screening possibilities (12, 13). Worldwide reports suggest that HPV prevalence ranged from 11.20 % for South America up to 25.60% for North America. Remarkably, HPV prevalence was reported to be 43.5% for East European countries and 25.3% for East African countries (14)

Published results regarding the association between the grade of lesions and multiple HPV infection are noticeably controversial. In several studies multiple infections correlated with the progression and the disease severity (15, 16, 17) while in other studies no association between the grade of lesion and multiple infection were reported (18, 19).

A different distribution of HPV genotypes in the studied populations is a crucial determinant in choosing a screening test compatible to local HPV genotypes and should also be incorporated into vaccination strategies and programs.

The aim of the present study was to examine HPV prevalence, genotype distribution and their correlation with normal and abnormal cytology results in Pristina, Kosovo.

METHODS

Study subjects and data collection

This prospective case-control study was conducted in University Clinical Center in Pristina Clinic for Obstetrics and Gynecology in Outpatient Clinic, on women who were screened for cervical cancer and took place between

September 2015 and September 2016. A total of 214 women were included in the study after the fulfillment of the inclusion and exclusion criteria. In order to be eligible, subjects had to be aged 20-65 years, with normal and abnormal cytological results, according to the Bethesda 2001 guidelines, sexually active women/previous sexually active, negative or positive HPV status, with a determined genotype including mixed infections. Women with a history of hysterectomy, cold knife conisation or loop electrosurgical excision procedure (LEEP), within 12 months prior to enrollment, as well as pregnant and postpartum women were excluded from the study.

An informed consent was acquired from all the participants enrolled in the study. The study protocol was approved by the Ethical Review Committee, University Clinical Center of Kosovo with reference number 1/1292/2016.

A specifically designed anonymous questionnaire, for demographic and clinical-pathological parameters like age, parity, abortions, smoking history, hormonal contraception use or other co-morbidities was filled out before proceeding with the study. A PAP test was conducted in a conventional manner in all subjects according to the given research protocol and interpreted according to the Bethesda 2001 guidelines. Two cervical specimens from endo- and exo-cervix were obtained from each subject participating in the study. The first cervical scrape smear was obtained by cytobrush for cytological examination and the second one underwent molecular techniques for HPV DNA detection and genotyping and was collected with a swab and kept at -20°C until further processing.

HPV detection and genotyping

Nucleic acids (genomic DNA and total cellular RNA) were isolated using Trizol reagent from all 214 samples. Presence or absence identification of the HPV genome L1 region sequence will be conducted by a polymerase chain reaction (PCR) on a PCR 9700 thermocycler, Applied Biosystems, using MY09/MY11 primers and with a subsequent genotyping using restriction-fragment length polymorphism (RFLP) analyses with a combination of 3 endonucleases.

STATISTICAL ANALYSIS

A two-sided Shapiro-Wilk test for the value of age (expressed in years) in total patient population and Fisher's exact test was used to evaluate statistical significance between the lesion grade (N/B, ASC-US,

ASC-H, LSIL, HSIL, and CC) and HPV infection status in the study.

RESULTS

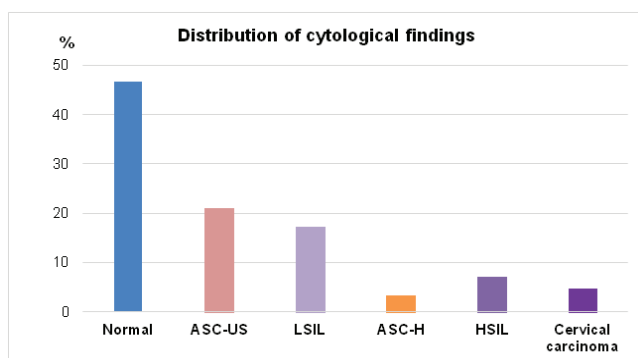
In this observational, case-controls study, we have examined the data and cervical samples derived from 214 patients. Among them, a hundred patients (46.73%) have normal cytology results and have served as a control group, while the rest of the 114 cases (53.27%) have some type of cytological abnormalities, and were further stratified according to the Bethesda-base cytology group. Those samples with cytological abnormalities included 45 cases (21.03%) with ASC-US, 37 cases (17.29%) with LSIL, 7 cases (3.27%) with ASC-H, 15 cases (7.01%) with HSIL and 10 cases (4.67%) with Cervical carcinoma (Table 1 and 2, Graph 1).

Table 1. Study structure: control and abnormal cytology patients groups.

Group	Total	
	N	%
Normal	100	46.73
Abnormal cytology	114	53.27
Total	214	100.00

Table 2. Distribution of cytological groups of samples according to Bethesda classification

Group	Total	
	N	%
Normal	100	46.73
ASC-US	45	21.03
LSIL	37	17.29
ASC-H	7	3.27
HSIL	15	7.01
Cervical carcinoma	10	4.67
All patients	214	100.00



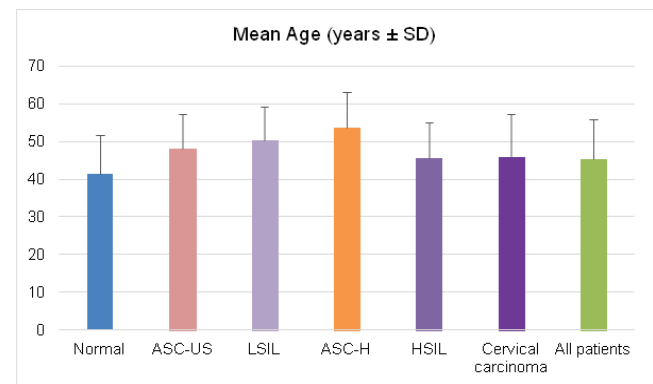
Graph 1: Distribution of cytological groups of samples according to Bethesda classification: normal cytology (normal), atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), atypical squamous cells-cannot exclude HSIL (ASC-H), high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), squamous cell cervical carcinomas (Cervical carcinoma).

Age distribution

The distribution of the patients according to their age at the time of the inclusion in this study, as well as the major statistical parameters related to age, are presented in Table 3 and Graph 2.

Table 3. Major statistical parameters related to age and cytological group

Group	n	%	Mean Age	Min Age	Max Age	SD
Normal	100	46.73	41.40	21	63	10.44
ASC-US	45	21.03	48.18	20	65	9.14
LSIL	37	17.29	50.35	33	65	8.93
ASC-H	7	3.27	53.57	39	64	9.48
HSIL	15	7.01	45.73	32	63	9.33
Cervical carcinoma	10	4.67	45.80	27	65	11.42
All patients	214	100.00	45.28	20	65	10.53



Graph 2: Distribution of age among the cytological groups of samples.

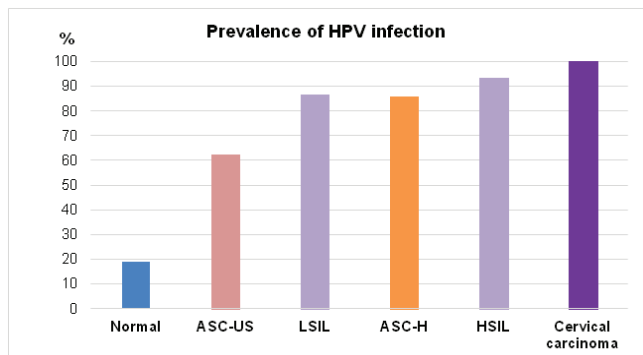
Prevalence of HPV infection

The frequency distribution of the patients according to HPV infection prevalence at the time of the inclusion in this study are presented in Table 4 and Graph 3.

Table 4. Prevalence of the HPV infection according to the cytological group

Group	HPV-negative		HPV-positive		Total		Fisher's exact test P
	n	%	n	%	n	%	
Normal	81	81.00	19	19.00	100	46.73	ref.
ASC-US	17	37.78	28	62.22	45	21.03	< 0.0001
LSIL	5	13.51	32	86.49	37	17.29	< 0.0001
ASC-H	1	14.29	6	85.71	7	3.27	0.001
HSIL	1	6.67	14	93.33	15	7.01	< 0.0001
Cervical carcinoma	0	0.00	10	100.00	10	4.67	< 0.0001
All patients	105	49.07	109	50.93	214	100.00	< 0.0001

The difference between the HPV infection absence or presence in each of the 5 patients groups with cytological abnormalities and the reference Normal group (*ref.*) were highly significant ($p < 0.01$), as well as among all 6 cytological groups. These calculations were performed using the Fisher's exact test.



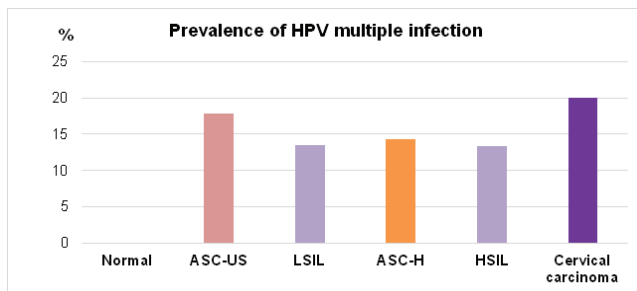
Graph 3: The difference between the HPV infection absence or presence in each of the 5 patients groups with cytological abnormalities and the reference Normal group ($p < 0.01$)

The frequency distribution of the patients according to the presence of multiple HPV genotypes at the time of the inclusion in this study are presented in Table 5 and on Graph 4.

Table 5. Single and multiple HPV infection in all cytological groups

Group	HPV single type		HPV multiple infection		Total HPV positive		Fisher's exact test
	n	%	n	%	n	%	P
Normal	19	19.00	0	0.00	19	19.00	<i>ref.</i>
ASC-US	20	44.44	8	17.78	28	62.22	0.015
LSIL	27	72.97	5	13.51	32	86.49	0.143
ASC-H	5	71.43	1	14.29	6	85.71	0.240
HSIL	12	80.00	2	13.33	14	93.33	0.172
Cervical carcinoma	8	80.00	2	20.00	10	100.00	0.111
All patients	91	42.52	18	8.41	109	50.93	0.146

As presented in the table, the differences between the presence of single versus multiple HPV infection are significant only between ASC-US patients group and the reference Normal cytology (*ref.*) group ($p < 0.05$). No significance in the rest of cytological groups was found.

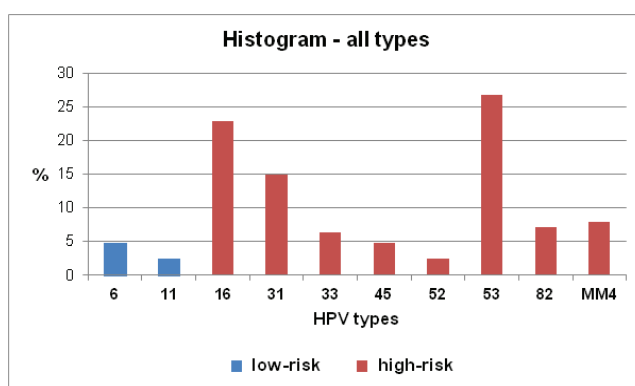


Graph 4. The differences between the presences of single versus multiple HPV infection are significant only between ASC-US patients group and the control group ($p < 0.05$)

The distribution of HPV types in the HPV positive patients is presented in Table 6 and Graph 5

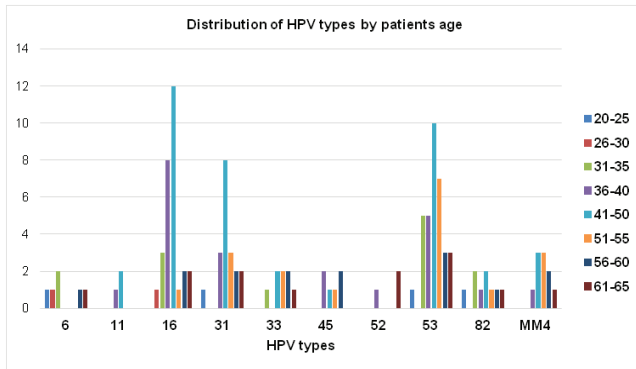
Table 6. The distribution of HPV types in the HPV positive patients

HPV type	n	%
6	6	4.72
11	3	2.36
16	29	22.83
31	19	14.96
33	8	6.30
45	6	4.72
52	3	2.36
53	34	26.77
82	9	7.09
MM4	10	7.87
Total	127 *	100.00

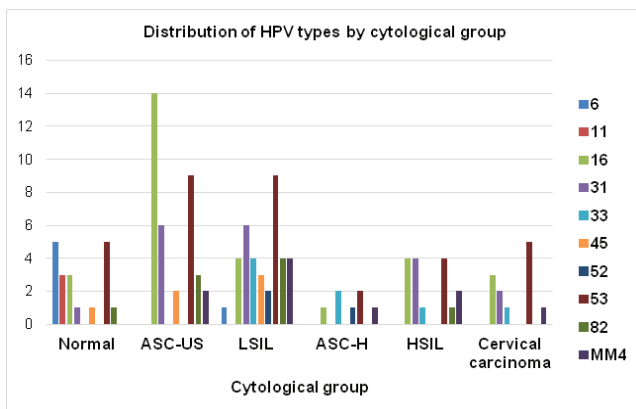


Graph 5. The distribution of the low and high-risk types in HPV-positive samples.

It should be noted that, the total number of HPV types is larger than that of the total number of patients positive for HPV infection, since some patients have an infection with multiple HPV types.



Graph 6. The differences between the HPV genotypes distribution in the patients' age groups were not statistically significant by Fisher's exact test ($p>0,05$).



Graph 7. No significant differences between the HPV genotypes distribution in the investigated cytological groups were found by Fisher's exact test ($p>0,05$).

DISCUSSION

In the 214 cervical samples analyzed in our study, HPV-DNA was detected in 109 cases (50.93%), while the prevalence of single HPV infections was 42.52% (91/109). The most prevalent type was type 53, followed by types 16 and 31, respectively.

HPV testing has already been suggested as a primary screening tool for cervical cancer as an option to cytology-based screening and co-testing, since negative hr-HPV women are at a lower risk for CIN 3 (a lower detection rate of CIN 3) compared to those with normal Pap test (20)

In our country, a high incidence rate of cervical cancer (68 new cases of cervical cancer per 100.000 per year) was associated with high HPV prevalence, estimated up to 50.93% in our study material.

We reported high HPV prevalence of 50.93% in the present study, data which are consistent with the findings from

Meloni et al,(21),who reported an overall HPV prevalence of 52,6 % in a cohort of 650 Italian womenwith cytological abnormalities.

Our data showed similar results to those reported by Hwang et al., who found a HPV prevalence of 44.8% in a cohort of 2.470 patients (22) as well as the data from Resende et al., who reported a HPV positivity in 87 % of studied samples (23).

Overall, our results are consistent with the previously published data, regarding the HPV prevalence which reported a prevalence of HPV infection in a wide range from 37,7% up to 58% (24, 25, 26).

Contrarily, Al Obaid et al., reported a 9.8 % overall HPV prevalence in Riyadh, Saudi Arabia, which may be mainly contributed to cultural differences, a different prevalence of risk factors and HPV exposure as well as a moreconservative society(27).

Albeit small, our study sampleisreasonably representative for HPV prevalence in Kosovo, since all cases and controls were generated from all cities in Kosovo, with the University Clinical Center as the only referral center for cervical cancer screening.

In the present study, HPV-DNA in women with normal cytological results was detected in 19 % of cases which is in accordance with previous studies, which reported HPV prevalence in normal cytological results to be up to 20 % in Turkey (28),14.4 in Asia(29) and 14.3 % in South America(30). Data from Pista et al., reported HPV prevalence in normal cytological samples to be up to 16.5 % (31).A meta-analysis of more than 1million women in 5 continents, showed an overall worldwide HPV prevalence of 11.7 %, and in this case only normal cytological results were analyzed and included (13).

Two models regarding the age-specific HPV distribution were found in our study. As demonstrated in several epidemiological studies, HPV is mostly prevalent in <25 years corresponding with the beginning of sexual life, fewer usesof barrier methods,more liberal sexual attitudes in this age etc. In our study, HPV was more prevalent in age-group 41-50 years which is in accordance with previous reports, where a second peak of HPV prevalence was found in age-group 40-55 years (13). This difference in age-specific HPV prevalence in mostly explained by a persistence of the infection rather than newly acquired infections, host interference with the virus, features of the viral type, changes in sexual behavior, and hormonal changes related to a menopausal state (13, 32, 33)

Age-specific prevalence for high-risk types was low in young age groups (20-30) in our study, probably reflecting transient nature of infection and immune cell-mediated viral clearance, but there was increased prevalence for the age-group 41-50.

In general, high HPV prevalence in our study material might be partly explained by the high number of abnormal cytological results (114 out of 214) the sensitive methods for HPV detection or sample size, but mainly this high prevalence is attributed to high-risk sexual behavior, changes of sexual attitudes, increased divorce rate, and overall significant change of our society from a more conservative society to a more open one after the war in Kosovo. Albeit, the beginning of sexual life of the participants in the study did coincide with the marital age, where more than 95 % of women reported only one life-time sexual partner (data not shown), with the higher prevalence of HPV infection principally explained by their husbands sexual-behavior, related to the migration for employment purposes before and after the war in Kosovo. A significant portion of the results may be attributed to the presence of foreign missions with vast national diversity in Kosovo.

Regarding the cytological results and HPV prevalence in our study, the HPV positivity rate correlated with the severity of the disease and varied from 62.22 % for ASC-US up to 86.49 %, 85.71%, 93.33 % and 100 % for LSIL, ASC-H, HSIL, and Cervical cancer, respectively. Our results are in accordance with previously reported data on overall HPV prevalence in invasive cervical cancer, where HPV prevalence ranged from 86 % and 94 % (34,35) and 100 % in squamous cervical cancer (36). HPV prevalence increased in progressive lesions, thus supporting the facts that persistent infections pose a higher risk for disease progression continually. Our results are in accordance with data from Liu et al., where HPV positivity ranged from 91.2 % for LSIL and 94.4 % for HSIL (37).

The prevalence of multiple infections was low in our study material, from a total 109 HPV-positive samples only 8.41 % resulted with multiple HPV infections, whereas 42.52% tested positive for a single type. However, precursor cervical lesions and cervical cancer were associated with a higher prevalence of multiple infections, compared to the normal cytological result, where no multiple-infection was found. Taking into consideration, the small sample size, in this study, we could not find a difference between the presence of single vs multiple infection

and cytological group, except for the ASC-US group and the normal/control group ($p < 0.05$). Contrarily, Balbi et al, deduced that multiple infections have a higher risk for cervical cancer and high-grade CIN compared to single HPV infections.(38) About the same data, were derived from the study conducted by Pista et al, where a significant correlation was found between the severe lesions and multiple infection.(17) On the contrary, an association between the multiple infections and severity of the lesions was not reported in several studies. (18, 19)

Geographical distribution of HPV genotype shows significant differences worldwide and is a crucial determinant in the establishment of vaccination programs and in the measurement of the efficiency of the HPV vaccines. Thus, the specific genotype distribution provides a cornerstone for the HPV-related disease prevention.

In the present study, HPV 53 was the most prevalent type and was detected in 26.77% of the positive samples, particularly in the ASC-US and LSIL group, with a notable age-specific distribution in the age-group 41-50. Remarkably, those three types were commonly observed in the LSIL, ASC-US, HSIL and the cervical cancer group. A similar prevalence of HPV-53 was reported in several studies conducted in Italy and Spain, in which HPV-53 was the second most prevalent genotype.(21, 25, 39, 40).

The high prevalence of HPV-53 in our study material and its role in normal and precursor cervical lesions needs further clarification through future studies.

Accordingly, with type 31 being the most frequent type in Europe and Latin America, as referred by the meta-analysis of more than 1 million women (13), our study showed a similar genotype-specific distribution of HPV 31. In our study, it appeared as the third most frequent type (14.96 %) mostly represented in ASC-US, LSIL, HSIL and cervical cancer group.

The most prevalent types in SCC, in our samples, were HPV 53 (5 cases), HPV 16 (3 cases) and HPV 31 (2 cases). Meta-analysis from Clifford et al, revealed HPV-16 as the most prevalent type in ICC presented with 51.0 %, followed by other carcinogenic types 45,31,33,58 and 52 (12) Importantly, in our samples, those types were variably represented with type 31, present in ASC-US, LSIL, HSIL and CC, type 33 was frequent in LSIL, ASC-H, HSIL and cervical cancer while type 45 was found only in ASC-US and LSIL group. Type 52 was found only in LSIL

and ASC-H group. Generally, this might be conditioned by an under-detection of other types or a local distribution in our region.

Findings from our study are not consistent with other published data, where HPV 16 is the most common type globally with some exception, dependent on the study area, (41) HPV-16 was observed in 22.83 % of the samples notably in the age-group 41-50 years and mainly in ASC-US, ASC-H LSIL, HSIL and cervical cancer group, but appeared as the second most common type. Moreover, this data is warranted to be validated in larger cohorts of patients in future studies.

The observed variability in our results regarding the HPV specific types detected, might be partially attributed to the sensitivity of the PCR primer sets and overall intermediate analytical sensitivity of PG MY09/11 (41, 42, 43) This might be an important source of variable results among other cofactors in this geographic area.

Results from this study, although provide important data regarding the HPV prevalence and genotypes, do not represent the HPV prevalence among the entire population in Kosovo, mainly due to the small sample size and such findings cannot be entirely generalized. This is the potential limitation of the present study. Therefore, a larger cohort study would further address this topic.

CONCLUSIONS

Our study highlights a high HPV prevalence, corresponding with a high incidence rate of cervical cancer in Kosovo. The most common type was HPV 53 followed by HPV 16 and 31 respectively. This study, for the first time, provides insights regarding the HPV prevalence and genotypes in our country, and based on the epidemiological profile of HPV genotypes in this region; those results might prove auxiliary in the establishment of a platform for cervical cancer screening and prevention strategies in the future.

The high incidence rate of cervical cancer is a sufficient indicator that there is a great necessity for an organized cervical cancer screening program to be implemented on a national level, instead of opportunistic screenings in Kosovo, since the latter is less effective because of the low sensitivity of the single Pap smear. Even with the 4552 Pap test performed in 2015, the 67 new cases of cervical cancer in 2014 and 68 new cases in 2015 are sufficient indicators of the low cervical cancer screening coverage within Kosovo.

The results from this study have important scientific and public health implications. An implementation of a future vaccination program in our country should be mandatory, even though even with a good vaccination program, vaccines cannot protect against all carcinogenic HPVs, knowing which HPVs are more prevalent in Kosovo, might play a role in prevention strategies through future next-generation prophylactic, therapeutic and RNA-based vaccines.

As in other developing countries, the cost is a determinant factor, therefore analyses of the best and lowest-costing screening and prevention strategies are of crucial importance for the future.

Based on the data from this study, HPV detection and genotyping is useful for the management of patients with abnormal Pap smears, particularly for the age group of 41-50 years.

Abbreviations

HPV-Human papillomavirus;
ICC-invasive cervical cancer;
SCC-squamous cervical cancer;
CIN-cervical intraepithelial neoplasia;
PCR-polymerase chain reaction;
HR-high risk;

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 23/01/2015.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer*. 2013 ;49(6):1374-403.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*. 1999 ;189(1):12-9.
4. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of clinical pathology*. 2002;55(4):244-65.

5. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70-9.
6. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 2013;445(1):2-10.
7. Lorincz AT, Reid R, Jensen AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix; Relative risk associations of 15 common anogenital types. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1992;39(2):152.
8. Zuna RE, Wang SS, Schiffman M, Solomon D. Comparison of human papillomavirus distribution in cytologic subgroups of low-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Cytopathology*. 2006 ;108(5):288-97.
9. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*. 2007 ;370(9590):890-907.
10. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, Franco EL. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *Jama*. 2001;286(24):3106-14.
11. Schiffman M, Herrero R, DeSalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology*. 2005 ;337(1):76-84.
12. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2003 ;89(1):101-5.
13. Bruni L, Diaz M, Castellsagué M, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *Journal of Infectious Diseases*. 2010 ;202(12):1789-99.
14. Dutra I, Feroni I, Couto AR, Lima M, Bruges-Armas J. Human papillomavirus worldwide distribution in women without cervical cancer. In *Human Papillomavirus and Related Diseases-From Bench to Bedside-Research aspects 2012*. InTech.).
15. Silva LD, Miranda A, Batalha R, Ferreira L, Santos M, Talhari S. High-risk human papillomavirus and cervical lesions among women living with HIV/AIDS in Brazilian Amazon, Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015;19(6):557-62.
16. Wei K, Zhu H, He R, Lin X, Rong M, Mo X, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in cervical lesions in Nanning, southern China. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2016 ;9(7):6738
17. Pista A, Oliveira A, Verdasca N, Ribeiro F. Single and multiple human papillomavirus infections in cervical abnormalities in Portuguese women. *Clinical microbiology and infection*. 2011 ;17(6):941-6.
18. Wang L, Wang P, Ren Y, Du J, Jiang J, Jia X, et al. Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus (HR-HPV) Genotypes and Multiple Infections in Cervical Abnormalities from Northern Xinjiang, China. *PloS one*. 2016; 11(8):e0160698.
19. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Seagar AL, Arends MJ, Moore C, et al. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *Journal of clinical pathology*. 2004; 57(1):68-72.
20. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecologic oncology*. 2015; 136(2):178-82.
21. Meloni A, Pilia R, Campagna M, Usai A, Masia G, Careda V, et al. Prevalence and molecular epidemiology of human papillomavirus infection in Italian women with cervical cytological abnormalities. *Journal of public health research*. 2014 ;3(1).
22. Hwang HS, Park M, Lee SY, Kwon KH, Pang MG. Distribution and prevalence of human papillomavirus genotypes in routine pap smear of 2,470 Korean women determined by DNA chip. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2004;13(12):2153-6.
23. de Araújo Resende LS, Rabelo-Santos SH, Sarian LO, Alves RR, Ribeiro AA, Zeferino LC, et al. A portrait of single and multiple HPV type infections in Brazilian women of different age strata with squamous or glandular cervical lesions. *BMC infectious diseases*. 2014; 14(1):214.
24. Capra G, Giovannelli L, Bellavia C, Migliore MC, Caleca MP, Perino A, et al. HPV genotype prevalence in cytologically abnormal cervical samples from women living in south Italy. *Virus research*. 2008 ;133(2):195-200.

25. Martín P, Kilany L, García D, López-García AM, Martín-Azaña MJ, Abaira V, et al. Human papillomavirus genotype distribution in Madrid and correlation with cytological data. *BMC infectious diseases*. 2011 ;11(1):316.
26. Coscia MF, Monno R, Ballini A, Mirgaldi R, Dipalma G, Pettini F, et al. Human papilloma virus (HPV) genotypes prevalence in a region of South Italy (Apulia). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2015;51(3):248-51.
27. AlObaid A, Al-Badawi IA, Al-Kadri H, Gopala K, Kandeil W, Quint W, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution among women attending routine gynecological examinations in Saudi Arabia. *BMC infectious diseases*. 2014 ;14(1):643.
28. Dursun P, Senger SS, Arslan H, Kuşçu E, Ayhan A. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. *BMC infectious diseases*. 2009 ;9(1):191.
29. Bao YP, Li N, Smith JS, Qiao YL. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2008;18(1):71-9.
30. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *The Lancet*. 2005; 366(9490):991-8.
31. Pista A, de Oliveira CF, Cunha MJ, Paixao MT, Real O, CLEOPATRE Portugal Study Group. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Portugal: the CLEOPATRE Portugal study. *international journal of Gynecological Cancer*. 2011;21(6):1150-8.
32. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *Journal of Adolescent Health*. 2008;43(4):S5-e1.
33. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *Journal of Infectious Diseases*. 2005;191(11):1808-16.
34. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high grade cervical lesions: A meta-analysis update. *International journal of cancer*. 2007;121(3):621-32.
35. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The lancet oncology*. 2010 ;11(11):1048-56.
36. Harano T, Okada S. Prevalence of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection among women with normal and abnormal cervical cytology in Myanmar. *Acta Medica Okayama*. 2014;68(2):79-87.
37. Liu XX, Fan XL, Yu YP, Ji L, Yan J, Sun AH. Human papillomavirus prevalence and type-distribution among women in Zhejiang Province, Southeast China: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*. 2014 ;14(1):708.
38. Balbi G, Napolitano A, Giordano F, Capuano S, Mangano MA, Di Martino L, et al. Role of the association of high-risk HPV identified by real-time PCR in cervical preneoplastic lesions. *European journal of gynaecological oncology*. 2011;33(5):467-71.
39. Ammatuna P, Giovannelli L, Matranga D, Ciriminna S, Perino A. Prevalence of genital human papilloma virus infection and genotypes among young women in Sicily, South Italy. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2008 ;17(8):2002-6.
40. Gomez-Roman JJ, Echevarria C, Salas S, Gonzalez-Moran MA, Perez-Mies BE, Garcia-Higuera IS, et al. A type-specific study of human papillomavirus prevalence in cervicovaginal samples in three different Spanish regions. *Apmis*. 2009 ;117(1):22-7.
41. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2003 ;88(1):63-73.
42. Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *The Journal of pathology*. 2003 ;201(1):1-6.
43. Qu W, Jiang G, Cruz Y, Chang CJ, Ho GY, Klein RS, et al. PCR detection of human papillomavirus: comparison between MY09/MY11 and GP5+/GP6+ primer systems. *Journal of clinical microbiology*. 1997;35(6):1304-10.

PREVALENCA E INFEKSIONIT ME HPV DHE GJENOTIPET TE GRATË ME REZULTATE NORMALE DHE JONORMALE CITOLOGJIKE NË KOSOVË: RËNDËSIA DIAGNOSTIKE DHE KLINIKE

Zejnullahu A Vj.¹, Zejnullahu A.V.¹, Kerveshi-Sylejmani A.², Rexhepi Sh.¹, Panov S.^{3*}

¹ Klinika Gjinekologjike Obstetrike, Qendra Klinike Universitare e Kosovës, 10000, Prishtinë, Kosovë

² Departamenti i Mikrobiologjisë, Instituti Kombëtar i Shëndetit Publik të Kosovës

³ Departamenti i Biologjisë Molekulare, Fakulteti i Shkencave Natyrore dhe Matematikës, Shkup, Maqedoni.

*Autori për korrespondencë: Sasho Panov, PhD. Departamenti i Biologjisë Molekulare, Fakulteti i Shkencave Natyrore dhe Matematikës, Shkup, Maqedoni. Tel: +38970248790. E-mail: sasho@mt.net.mk

ABSTRAKT

Qëllimi i këtij studimi është të evaluojë prevalencën e infeksionit me virusin human papillomatoz (HPV) si dhe gjenotipet te gratë me rezultate citologjike normale dhe jonormale si dhe korelimin e këtyre rezultateve me shkallën e lezionit.

Materiali dhe metodat: Mostrat cervikale nga 214 gra (mosha mesatare 45.28 vjet; prej 20-65) nga Shërbimi Ambulantor në Qendrën Klinike Universitare të Kosovës janë testuar për ADN e HPV-së pas kryerjes së Pap testit konvencional. Prej këtij numri, 100 gra kishin citologji normale (CN), 45 raste rezultuan me ASC-US, 37 LSIL, 7 raste me ASC-H, 15 raste me HSIL si dhe 10 raste me karcinomë skuamoze të qafës së mitrës.

Detektimi i HPV dhe gjenotipizimi janë kryer me PCR, duke përdorur prajmeret MY 09/MY11 si dhe më pas është bërë gjenotipizimi me analizën restriction-fragment length polymorphism (RFLP) duke përdorur kombinimin e 3 endonukleazave.

Rezultatet: Infeksioni me HPV u zbulua në 109 raste (50.93%) nga gjithësejt 214 mostra cervikale, 100 raste (46.73%) rezultuan me citologji normale (CN) dhe 114 raste me abnormalitete citologjike të qafës së mitrës: 45 (21.03%) rezultuan me ASC-US; 37(17.29%) LSIL; 7(3.27%) ASC-H; 15(7.01%) HSIL dhe 10 raste (4.67%) u diagnostifikuan me karcinomë të qafës së mitrës.

Shkalla e pozitivitetit për HPV varej nga shkalla e lezionit të qafës së mitrës (62.22% për ASC-US; 85.71% për ASC-H; 86.49% për LSIL; 93.33% për HSIL dhe 100 % për karcinomën e qafës së mitrës.

Infeksionet multiple me HPV nuk korrelojnë drejtpërdrejt me shkallën e lezioneve cervikale sepse në 44%, 72%, 71% dhe 80 % të mostrave respektive me ASC-US, LSIL, ASC-H, dhe HSIL/CC është gjetur vetëm një tip i HPV-së. Infeksionet multiple me HPV me më shumë se 2 gjenotipe janë gjetur në 18 nga 109 mostra positive për HPV të pacienteve ose 8.41%. Tipi më prevalent i gjetur është tipi HPV-53 (26.77%). Tipi i dytë më i shpeshtë ishte tipi 16 (22.83%) i përcjellur nga tipi i tretë më i shpeshtë HPV-31(14.96%).

Konkluzioni: Tipi më i shpeshtë i detektuar rezultoi tipi 53 i përcjellur me tipin HPV-16 dhe 31. Ky studim për herë të parë, ofron të dhëna përse i përket prevalencës dhe gjenotipeve të HPV-së në vendin tonë dhe bazuar në profilin epidemiologjik të gjenotipeve të HPV-së në këtë regjion, këto rezultate mund të ndihmojnë në krijimin e platformës për skrining për karcinomë cervikale ashtu sikurse edhe për krijimin e strategjive parandaluese në të ardhmen.

EFFECT OF SCALING, ROOT PLANING AND SUBSEQUENT LOW-LEVEL LASER THERAPY ON C-REACTIVE PROTEIN (CRP) AND GLYCOSYLATED HAEMOGLOBIN (HBA1C) SERUM LEVELS IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS

ЕФЕКТИ НА КИРЕТАЖА И ОБРАБОТКА НА ПАРАДОНТАЛНИТЕ ЦЕБОВИ ПРОСЛЕДЕНА СО НИСКО НИВО НА ЛАСЕРСКА ТЕРАПИЈА ВРЗ СЕРУМСКИТЕ НИВОА НА С - РЕАКТИВНИОТ ПРОТЕИН (CRP) И ГЛИКОЛИЗИРАН ХЕМОГЛОБИН (HBA1C) КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИАБЕТЕС ТИП 2 ЗАБОЛЕНИ ОД ХРОНИЧЕН ПЕРИОДОНТИТИС

Bunjaku V.¹, Mrasori Sh.², Grcev A.³, Rusevska B.⁴, Kameri A.², Murtezani A.², Sllamniku Z.⁵, Dragidella F.¹

¹ Periodontology and Oral Disease Clinic, University Dentistry Clinical Center, Prishtina, Republic of Kosovo

² Operative Dentistry and Endodontic Clinic, University Dentistry Clinical Center, Prishtina, Republic of Kosovo

³ Department of Maxilla-facial Surgery, Faculty of Dentistry, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Republic of Macedonia

⁴ University Dental Clinical Center " St. Pantelejmon", Skopje, Republic of Macedonia

⁵ Oral Surgery Clinic, University Dentistry Clinical Center, Prishtina, Republic of Kosovo

Corresponding author: Fatmir Dragidella, e-mail: visari32@hotmail.com

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 147-153

ABSTRACT

Aim: This study was conducted to assess the impact of non-surgical periodontal therapy and Low-level Laser Therapy (LLLT) on high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and glycosylated haemoglobin (HbA1c) serum levels in patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods: Full-mouth scaling and root planning followed by LLLT on the affected side were applied in 24 patients with type 2 diabetes (clinical attachment loss \geq 4mm and at least 50% of teeth affected) and 24 non-diabetic subjects, both with chronic periodontitis. Gingival index (GI) and probing pocket depth (PPD), as well as hs-CRP and HbA1c serum levels were evaluated at baseline and at 3-months after periodontal treatment.

Results: At 3-months after periodontal treatment we found significant reduction of GI (1.13 ± 0.45) and PPD (4.19 ± 0.15 mm) scores compared to baseline values in the diabetic patients ($p < 0.001$). Significant decreasing of hs-CRP serum levels from 0.76 ± 0.02 mg/dl at baseline to 0.40 ± 0.04 mg/dl at 3-months after treatment ($p < 0.001$) and reduction of the HbA1c levels from 7.70 ± 0.38 % at baseline to 7.12 ± 0.25 % post therapy ($p < 0.001$) were detected in the diabetic patients.

Conclusions: The clinically successful non-surgical periodontal therapy combined with LLLT tends to reduce hs-CRP and HbA1c serum levels and improve GI and PPD scores.

Keywords: C-reactive protein, diabetes mellitus type 2, glycosylated haemoglobin, non-surgical periodontal therapy, periodontitis

INTRODUCTION

One of the most common systematical factors that affect diabetes (DM). DM is unequivocally proven as a rather for initiation and progression of the parodontopathy is important risk factor that causes a metabolic disorder

characterized by hyperglycemia due to impaired secretion or activity of insulin.[1] The literature refers to data that indicate a varying degree of linkage between these two diseases in the population in different parts of the world.[2] In general, diabetes is said to be found in about 25.6 million people, or 11.3% of the population in the United States, including people with diagnosed and diagnosed diabetes.[3]

Therapeutic possibilities in these conditions are limited, difficult, and the clinical effects are not always successful. In these special conditions, therapists find themselves facing a serious dilemma to apply therapeutic modality in order to reduce inflammatory mediators, to improve the clinical effect and to correct the heated subjective symptomatology, followed by an inadequate therapeutic effect, frequent exacerbations, short remissions And even more complications.

The usual and conventional procedures are often insufficient to achieve the desired effect, which is a problem for the therapist, but also for the patient. But the literature also presents opposite findings. Namely, non-surgical periodontal treatment showed an important role in the periodontal maintenance of the health of patients with diabetes and chronic parodontopathy. There is a significant decrease in the percentage of bleeding sites in the examined groups.[4-5]

Technological advances have opened up new possibilities in the treatment of this category of patients despite the usual treatment procedures, in recent years special emphasis has been given to laser therapy. Low-Intensity Laser Therapy (LLLT) has been proven as an effective procedure that allows the reduction of inflammatory changes in various clinical pathologies.

The use of LLLT has proven to be effective in the treatment of damaged blood vessels, the impact on microcirculation, wound healing, [6-7] relief of pain, [8-9] treatment of fractures reducing inflammation and reducing swelling. [10- 11]

The aim of this study was to determinate the effect of full-mouth scaling and root planning together with LLLT on the systemic inflammatory marker hs-CRP and levels of HbA1c among a population of type 2 diabetes patients afflicted with chronic periodontitis, as well as their influence on improving of the periodontal parameters.

MATERIALS AND METHODS

Patients

A total of 48 participants were evaluated from April 2015 to July 2015, at the Department of Periodontology and Oral Disease of the University Dental Clinical Center of Kosovo, Prishtina. Twenty four of them, in the age group of 53 ± 9.34 years, suffering from type 2 diabetes and chronic periodontitis (clinical attachment loss ≥ 4 mm and at least 50% of teeth affected) were taken as test group. All patients are receiving oral medications to control their glucose levels, and have diabetes in duration of 7.7 ± 3.15 years in average. The other twenty four participants, in the age group of 46 ± 8.43 years, were non-diabetic patients with chronic periodontitis and were taken as control group. Both groups were recorded for periodontal parameters: gingival index (GI) and probing pocket depth (PPD). The entry condition of the presence of at least two fully functional own teeth (not indicated for extraction) within at least one sextant, according to the WHO Oral Health Country/Area Profile Program has been obeyed in our investigation.[12] Exclusion criteria were using of systemic antibiotics during the previous 4 months, pregnancy, smoking, other systemic disease, having received non-surgical periodontal treatment within the past 6 months or surgical periodontal treatment within the past 12 months, using the immune suppressive medications, or any medication that could interfere in the periodontium or in response to periodontal therapy (phenytoin, cyclosporine, calcium channel blockers, etc.).

The study was approved by the Ethics Committee of the University Dental Clinical Center of Kosovo. Written consent was obtained from the participating subjects.

Measurements

Clinical parameters were measured at baseline, prior to treatment and at 3 months after treatment. GI and PPD were measured by a single examiner with a PCP (PCPUNC 156, HU-Friedy, Chicago, IL USA) periodontal probe at four sites per tooth at all teeth, excluding third molars, according to Løe and Silness .[13] After baseline measurements of clinical parameters, all participants underwent a full-mouth scaling and root planing. Pocket irrigation was done with 1% chlorhexidine gel (three times in 10 minutes). After that, on the gingival side of the affected region LLLT was applied (660 nm, 10mW, 8 min/day)

with contact to gingival, (model: Hager & Werken LASER HF "confort" V023-17, Duisburg, Germany) for five consecutive days. 10 ml of venous blood was collected from each participant at baseline and at 3 months post-periodontal treatment, and levels of hs-CRP and HbA1c were measured at the Central Laboratory Department of the University Clinical Center of Kosovo. The hs-CRP level was measured by latex turbidometric immunoassay in a fully automated analyzer (Hitachi 911 Analyser, Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan). The reference range for high-sensitivity C-reactive protein is <3 mg/L.[14] The HbA1c serum level was measured using EKF Quo-Lab analyzers (EKF).

Statistical Analysis

Data were analyzed using computer software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20 (Chicago, IL, USA). Data were expressed as frequency and percentage, as well as mean and standard deviation. To clarify the associations and comparisons between different parameters, Chi-square (χ^2) test was used as a nonparametric test. Student's paired t test was used to compare different groups. For all statistical evaluations, a two-tailed probability of value <0.05 was considered significant.

RESULTS

We found differences in GI scores among diabetic patients at baseline (2.17 ± 0.48) and at 3 months post-therapy (1.13 ± 0.45), $p < 0.001$ (Fig. 1). Also, GI score was significantly higher in the diabetic than in the non-diabetic patients at baseline ($p = 0.01$) as well as at 3 months after treatment ($p = 0.03$), Table 1.

Moreover, PPD values was significantly higher in the diabetic than in the non-diabetic patients at baseline ($p < 0.001$) as well as at 3 months after treatment ($p < 0.001$), Table 1.

Table 1. GI and PPD values in diabetic and non-diabetic patients at baseline and at 3 months after periodontal treatment.

		Patients with DM	Control group
GI	Baseline	2.17 ± 0.48	1.64 ± 0.48
	At 3 Months	1.13 ± 0.45	0.79 ± 0.59
	p Value	<0.001*	<0.001*
PPD (mm)	Baseline	5.13 ± 0.17	4.49 ± 0.28
	At 3 Months	4.19 ± 0.15	3.61 ± 0.17
	p Value	<0.001*	$p < 0.001^*$

The values are presented as arithmetic mean \pm standard deviation. Significant changes in GI and PPD between baseline and 3 months after therapy for both groups are marked with * for $p < 0.05$. Abbreviations: GI, Gingival Index; PPD, Probing Pocket Depth; p, level of significance

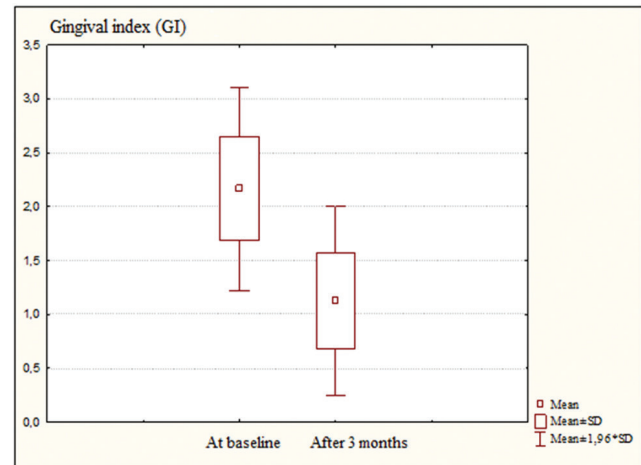


Figure 1. Gingival index values (GI, degree 0-3) in the patients with diabetes mellitus type 2 at baseline and 3 months after periodontal therapy

Mean PPD in the diabetic patients was reduced significantly from baseline (5.13 ± 0.17 mm) to final visit (4.19 ± 0.15 mm), $p < 0.001$, Fig. 2.

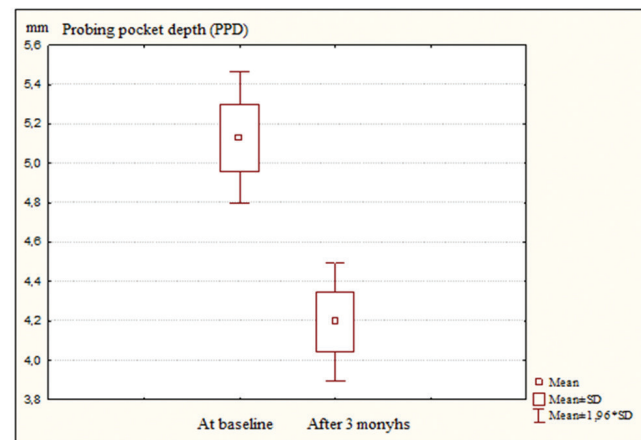


Figure 2. Probing pocket depth (PPD) values in the patients with diabetes mellitus type 2 at baseline and 3 months after periodontal therapy

Furthermore, we found that scaling and root planing together with LLLT significantly affect the serum level of hs-CRP. Thus, hs-CRP levels was reduced from 0.76 ± 0.02 mg/dl at baseline to 0.40 ± 0.04 mg/dl at the final visit ($p < 0.001$) in the patients with DM (Table 2).

Table 2. Detected hs-CRP and HbA1c serum levels at baseline and at 3 months after periodontal treatment in the patients with type 2 diabetes and non-diabetic patients.

		Patients with DM	Control group
hs-CRP (mg/dl)	Baseline	0.76±0.02	0.26±0.03
	At 3 Months	0.40±0.04	0.24±0.15
	p Value	<0.001*	0.004(<0.01)
HbA1c (%±SD)	Baseline	7.7±0.38	5.33±0.26
	At 3 Months	7.12±0.25	5.24±0.37)
	p Value	<0.001*	0.35

The values are presented as arithmetic mean ± standard deviation. Significant changes in hs-CRP and HbA1c levels between baseline and 3 months after therapy for both groups are marked with * for $p < 0.05$. Abbreviations: hs-CRP, high sensitivity c-reactive protein; DM, diabetes mellitus; HbA1c, glycosylated haemoglobin; p, level of significance

Levels of hs-CRP in the diabetic patients were higher than in the control patients at baseline ($p < 0.001$) and post-therapy ($p < 0.001$), Table 2. Moreover, the HbA1c level in the group of patients with DM was significantly decreased after periodontal treatment ($7.12 \pm 0.25\%$), $p < 0.001$ (Table 2). At the control group of patients, the HbA1c level also decreased after treatment, however the difference did not reach statistical significance ($p = 0.35$), Table 2.

DISCUSSION

Our study showed that the full-mouth scaling and root planning of the root surface with additional LLLT for five days lead to significant decrease of hs-CRP and HbA1c serum levels among type 2 diabetes patients suffering from chronic periodontitis ($p < 0.001$). Meanwhile, we found 2-fold lower mean GI ($p < 0.001$) and 1.2-fold lower PPD ($p < 0.001$) scores after periodontal therapy as compared to baseline scores in the patients with type 2 diabetes.

Researchers suggest that LLLT reduces gingival inflammation, reduces bleeding and contributes to better therapeutic results when LLLT is applied during conventional parodontal therapy, compared to classically applied conservative treatment. [15]

In another study, the efficacy of LLLT in the treatment of parodontopathy in patients with type 1 and type 2 diabetes has also been demonstrated. The results of

this study found that LLLT as an additional therapeutic modality reduces gingival inflammation in patients with diabetes mellitus type 1 and 2, even in advanced clinical forms of parodontopathy.[16]

Although previous researchers emphasize the positive clinical effects of the use of LLLT in addition to the treatment of periodontal disease, however, Ioannidou [17] does not support the hypothesis in its meta-analysis that periodontal treatment can reduce the systemic level of vs-CRP, and hence And affect the clinical effects of the disease.

We obtained almost 2-fold lower CRP serum level after non-surgical periodontal therapy in the diabetic patients ($p < 0.001$) and one -fold lower among the control group ($p < 0.01$).

There are researchers who fully support the view that further LLLT therapy after conservatively administered treatment can cause a reduction in gingival inflammation and results in better clinical effects compared to classically applied conservative periodontal treatment.[18-19]

Quadri [15] demonstrated better clinical effects of the investigated parameters in patients with DM: reduced depth of the periodontal pockets, corrected dental plaque index and reduced gingival inflammation following additional laser treatment.

The meta-analysis of the pilot study conducted on 94 individuals and where serum CRP and IL-6 were evaluated initially, 2 and 6 months after conservative therapy demonstrated a decrease in serum CRP and IL-6, together with an evident improvement in all clinical periodontal Parameters with therapy. [20] Yamazaki [21] did not receive a significant difference between the serum IL-6 and vs-CRP values before and after therapy. He argues that this lack of significance can be a consequence of the various clinical forms of parodontopathy as well as the different type of inflammation in different patients.

We obtained reduction of HbA1c for 7.5% in the diabetic patients ($P < 0.001$) and reduction of HbA1c for 1.7% in the non-diabetic patients ($P = 0.35$), both suffering with chronic periodontitis, at 3 months after periodontal treatment.

Researchers emphasize that glycosylated hemoglobin (HbA) testing is a highly standardized procedure and is becoming more and more popular due to its economy and ease of use.

The literature finds a lot of information that associates periodontal disease with different hemoglobin markers

in diabetic and non-diabetic patients. But, unfortunately, there are such where the link is not found. In a study of Wahi [22] in non-diabetic individuals, no significant correlation was observed between parodontopathy and HbA1c levels. Contrary to these findings, it has been proven that inflammation of the periodontal disease may affect the control of glycaemia in systemically healthy subjects. In fact, periodontal therapy has improved the status of parodontal disease and reduced glycosylated levels of hemoglobin, which reduces the likelihood of rapid relapse of the disease at systemic and local levels.[23] The cause of the positive effects after the taken parodontal therapy is thought to be changes in systemic monocyte gene expression, and a decrease in systemic inflammation and insulin resistance, leading to a reduction in HbA1c levels.[24] This confirms the positive correlation between the HbA1c levels and the effects of the conducted non-surgical periodontal therapy therapy.[25] In contrast, few studies do not confirm the association between parodontopathy and glycosylated hemoglobin. These studies reported that HbA1c levels were not significantly elevated in patients with chronic parodontopathy. [26-27] It is obvious that the controversies on this topic are large and numerous.

In conclusion, our results support the effectiveness of the clinically successful non-surgical periodontal therapy combined with LLLT in the reduction of the circulating hs-CRP and HbA1c levels, as well as in the improvement of GI and PPD scores in the patients suffering from type 2 diabetes and chronic periodontitis.

REFERENCES

1. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol* 2005; 76:418-425.
2. Tanwir F, Tariq A. Effect of Glycemic Control on Periodontal Status. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012;22(6):371-4.
3. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
4. da Cruz GA, de Toledo S, Sallum EA, Sallum AW, Ambrosano GM, de Cássia Orlandi Sardi J, da Cruz SE, Gonçalves RB. Clinical and laboratory evaluations of non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2008;79:1150-1157. [PubMed]
5. Tervonen T, Karjalainen K. Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. *J Clin Periodontol*. 1997;24:505-510. [PubMed]
6. Posten W, Wrona DA, Jeffrey SD, Arndt KA, Sirunya S, Murad A. Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg*. 2005;31:334-340.[PubMed]
7. Rabelo SB, Villaverde AB, Nicolau RA, Salgado MAC, Melo MDS, Pacheco MTT. Comparison between wound healing in induced diabetic and nondiabetic rats after low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg*. 2006;24:474-479. [PubMed]
8. Hagiwara S, Iwasaka H, Okuda K, Noguchi T. GaAl-As (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. *Lasers Surg Med*. 2007;39:797-802. [PubMed]
9. Peševska S, Nakova M, Ivanovski K, Angelov N, Kesic L, Obradovic R, Mindova S, Nares S. Dentinal hypersensitivity following scaling and root planing: comparison of low-level laser and topical fluoride treatment. *Lasers Med Sci*. 2010;25:647-650. [PubMed]
10. Bayat M, Abdi S, Javadieh F, Mohsenifar Z, Rashid MR. The effects of low-level laser therapy on bone in diabetic and nondiabetic rats. *Photomed Laser Surg*. 2009;27:703-708. [PubMed]
11. Obradović R, Kesić LJ, Peševska S. Influence of low-level laser therapy on biomaterial osseointegration: a mini-review. *Lasers Med Sci*. 2009;24:447-451. [PubMed]
12. World Health Organization Oral Health Surveys - Basic methods. Geneva 1997. WHO Oral Health Country/Area Profile Program. Available at: <http://www.whocollab.od.mah.se/index.html>. Accessed Aug 29th, 2015.
13. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 533-51.
14. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
15. Qadri T, Miranda L, Tunér J, Gustafsson A. The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*. 2005;32:714-719. [PubMed]
16. Obradović R, Kesić L, Mihailović D, Jovanović G, Antić

- S, Brkić Z. Low-level lasers as an adjunct in periodontal therapy in patients with diabetes mellitus.
17. Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A. Effect of Periodontal Treatment on Serum C-reactive Protein Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol.* 2006; 77: 1635 – 1642.
 18. George R. Lasers in dentistry – review. *Int J Dental Clinics.* 2009; 1: 17 – 24.
 19. Azevedo HL, de Paula EF, Moreira MS, de Paula EC, Marques MM. Influence of different power densities of LLT on cultured human fibroblast growth: a pilot study. *Laser Med Sci.* 2006; 21: 86 – 89.
 20. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D. Periodontitis and Systemic Inflammation: Control of the Local Infection is Associated with a Reduction in Serum Inflammatory Markers. *J Dent Res.* 2004; 83: 156 – 160.
 21. Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshei H, et al. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis. *J Periodontal Res.* 2005; 40: 53 – 58.
 22. Wahi S, Tripathi A, Wahi S, Mishra VD, Singh AP, Sinha N. Assessment of Levels of Glycosylated Hemoglobin in Patients with Periodontal Pathologies: A Comparative Study. *A. J Contemp Dent Pract.* 2017 Jun 1;18(6):506-509.
 23. Joseph R, Sasikumar M, Mammen J, Joseraj MG, Radhakrishnan C. Nonsurgical periodontal-therapy improves glycosylated hemoglobin levels in pre-diabetic patients with chronic periodontitis. *World J Diabetes.* 2017 May 15;8(5):213-221. doi: 10.4239/wjd.v8.i5.213.
 24. Demmer RT, Jacobs DR, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care.* 2008;31:1373-1379.[PMC free article] [PubMed]
 25. Demmer RT, Jacobs DR, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care.* 2008;31:1373-1379.[PMC free article] [PubMed]
 26. Wolff RE, Wolff LF, Michalowicz BS. A pilot study of glycosylated hemoglobin levels in periodontitis cases and healthy controls. *J Periodontol.* 2009;80:1057-1061.[PubMed]
 27. Saxena RM, Deepika PC. Comparison of glycosylated hemoglobin levels in periodontitis patients and healthy controls: a pilot study in Indian population. *Indian J Dent Res.* 2012;23:368-372. [PubMed]

ЕФЕКТИ НА КИРЕТАЖА И ОБРАБОТКА НА ПАРАДОНТАЛНИТЕ ЦЕБОВИ ПРОСЛЕДЕНА СО НИСКО НИВО НА ЛАСЕРСКА ТЕРАПИЈА ВРЗ СЕРУМСКИТЕ НИВОА НА С – РЕАКТИВНИОТ ПРОТЕИН (CRP) И ГЛИКОЛИЗИРАН ХЕМОГЛОБИН (HBA1C) КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИАБЕТЕС ТИП 2 ЗАБОЛЕНИ ОД ХРОНИЧЕН ПЕРИОДОНТИТИС

Бунџаку В.¹, Мрасори Ш.², Грчев А.³, Русевска Б.⁴ Камери А.², Муртезани А.², Сламнику З.⁵, Драгидела Ф.¹

¹ Пародонтологија и Клиника за орални болести, Клинички центар за Универзитетска стоматологија, Приштина, Република Косово

² Оперативна Стоматологија и Ендодонтска клиника, Универзитетска Стоматологија Клинички Центар, Приштина, Република Косово

³ Одделение за максило-фацијална хирургија, Стоматолошки факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија

⁴ Универзитетски стоматолошки клинички центар “Св. Пантелејмон”, Скопје, Република Македонија

⁵ Клиника за орална хирургија, Универзитетски стоматолошки клинички центар, Приштина, Република Косово

Кореспонденција : Фатмир Драгидела visari32@hotmail.com

АБСТРАКТ

Цел: Оваа студија беше спроведена за да се процени влијанието на не-хируршката периодонтална терапија и ниско-ниво ласерска терапија (LLLT) на висока чувствителност на С-реактивен протеин (hs-CRP) и на серумски

нивоа на гликозилиран хемоглобин (HbA1c) кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус.

Методи: измерување на полна уста и корен планирање проследено со LLLT на погодената страна беа применети во 24 пациенти со дијабетес тип 2 (клиничка приврзаност загуба ≥ 4 mm и најмалку 50% од погодените заби) и 24 не-дијабетичните субјекти, и двете со хроничен пародонтитис. Гингивалниот индекс (ГИ) и длабочината на парадонталниот џеб (PPD), како и hs-CRP во серумот и нивото на HbA1c беа оценети на почетокот и на 3 месеци по пародонталниот третман.

Резултати: На 3 месеци по пародонтолошки третман пронајдовме значително намалување на GI ($1,13 \pm 0,45$) и PPD ($4,19 \pm 0,15$ mm) резултати во споредба со основните вредности кај дијабетичните пациенти ($p < 0,001$). Значително намалување на серумските нивоа на hs-CRP од $0,76 \pm 0,02$ mg / dl во основно ниво до $0,40 \pm 0,04$ mg / dl на 3 месеци по третманот ($p < 0,001$) и намалување на нивоата на HbA1c од $7,70 \pm 0,38\%$ на база на $7,12 \pm 0,25\%$ пост-терапија ($p < 0,001$) биле откриени кај пациентите со дијабетес.

Заклучоци: Клинички успешната нехируршка пародонтална терапија комбинирана со LLLT има тенденција да ги намали серумските нивоа hs-CRP и HbA1c и да ги подобри GI и PPD резултатите.

Клучни зборови: С-реактивен протеин, дијабетес мелитус тип 2, гликозилиран хемоглобин, нехируршка пародонтална терапија, пародонтитис.

THE INFLUENCE OF COMPLETE DENTURES ON XEROSTOMIA AND THE CONCENTRATION OF SALIVARY PROTEINS

ВЛИЈАНИЕ НА ТОТАЛНИТЕ ПРОТЕЗИ ВРЗ КСЕРОСТОМИЈАТА И КОНЦЕНТРАЦИЈАТА НА САЛИВАРНИ ПРОТЕИНИ

Tmava-Drăgusha A.¹, Elencevski S.², Pancevska S.², Bundevska J.², Grcev A.², Ivanovski K.², Popovski B.²

¹ University Dentistry Clinical Center of Kosova

² University „Ss Cyril and Methodius” Skopje, Faculty of Dentistry Skopje

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 154 -160

ABSTRACT

The aim of this study is to determine the severity of xerostomia and the concentration of total proteins and albumin in the saliva of edentulous individuals, before and after wearing complete dentures. To realization of the objective, the study included 50 subjects of both sexes aged 30-70 years. The sample of the subjects was divided into two groups. The first group, the experimental group, consisted of 25 edentulous subjects. The second group, the control group, consisted of 25 subjects who have at least 20 teeth. Special questionnaires were made for determining the level of expression of xerostomia. The collecting of the unstimulated saliva was performed using the Spitting method and total salivary proteins were determined with Biuret test (g/l), salivary albumin was determined with modified bromocresol test (g/l).

Xerostomia is much more present among patients before the insertion of the complete dentures than after the insertion. There was no significant difference between the concentration of salivary proteins and albumins before the insertion of the dentures and the biochemical composition of the saliva, after the insertion of the complete dentures.

Keywords: complete dentures, xerostomia, salivary proteins

INTRODUCTION

The fabrication of complete dentures, among edentulous individuals, and the oral healthcare are important for the overall health, especially for the elderly. Edentulous patients who do not have dentures, or have poorly made dentures, have a greater possibility of developing an oral mucosa disease, inadequate nutrition, respiratory, cardiac, or stomach disease. These problems are more impressive if the patient's age is more advanced.

Biological, physical and mechanical factors that improve the functional and aesthetic characteristics of complete dentures, also influence the retention and stabilization of the dentures. Good retention of dentures is produced by using a valve effect, the strength of adhesion, with mechanical retention which depends on the anatomical features of the jaws and proper placement of teeth. It should meet the rules of articulation and occlusal

relations, to provide space for the tongue and satisfy aesthetics and phonation. [2,3]

The problems associated with oral health among adults, which are constantly increasing in our country are becoming more serious with age. These problems include loss of teeth due to complications of periodontitis, abrasion and attrition of the teeth, the occurrence of root caries, xerostomia, taste disturbances, and difficulty chewing and swallowing food. [4,5,6]

Because of these problems, it is more likely for older individuals to have some sort of prosthetic assemble, usually complete or partial dentures. Celebici et al. [7] point out that patients with complete dentures are significantly more satisfied in achieving speech function, compared with patients who have partial dentures. Complaints of patients with complete dentures, are more

commonly associated with avoiding various types of food, while patients who wear partial dentures, mainly complain of problems with retention of the dentures. Overall, more pleasure and satisfaction of dentures is registered in patients with complete dentures than in patients with partial dentures.[8] The pain which occurs in the improperly made dentures can be the reason for developing insomnia and a disruption of the eating habits. All this leads to diminished self-esteem of the person and its reduced activity in social life. [9,10]

The retention of dentures greatly depends on the presence of saliva in the mouth. It is defined as the ability of the denture to resist the forces which tend to separate the denture from the basis.[11] The successful rehabilitation of edentulous patients depends on the patient satisfaction with denture retention. Two important factors associated with the retention of the denture are: adequate and intimate fitting on the oral mucosa and an adequate valve edge.[12] Among other physical factors (adhesion, cohesion, surface tension, atmospheric pressure, and weight) that provide retention of the complete denture, saliva in adequate quantities and with an adequate composition is also an important physical factor that enables retention.[12-14]

Xerostomia prevalence increases with age and is present in 30% of those aged over 65 years. Drugs are the most common cause of xerostomia, because most older people take at least one medication that has a negative influence on salivary function.[15] Patients with xerostomia may have problems while eating, speaking, and swallowing while wearing the dentures. Denture wearers can have problems with the retention of the dentures, occurrence of traumatic ulcers and sticking the tongue on the palate. Patients also complain of halitosis, chronic burning and intolerance to spicy food.[16] Xerostomia is more common at night, because the secretion of saliva is lowest during sleep. The problem increases if there is a habit of mouth breathing present. Speaking and eating difficulties can disrupt the social interactions.[17]

Ship et al.[18] and Mendoza et al.[19] point out that xerostomia is relatively common in edentulous patients, which makes the wearing of complete dentures extremely problematic. Several studies point out even extreme discomfort in complete denture wearers. [18,19]

THE AIM OF THE STUDY

The aim of this study is to determine the severity of xerostomia and the concentration of total proteins and

albumin in the saliva of edentulous individuals, before and after wearing a complete denture.

MATERIAL AND METHODS

The study included 50 subject from both genders aged from 30 – 70 years divided into two groups.

The first group, the experimental one, in need of complete dentures was consisted of 25 edentulous patients, admitted at the UDCC St Pantelejmon – Department for removable dentures in Skopje.

The second group, the control group, consisted of 25 subjects who have at least 20 teeth present in the mouth. These subjects were recruited in the University Dental Clinical Centre in Skopje.

A questionnaire was carried out among all subjects, in which questions were primarily directed to determine the medical history of the patients and to estimate the subjective feelings of the patients associated with xerostomia. This study excluded (either from the experimental or the control group) smokers, alcoholics, pregnant women, individuals with salivary glands surgery, individuals after radiation therapy in the head and neck area, individuals suffering from Sjögren's syndrome, diabetes, rheumatoid arthritis, or lupus erythematosus and individuals who take medications that affect the secretion of saliva.

Special questionnaires were made for determining the level of expression of xerostomia. The study used the questionnaire recommended by Carda, 2006.[20]

Question A: Have you had a feeling of dryness in the mouth in the last 6 months? Yes/No

Question B: How much saliva is there in your mouth? A bit/Enough/ A lot

Question C: Do you have difficulty swallowing food? Yes/No

Question D: Do you have a need to take fluids in order to make the food swallowing easier? Yes/No

The level of expression of xerostomia was determined based on the answer to these questions:

Xerostomia 1 (mild): When the answer is positive only under question A

Xerostomia 2 (moderate): When there is a positive answer under question A and another positive answer (B, C or D)

Xerostomia 3: (severe): When there is a positive answer under question A and two other (B, C or D)

For determining the total salivary proteins and albumin, from all the subjects, both the control and experimental group, we collected total unstimulated saliva under the recommendations of Navazesh[21] for a period of 10 minutes. The subjects were advised one hour before the collection of saliva not to eat, smoke, or drink coffee, tea, cola nor to brush their teeth. The collection of saliva was performed in the same time of day (10-11h) for all of the subjects

The collecting of the unstimulated saliva was performed using the **Spitting method**.

The biochemical parameters in the saliva were determined in the biochemical laboratory of Surgical Clinics at the University Clinical Center "Mother Teresa" in Skopje, using a biochemical analyzer INTEGRA 400-Roche, including:

- Total salivary proteins - Biuret test (g/l)
- Albumin - modified bromocresol test (g/l)

All the tests listed were made only once for the control group, in the agreed term for the collection of the saliva.

The determining of the level of expression of xerostomia and the biochemical parameters in the saliva was carried out, during the first examination (before taking the primary impression for dentures) and during the control examination (one month after the patient received the dentures).

RESULTS

Table 1: Distribution of the patients according to gender

EG/sex	број	%
Male	12	48.0
Female	13	52.0
Total	25	100.0
CG/sex		
Male	12	48.0
Female	13	52.0
Total	25	100.0

Table 2: Average age of the subjects from both examined groups

age	number	average	minimum	maximum	Std.Dev.
EG*	25	58.4	49.0	67.0	5.551877
CG**	25	58.1	35.0	69.0	9.360021

Legend: *EG - examined group
**CG - control group

Table 3: Mann-Whitney U test

	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level
age	603.5000	671.5000	278.5000	-0.659697	0.509449

The study included 50 examinees, who were divided into two groups. The examined group (EG) consisted of edentulous patients, for whom acrylic complete dentures were made. The second group was the control group (CG), consisted of 25 examinees who had at least 20 teeth in their mouth. Both groups were identical regarding the presence of gender, and the difference registered inside the same groups (48.0% and 52.0%) was statistically insignificant for $p > 0.05$. It's a homogenous group (Table and Chart 1). The average age of patients in the experimental group was 58.4 ± 5.6 years and in the control group was 58.1 ± 9.4 years (Table 2). The difference registered between age, between the two groups was statistically insignificant for $p > 0.05$ (Table 3).

Table 4: Representation of the level of xerostomia in both groups and in the examined group after the insertion of the complete dentures

EG-before the insertion of dentures/xerostomia	number	%
No xerostomia	3	12.0
mild	16	64.0
moderate	6	24.0
EGafter the insertion of dentures/xerostomia		
No xerostomia	18	72.0
mild	7	28.0
CG/xerostomia		
No xerostomia	22	88.0
mild	3	12.0

The level of xerostomia is more common among the patients from the examined group (mild xerostomia -64.0% and moderate xerostomia 24.0%) in the pre-made period of the dentures, regarding the control group (mild xerostomia -12%) and after the insertion of the dentures (mild xerostomia-28.0%) (Table 4). The percentage difference registered between the absence of xerostomia in the examined group before and after the insertion of the dentures is statistically significant for $p < 0.0001$. The percentage difference registered between the absence of xerostomia in the examined group before the insertion of dentures versus the control group is statistically significant for $p < 0.0000$.

The percentage difference registered between the absence of xerostomia in the examined group after the insertion the dentures versus the control group, is statistically insignificant for $p = 0.1638$.

Table 5: Average value of total salivary proteins in the examined group before taking the primary impression, after insertion of the denture and in the control group

Total salivary proteins g/L	number	average	minimum	maximum	Standard deviation
Before the insertion of dentures - EG	25	1.6	0.0	3.0	1.224745
After the insertion of dentures - EG	25	1.9	1.0	3.0	0.971253
Control group	25	1.5	0.0	4.0	0.871780

Table 6: Mann-Whitney U's test

Total salivary proteins g/L	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level
Between the EG before insertion of the dentures and the CG	645.0000	630.0000	305.0000	0.145521	0.884299
Between the EG after insertion of the dentures and the CG	574.0000	701.0000	249.0000	-1.23208	0.217920
EG before and after the insertion of dentures	590.0000	685.0000	265.0000	-0.921635	0.356719

The average value of total salivary proteins in the examined group before the denture insertion was 1.6 ± 1.2 g/L, after the insertion was 1.9 ± 1.0 g/L, while in the control group, it was 1.5 ± 0.9 g/L (Table and graph 5).

According to Mann-Whitney U test, the registered difference between the average values of total salivary proteins in the examined group before and after dentures insertion, as well as in the control group, is statistically insignificant for $p > 0.05$ (Table 6).

Table 7: Average value of the albumin concentration in saliva in the examined group before the taking of the primary impression, after dentures insertion and in the control group

Albumin in saliva g/L		number	average	minimum	maximum	Std. Dev.
Before dentures insertion EG	Albumin before - EG	25	1.0	0.0	2.0	0.675771
After dentures insertion EG	Albumin after - EG	25	1.2	0.0	2.0	0.707107
Control group	Albumin - CG	25	1.3	0.0	3.0	0.645497

Table 8: Mann-Whitney U's test

Albumin in saliva g/L	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level
Between EG before insertion and the CG	585.5000	689.5000	260.5000	-1.00895	0.313000
Between EG after insertion and the CG	626.5000	648.5000	301.5000	-0.213431	0.830991
EG before and after the insertion of dentures	579.5000	695.5000	254.5000	-1.12537	0.260435

The average value of albumins in saliva in the examined group before the denture insertion is 1.2 ± 0.7 g/L, while in the control group it is 1.3 ± 0.6 g/L (Table 7).

According to the Mann-Whitney U test, the registered difference between the average values of salivary albumins in the examined group before and after the insertion of the complete dentures, as well in the control group is statistically insignificant for $p > 0.05$ (Table 8).

DISCUSSION

For many individuals, the only solution for the complete loss of teeth is by fabricating complete dentures. By

making the adequate dentures and with their proper maintenance and acceptance by the patient, it is expected for the main oral functions to be recovered.

The saliva has several important function (protective, antimicrobial, digestive, reparatory, regenerative and as a buffer) by which it participates in maintaining the oral health.[22, 23, 24]

The study included 50 subject from both genders aged from 30 - 70 years divided into two groups. In order to get valid results, the examinees in both groups were approximately the same age and gender. Also, as criteria for exclusion from the study, were listed all the conditions

and diseases that affect the secretion of saliva and usually cause xerostomia.

Xerostomia caused by medications is an often problem, especially in the elderly patients because they take a lot of medications (antihistamines, antidepressants, antihypertensive medications, anxiolytics, diuretics etc) during the day that may have an impact on salivary glands function.[18, 25, 26] The irradiation of the head and neck region, diabetes, HIV, emotional stress, diseases of the salivary glands also may contribute to the occurrence of xerostomia.[27] The reason behind the exclusion of these diseases or conditions from the study is to determine the effect of complete dentures on salivation.

The level of xerostomia was more common among patients from the examined group. In fact, before the insertion of dentures we marked a very low level of xerostomia in about 64.0% of the patients in the examined group and 24.0% highly expressed xerostomia (moderate). Only 12% (3) of the control group examinees registered poorly expressed xerostomia (mild). One month after the insertion and wearing complete dentures, only 28% of examinees who belonged to the examined group, registered a poorly expressed xerostomia (Table 4).

The percentage difference between the registered absence of xerostomia in the examined group before the insertion of dentures versus the control group was statistically significant for $p < 0.0000$. The difference between the registered absence of xerostomia in the examined group before the insertion and one month after, is statistically significant for $p < 0.0001$. The percentage difference registered between the absence of xerostomia in the examined group after the insertion of the dentures versus the control group is statistically significant for $p = 0.1638$. That means that, patients who wear complete dentures for one month, have their subjective feeling of dryness in the mouth significantly reduced.

Xerostomia, means a subjective feeling of dryness in the mouth. This symptom is often present among patients in dental practice and it is confused with the term hyposalivation. Hyposalivation is defined as a decreased secretion of saliva. Not always, the subjective feeling of dryness in the mouth is followed by decreased secretion of saliva. The results from the examination, showed that most of the edentulous patients noted lower or higher level of xerostomia. It is expected that edentulous patients are followed by this symptom of dry mouth because of the lack of mechanical stimulation for the secretion of saliva. The proper and normal salivation requires certain

stimulations (mechanical, chemical and physical) of the receptors in the oral cavity. Among edentulous patients mechanical stimulations are missing the most, and because of that xerostomia is more common and visible. One month after wearing dentures, patients have the subjective feeling of dryness reduced, because complete dentures compensate the lost oral functions. Also, the masticatory function is re-established, and the stimulus number on the numerous mechanoreceptors and gustative receptors is increased.

Our results are consistent with the findings of Maheshwari,[28] while in contrast with the findings of Bekiroglu [29] and Michael.[30] We assume that the differences in the results that we got were due to the differences that appeared in the examined groups. We must point out that our examinees were without systemic diseases and without any medical treatment that affects the secretion of saliva. On the other side, in Bekiroglu's [29] and Michael's [30] studies, the patients were with certain systemic diseases or received treatment which affected the salivary flow.

Some studies [31,32] determine the concentration of salivary proteins in patients with complete dentures. Usually salivary proteins among these patients are correlated with the occurrence of prosthetic stomatitis. The conclusion from these studies is that patients who have prosthetic stomatitis have an increased concentration of salivary proteins.

In the saliva there are many proteins, which are mainly descended from the acinus cells but some of them, such as the albumin, derives from the blood plasma. Most of the proteins in saliva are present in very small concentrations, but are important for maintaining the health of all the oral structures. The thing that is especially important for patients with complete dentures, related to salivary proteins, is the presence of a number of proteins (histatins, PRP and immunoglobulins, etc.) which have an antifungal role. It is proved that salivary histatin 5 with his effect destroys the fungus *Candida albicans*. During our research we determined the total salivary proteins and salivary albumins. The results from our study are the following: the average value of total salivary proteins in the examined group before the dentures insertion was 1.6 ± 1.2 g / L, after the insertion was 1.9 ± 1.0 g/L, while in the control group the concentration of salivary proteins was 1.5 ± 0.9 g / L (Table and chart 22). The average value of albumin in the saliva in the examined group before the insertion was 1.0 ± 0.7 g/L, after the insertion of the

denture it was 1.2 ± 0.7 g/L, while in the control group the result was 1.3 ± 0.6 g / L (Table and Chart 24).

During our study, we did not register significant changes in the concentration of total salivary proteins and albumin, before and after the dentures insertion. Also, there was not a significant difference between the concentration of total salivary proteins and albumins in the saliva of patients in the examined group and the concentration of total proteins and albumins in the control group. Our results are not in accordance with the results of Bencharit [32] and Byrd, [31] who registered an increased concentration of salivary proteins among patients with total dentures. This difference that exists between our results and the results in the mentioned studies, is due to the fact that our patients wore the dentures for just a month and none of them had the manifestation of prosthetic stomatitis.

Based on the analysis of the results, we believe that complete dentures in edentulous patients have a significant influence on the salivary flow. Xerostomia is much more present among patients before than after the insertion of complete dentures. There was no significant difference between the concentration of salivary proteins and albumins before the insertion of the dentures and the biochemical composition of the saliva, after the insertion of the complete dentures.

LITERATURE

- Kandelman D, Petersen PE, Ueda H. Oral health, general health, and quality of life in older people. *Spec Care Dentist* 2008;28(6):224-36.
- Јанкуловска Е. Тотална протеза (Претклиника). *Стоматолошки факултет, Скопје* 2004
- Гугувчески Љ. Дејановски К, Велевски Д. Клиника на тотално протезирање. *Стоматолошки факултет, Скопје* 2006.
- Ikebe K, Watkins CA, Ettinger RL, Sajima H, Nokubi T. Application of short-form oral health impact profile on elderly Japanese. *Gerodontology* 2004; 21:167-176.
- Liedberg B, Stoltze K, Norlén P, Owall B. 'Inadequate' dietary habits and mastication in elderly men. *Gerodontology* 2007; 24: 41-46.
- Ono T, Hori K, Ikebe K, Nokubi T, Nago S, Kumakura I. Factors influencing eating ability of old in-patients in a rehabilitation hospital in Japan. *Gerodontology* 2003; 20: 24-31.
- Celebic A, Knezovic-Zlataric D, Papić M, Carek V, Baucić I, Stipetić J. Factors related to patient satisfaction with complete denture therapy. *Journals of Gerontology. Series A. Biological Sciences and Medical Sciences*. 2003; 58: 948-953.
- Gjengedal H, Berg E, Boe OE, Trovik TA. Self-reported oral health and denture satisfaction in partially and completely edentulous patients. *International Journal of Prosthodontics*. 2011; 24: 9-15.
- Ikebe K, Nokubi T, Ettinger RL, Namba H, Tanioka N, Iwase K, Ono T. Dental status and satisfaction with oral function in a sample of community-dwelling elderly people in Japan. *Special Care Dentistry* 2002; 22: 33-40.
- Evren BA, Uludamar A, Iseri U, Ozkan YK. The association between socioeconomic status, oral hygiene practice, denture stomatitis and oral status in elderly people living different residential homes. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2011; 53: 252-257.
- Zarb GA, Bolender CL, Carlsson GE. *Boucher's Prosthodontic Treatment for Edentulous Patients*. 2001, 11th ed. *Harcourt India Pvt Ltd*.
- Darvell BW, Clark RKF. The physical mechanisms of complete denture retention. *Br Dent J* 2000;189(5):248-52.
- Turner M, Jahangiri L, Ship JA. Hyposalivation, xerostomia and the complete denture -A systematic review. *J Am Dent Assoc* 2008;139(2):146-50.
- Chandu GS, Hombesh MN: Management of xerostomia and hyposalivation in complete denture patients. *Ind J Stomatol* 2011;2(4):263-6.
- Dodds MW, Dodds AP. Effects of glycemic control on saliva flow rates and protein composition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol En-dod* 1997; 83(4):465-70.
- Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *Brit Dent J* 1992; 172: 305-312.
- Conget I. Diagnosis, classification and cathogenesis of diabetes mellitus]. *Rev EspCardiol* 2002; 55 (5): 528-35.
- Ship JA, Pillmer SR, Baum BJ. Xerostomia and the geriatric patient. *J Am GeriatrSoc* 2002;50(3):535-43.
- Mendoza AR, Tomlinson M. The split denture: A new technique for artificial salivary reservoirs in complete denture. *AustDent J* 2003;48:190-94.
- Carda Carmen, Nezly Mosquera-Lloreda, Lucas Salom, Maria Elsa Gomez de Ferraris, Amando Peydró. Structural and functional salivary disorders in type

- 2 diabetic patients Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:E309-14.
21. Navazesh M: Methods for collecting saliva. Ann N Y AcadSci 1993; 694:73-77.
 22. Ивановски К, Накова М, Пешевска С. Орална биохемија. Стоматолошки факултет, Скопје; 2012:7-12.
 23. Nanci A. In Ten Cate's Oral histology: Development, Structure and Function. 2009. 7th ed. Elsevier: 290-318.
 24. Mandel ID. The functions of saliva. J Dent Res 1987; 66:623-7.
 25. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth. Gerodontology 1986;5:75-99.
 26. Byrne BE. Oral manifestations of systemic agents. In: ADA guide to dental therapeutics. Chicago: ADA Publishing 1998:469-75.
 27. Michael D Turner, Jonathan A Ship. Dry mouth and its Effects on the oral health of elderly people. JADA 2007;138:15-20.
 28. Maheshwari A, Palekar U, Awinashe V. Salivary Flow Assessment in Denture Wearers. National Journal of Medical and Dental Research 2013;1(3) 48-51.
 29. Bekiroglu N, Çiftçi A, Bayraktar K, Yavuz A, Kargül B. Oral Complaints of Denture-Wearing Elderly People Living in Two Nursing Homes in Istanbul, Turkey. OHMD 2012;11(3):11-3
 30. Michael T, Leila J, Jonathan AS. Hyposalivation, xerostomia and the complete dentures – A systematic review. J Am Dent Assoc 2008;139(2):146-50.
 31. Byrd WC. et al. Role of salivary and candidal proteins in denture stomatitis: an exploratory proteomic analysis. Mol. BioSyst. 2014;2:12-3
 32. Bencharit S. et al. Elucidating role of salivary proteins in denture stomatitis using a proteomic approach. MolBio-syst. Oct 30, 2012; 8(12): 3216-3223.

ВЛИЈАНИЕ НА ТОТАЛНИТЕ ПРОТЕЗИ ВРЗ КСЕРОСТОМИЈАТА И КОНЦЕНТРАЦИЈАТА НА САЛИВАРНИ ПРОТЕИНИ

Тмава-Драгуша А.¹, Еленчевски С.², Панчевска С.², Бундевска Ј.², Грчев А.², Ивановски К.², Поповски Б.²

¹ Универзитетска Стоматологија Клинички центар на Косово

² Универзитет „Св.Кирил и Методиј“ - Скопје, Стоматолошки факултет - Скопје

АПСТРАКТ

Целта на овој труд е да се утврди изразеноста на ксеростомијата како и концентрацијата на вкупните протеини и албумин во плунката кај беззаби индивидуи пред и по тоталното протезирање. За реализација на поставената цел во испитувањето беа вклучени 50 испитаници од двата пола на возраст од 30-70 години. Примерокот на испитаници беше поделен на две групи. Првата група, експерименталната, ја сочинуваа 25 беззаби испитаници Втората група, контролната, ја сочинуваа 25 испитаници кои имаат најмалку 20 присутни заби во устата. Кај сите испитаници беше спроведен прашалник, во кој прашањата беа насочени пред се, да се утврди медицинската анамнеза на пациентите и да се проценат субјективните чувства на пациентите поврзани со ксеростомија. Колекционирањето на нестимулираната плунка беше изведено со *Spitting method (Меџог со ѝлукање)* Вкупни саливарни протеини бра определувани со Биурет реакција (g/l) а албуминот со модифициран бромкрезол тест (g/l)

Ксеростомијата е многу повеќе присутна кај пациентите пред поставување на тоталната протеза отколку по нејзиното поставување. Немаше значајна разлика помеѓу концентрацијата на саливарните протеини и албум пред поставувањето на протезите и биохемискиот состав на плунката по поставувањето на тоталите протези.

Клучни зборови: тотална протеза, ксеростомија, саливарни протеини

KRIPTORHIDIZMI-KOMPLIKIMET E TRAJTIMIT TË VONUAR

CRYPTORCHIDISM-COMPLICATION OF DELAYED TREATMENT

Kelmendi B.¹, Heta H.², Hyseni N.³, Kurshumliu F.⁴, Jashari H.⁵

¹ Kirurg Pediatrik-Qendra Klinike Universitare e Kosovës-Klinika e Kirurgjisë së fëmijëve.

² Kirurg Pediatrik-Qendra Spitalore Universitare “Nëna Terezë”- Shef shërbimi në Kirurgjin Infantile

³ Kirurg Pediatrik-Qendra Klinike Universitare e Kosovës- Drejtor në Klinikën e Kirurgjisë së fëmijëve

⁴ Patolog-Instituti I Patologjise-Qendra Klinike Universitare e Kosovës

⁵ Kirurg Pediatrik-Qendra Klinike Universitare e Kosovës-Klinika e Kirurgjisë së fëmijëve

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 161 -166

ABSTRACT

Qëllimi.-Cryptorchidismi është çregullimi më i shpeshtë endokrinologjik që haset te pacienët pediatrik meshkuj.. Efektet e trajtimit të vonshëm janë vërejtur në studimin e kryer në republikën e Kosovës . Në rastin e Kosovës kemi pasur një okupim të egër përgjatë viteve 1989-1999, trajtim ndaj popullatës vendase që kufizohet me luftë biologjike. Popullatës shqiptare i është mohuar në tërësi kujdesi shëndetësor, nga niveli primar deri në terciar. Masa që kanë rezultuar me impakt të rëndë në shëndetin e popullatës, posaçërisht të fëmijëve. Gjatë hulumtimeve kemi vërejtur se moshë mesatare e pacientëve të operuar nga kriptorhidizmi është më e vjetër se moshë e preferuar,prandaj kemi vendosur të përcjellim dëmtimin si pasojë e intervenimit të vonuar dhe dallimet histopatologjike të testiset e trajtuara me hormone në raport me testiset e pacientëve të cilat I janë nënshtruar direkt ndërhyrjes operative.

Qëllimi i punimit.-Në këtë punim kemi vërejtur pasojat e trajtimit të vonuar të kriptorhidizmit, me ç'rast ndryshimet degjenerative ireverzibile të pacientëve kanë qenë evidente. Si parametra kemi pasur TFI (Tubule fertility index), dhe praninë e qelizave gjermative.

Materiali dhe metodat.-Në QKUK gjatë periudhës 2010-2013 janë operuar 523 pacienta. Nga ky numër 70 prindër të pacientëve kanë shfaqur interesim për të vlerësuar shkallën e dëmtimit të testiseve si pasojë e retencës, grup nga I cili janë marrë biopsite . Grupi me hormone 32 fëmijë, të cilët janë trajtuar në bazë të protokollit me tre cikle hCG , me doze 100IU/kg të peshës trupore dhe 38 të cilët I janë nënshtruar intervenimit kirurgjik pa marrë hormone. Fëmijët e të dy grupeve ishin të moshës 1 deri 15 vjeç.

Rezultatet.-Nga tabelat dhe grafikonet e paraqitura vërehen qartë se ndryshimet degjenerative të indit testikular janë progresive. Gjatë vitit të 1 të jetës nuk kemi hasur në dëmtime sinjifikante të indit testiular, ndërsa në çdo vit pasues ndryshimet janë me evidente.

Pëfundimi.-Në bazë të rezultateve histopatologjike dhe punimeve të publikuara rekomandojmë se ndërhyrja kirurgjike duhet të jetë metodë primare në trajtim, është ambulatore, ka kosto të lirë dhe përqindja e komplikimeve është papërfillshme,ndërsa koha optimale për trajtim është para se pacienti të mbushë 2 vjet.

Fjalë kyç: Kriptorhisëm,Kosovë,intervenim i vonuar.

HYRJE

Kryptorchidizimi është çregullimi më i shpeshtë i gjëndrave endokrine që haset te pacientët pediatrik meshkuj. Fjala Cryptorchidism rrjedh nga greqishtja e vjetër ku kryptos do të thotë i fshehur ndërsa orchis nënkupton testisin. Përkufizimi më i saktë i retencës së testisit është kur testisi nuk mund të manipulohet në fund të qeses skrotale pa tension të kordës spermatoike.[1] Testisi I vendosur në qesen skrotale ka temperaturë 3°C

deri në 4°C më të ultë se testisi në pozitë intrabdominale, kjo është me rëndësi të veçantë për një zhvillim normal postnatal të testisit.[2] Studimet tregojnë degjenerim të hershëm të qelizave gjermative prej moshës 6 deri në 12 muajsh, ndërsa te femijet e moshës shkollare është evidente atrofia makroskopike, fakte që flasin në favor të degjenerimit progresiv të testisit retent.[3,4] Efektet e trajtimit të vonshëm të pacientëve janë vërejtur në hulumtimet e bera në Republikën e Kosovës . Në rastin e Kosovës kemi pasur një okupim të egër, trajtim ndaj popullatës vendase që kufizohet me luftë biologjike. Popullatës shqiptare I është mohuar në tërësi kujdesi shëndetësor, nga niveli primar deri në terciar. Masa që kanë rezultuar me impact të rëndë në shëndetin e populates, posaçërisht të fëmijëve. Duke pasur parasysh që në Republikën e Kosovës sistemi shëndetësor ka qenë I shkatërruar, I njëjti ka filluar të ndërtohet nga e para. Sensibilizimi i populates për pasojat e kriporhidizmit ka qenë mjaft I ulët. Gjatë hulumtimeve kemi vërejtur se mosha mesatare e pacientëve të operuar nga Kriporhidizmi është më e vjetër se mosha e preferuar, kemi vendosur të përcjellim dëmtimin si pasojë e intervenimit të vonuar dhe dallimet histopatologjike të testiset e trajtuara me hormone në raport me testiset e pacientëve të cilat I janë nënshtruar direkt ndërhyrjes operative. Duhet cekur se viteve të fundit kemi rezultate shpresëdhënëse, pasi që mosha mesatare e pacientëve të operuar ka filluar ndjeshëm të bie.

Trajtimi në nivel global ende shoqërohet me kontradikta, me çrast një pjesë e profesionistëve shëndetësorë preferojnë trajtimin hormonal dhe në rast të mos suksesit indikohet ndërhyrja operative, dhe profesionistëve që preferojnë ndërhyrje operative të hershme. Rezultatet e terapisë hormonale janë të ndryshme dhe sipas autorëve të ndryshëm suksesesi është nga 10% deri në 50% [5,6,7]. Po për një gje pajtohen të gjithë që trajtimi I hershëm kirurgjik bazohet në parandalimin e ndryshimeve sekondare degjenerative të testisit si pasojë e tempertaurës së lartë.[8]

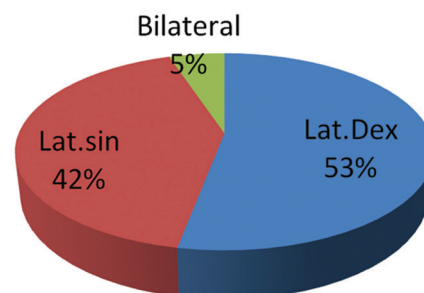
QËLLIMI I PUNIMIT

Në këtë punim I kemi vërejtur pasojat e trajtimit të vonuar të kriporhidizmit, me çrast ndryshimet degjenerative ireverzibile të pacientëve kanë qenë evidente. Si parametra kemi pasur TFI (Tubule fertility index), dhe praninë e qelizave gjermative. Pas një pune intenzive kohët e fundit kemi vërejtur ulje të ndjeshme të moshës mesatare të pacientëve të operuar. Zakonisht rastet e vonuara vijnë nga zonat e thella rurale.

MATERIALI DHE METODA

Në QKUK gjatë periudhës 2010-2013 janë operuar 523 pacienta. Nga ky numër 70 prindër të pacientëve kanë shfaqur interesim për të vlerësuar shkallën e dëmtimit të testiseve si pasojë e retencës, grup nga I cili janë marrë biopsite . Grupi me hormone 32 fëmijë, të cilët janë trajtuar në bazë të protokollit me tre cikle hCG , me doze 100IU/kg të peshës trupore dhe 38 të cilët janë hyrë dirket në intervenim kirurgjik pa marrë hormone. Fëmijët e të dy grupeve ishin të moshës 1 deri 15 vjeçare.

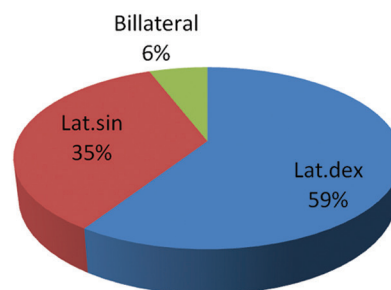
Kriporhidizmi 2010-117 Pacienta



Në 2010 kanë qenë të operuar 117 paciente, 62 prej tyre kanë pasur retencë testikulare të anës së djathtë, 49 të anës së majtë dhe 6 kanë qenë bilaterale. Mosha mesatare ka qenë 6.5 vjeç.

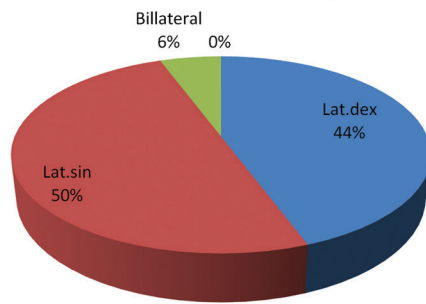
Në vitin 2011 janë operuar 120 paciente, 71 kanë pasur retencë testikulare të anës së djathtë, 42 të anës së majtë dhe 7 kanë qenë bilaterale. Për shkak të ndryshimeve degjenerative të testisit janë performuar 4 orhiektomi. Mosha mesatare e pacientëve ka qenë 6.1 vjeç. Për shkak të ndryshimeve degjenerative janë bërë 4 orhiektomi.

Kriporhidizmi 2011-120 pacienta



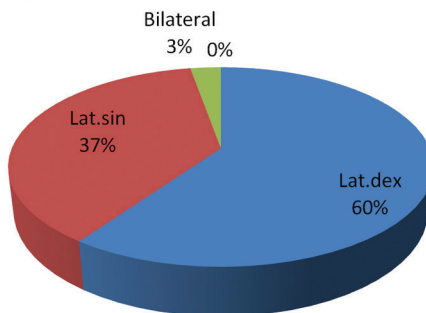
Në vitin 2012 janë operuar 142 pacientë, 63 kanë qenë retencë e anës së djathtë, 71 të anës së majtë, 8 bilaterale. Mosha mesatare ka qenë 5.7 vjeç. Për shkak të ndryshimeve atrofiko-degjenerative janë bërë 10 funikulo-orchioektomi, 3 në anën e djathtë dhe 7 në anën e majtë.

Kriptorhidizmi 2012-142 pacienta



Në vitin 2013 janë operuar 144 pacient, 86 kanë qenë retencë e anës së djathtë, 54 të anës së majtë, 4 bilateral, ndërsa moshë mestare ka qenë 5.3 vjeç.

Kriptorhidizmi 2013-144 pacienta

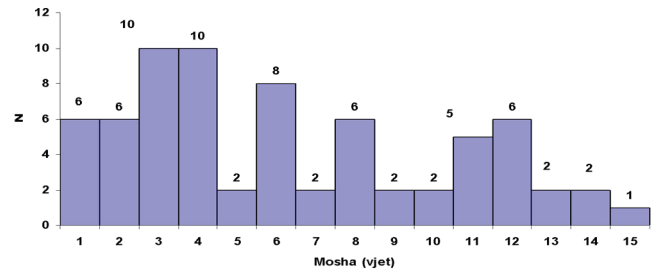


Te 53.9% e fëmijëve të operuar në klinikën e Kirurgjise së Fëmijëve në QKUK retensioni ka qenë djathtas, ne 41.3% të rasteve majtas dhe 4.8% bilateral.

Prej këtyre fëmijëve në hulumtim të mëtutjeshëm janë përfshirë vetëm 70 prej tyre të cilët janë bërë analizat patologjike. Grupi me hormone 32 fëmijë dhe 38 ata të cilët kanë hyrë drejt në intervenim kirurgjik pa marrë hormone. Fëmijët e të dy grupeve ishin të moshës 1 deri 15 vjeçar.

Tabela 1. Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe moshës

Moshë	Gr. Studimit				Gjithsej			
	Me hormone		Pa hormone		N		%	
	N	%	N	%				
1	5	15.6	1	2.6	6	8.6		
2	1	3.1	5	13.2	6	8.6		
3	7	21.9	3	7.9	10	14.3		
4	6	18.8	4	10.5	10	14.3		
5	-	-	2	5.3	2	2.9		
6	5	15.6	3	7.9	8	11.4		
7	-	-	2	5.3	2	2.9		
8	3	9.4	3	7.9	6	8.6		
9	1	3.1	1	2.6	2	2.9		
10	1	3.1	1	2.6	2	2.9		
11	-	-	5	13.2	5	7.1		
12	2	6.3	4	10.5	6	8.6		
13	-	-	2	5.3	2	2.9		
14	1	3.1	1	2.6	2	2.9		
15	-	-	1	2.6	1	1.4		
Gjithsej	32	100.0	38	100.0	70	100.0		



Grafiku 1

Siq shihet edhe në grafikun 1 fëmijët e përfshirë në hulumtim ishin të moshave të ndryshme me numrin më të madh të rasteve të moshës 3 dhe 4 vjeçare.

Tabela 2. Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe diametrit të tubuleve seminifere

Diametri I tubuleve seminifere	Gr. Studimit				Gjithsej			
	Me hormone		Pa hormone		N		%	
	N	%	N	%				
Reduktuar	12	37.5	16	42.1	28	40.0		
Nuk vërehen	2	6.3	10	26.3	12	17.1		
I zakonshëm	18	56.3	12	31.6	30	42.9		
Gjithsej	32	100.0	38	100.0	70	100.0		
X ² -test	X ² =6.639, P=0.036							

Te 40.0% e fëmijëve të përfshirë në hulumtim diametri I tubuleve seminifere ishte i reduktuar. Te grupi me hormone 37.5% kurse te ai pa hormone ne 42.1% te rasteve diametri i tubuleve seminifere ishte i reduktuar. Me X²-test kemi fituar dallim me sinjifikance të rëndësishme statistikore në diametrim të tubuleve seminifere sipas grupeve (X²=6.639, P=0.036),(Tabela 2).

Tabela 3. Diametri i tubuleve seminifere te të hulumtuarit sipas grup-moshës

Grup-moshë (vjet)	Diametri i tubuleve seminifere						Gjithsej			
	Reduktuar		Nuk vërehen		I zakonshëm		N		%	
	N	%	N	%	N	%				
1-2 vj.	3	25.0	2	16.7	7	58.3	12	100.0		
3-4 vj.	8	40.0	4	20.0	8	40.0	20	100.0		
5-6 vj.	3	30.0	-	-	7	70.0	10	100.0		
7-8 vj.	4	50.0	1	12.5	3	37.5	8	100.0		
9-10 vj.	2	50.0	-	-	2	50.0	4	100.0		
11-12 vj.	5	45.5	3	27.3	3	27.3	11	100.0		
13+	3	60.0	2	40.0	-	-	5	100.0		
Gjithsej	28	40.0	12	17.1	30	42.9	70	100.0		

Te 58.3% e fëmijëve të moshës 1-2 vjeçare ka pasur diametër të zakonshëm të tubuleve seminifere në indin

testikualr te ekzaminuar. Me rritjen e moshes eshte zvogelaur perqindja e tubuleve seminifere me diameter te zakonshem (Tabela 3).

Tabela 4. Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe presences se qelizave gjermnative

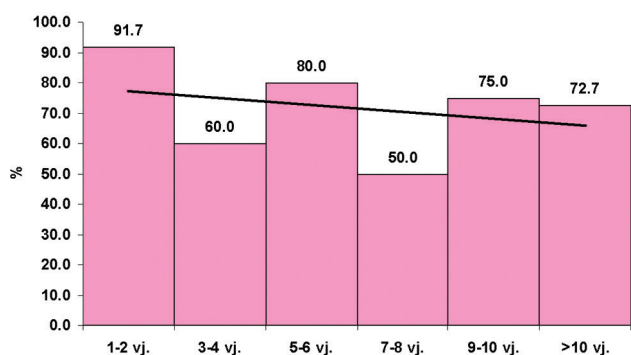
Qelizat gjermnative	Gr. Studimit				Gjithsej	
	Me hormone		Pa hormone			
	N	%	N	%	N	%
Po	23	71.9	26	68.4	49	70.0
Jo	9	28.1	12	31.6	21	30.0
Gjithsej	32	100.0	38	100.0	70	100.0
X ² -test	X ² =0.003, P=0.958					

Qeliza gjermnative ne indin testikualr jane gjetur ne 70.0% te rasteve te perfshira ne hulumtim. Te grupi me hormone qelizat gjermnative jane gjetur te 71.9% kurse te grupi pa hormone jane gjetur tr 68.4% e rasteve te perfshira ne hulumtim. Me X² test nuk kemi fituar dallim me sinjkanca te rendesishme statistikore ne gjetjen e qelizave gjermnative sipas grupeve (X²=0.003, P=0.958) (Tabela 4).

Tabela 5. Prezenca e qelizave gjermnative te të hulumtuarit sipas grup moshës

Grup-mosha (vjet)	Qelizat gjermnative				Gjithsej	
	Po		Jo			
	N	%	N	%	N	%
1-2 vj.	11	91.7	1	8.3	12	100.0
3-4 vj.	12	60.0	8	40.0	20	100.0
5-6 vj.	8	80.0	2	20.0	10	100.0
7-8 vj.	4	50.0	4	50.0	8	100.0
9-10 vj.	3	75.0	1	25.0	4	100.0
11-12 vj.	8	72.7	3	27.3	11	100.0
13+	3	60.0	2	40.0	5	100.0
Gjithsej	49	70.0	21	30.0	70	100.0

Te 91.7% e femijeve te moshes 1-2 vjeqare ka pasur qeliza gjermnative ne indin testikualr te ekzaminuar. Me rritjen e moshes eshte zvogelaur perqindja e qelizave gjermnative (Tabela 5).



Grafiku 2

Perqindja e rasteve me qeliza gjermnative te te hulumtuarit sipas grup moshes

Pra, te te dy grupet bashke me rritjen e moshes eshte zvogelaur perqindja e rasteve me qeliza gjermnative.

Tabela 6. Prezenca e qelizave gjermnative te te hulumtuarit sipas grupeve dhe grup- moshes

Grup-mosha (vjet)	Gr. me hormone				Gr. pa hormone			
	Q. gjermnative verehen		Q. gjermnative nuk verehen		Q. gjermnative verehen		Q. gjermnative nuk verehen	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1-2 vj.	2	100.0	-	-	6	66.7	3	33.3
3-4 vj.	6	100.0	-	-	5	83.3	1	16.7
5-6 vj.	1	100.0	-	-	2	50.0	2	50.0
7-8 vj.	8	61.5	5	38.5	4	57.1	3	42.9
9-10 vj.	3	60.0	2	40.0	5	100.0	-	-
11-12 vj.	1	33.3	2	66.7	3	60.0	2	40.0
13+	2	100.0	-	-	1	50.0	1	50.0
Gjithsej	23	71.9	9	28.1	26	68.4	12	31.6

Te grupi me hormone qelizat gjermnative kane qene prezente te 100.0% e femijeve te moshes 1 deri 6 vjet dhe 33.3% e atyre 11-12 vjet. Te grupi pa hormone te moshja 1-2 vjet qelizat gjermnative kane qene prezente te 66.7% kurse te at ate moshes 11-12 vjet 60.0% (Tabela 6).

DISKUTIM

Është evidente roli i trajtimit të hershëm të rastet me kriptorhidizim. Në bazë të rezultateve të ekzaminimeve histopatologjike është më se i qartë reduktimi i diametrit të tubuleve dhe zvogëlimi i prezencës së qelizave gjermnative në mënyre progresive të rastet e vonuara si pasoje e ndryshimeve degenerative në indin testikular. Rezultatet këto që janë mjaft të ngjajshme me literaturën e publikuar deri më tani mbi këtë temë.

Aplikimi i terapise hormonale si terapi e parë, ende është mjaft e shprehur ne Evropën Juglindore. Në shumicën e Qendrave Klinike udhëzohet në menyre standarde. Kohët e fundit janë bërë mjaft hulumtime për pasojat afatgjate të terapise hormonale. Një ndër studimet që ka shërbyer për krijimin e protokollit të trajtimit duke pasur parsysh edhe efektet afatgjate është bërë nga grupi punues i vendeve nordike per Kriptohidizim të publikuar në vitin 2008, ku konstatohet se pas administrimit të një doze të madhe të hCG, rritet presioni intratestikular, vërehet edeme itersticiale dhe ekstravazion I leukociteve. Ndryshime të njëjta morfologjike janë vërjetur edhe te pacientët të cilëve I është marrë biopsë gjatë operimit, tek të cilët trajtimi me hCG ka rezultuar pa sukses, ndryshime që me kalimin e kohës janë zhdukur. Vërehet që menjëher pas aplikimit të hCG, ka shtim të apoptozës së qelizave gjermnative në

testiset e trajtuara me hCG, në krahasim me pacientët që I nënshtrohen direkt ndërhyrjes kirurgjike.[9,10] Poashtu gjatë përcjelljes së pacientëve të trajtuar me hCG është vërejtur se në kohën e adoleshencës testiset e tyre në dimatër janë më të vegjël deri në 50%, dhe se ka lidhje në mes të volumit testikular dhe shkallës së apoptozës.[11] Sipas këtyre të dhënave konkludojmë se aplikimi I hCG mund të dëmtoj spermatogenezën në të ardhmen. Duke pasur parasysh shkallën e ulët të efikasitetit të trajtimit hormonal, benefitet e diskutueshme dhe dëmtimin e mundshëm të spermatogenezës në të ardhmen, grupi nordik konkludon se kirurgjia primare duhet të preferohet në trajtimin e kriptorkidizmit.

PËRFUNDIM

Në bazë të rezultateve histopatologjike dhe punimeve të publikuara rekomandojmë se ndërhyrja kirurgjike duhet të jetë metodë primare në trajtim, është ambulantore, ka kosto të lirë dhe përqindja e komplikimeve është papërfillshme, ndërsa koha optimale për trajtim është para se pacienti të mbushë 2 vjet. Çdo tentim i ordinimit të terapisë hormonale sidomos të rastet e diagnostikuara pas moshës 2 vjeçare përveç se rezultojnë me sukses të limituar është humbje e kohës së çmuar, dhe ndryshimet degjenerative ireversibile të indit testikular.

REFERENCAT:

- Hutson J : Elsevier Pediatric Surgery Sixth Edition Volume II;1195.2004. 56.
- Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM 3rd, et al: Early postnatal testicular maldevelopment in cryptorchidism. J Urol 1991;146:624.
- Kogan SJ, Tennebaum S, Gill B, et al: Efficacy of orchidopexy at patients age 1 year for cryptorchidism. J Urol 1990;144:508.
- Kleintech B, Hadziselimovic F, Hesse V, Schreiber G, 1979 kongenitale Hodendystopien. Georg Thieme Leipzig.
- De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Hazebroek FĒJ, Drop SLS, et al: Double-blind, placebo-controlled study of luteinizing-hormone-releasing hormone nasal spray in treatment of undescended testes. Lancet 1986;1:876.
- Hoorweg-Nijman JJG, Havers HM, Delemarre-van de Waal HA: Effect of human chorionic gonadotropin (hCG)/ follicle-stimulating hormone treatment versus hCG treatment alone on testicular descent: a double-blind placebo-controlled study. Eur J Endocrinol 1994;130:60
- Rajfer J, Handelsman DJ, Sĕerdlof RS, et al : Hormonal therapy of cryptorchidism: A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin releasing hormone. N Engl J Med 1986;314:466.
- Zorgniotti AW (ed): Temperature and environmental effects on the testis. Adv Exp Med Biol 1991;286:199.
- Hjertkvist M, Läckgren G, Plöen L & Berg A. Does hCG treatment induce inflammation-like changes in undescended testes in boys? Journal of Pediatrics 1993 ;103:892-897
- Heiskanen P, Billig H, Toppari J, Kaleva M, Arsalo A, Ropala J & Dunkel L. Apoptotic cell death in the normal and cryptorchid human testis: the effect of human chorionic gonadotropin on testicular cell survival. Pediatric Research Surgery 1996 ;28:254-258
- Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, Tilly JL & Wikstrom S. Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. Journal of Clinical Investigation 1997 ;100:2341-2346.

CRYPTORCHIDISM-COMPLICATION OF DELAYED TREATMENT

Kelmendi B.¹, Heta J.², Hyseni N.³, Kurshumliu F.⁴, Jashari H.⁵

¹ Pediatric Surgeon- University Clinical Center of Kosova: Department for Pediatric Surgery, Prishtina-Kosova

² University Hospital Center "Mother Theresa": Head of Department-Pediatric Surgery, Tirana- Albania

³ University Clinical Center of Kosova- Head of Department-Pediatric Surgery, Prishtina-Kosova

⁴ Pathologist-University Clinical Center of Kosova: Department of Pathology

⁵ Pediatric Surgeon- University Clinical Center of Kosova: Department for Pediatric Surgery, Prishtina-Kosova

ABSTARCT

Introduction. - Cryptorchidism is the most common endocrinal disorder encountered in pediatric male patients. Testis that is located in scrotum has 3°C to 4°C degree lower temperature than testis located intraabdominally.

Effects of delay in treatment were observed in study conducted in Republic of Kosovo. During the occupation 1989-1999 we were confronted with apartheid that sometimes was in a brink of biological war. Major population was denied of any kind of medical care, from primary to tertiary level. During our studies we noticed that the mean age of patients that are operated for cryptorchidism is higher than the recommended age. We decided to examine the degenerative changes in testes that had a delayed intervention and differences between patients treated with hormone and the ones that underwent direct surgery.

Aim.-The aim in this study was to see the results of delayed treatment of cryptorchidism, where irreversible degenerative changes of testicular tissue have occurred. We measured TFI (tubule fertility index) and the presence of germ cells.

Material and methods.-In our department from 2010-2013 523 patients were operated. From this number 70 showed interest taking part in the study. Treated with hormonal therapy prior to surgery were 32 patients and 38 had direct operation. Patients that received hormonal therapy according to protocol of 3 cycles of hCG 100 IU/kg of body weight. The children were aged from 1 to 15 years.

Results. From the charts and tables it is clear that degenerative changes of testicular tissue are progressive. In the 1 year of the life we didn't encounter a significant number of changes, while with every subsequent year the changes become more evident and significant.

Conclusion.-Following the histopathology results and published papers, we recommend that surgical intervention should be the therapy of first choice in the treatment of cryptorchidism. Ideal operation should be performed before patient reach 2 years of age. Every attempt of hormonal therapy after the patients is 2 years or older, results with limited success, lost of precious time that result with degenerative changes of testicular tissue.

ВОСПИТНИТЕ СТИЛОВИ НА МАЈКАТА И НАВИКИТЕ ЗА ПУШЕЊЕ ЦИГАРИ КАЈ АДОЛЕСЦЕНТИТЕ

MOTHER UPBRINGING PATTERNS AND ADOLESCENTS' HABITS FOR SMOKING CIGARETTES

Билали М.¹, Косевска Е.², Зафирова Ивановска Б.³

¹ Филозофски факултет, насока психологија, Државен универзитет Тетово, Тетово, Република Македонија

² Институт за јавно здравје на Република Македонија, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија

³ Институт за епидемиологија и биостатистика, Медицински факултет, Универзитет Св. Кирил и Методиј, Скопје, Република Македонија

Автор за кореспонденција: mirlinde.b@hotmail.com

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 167 -172

АБСТРАКТ

Вовед: Ризичното однесување по здравјето на адолесцентите е значаен јавно-здравствен проблем во земјите на ЕУ. Голем дел од болестите се резултат на ризичното однесување поврзано со навиките во пушење. Проблемите кои доведуваат до ризичното однесување може да се бараат и во слабиот квалитет на семејниот живот и непримерниот начин на воспитување.

Цел на трудот: Да се утврди поврзаноста на воспитните стилови на мајката со навиките за пушење цигари кај адолесцентите.

Материјал и методи: Спроведена е проспективна студија на пресек на примерок од 600 испитаници, ученици од основните и средни училишта на територијата на Полошкиот регион. Применета е скалата наменета за проценување на воспитните стилови на родителите-“Egna Minnen Baträffande Uppfostran” (EMBU), како и анкетниот прашалник од “Глобалното истражување за здравјето на адолесцентите”. Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 17,0.

Резултати и дискусија: Структурата на испитаниците ја сочинуваа 264 (44%) машки и 336 (56%) женски ученици. Етничката структура на учениците ја сочинуваа 300 ученици Македонци и 300 Албанци, пришто 172 (28.67%) беа ученици од IX-то одделение, 203 (33.83%) од I-ва година средно училиште, и 225 (37.5%) беа ученици од II-ра година средно училиште. Како пушачи се декларираа 161 ученик, односно преваленцијата на пушење беше 26.8%. Со зголемување на вредноста на субскалата „емоционална топлина“ за единица скор, ризикот за развивање ризично однесување кај адолесцентите од аспект на пушење цигари се намалува за 2% (OR: 0.974, 95% CI 0.951 – 0.999).

Заклучок: Резултатите од истражувањата покажаа дека воспитните стилови на мајката имаат значајно влијание на ризичното однесување на адолесцентите од аспект на пушење цигари.

Клучни зборови: воспитни стилови, мајка, адолесценти, пушење цигари

ВОВЕД

Ризичното однесување по здравјето на адолесцентите е значаен јавно-здравствен проблем во земјите на ЕУ. Голем дел од болестите се резултат на ризичното однесување поврзано со навиките во пушење. Проблемите кои доведуваат до присуство на ризичното однесување може да се бараат и во слабиот

квалитет на семејниот живот и непримерниот начин на воспитување. Тука сега се наметнува потребата родителите со своите деца да бидат на релација каде отворено ќе се разговара и ќе се дава признание на нивните заклучоци и размислувања секако во позитивна конотација, одбегнување на авторитет, супериорен родител и инфериорно дете со цел избегнување на спротивставување. Низ литературата мајката се спомнува како најважна примарна фигура не само во првите пет години, туку и низ останатите развојни периоди низ кои детето се развива (1). Доколку од многу причини мајката не може да се грижи за детето како, на пр: болест на мајката, откажување на мајката од детето и слично, тогаш решението е едноставно – неопходна е адекватна субституција. Како замена може да биде таткото, бабата, дедото или, пак, посвоители кои би биле негователи. Децата не смеат да се одвојат од мајките, ниту, пак, да одат во градинка, туку мајките да се грижат за нив. Се разбира, ова е мит. Тука се покажува дека е важен квалитетот, а не само квантитетот на поминатото време, затоа што од квалитетот на односот многу зависи понатамошниот тек на животот, особено во оној период на адолесценција кога децата сами треба да донесуваат одлуки. Можно е било кој од родителите да е постојано со детето, но времето да не е квалитетно исполнето со љубов, грижа, внимание, задоволување на биолошките потреби, а потоа и на социјалните потреби, потребите за допир, топлина и слично.

Во овој случај нема да се создадат услови за здраво социоемоционално врзување, туку напротив, некој вид на нарушување во социоемоционалниот развој (2). Постои разлика во односот што адолесцентите го имаат со таткото и оној со мајката. Таткото најчесто е опишуван како советодавец кој поставува јасни очекувања. Неговите интереси се насочени кон училишниот успех и плановите за во иднина. Мајката пак, има пошироки интереси за адолесцентот. И таа се интересира за неговата иднина, но повеќе е вклучена во неговиот социјален и емоционален живот. Односот со мајката вклучува блискост и почитување, пријателски однос и однос со авторитет (3).

ЦЕЛ НА ТРУДОТ

Да се утврди поврзаноста на воспитните стилови на мајката со навиките за пушење цигари кај адолесцентите.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

За целите на ова истражување се применија: Скалата наменета за проценување на воспитните стилови на родителите – “Egna Minnen Battraffande Uppfostran” (EMBU). Оваа скала од Ликертов тип е сочинета од 64 ајтеми формулирани во облик на тврдења со четиричлена скала на избор. Конструирана е од шведскиот истражувач Перис (Perris), а адаптирана од Ариндел (Arrindell). Адаптираната верзија, која е користена во ова истражување, содржи 5 субскали: емоционална топлина, отфрлање, презаштитиување, фаворизирање на детето и недоследност, како и анкетниот прашалник од Глобалното истражување за здравјето на адолесцентите. Станува збор за стандарден прашалник на СЗО и CDC кој содржи 24 прашања каде беше опфатена и употребата на тутунот. Прашалникот беше дизајниран така да одговара на возраста и полот на испитаниците.

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS 17,0. Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, минимални вредности, максимални вредности, и стандардна девијација. За компарирање на скоровите меѓу децата пушачи и непушачи беше користен Студентов тест (Student t-test). Логистичка Регресиона анализа беше користена за детерминирање на воспитните стилови сигнификантно поврзани со развивање навика за пушење цигари. Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво за $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Во истражувањето беа вклучени 600 испитаници, ученици од основните и средни училишта на територијата на Полошкиот регион. Половата структура на испитаниците ја сочинуваа 264 (44%) машки ученици, 336 (56%) ученици од женски пол. Етничката структура на учениците ја сочинуваа 300 ученици Македонци, 300 ученици Албанци, додека во однос на застапеноста по одделенија, 172 (28.67%) беа ученици од IX-то одделение, 203 (33.83%) од I-ва година средно училиште, и 225 (37.5%) беа ученици од II-ра година средно училиште. Во оваа група на ученици, како пушачи се декларираа 161 ученик, односно преваленцијата на пушење беше 26.8%.

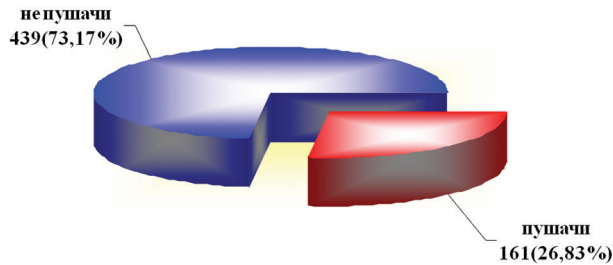


График 1. Структура на испитаниците според пушење цигари

На прашањето „ На колку години за прв пат проба цигара?“, доминираа ученици кои пробале цигара на 14 или 15 години - 67 (41.61%), додека најмал број, односно процент одговориле дека пробале цигара на 10 или 11 години - 11 (6.83%).

Табела 1.

На колку години за прв пат проба цигара?	N (%)
≤ 7	15 (9.32)
8 - 9	12 (7.45)
10 - 11	11 (6.83)
12 - 13	37 (22.98)
14 - 15	67 (41.61)
> 16	19 (11.8)

Во графиконот 2 и табела 2 прикажани се просечните скорови, како и најниските и највисоки скорови за анализираните субскали.

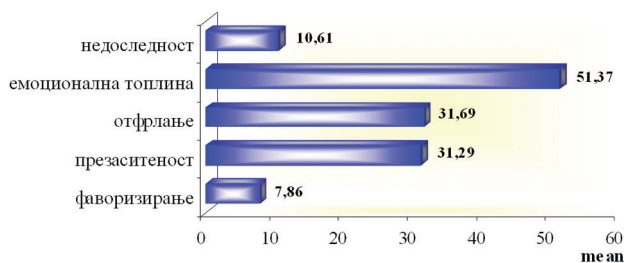


График 2. Влијание на одделни воспитни стилови на мајката врз навиката за пушење цигари на адолесцентите

Табела 2.

Субскала	N	Descriptive Statistics	
		mean ± SD	min - max
недоследност	567	10.61 ± 2.6	7 - 21
емоционална топлина	593	51.37 ± 8.7	17 - 66
отфрлање	594	31.69 ± 6.3	25 - 69
Презаситеност	591	31.29 ± 6.8	15 - 62
фаворизирање	579	7.86 ± 2.8	5 - 20

Резултатите од истражувањето покажаа дека воспитните стилови на мајката имаат значајно

влијание на ризичното однесување на децата од аспект на пушење цигари.

Децата пушачи и непушачи сигнификантно различно ги оцениле воспитните стилови на мајката родител за сите 5 субскали од Скалата за проценка на родителските стилови.

Во групата испитаници кои пушат регистриравме сигнификантно повисок скор за субскалата „недоследност“ споредено со групата деца кои не пушат цигари (11.35 ± 2.6 vs 10.36 ± 2.6 ; $p=0.000013$). Овој статистички резултат сугерира заклучок дека воспитниот стил на мајката во кој доминира недоследност значајно е поврзан со ризично однесување анализирано преку пушење цигари. Мајките на децата кои пушат цигари покажуваат во воспитувањето сигнификантно повисок степен на недоследност.

Просечниот скор за субскалата „емоционална топлина и прифаќање“ изнесува 50.05 ± 8.9 во групата деца кои пушат цигари, а 51.85 ± 8.5 во групата кои не пушат. Тестираната разлика се потврди како сигнификантна за $p=0.03$, што пак иницира заклучок дека воспитниот стил на мајките во кој доминира емоционална топлина и прифаќање значајно го намалува ризичното однесување анализирано преку пушење цигари. Мајките на децата кои пушат цигари покажуваат во воспитувањето сигнификантно понизок степен на емоционална топлина и прифаќање.

За $p=0.0004$ се потврди сигнификантно повисок скор за субскалата „отфрлање“ во групата деца кои пушат цигари, компарирано со групата деца кои не пушат (33.20 ± 6.6 vs 31.13 ± 6.1). Отфрленоста на детето од страна на мајката значајно го зголемува ризичното однесување анализирано преку пушење цигари. Мајките на децата кои пушат цигари покажуваат во воспитувањето сигнификантно повисок степен на отфрлање.

Претераната заштита на детето од страна на мајката има значајно влијание на развивање ризично однесување кај детето од аспект на пушење цигари ($p=0.028$). Во групата испитаници кои пушат регистриравме сигнификантно повисок скор за субскалата „презаситеност“ споредено со групата деца кои не пушат цигари (32.30 ± 6.6 vs 30.92 ± 6.8), односно, мајките на децата кои пушат цигари покажуваат во воспитувањето сигнификантно повисок степен на претерана заштита.

Во групата испитаници кои пушат регистриравме

сигнификантно повисок скор за субскалата „фаворизирање” споредено со групата деца кои не пушат цигари (8.62 ± 3.2 vs 7.57 ± 2.6 ; $p=0.00006$). Овој статистички резултат сугерира заклучок дека воспитниот стил на мајката во кој доминира селективност во однесувањето кон децата значајно е поврзан со ризично однесување анализирано преку пушење цигари. Мајките на децата кои пушат цигари покажуваат во воспитувањето сигнификантно повисок степен на фаворизирање.

Табела 3.

Дали пушат цигари?	Descriptive Statistics			p value
	N	mean \pm SD	min - max	
Недоследност				
да	147	11.35 ± 2.6	7-20	$p=0.000067^{**}$
Не	420	10.36 ± 2.6	7-21	
емоционална топлина и прифаќање				
да	159	50.05 ± 8.9	25-66	$p=0.025^*$
Не	434	51.85 ± 8.5	17-65	
Отфрлање				
да	159	33.20 ± 6.6	25 - 61	$p=0.00038^{**}$
Не	435	31.13 ± 6.1	25 - 69	
(презаситеност)				
да	158	32.30 ± 6.6	17 - 62	$p=0.028^*$
Не	433	30.92 ± 6.8	15 - 52	
(фаворизирање)				
да	157	8.62 ± 3.2	5 - 20	$p=0.00006^{**}$
Не	422	7.57 ± 2.6	5 - 19	

(Student t- test) * $p<0.05$ ** $p<0.01$

Логистичка Регресиона анализа беше користена да се детерминираат воспитните стилови од страна на мајката, кои се сигнификантни предиктори за развивање навика кај децата за пушење цигари.

Униваријантната Логистичка Регресиона анализа покажа дека сите 5 воспитни стилови од страна на мајката се сигнификантно поврзани со развивање навика за пушење цигари кај децата.

Табела 4.

Униваријантна Логистичка Регресиона анализа за предикција на ризично однесување			
варијабла	Unadjusted OR	CI 95%	p-value
недоследност	1.151	1.072 - 1.235	<0.000
емоционална топлина	0.977	0.957 - 0.997	0.001**
отфрлање	1.049	1.021 - 1.079	0.001**
презаситеност	1.031	1.003 - 1.059	0.029**
фаворизирање	1.132	1.064 - 1.205	<0.000

* $p<0.05$ ** $p<0.01$

Мултиваријантната Логистичка Регресиона анализа како воспитни стилови од страна на мајката сигнификантно поврзани со развивање навика за пушење цигари кај децата, ги потврди: недоследноста ($p=0.005$), емоционалната топлина и прифаќање

($p=0.038$), и фаворизирање ($p=0.001$).

Со зголемување на вредноста на субскалата „наследност” за единица скор, ризикот за развивање ризично однесување кај децата од аспект на пушење цигари се зголемува за 12.7% (OR: 1.127, 95% CI 1.037 - 1.225);

Со зголемување на вредноста на субскалата „емоционална топлина” за единица скор, ризикот за развивање ризично однесување кај децата од аспект на пушење цигари се намалува за 2% (OR: 0.974, 95% CI 0.951 - 0.999);

Со зголемување на вредноста на субскалата „фаворизирање” за единица скор, ризикот за развивање ризично однесување кај децата од аспект на пушење цигари се зголемува за 12.5% (OR: 1.125.974, 95% CI 1.050 - 1.204);

Табела 5.

Мултиваријантна Логистичка Регресиона анализа за предикција на ризично однесување			
варијабла	Unadjusted OR	CI 95%	p-value
недоследност	1.127	1.037 - 1.225	0.005**
емоционална топлина	0.974	0.951 - 0.999	0.038*
отфрлање	0.996	0.958 - 1.036	0.856
презаситеност	1.019	0.984 - 1.056	0.288
фаворизирање	1.125	1.050 - 1.204	0.001**

* $p<0.05$ ** $p<0.01$

Да се биде родител не е едноставна улога. Желбата на секој родител е да создаде емоционално зрел и стабилен поединец, среќен поединец кој успешно ќе се интегрира во социјалната средина. Постојат две клучни димензии на родителство. *Првата димензија* се однесува на родителското разбирање и родителската топлина, наспроти непријателското осудување и одбегнување. *Втората димензија* се однесува на родителскиот надзор. Комбинацијата на овие две димензии претставува она што заеднички се нарекува *рогителски стилови* (4).

Резултатите добиени од истражувањето дадоа одговор на поставената цел. Униваријантната Логистичка Регресиона анализа покажа дека сите 5 воспитни стилови од страна на мајката се сигнификантно поврзани со развивање навика за пушење цигари кај децата. Научните докази покажуваат дека влијанието на родителските стилови на употреба на тутун кај адолесценти варира во различни земји.

Навиките и ставовите на мајката битно влијаат врз однесувањето на децата поврзано со употреба на

тутун(1). Истражувањето за ризично однесување кај младите во Америка, United States, Youth Risk Behavior Survey (YRBS), спроведено во 2007 година (5), ги даде следните резултати поврзани со навиките во пушењето: 20.0% од учениците во Америка пушеле 1 или повеќе денови во последните 30 дена, при што процентот е повисок кај момчињата (21.3%) во однос на девојчињата (18.7%). Студијата на Националниот институт за злоупотреба на дрога, алкохол и цигари издадена во декември 2015 год. во Америка, покажува дека со возраста се зголемува преваленцата на употреба на тутун кај учениците (6).

На територијата на Р.Македонија, во учебната 2007/2008 година испитувани се состојбите со зависностите кај адолесцентите, при што кај вкупно 2116 ученици на возраст од 11-17 год., утврдено е дека во последниве 30 дена пушеле цигари значително повеќе девојчиња (15,1%) во однос на 11,4% момчиња. Скоро секој втор анкетирани ученик има родител или старател кој пуши и најголем број на луѓе 31,1% пушеле редовно во нивното присуство (7).

Бројни истражувања покажуваат дека комуникацијата со родителите, споделувањето, како и активното учество на младите во семејната динамика го подобруваат здравјето на адолесцентите, а со самото тоа и го намалуваат ризикот од рани или континуирани искуства со цигарата (8,9,10).

Децата кои имаат мајка која пуши се со поголема веројатност да се започне со пушење, отколку нивните врсници кои немаат фамилијарна историја на такво однесување (7).

Децата кои се изјасниле дека мајката поминува повеќе време со нив и комуницираат со нив почесто, имале понизок степен на почетокот на користење на тутун во последниот месец. Нарушеното однесување ги зголемува шансите да адолесцентите користат тутун двојно повеќе. Родителите треба да бидат обучени со многубројни информации и знаења, во идните програми за превенција од употреба на тутун, пред нивните деца да станат адолесценти (11-15).

ЗАКЛУЧОК

Од добиените резултати се потврди хипотезата која тврдеше дека карактеристичниот воспитен стил на мајката за емоционална топлина и прифаќањето значајно корелира со намалено ризично однесување кај адолесцентите од аспект на пушење цигари, додека воспитните стилови на мајката во кои

доминира презаштитеност, отфрлање, недоследност и фаворизирање негативно корелираат со намалување на ризичното однесување кај децата од аспект на пушење цигари.

Потребно е поттикнување на родителите да ги следат активностите и пријателствата на адолесцентите преку воспоставување на правила за тоа што е дозволено, а истите се ефикасни во спречување на децата, проблематично да се однесуваат.

ЛИТЕРАТУРА

1. David A. *Kenny's pioneering contribution takes a social relations approach to basic questions of person ...* Guilford Press, 1994 - Psychology
2. *Cockrum J., White P. (1985) Influences on the life satisfaction of never-married men and women. Family Relations Journal of Applied Family and Child Studies, ...*
3. *Kapor-Stanulović, N. (1988). Na putu ka odraslosti - psihički i psihosocijalni razvitak mladih. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Krstić, D.*
4. Baumrind D. The Influence of Parenting Style on Adolescent Competence and Substance Use. University of California at Berkeley. *The Journal of Early Adolescence February 1991 vol. 11 no. 1 56-95.*
5. Danice K. Eaton, PhD, Division of Adolescent and School Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion YRBS 2007 (Youth Risk Behavior Surveillance --- United States, 2007)
6. The Association of Low Parental Monitoring With Early Substance Use in European American and African American Adolescent Girls. Erica C. Blustein, B.S.,^{ab} Melissa A. Munn-Chernoff, Ph.D.,^{c,d,e,*} Julia D. Grant, Ph.D.,^{c,d} Carolyn E. Sartor, Ph.D.,^{c,d,f} Mary Waldron, Ph.D.,^{c,g} Kathleen K. Bucholz, Ph.D.,^{c,d} Pamela A. F. Madden, Ph.D.,^{c,d} & Andrew C. Heath, D.Phil.^{c,d} *Journal of Studies on Alcohol and Drugs, 76(6), 852-861 (2015)*
7. Рахич Б. Јавно-здравствен аспект на однесувањето на адолесцентите во Република Македонија поврзано со навиките во исхраната, физичката активност, пушење и консумација на алкохол. Магистерски труд, Медицински факултет при УКИМ, Скопје, 2009.
8. Kjostarova-Unkovska L. and Georgieva-Nanevska., eds. Health like life quality: Social inequalities among young people in Republic of Macedonia. Study on health-related behaviors among school children (HBSC): REPORT 2013. Skopje, Centre for Psychosocial and Crisis Action-Malinska, 2013, XXIV, 174 p.
[In Macedonian: Костарова-Унковска Л. И Георгиевска-Наневска Е., уред. Здравје како квалитет на

- ални нееднаквости меѓу младите во Република Македонија. Студија за однесувањата поврзани со здравјето кај децата на училишна возраст (HBSC): Извештај 2013. Скопје, Центар за психосоцијална и кризна акција- Малинска, 2013 год., XXIV, 174стр.]
9. Извештај за состојбата на здравјето на населението во Р. Македонија, Институт за јавно здравје на Република Македонија, Скопје, 2014.
 10. Should adolescents be allowed to drink at home? Depends on the home, study finds, 29 September 2015, by Cathy Wilde. Provided by University at Buffalo. APA, retrieved 12 February 2016 from <http://medicalxpress.com/news/2015-09-adolescentshome.html>
 11. Deborah M. Capaldi, Ph.D.,^{a*} Stacey S. Tiberio, Ph.D.,^a David C. R. Kerr, Ph.D.,^{ab} & Katherine C. Pears, Ph.D. The Relationships of Parental Alcohol Versus Tobacco and Marijuana Use With Early Adolescent Onset of Alcohol Use . ^a *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 77(1), 95–103 (2016).
 12. Darling N. Parenting stiles and its correlates. Clearing house on elementary and early education.1999 [Http://www.athealth.com/Practitioner/ceduc/parenting-styles.html](http://www.athealth.com/Practitioner/ceduc/parenting-styles.html)
 13. Greisbach D, Amos A, Currie C. Adolescent smoking and family structure in Europe. *Social Science and Medicine*, 2003, 56:41-52.
 14. Matin Ghayour Minaie, Ph.D.,^a Ka Kit Hui, B.A.,^a Rachel K. Leung, PH.D.,^{ab,c*} John W. Toumbourou, PH.D.,^{ab,c} & Ross M. King, Ph.D.^a. Parenting Style and Behavior as Longitudinal Predictors of Adolescent Alcohol Use. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 76(5), 671–679 (2015).
 15. Shannon R. Kenney¹ ↑ Andrew Lac², Justin F. Hummer³, Elizabeth M. Grimaldi⁴, Joseph W⁵. Pathways of Parenting Style on Adolescents' College Adjustment, Academic Achievement, and Alcohol Risk. *Journal of College Student Retention: Research, Theory & Practice*. vol. 17 no. 2, 186-203 (2015).

MOTHER UPBRINGING PATTERNS AND ADOLESCENTS' HABITS FOR SMOKING CIGARETTES

Bilali M.¹, Kjosevska E.², Zafirova Ivanovska B.³

¹ Faculty of Philosophy, Psychology, State University of Tetovo, Tetovo, Republic of Macedonia

² Institute of Public Health, Medical Faculty, University "Ss. Cyril and Methodius", Skopje, Republic of Macedonia

³ Institute of Epidemiology and Biostatistics, Medical Faculty, University "Ss. Cyril and Methodius", Skopje, Republic of Macedonia

Corresponding author: mirlinde.b@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Misbehavior (risky behavior for the health of the adolescent) is severe public health issue in the EU countries. A huge number of adolescent health issues derive from misbehavior correlated with smoking cigarettes habits. Issues leading to misbehavior should be sought in low quality of life and inappropriate upbringing.

Aim of the study: Determining correlation of mother upbringing patterns with adolescents' smoking habits.

Materials and methods: A prospective study of the intersection has been conducted. 600 respondents were included, students of primary and secondary schools in the Polog region. For the aim of this study EMBU (Egna Minnen Beträffande Uppfostran) a self-reporting questionnaire, as well as the questionnaire for global health research on adolescent's health were utilized. Statistical analysis of the data obtained were generated by the statistical application SPSS 17, 0.

Results and discussion: Respondents' gender structure was of 264 (44%) males and 336 (56%) female students. Ethnical structure was consisted of 300 ethnic Macedonians and 300 ethnic Albanians, while their class distribution was 172 (28.67%) of ninth grade of primary school, 203 (33.83%) of first year in high school and 225 (37.5%) were students of second year in high school. 161 pupils were declared as smokers, i.e the prevalence of smoking was 26.8%. By increasing the value of the subscale "emotional heat" for the unit score, the risk of developing misbehavior in adolescents from the aspect of cigarette smoking is reduced by 2% (SR: 0.974, 95% CI 0.951 - 0.999).

Conclusion: Research results show that mother upbringing patterns have a major impact in adolescent's misbehavior in the sense of smoking cigarettes habits.

Key words: Upbringing patterns, mother, adolescents, smoking cigarettes

Е-КАДЕРИН/ β -КАТЕНИНСКИ СИГНАЛЕН ПАТ И НЕГОВАТА УЛОГА КАЈ ПАЦИЕНТКИ СО СЕРОЗЕН ОВАРИЈАЛЕН И ТУБАРЕН КАРЦИНОМ (РАЗГЛЕДУВАЊЕ НА ЛИТЕРАТУРАТА)

E-CADHERIN/ β -CATENIN SIGNALING PATHWAY AND ITS ROLE IN PATIENTS WITH OVARIAN SEROUS AND TUBAL CARCINOMA IN ADVANCED STAGE (REVIEW OF THE LITERATURE)

Алулоски И.¹, Петрушевска Г.², Костадиновска Кунувска С.², Јованович Р.², Тантуровски М.¹

¹ Одделение за гинеколошка онкологија, Универзитетска Клиника за Гинекологија и Акушерство-Скопје

² Институт за Патолошка анатомија, Медицински факултет Скопје

Автор за кореспонденција: Ас. д-р Игор Алулоски e-mail: i_aluloski@hotmail.com

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 173 -179

АБСТРАКТ

Оваријалниот карцином претставува петта водечка причина за смрт од било која група на карциноми и водечка причина за смрт од сите гинеколошки малигноми, помеѓу женската популација во Северна Америка и Европа. Оваријалниот карцином опфаќа 1,3% од сите случаи на карциноми во САД. Проценето е дека во 2017 година, кај околу 22,440 жени во САД ќе биде дијагностициран оваријален карцином и дека околу 14,080 жени ќе починат како последица од ова заболување. Тубарниот карцином се смета за ретка форма на карцином. Користејќи ги моментално достапните статистички податоци, карциномот на Фалопиевата туба се смета дека представува 1% од сите форми на карциноми на женските репродуктивни органи. Повеќето од пациентките умираат од ова заболување, што се должи на фактот што најголемиот број од нив се дијагностицираат во напреднат стадиум на болеста (FIGO stage III-IV) и како резултат на примарна или стекната хеморезистенција. Е-кадеринскиот/бета-катенинскиот комплекс игра сигнификантна улога во интерцелуларните атхезивни процеси, важни за спречување на метастазирањето и инфилтрацијата на малигните неоплазми. Укажано е дека редуцирањето на имуноекспресијата на бета-катенин/Е-кадеринскиот комплекс, е поврзана со интензификација на прогресијата на малигномот и неговиот потенцијал за метастазирање кај серозните оваријални карциноми. Посебно за одбележување е фактот што литературата е доста лимитирана кога станува збор за прогностичката улога на имуноекспресијата на бета-катенин/Е-кадеринскиот комплекс кај серозните оваријални тумори. Преку овој трудсакаме да се даде допринос во растечката научна мисла за поврзаноста на овие молекуларни маркери со прогнозата и прогресијата, како и нивното директно влијание врз стапката на преживување кај оваријалниот серозен карцином и тубарниот карцином.

Клучни зборови: оваријален карцином, Е-кадерин, бета-катенин, тубарен карцином

ВОВЕДЕН ДЕЛ

Оваријалниот карцином претставува петта водечка причина за смрт од било која група на карциноми и водечка причина за смрт од сите гинеколошки малигноми, помеѓу женската популација во Северна Америка и Европа. [1] Со користење на статистички модели за анализа, утврдено е дека во последниве 10 години, стапките на нови случаи на оваријален карцином се намалуваат во просек за 1,1% секоја година. [2]

Оваријалниот карцином опфаќа 1,3% од сите случаи на карциноми во САД. Проценето е дека во 2017 година, кај околу 22,440 жени во САД ќе биде дијагностициран оваријален карцином и дека околу 14,080 жени ќе починат како последица од ова заболување[2]. Користејќи ги моментално достапните статистички податоци, карциномот на Фалопиевата туба се смета дека представува 1% од сите форми на карциноми на женските репродуктивни органи. [3] Новите научни

докази сугерираат дека оваријалниот карцином е во многу поблиска поврзаност со карциномот на фалопиевата туба отколку што се сметала порано, што го прави карциномот на тубата многу почест отколку што сугерираат овие статистички податоци.

Главната причина за лошата стапка на севкупното преживување (СП), претставува отсуството на симптоми во раниот стадиум на болеста, која што пак од друга страна се детектира во напреднати стадиуми (стадиум III-IV) и тоа најчесто веќе како проширена метастатска болест т.е. дисеминирана интраперитонеална карциноматоза.

Имено, во тек на последната четвртина од овој век, неколку научни достигнувања ги предизвикале традиционалните концепти за оваријалниот карцином. Иницијално, утврдено е дека оваријалниот карцином не представува хомогена болест, туку група на болести-секоја со различна морфологија и билошко однесување. Апроксимативно 90% од оваријалните карцином се карциноми (малигни епителни тумори) и врз основа на хистопатологијата, имунхистохемијата и молекуларните генетски анализи, се разграничуваат пет главни типови: серозен карцином со висок градус (high-grade serous carcinoma) HGSC-70%; ендометриоден карцином EC-10%; светло-клеточен карцином (clear-cell carcinoma) CCC-10%; муцинозен карцином MC-3%; серозен карцином со низок градус (low-grade serous carcinoma) LGSC-5%.[4]

ШТО ВСУШНОСТ СЕ СЛУЧУВА

Серозниот оваријален карцином претставува најчестиот тип на епителен оваријален карцином и на него отстапуваат повеќе од 70% од инвазивните оваријални карциноми. Токму поради тоа најголемиот број на научно истражувачки трудови се занимаваат со различните аспекти на серозниот оваријален карцином.

Агресивната хируршка циторедукција следена со хемотерапија резултира со комплетен клинички одговор кај 50-80 % од пациентките. Кај повеќе од 70% од оние кои одговориле на терапијата (респондери) ќе дојде до повторување на болеста (релапс) во период од 24 месеци и кај повеќето од нив болеста станува резистентна на терапијата (хемотерапијата). [5]

Главниот начин на дисеминирање на оваријалниот карцином е по пат на ексфолијација на клетките од примарниот тумор во перитонеалната шуплина.

Типично, туморските клетки остануваат во просторот на абдоминалната шуплина и тоа како слободно-флотирачки клеточни агрегати и како перитонеални импланти, што доведува до подлегнување на пациентот како последица на локалните компликации на болеста [6].

Развојот пак на далечните метастази, го претставува крајниот стадиум на прогресијата на карциномите, вклучително и на оваријалниот карцином, а токму тоа е главната причина за повеќето смртни исходи поврзани со карциномот. Иако со исклучителна клиничка важност, биологијата на метастазите останува неразјаснета. Процесот на туморското метастазирање се состои од мултипли чекори, при што сите се неопходни за да се постигне проширување на туморот [7,8]. Прво, карциномските клетки “бегаат” од примарната локација на туморот. Потоа, карциномските клетки ја инвадираат стромата на туморот и влегуваат во циркулацијата директно или во лимфатичниот систем преку интравасација. Повеќето од циркулирачките карциномски клетки доживуваат апоптоза поради т.н. аноикис (anoikis) услови [9]. Доколку карциномските клетки преживеат во циркулацијата, може да допрат до несоодветни локации, преку прикрепување за ендотелните клетки и нивна екстравазација од циркулацијата во околното ткиво. И конечно, за далечно колонизирање потребно е карциномските клетки да ја инвадираат и да започнат со раст во новата средина.

До денес, молекуларните механизми кои им овозможуваат на оваријалните карциномски клетки да се “откачат” од примарниот тумор и последователно да стапат во интеракција со перитонеалниот мезотелиум, не се јасно опишани и прецизирани, но постои голема веројатност дека во процесот е инволвирана регулираната експресија на специфични клеточни адхезивни молекули (КАМ-ли).

Но независно од се, јасно е прифатено дека загубата на епителната диференцијација кај карциномите, што е проследено со зголемена мобилност и инвазивност на туморските клетки, често е последица од редукцијата на интерклеточната клетка-со-клетка поврзаност (атхезивност) [10,11].

Различни фамилии на површински гликопротеини и гликоконјугати се одговорни за спроведување и одржување на поврзаноста клетка-со-клетка. Тоа се на пример, immunoglobulin cell-cell adhesion molecule

superfamily (Ig-CAMs) и кадериин суперфамилија, како и cell-to-extracellular matrix (ECM) интеракциите, што ја овозможуваат фамилијата на интегрини и други површински клеточни рецептори како CD44 [12].

Е-КАДЕРИН/ β -КАТЕНИНСКИОТ СИГНАЛЕН ПАТ И НЕГОВАТА УЛОГА ВО ПРОГРЕСИЈАТА НА КАРЦИНОМОТ И НЕГОВОТО ПРОГНОСТИЧКО ЗНАЧЕЊЕ

Класичните прогностички фактори за оваријалниот/тубарниот карцином се: клиничкиот стадиум на болеста (според FIGO класификацијата), степенот на диференцијација, големината на туморот, присуството (или отсуството) на перитонеални импланти и нивната инвазивност, волуменот на резидуално ткиво и возраста на пациентката. Се досега, релативно малку се знаеше за имунохистохемиските маркери прифатени како прогностички индикатори за оваријалните/тубарните карциноми. Во таа смисла посебно се истакнува значењето на атхезивните молекули, бета-катенинот и Е-кадериинот.

Кадериините представуваат генска суперфамилија на интегрални мембрански гликопротеини кои се одговорни во посредување на Ca^{2+} -зависна поврзаност (атхезија) на клетката, по пат на хомофилни интеракции [13,14]. Генерално, се верува дека кадериин-посредуваната поврзаност е зависна од високо специфични и неменливи (конзервирани) цитоплазматски домени на овие КАМ-ли, кои се во интеракција со група на интрацелуларни протеини, познати како катенини [15]. β и γ -катенините се во директна интеракција со кадериините на взаемно ексклузивен начин [16, 17]. α -Катенинот ги поврзува заедно кадериин - катенинските комплекси за цитоскелетонот по пат на директна интеракција [18] или преку α -актиниинот [19].

Губењето на функционалната експресија било на кадериините или на катенините ги компромитира атхезивните карактеристики на кадериин/катенинскиот комплекс и промовира развој на инвазивен фенотип. Општо кажано, лошо диференцираните, високо метастатски карцинозни клетки, манифестираат ниско или недетектибилни ниво на Е-кадериин (E-cad), додека пак добро диференцираните, слабо метастатски карцинозни клетки често ги експресираат овие форми на КАМ-ли. Исто така идентифицирани се E-cad генски мутации, во хуманите карцином, што резултира со експресија на нефункционални изоформи [20, 21]. И

наистина, објавено е дека >80% од сите карциноми немаат експресија на една или повеќе компоненти од E-cad/катенинскиот комплекс [22].

Абернтната кадериинска експресија кај епителните клетки исто така овозможува фенотипски алтерации и го промовира стекнувањето и прогресијата кон неопластична состојба на клетките [23]. На пример, N-кадериинот (N-cad) и кадериин-11 (cad-11) се детектирани во клеточни линии и ткиво на инвазивен карцином на простата а во исто време во нив е отсутна експресијата на E-cad. Слично на ова, сквамозно клеточните епителни карциноми на главата и вратот кои имаат редуцирана E-cad експресија утврдено е дека имаат високо ниво на експресија на N-cad. Во контекст на овие обсервации заклучено е дека преминот (switch) во експресијата на кадериинските подтипови, представува динамичен процес кој им дозволува на карциномските клетки да се “откачат“ од примарниот тумор, да инвадираат во околната строма и ендотел или да метастазираат до специфични секундарни локации преку воспоставување на нови хомофилни интеракции.

Вакви алтерации во нивото на кадериинската експресија се асоцирани и со развојот на оваријалниот карцином [24].

Како што е веќе утврдено за други ткива, така и анализата на клеточни линии од човечки клетки од оваријалниот површински епител (ОПЕ), демонстрира индиректна корелација помеѓу E-cad експресијата и инвазивниот капацитет на овие клетки *in vitro* [25]. Се заедно, овие опсервации укажуваат дека E-cad игра клучна улога во неопластичната трансформација на човечките ОПЕ и дека редуцијата во експресијата на овие КАМ-ли го промовира метастатскиот потенцијал на овие клетки.

Епителниот кадериин (Е-кадериин), познат и како клеточен КАМ 120/80 (Клеточна атхезивна молекула), представува 120 kDa калциум зависна клеточна атхезивна молекула, припадник на кадериинската фамилија и е мапирана на хромозомот 16q22.1 [26]. Овие молекули се трансмембрански гликопротеини локализирани на позицијата на тесните врски на епителните клетки и посредуваат во хомотипно клетка-со-клетка поврзување. Како што е веќе споменато, Е-кадериинот е во асоцијација со актинскиот цитоскелетон преку група на мамбрана асоцирани протеини, α -катенин, β -катенин и γ -катенин кои се есенцијални за одржување на стабилна Е-кадериин

посредувана клеточна поврзаност и е инволвиран во регулирање на клеточниот мотилитет [27]. Губењето на Е-кадеринската експресија се смета за централен настан кај туморското метастазирање, бидејќи губењето на атхезивноста помеѓу туморските клетки ја зголемува нивната способност да инвадираат локално и да се шират во далечни органи. Голем број на имунохистохемски студии на хумани карциноми, покажале дека губењето или редуцираната експресија на Е-кадеринот и на катенините често е асоцирана со лоша хистолошка диференцијација, зголем ризик од локална инвазија, метастатска болест и полошо севкупно преживување.

Бета-катенинот представува мултифункционален цитоплазматски протеин, со ген лоциран на 3p21 хромозом. Бета катенинот заедно со Е-кадеринот игра важна улога во структурата на цитоскелетонот. Губењето на β -катенинската експресија е потврдено кај напреднатите стадиуми на серозниот и светло-клеточниот оваријален карцином, што е асоцирано со лоша туморска диференцијација и присуство на метастази. [28] Бета-катенинот не само што делува како “интерцелуларен лепак” во комплекс со Е-кадеринот туку игра значајна улога како дел од т.н. Wnt сигнален пат. [29] Wnt сигналниот пат ја регулира клеточната пролиферација и диференцијација преку стабилизирање на β -катенинот и игра важна улога во туморогенезата. Wnt протеинот, кој дејствува на клеточната мембрана преку т.н. Frizzled и lipoprotein receptor-related протеин, инхибирајќи ја фосфорилацијата и цитоплазматската деградација на бета-катенинот. [29] Посебно за одбележување е фактот што литературата е доста лимитирана кога станува збор за прогностичката улога на имуноекспресијата на бета-катенин/Е-кадеринскиот комплекс кај серозните оваријални тумори. Бета-катенин/Е-кадеринскиот комплекс игра сигнификантна улога во интерцелуларните атхезивни процеси, важни за спречување на метастазирањето и инфилтрацијата на малигните неоплазми. Укажано е дека редуцирањето на имуноекспресијата на бета-катенин/Е-кадеринскиот комплекс, е поврзана со интензификација на прогресијата на малигномот и неговиот потенцијал за метастазирање кај серозните оваријални карциноми.

Молекуларните механизми кои лежат во позадината на надолната регулација на Е-кадеринот не се целосно разјаснети; сепак, мутациите и биохемиските

посттранслациони модификации се потврдени кај неколку форми на карциноми вклучително и оваријалниот карцином.

ДИСКУСИЈА И ИДНИ РАЗМИСЛУВАЊА

Експресијата на Е-кадеринот кај оваријалниот карцином била анализирана во различни студии со хетерогени кохорти на пациенти. Премиот од N-кадеринска експресија во Е-кадеринска експресија кај малигната трансформација на оваријалниот површински епител и кај раниот стадиум на оваријален карцином е јасно објавена во студијата на Patel IS и сор. 2003 год.[30]. Во однос на експресијата на Е-кадеринот кај напреднатите стадиуми на епителни оваријални карциноми, постојат контроверзни резултати: некои студии објавуваат губење на Е-кадеринската експресија во студиите на Hoffman и сор., преку неговиот *in vitro* модел на карциногенеза уште во 1993 год. [31] и студијата на Fujioka и сор. 2001 год. [32], со утврдување на експресијата кај примарниот оваријален карцином како и во перитонеалните метастази, а од друга страна е студијата на Ong и сор., 2000 год. [33], кој демонстрира зголемување на Е-кадеринската експресија. Како дополнување на сето ова е студијата на Faleiro-Rodrigues и сор. 2004 год. [34] со што остава простор за понатамошни истражувања т.е. според оваа студија прогностичкото значење на Е-кадеринот сеуште останува нејасна.

Сепак клиничката улога на Е-кадеринот кај оваријалниот карцином не е целосно разјаснета иако повеќето од студиите укажуваат на неговата прогностичка улога кај ова заболување. Губењето на Е-кадеринската експресија била асоцирана со полошо преживување во две серии од 20 и 104 примарни карциноми, но тука се вклучени се на се само 13 Е-кадерин негативни примероци (Daraiet и сор., 1997; Faleiro-Rodrigues и сор., 2004) [35]. Во една голема неодамнешна студија во кохорта од 177 пациентки со оваријални карциноми со висок градус, силната експресија на Е-кадеринот била асоцирана со подобро преживување, а со спротивни наоди за N-кадеринот и P-кадеринот (Quattrocchi и сор.,2011)[36].

Слична моќна предиктивна улога на Е-кадеринот е недвосмислено покажана во студијата на Ваџиќ В. и сор., 2013 [37], иако спроведена на кохорта од 54 пациентки со напреднат стадиум на серозен оваријален карцином, јасен е заклучокот, негативната експресија на Е-кадеринот се покажала како

сигнификантен независен предиктор за полошо севкупно преживување а Е-кадеринот како маркер дека има прогностичко значење.

Она што е инересно представува експресијата и прогностичката улога на Е-кадерин/бета-катенинскиот сигнален пат кај тубарниот карцином. Имено со комплетното пребарување направено низ достапните медицински бази на податоци преку интернет, на целокупната достапна литература на англиски јазик, не се најде ниту една студија која го третира овој проблем. Веројатната причина лежи во фактот што тубарниот карцином кој се сметаше за ретка форма на карцином, некако излезе од зоната на интерес на научната јавност се до појавата на т.н. дуалистичка теорија на оваријалната карциногенеза предложена од страна на Shih и Kurman [38] во 2004 година, како резултат на направениот преглед на епидемиолошките, клиничките и молекуларните докази кои го подржуваат предлогот дека епителниот “оваријален” карцином не представува еден ентитет со неколку хистолошки подтипови, туку колекција на различни болести кои потекнуваат од клетки со различно потекло, кои не може да потекнуваат од оваријалниот површински епител. Според оваа теорија случаите се класифицираат во тип I (ендометроиден карцином со низок градус, светло-клеточен карцином [CCC], муцинозен и серозен карцином со низок градус [LGSC]) и тип II (серозен карцином со висок градус [HGSC], ендометроиден карцином со висок градус, карциносаркоми и недиференцирани) тумори. Клучната компонента на овој модел се состои во тврдењето дека најголемиот дел на серозните карциноми со висок градус [HGSC] се примарно од тубарно а не од оваријално потекло. Можноста HGSC да потекнуваат од фалопиевата туба, од серозните тубарни интраепителни карциноми [STICs], иницијално е утврдена кај жени со зголемен ризик од развој на оваријален карцином, типично поради BRCA мутација, кај кои е спроведена профилактичка хируршка интервенција (аднексектомија), [39] што овозможило подетално патохистолошко иследување на фалопиевите туби. Студиите за генска експресија утврдиле дека HGSC се во сигнификантна поголема корелација со тубарниот епител отколку со оваријалниот површински епител и идентификацијата на STICs кај спорадични случаи на HGSC дополнително ја подржува тубарната хипотеза. Ова растечко разбирање на комплексната и интерконектирана природа на оваријалниот и тубарниот како и на

перитонеалниот карцином јасно е прифатена и вметната во најновата ревидирана FIGO стејдинг калсификација за оваријални, тубарни и перитонеални карциноми, каде се потенцира ова сознание, но сепак останува препораката дека терминот HGSC од оваријално потекло треба да биде задржан се додека не бидат доволно проучени и разбрани различните потекла на оваријалните серозни карциноми.

Според сето горе споменато може да се изведе заклучок дека значењето на Е-кадерин/бета-катенинскиот сигнален пат, од една страна во одржување на поврзаноста, поларитетот и ориентацијата на клетките на нормалниот оваријален/тубарен епител е недвосмислена исто како и неговата недвосмислена улога во карциногенезата, развојот и прогресијата на оваријалните епителни карциноми како и во нивното метастазирање. Сепак постојат спротиставени студии во поглед на предиктивната улога на Е-кадерин/бета-катенинскиот сигнален пат. Поради сето тоа го напишавме овој ревијален труд, со намера да се даде допринос во растечката научна мисла за поврзаноста на овие молекуларни маркери со прогнозата и прогресијата, како и нивното директно влијание врз стапката на преживување кај оваријалниот серозен карцином и тубарниот карцином.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1999. *CA Cancer J* 1999;49:8–31.
2. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
3. <http://www.cancer.net/cancer-types/fallopian-tube-cancer/statistics>
4. Lee KR, Tavassoli FA, Prat J, Dietel M, Gersell DJ, Karseladze AI, et al. Surface Epithelial Stromal Tumours: Tumours of the Ovary and Peritoneum. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003. p. 117–45.
5. Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Hum Pathol* 2009;40(9):1213–23.
6. Cannistra SA, Kansas GS, Niloff J, DeFranzo B, Kim Y, Otensmeier C. Binding of ovarian cancer cells to peritoneal mesothelium in vitro is partly mediated by CD44H. *Cancer Res* 1993;53:3830–8.
7. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 563–72.

8. Woodhouse EC, Chuaqui RF, Liotta LA. General mechanisms of metastasis. *Cancer* 1997; 80: 1529–37.
9. Mehes G, Witt A, Kubista E, Ambros PF. Circulating breast cancer cells are frequently apoptotic. *Am J Pathol* 2001; 159: 17–20.
10. Shiozaki H, Oka H, Inoue M et al. E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. *Cancer* 1996; 77: 1605–1613.
11. Pignatelli M. E-cadherin. A biological marker of tumor differentiation. *J Pathol* 1993; 171: 81–82.
12. Aplin AE, Howe A, Alahari SK and Juliano RL: Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins. *Pharmacol Rev* 50: 197-264, 1998.
13. Takeichi M. Morphogenetic roles of the classical cadherins. *Curr Opin Cell Biol* 1995;7:619–27.
14. Suzuki ST. Structural and functional diversity of cadherin superfamily involved in signal transduction pathway? *J Cell Biochem* 1996;61: 531–42.
15. Kemler R. From cadherins to catenins: cytoplasmic protein interactions and regulation of cell adhesion. *Trends Genet* 1993;9:317–21.
16. Butz S, Kemler R. Distinct cadherin-catenin complexes in Ca²⁺-dependent cell–cell adhesion. *FEBS Lett* 1994;355:195–200.
17. Nathke SI, Hinck L, Swedlow JR, Papkoff J, Nelson WJ. Defining interactions and distributions of cadherin and catenin complexes in polarized cells. *J Cell Biol* 1994;125:1341–52.
18. Nagafuchi A, Takeichi M, Tsukia S. The 102 kD cadherin-associated protein: similarity to vinculin and post-transcriptional regulation of expression. *Cell* 1991;65:849–57.
19. Knudsen KA, Soler AP, Johnson KR, Wheelock MJ. Interaction of α -actinin with the cadherin-catenin cell-cell adhesion via -catenin. *J Cell Biol* 1995;130:67–77
20. Conacci-Sorrell M, Zhurinsky J, Ben-Ze'ev A. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer *J Clin Invest* 2002;109:987–91.
21. Cavallaro U, Schaffhauser B, Christofori G. Cadherins and tumor progression: is it all in a switch? *Cancer Lett* 2002;176:123–8
22. Bussemakers MJ, Van Bokhoven A, Tomita K, Jansen CF, Schalken JA. Complex cadherin expression in human prostate cancer cells. *Int J Cancer* 2000;85:446–50.
23. Tomita K, van Bokhoven A, van Leenders GJ, Ruijter ET, Jansen CF, Bussemakers MJ, Schalken JA. Cadherin switching in human prostate cancer progression. *Cancer Res* 2000;60:3650–4.
24. Sunfeldt K, Piontkewitz Y, Ivarsson K, Nilsson O, Hellberg P, Brannstrom M, Janson PO, Enerback S, Hedin L. E-cadherin expression in human epithelial ovarian cancer and normal ovary. *Int J Cancer* 1997;74:275–80.
25. Auersperg N, Edelson MI, Mok SC, Johnson SW, Hamilton TC. The biology of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:281–304.
26. Natt E, Magenis RE, Zimmer J et al. Regional assignment of the human loci for ovumorulin (UVO) and chymotrypsinogen B (CTRB) with the help of two overlapping deletions on the long arm of chromosome 16. *Cytogenet Cell Genet* 1989; 50: 145–148.
27. Hinck L, Nathke IS, Papkoff J, Nelson WJ. Dynamics of cadherin/catenin complex formation: novel protein interactions and pathways of complex assembly. *J Cell Biol* 1994; 125: 1327–1340.
28. Hino S-I, Michiue T, Asashima M, Kikuchi A: Casein kinase I enhances the binding of Dvl-1 to Frat-1 and is essential for Wnt-3a-induced accumulation of β -catenin. *J Biol Chem* 2003, 14066-14073.
29. Hino S-I, Tanji C, Nakayama KI, Kikuchi A: Phosphorylation of β -Catenin by cyclic AMP-dependent protein kinase stabilizes β -Catenin through inhibition of its ubiquitination. *Mol Cell Biol* 2005, 25, 9063–9072.
30. Patel IS, Madan P, Getsios S, Bertrand MA and MacCallman CD: Cadherin switching in ovarian cancer progression. *Int J Cancer* 106(2): 172-177, 2003.
31. Hoffman AG, Burghardt RC, Tilley R and Auersperg N: An in vitro model of ovarian epithelial carcinogenesis: changes in cell-cell communication and adhesion occurring during neoplastic progression. *Int J Cancer* 54(5): 828-838, 1993.
32. Fujioka T, Takebayashi Y, Kihana T, Kusanagi Y, Hamada K, Ochi H, Uchida T, Fukumoto M and Ito M: Expression of E-cadherin and beta-catenin in primary and peritoneal metastatic ovarian carcinoma. *Oncol Rep* 8(2): 249-255, 2001.
33. Ong A, Maines-Bandiera SL, Roskelley CD and Auersperg N: An ovarian adenocarcinoma line derived from SV40/E-cadherintransfected normal human ovarian surface epithelium. *Int J Cancer* 85(3): 430-437, 2000.
34. Faleiro-Rodrigues C, Macedo-Pinto I, Pereira D, Ferreira VM and Lopes CS: Association of E-cadherin and beta-

- catenin immunoexpression with clinicopathologic features in primary ovarian carcinomas. *Hum Pathol* 35(6): 663-669, 2004.
35. Darai, E., Scoazec, J. Y., Walker-Combrouze, F., Mlika-Cabanne, N., Feldmann, G., Madelenat, P., and Potet, F. Expression of Cadherins in benign, borderline, and malignant ovarian epithelial tumors: a clinic pathologic study of 60 cases. *Hum. Pathol.* 28, 922-928, 1997
 36. Quattrocchi, L., Green, A. R., Martin, S., Durrant, L., and Deen, S. The cadherin switch in ovarian high-grade serous carcinoma is associated with disease progression. *Virchows Arch.* 459, 21-29, 2011
 37. Bačić, B., Haller, H., Mrklič, I., Košta, V., Čarić, A., Tomić, S. Prognostic role of E-cadherin in patients with advanced serous ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 287:1219-1224, 2013.
 38. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004;164:1511-1518.
 39. Vaughan S, Coward JI, Bast RC Jr, et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:719-725.

E-CADHERIN/ β -CATENIN SIGNALLING PATHWAY AND ITS ROLE IN PATIENTS WITH OVARIAN SEROUS AND TUBAL CARCINOMA IN ADVANCED STAGE (REVIEW OF THE LITERATURE)

Aluloski I.¹, Petrusevska G.², Kostadinovska Kunovska S.², Jovanovic R.², Tanturovski M.¹

¹ Department for Gynecologic Oncology, University Clinic for Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty Skopje, Republic of Macedonia

² Institute for Pathology, Medical Faculty Skopje, Republic of Macedonia

Corresponding Author: Igor Aluloski MD, e-mail: i_aluloski@hotmail.com

ABSTRACT

Ovarian malignancies represent the fifth most common cause of cancer-related death in women in the United States and Europa. Ovarian cancer represents 1.3% of all new cancer cases in the U.S. For this 2017, in 22,440 women in the United States ovarian cancer will be diagnosed, and the predominant histotype of these are high-grade serous ovarian cancers. It is estimated that 14,080 deaths from this disease will occur this year. Using currently available statistics, cancer of the fallopian tube is considered to represent 1% of all forms of cancer of the female reproductive organs. Most patients die of this disease because most of them are diagnosed at an advanced stage of the disease (FIGO stage III-IV) or as a result of primary or acquired chemoresistance. E-cadherin/ beta-catenin complex plays a significant role in intercellular adhesion processes, critical for preventing infiltration and metastasis of malignant neoplasms. It is well known that reduction in immunoexpression of beta-catenin/E-cadherin complex is related to the intensification of the progression of cancers and its potential for metastasis in serous ovarian carcinomas. Especially worth noting is the fact that literature is quite limited when it comes to a prognostic role of immunoexpression of beta-catenin/E-cadherin complex in tubal and serous ovarian tumors. With this article, we intended to give a contribution to the growing scientific thought about the relationship of these molecular markers with prognosis and progression, and their direct impact on survival in serous ovarian carcinoma and tubal cancer.

Keywords: ovarian cancer, E-cadherin, beta-catenin, tubal cancer

СПЕКТАР НА МАЛФОРМАЦИИ КАЈ РАНО ДИЈАГНОСТИЦИРАНИ КОНГЕНИТАЛНИ МАЛФОРМАЦИИ НА БУБРЕЗИТЕ И УРИНАРНИОТ ТРАКТ

MALFORMATION SPECTRUM IN EARLY DIAGNOSED CONGENITAL ANOMALIES OF THE KIDNEYS AND URINARY TRACT

Алулоска Н.¹, Софијанова А.¹, Кировски И.², Папазовска Черепналковски А.³, Палчевска С.⁴,
Китева Тренчевска Г.⁵, Тасиќ В.⁶

¹ Оддел Неонатологија, Универзитетска Клиника за детски болести, Скопје, Македонија

² Оддел Пулмологија, Универзитетска Клиника за детски болести, Скопје, Македонија

³ Оддел Неонатологија, Клиника за акушерија и гинекологија, Клинички центар и Медицински Факултет,
Сплит, Хрватска

⁴ Клиничка болница Ацибадем Систина, Скопје, Македонија

⁵ Универзитетска Клиника за неврологија, Скопје, Македонија

⁶ Оддел Нефрологија, Универзитетска Клиника за детски болести, Скопје, Македонија

Автор за кореспонденција: Проф д-р Велобор Тасиќ, Оддел Нефрологија, Универзитетска Клиника за детски болести,
Скопје, Македонија, Водњанска 17, 1000 Скопје, Македонија. Тел:+389-75-789105, Fax: +389-2-3233067,
E-mail: vtasic2003@gmail.com

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 180 -186

АБСТРАКТ

Конгениталните малформации на бубрезите и уринарниот тракт (Congenital anomalies of the kidney and urinary tract- САКУТ) се чести во детската возраст и сочинуваат помеѓу 20 и 30% од сите конгенитални аномалии кои се детектираат во перинаталниот период. Значењето на конгениталните аномалии на бубрезите и уринарниот тракт е ризикот што тие го носат за влошување на бубрежната функција со развој на прогресивна бубрежна болест и бубрежна инсуфициенција. Не постојат доволно студии за клиничкиот тек, спектарот на малформации, генетските и прогностичките фактори на рано дијагностицираните конгенитални малформации на бубрезите и уринарните патишта.

Целта на оваа студија е да се анализираат демографските карактеристики (пол, возраст, етницитет, фамилијарна пердиспозиција) на новородените со рано дијагностициран САКУТ, типот и тежинатана конгениталните малформации на бубрезите и уринарниот тракт и присуството на екстрауренални манифестации.

Студијата беше дизајнирана како ретроспективна обсервациона студија. Студијата отфати 100 испитаници со пренатално поставено сомнение за конгенитална малформација на бубрезите и уринарниот тракт. Пациентите беа прегледани на Клиниката за детски болести, Скопје. Резултатите ги прикажуваат клиничките и демографските карактеристики, како и спектарот на малформации кај пациентите со рана дојагноза на конгенитални аномалии на бубрезите и уринарниот тракт.

Оваа студија дава допринос во разбирање на карактеристиките на рано детектираните конгенитални малформации и поставување на стратегија за рана постнатална потврда на пренатално поставеното сомнение за малформација и ран, оптимизиран третман, со цел редукција или одложување на прогресија на детериорација на бубрежната функција и терминална бубрежна болест.

Клучни зборови: малформации, САКУТ, уринарен тракт, рана дијагноза

ВОВЕД

Конгениталните малформации на бубрезите и уринарниот тракт (Congenital anomalies of the kidney and urinary tract- САКУТ) се чести во детската возраст и сочинуваат помеѓу 20 и 30% од сите конгенитални

аномалии кои се детектираат во перинаталниот период [1]. Структурните малформации од спектарот на САКУТ опфаќаат различни ентитети кои ги афектираат бубрезите (пример ренална агенезија, хипоплазија или дисплазија, мултицистична дисплазија), уринарните патишта (хидронефроза или мегауретер, двоен канален систем, уретеропелвична обструкција), бешиката (везикоуретрален рефлукс, уретероцела), уретра (валвула на задна уретра) или во исто време и бубрезите и уринарните патишта [2].

Најчеста од сите антенатално дијагностицирани ренални аномалии е хидронефрозата. Со подобрување на антенаталната ултрасонографија, феталната хидронефроза се дијагностицира почесто од порано. Антенаталната хидронефроза се дијагностицира кај 1-5% од сите бремености и представува една од најчестите вродени малформации [3, 4, 5].

САКУТ представуваат широк спектар малформации кои се јавуваат со инциденца од 3-6 на 1000 новородени. Глобалната стапка на САКУТ кај живи и мртвородени новороденчиња изнесува 0,3 до 1,6 на 1000 [1, 6, 7]. Се проценува дека овие малформации преставуваат причина за смрт кај 1:2000 раѓања [8]. Се работи за сложени малформации (билатерална ренална агенезија асоцирана со малформација на други системи), кои се инкомпатибилни со живот. Во последните години, преваленцијата на деца со тешки форми на САКУТ се зголемува поради подобрена перинатална заштита.

Инциденцата на САКУТ е повисока кај потомците на фамилии со историја за САКУТ или историја за ренална болест или дијабет кај мајакта [9,10]. Бубрежни малформации се најдени кај околу 10% од блиските роднини на пациентите со САКУТ, иако истите се најчесто асимтоматски [11]. И покрај тоа, се предпоставува дека одреден процент од генетските форми остануваат недијагностицирани и фреквенцијата на фамилијарниот САКУТ веројатно е поголема. Иако САКУТ вообичаено се јавува како изолирана малформација, понекогаш овие малформации се јавуваат асоцирани со други конгенитални малформации надвор од уринарниот тракт. Реналните малформации се асоцирани со екстрауренални конгенитални малформации во околу 20-30 % од случаите, објавено во мулти-центричната Европска студија на Wiesel *et al.* [6]. Комбинација на

САКУТ со екстрауренални аномалии се сретнува кај повеќе од 200 опишани синдроми [12].

Значењето на конгениталните аномалии на бубрезите и уринарниот тракт е ризикот што тие го носат за влошување на бубрежната функција со развој на прогресивна бубрежна болест и бубрежна инсуфициенција. Тие се најчеста причина за бубрежна инсуфициенција и ренална заместителна терапија во детството [13]. Во САД конгениталните аномалии на бубрезите и уринарниот тракт представуваат причина за хронична бубрежна болест кај 34-59% од пациентите и се причина за бубрежна инсуфициенција кај 31% [14,15,16].

Структурните малформации на бубрезите може да се должат на пореметена нефрогенеза. Се предпоставува дека бројни генетски фактори и фактори од околината делуваат во тек на бременоста. Анимални студии докажуваат мултипли молекули есенцијални во морфогенезата на бубрезите и уринарниот тракт кај малформациите на уринарниот тракт [17]. Овие генетски малформации може да се дефинирани во групата на изолирани и синдромски САКУТ. Можноста за генетска основа на несиндромски САКУТ е основана на фамилијарната појава на несиндромска ренална агенезија, хиподисплазија, ренална тубуларна дисгенезија, мултицистични диспластични бубрези или ВУР [18, 19, 20, 21, 22].

Опсервацијата дека различни форми на САКУТ се јавуваат во една фамилија сугерира дека одредени генетски мутации може да водат до САКУТ, но финалниот ренален фенотип зависи или од генетски фактори или од фактори на средината. Иако веќе се изолирани бројни гени кај пациентите со несиндромски САКУТ, сепак недостасува доказ дека несиндромскиот САКУТ се должи на мутација на еден ген [23]. Фенотипската хетерогеност на САКУТ веројатно е резултат на некој од следниве фактори: мутација на еден ген или повеќе гени поврзани со хуманиот САКУТ (24), генетски [25, 26, 27, 28, 29] или епигенетски модификатори [30], сето тоа моделирано од модусот на наследување и околината. Асоцирани аномалии со ренална агенезија се срцеви, коскено/скелетни, гастроинтестинални малформации, малформации на респираторен тракт и жлездени малформации. Тие може да бидат во склоп на синдромска пројава на САКУТ. Комбинација на САКУТ со екстрауренални аномалии се сретнува кај повеќе од 200 опишани синдроми [12].

ЦЕЛИ

Епидемиолошките податоци за преваленција на САКУТ во земјите во развој не се потполни. Не постојат доволно студии за клиничкиот тек, спектарот на малформации, генетските и прогностичките фактори на рано дијагностицираните конгенитални малформации на бубрезите и уринарните патишта.

Целта на оваа студија е да се анализираат демографските карактеристики (пол, возраст, етницитет, фамилијарна пердиспозиција) на новородените со рано дијагностициран САКУТ, типот и тежинатата конгениталните малформации на бубрезите и уринарниот тракт и присуството на екстраренални манифестации.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата беше дизајнирана како ретроспективна обсервациона студија. Студијата отфати 100 испитаници со пренатално поставено сомнение за конгенитална малформација на бубрезите и уринарниот тракт. Дијагнозата беше поставена во неонаталниот и раниот доенечки период врз база на податок од родилниот картон за пренатално поставено сомнение со фетална ултрасонографија. Ова пренатално поставено сомнение беше евалуирано само како податок за присуство или отсуство на сомнение за малформација без навлегување во поединости поради нестандардизираност на пренаталната фетална проценка од страна на гинекологите на примарно, секундарно и терциерно ниво. Прв постнатален ултрасонографски преглед кај новородените со пренатално поставено сомнение за ЦАКУТ беше реализиран 3-7 миот ден после раѓањето, со цел да се избегне погрешна интерпретација на степенот на пелвична дилатација, поради физиолошката дехидратација и малиот уринарен output во првите денови по раѓањето [31]. Испитаниците беа прегледани на Клиниката за детски болести, Скопје.

Обработката на испитаниците со рано дијагностицирани конгенитални малформации на бубрезите и уринарниот тракт опфати ултрасонографија на уринарниот тракт, како прв скрининг, потоа во склоп на додијагностика и микциона уретроцистографија, и диуретска сцинтиграфија (Tc99- DTPA скен),

кортикална сцинтиграфија (Tc99- DMSA), поретко компјутеризирана томографија и нуклеарна магнетна резонанца.

Фамилијарен ултрасонографски скрининг беше реализиран од страна на нефролог кај сродници од прв степен (браќа, сестри и родители). Онаму каде сонографска нефролошка абнормалност беше детектирана кај адултните сродници, истите се упатени на адултен нефролог/уролог за понатамошна обработка и третман, а педијатриските испитаници беа додијагностицирани и третирани на Клиниката за детски болести.

Асоцирани екстраренални абнормалности беа детектирани со детален физикален преглед по дизморфолошки критериуми.

За потребите на оваа студија беше направена база на податоци во која за секој од испитаниците внесени се демографски податоци - име и презиме на испитаникот, пол, возраст на иницијална дијагностика, фамилна оптеретеност, иницијална дијагноза и екстраренални манифестации.

Податоците се сумирани со употреба на дескриптивна статистика беа анализирани. Фреквенции и пропорции беа калкулирани и табеларно прикажани со Microsoft Excel.

РЕЗУЛТАТИ

Во оваа студија беа вклучени 100 испитаници селектирани со Табела 1 ги прикажува демографските и клиничките карактеристики. Сите испитаници вклучени во оваа студија имаат пренатално поставено сомнение за САКУТ. Постои преобладација на машки испитаници (78%), во однос на испитаниците од женски пол (22%). Средна возраст на иницијална дијагностика, дефинирана како постнатална проценка со која се потврдува пренатално поставеното сомнение за САКУТ е 43 дена, во првиот месец дијагнозата на САКУТ е поставена кај 58%, а во првите 3 месеци тој процент изнесува 90% од испитаниците. Фамилијарна предиспозиција најдена е кај 21% од испитаниците. Во однос на етницитетот, 48% од испитаниците се од македонска, 27% од албанска, 12% се од ромска и 3% се припадници на останатите етнички заедници.

Табела 1. Клинички и демографски карактеристики на пациентите со САКУТ

КАРАКТЕРИСТИКИ	%
Етницитет	
Македонски	55
Албански	30
Ромски	12
Останати	3
Пол	
Женски	22
Машки	78
фамилијарна анамнеза	
Не	79
Да	21
екстраренални малформации	
Да	23
Не	77
возраст при иницијална дијагностика (денови)	
0-7	38
0-30	58
0-90	90

Спектарот на малформации кај испитаниците со рано дијагностициран САКУТ е прикажан во Табела 2. Најчести малформации на бубрезите и уринарниот тракт кај испитаниците вклучени во оваа студија се хидронефроза 24% од испитаниците, VUR кај 23%, обструкција на пиелоуретеричниот спој и везикоуретрална стеноза имаше кај 30%, ектопичен бубрег имаше кај 2% од испитаниците. Паренхимни бубрежни болести (диспластични или хипопластични бубрези, мултицистични диспластични бубрези и ренална агенезија) најдени се кај 32% од испитаниците.

Табела 2. Спектар на малформации нај пациенти со рано дијагностициран САКУТ

МАЛФОРМАЦИИ НА УРИНАРНИОТ ТРАКТ	%
паренхиматозни	
мултицистични/диспластични бубрези	25
хипоплазија	2
Агенезија	5
аномалија на миграција и фузија	
ектопичен бубрег	2
потковичест бубрег	1
аномалии на уретра	
валвула на задна уретра	3
уретроцела	2
дупли канален систем	
уретропелвична обструкција	30
везикоуретрален рефлукс	23
хидронефроза	24

Екстраренални манифестации се најдени кај 23% од испитаниците во оваа студија, вклучувајќи кардиоваскуларни малформации, малформации на централен нервен систем, гастроинтестинални малформации и лицев дизморфизам се спектарот на малформации детектирани во оваа група испитаници. 77% имаа изолирана малформација на уринарен тракт.

ДИСКУСИЈА

Раната дијагноза на конгениталните малформации на бубрезите и уринарниот тракт овозможуваат ран третман и хируршка интервенција и ја одложуваат појавата на бубрежна инсуфициенција. САКУТ опфаќа широк спектар на аномалии како ренална хипо или дисплазија, потковичест бубрег, ектопичен бубрег, пиелоуретерична обструкција, везикоуретрален рефлукс, мегауретер, обструктивна уропатија и неурогена бешика[32]. Голема мултицентрична студија за ренални малформации која опфатила 20 регистри и 12 Европски држави, со вкупно 709,030 живородени и мртвородени испитаници објавува преваленција од 1,6 на 1000 новородени, но е различна во различни европски држави, како резултат на разликите во поставеноста на пренаталниот скрининг, разликите во етничката припадност и религијата. Државите во кои нема етаблиран редовен рутински ултрасонографски скрининг имаат најниска стапка на детекција. Најчеста дијагноза кај опишана испитаниците од оваа студија е дилатација на горните уринарни патишта опишана кај 27% од вкупниот број на испитаници.

Хидронефрозата е најчеста малформација на бубрезите и уринарниот тракт која се детектира антенатално. Од сите испитаници во нашата студија, хидронефроза е нотирана кај вкупно 24 од испитаниците во оваа студија, од нив билатерална кај (5%) и унилатерална кај (95%). Застапенсота на конгенитална хидронефроза во оваа студија корелира со вкупните податоци за преваленција на хидронефроза, која по литературните податоци изнесува 1/500 и представува 2/3 од сите интраутерини уринарни аномалии [33]. Од студијата се искулучени испитаниците кај кои на иницијалниот ултрасонографски постнатален скрининг и на последователните контролни прегледи имало лесен степен на хидронефроза, најчесто во склоп на транзитрна или физиолошка хидронефроза. Машките испитаници почесто имаа хидронефроза и таа почесто е лоцирана на левиот бубрег.

Податоците од оваа студија покажаа ренални паренхиматозни малформации кај 27% од испитаниците. Во оваа група малформации, доминираа испитаниците со наод на мултицистични диспластични бубрези, најмала беше групата на испитаници со ренална агенезија. Полицистично променетите бубрези се јавуваат со преваленца од 0,57 на 1000 раѓања и представуваат значителен ризик за развој на терминална бубрежна болест кај децата. Пациентите со полицистични бубрези треба веднаш нефролошки да се обработат. Ова се однесува и на членовите на нивните семејства. Преваленцијата на мултицистични диспластични бубрези е 0,4 на 1000 новородени и најчесто е унилатерална. Во испитаниците од оваа студија само во еден случај најдена е билатерална цистична дисплазија. Ренална агенезија, според литературните податоци се јавува кај 0,27 од 1000 раѓања [34].

Аномалии на миграција и фузија на уринарните патишта и аномалиите на бешиката и уретрата се поретки од паренхимските ренални малформации. Во оваа студија аномалиите на миграција и фузија, т.е. ектопични и подковичести бубрези застапени се кај 3 тројца од испитаниците. Аномалиите на бешиката и уретрата-уредероцела и валвула на задна уретра, најдени се кај вкупно 5 од испитаните случаи. Валвула на задна уретра е најчеста причина за обструкција на долните уринарни патишта кај машките бебиња. Се јавува со инциденца 1 на 8 до 25.000 раѓања. Една третина од момчињата родени со постериорна уретрална валвула развиваат терминална бубрежна инсуфициенција. Во нашата студија имаше два пациенти со постериорна уретрална валвула, без екстраренални абнормалности. Комплетни и парцијални двојни канални системи во оваа студија се реферирани во мал процент- 4% од сите испитаници, што веројатно се должи на пропуст во пренаталната дијагностика.

Везикоуретралниот рефлукс кај испитаниците од оваа студија беше застапен кај 23% од испитаниците и најчесто беше унилатерален. Пиелоуретеричните обструкции се среќаваат кај 30 од испитаните новороденчиња и доенчиња. Во оваа студија тие се најчесто унилатерални. Раната дијагноза кај овие пациенти водеше до адекватно планирање на ран оперативен третман и адекватна протективна медикаментозна терапија со цел за очувување на бубрежната функција.

Голема мултицентрична Европска студија [32] објави

податоци за асоцијација на бубрежни малформации со екстраренални малформации во 30% од случаите. Нашата студија покажа асоцијација кај 23% од испитаниците. Опишани се повеќе синдроми кои освен малформација на бубрезите и уринарниот тракт имаат екстраренални аномалии со специфично наследување. Важноста на рана дијагноза на бубрежните аномалии е потенцирана со значењето на истовремената детална дијагностика по дизморфолошки критериуми, која овозможува рана детекција на придружни малформации на кардиоваскуларниот, дигестивниот, коскено-скелетниот систем и останатите органи и системи и нуди можност за дополнителна генетска додијагностика.

Оваа студија опишува позитивна фамилијарна анамнеза за конгенитални малформации на бубрезите и уринарниот тракт кај 21% од испитаниците. Фамилијарен скрининг и рано генетско советување е потребно во семејствата со фамилијарен САКУТ, или новодијагностицирани форми на САКУТ кои сугерираат присуство на генетски аномалии.

Преваленцијата на малформации на бубрезите и уринарниот тракт е релативно голема во земјите во развој. Антенатална ултразвучна проценка на бубрезите и уринарниот тракт се прави рутински кај сите бременни жени со цел рана детекција на конгенитални малформации и поставување на стратегија за рана постнатална потврда на пренатално поставеното сомнение за малформација и ран, оптимизиран третман, со цел редукција или одложување на прогресија на детериорација на бубрежната функција и терминална бубрежна болест.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. "Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998)". *Arch Gynecol Obstet.* 2002;266(3):163
- [2] Song R, Yosypiv I. V. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract". *Pediatric Nephrology.* 2011;26(3)353-364
- [3] Gunn TR, Mora JD, Pease P. "Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: incidence and outcome". *Am J Obstet-Gynecol* 1995;172:479-86
- [4] Livera LN, Brookfield DS, Egginton JA, et al. "Antenatal

- ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme". *BMJ* 1989; 298:1421-3
- [5] Sairam S, Al-Habib A, Sasson S, et al." Natural history of fetal hydronephrosis diagnosed on mid-trimester ultrasound". *Ultrasound ObstetGynecol* 2001; 17:191-6
- [6] Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C, EUROSCAN Study Group."Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries". *Eur J Med Genet.* 2005;48(2):131
- [7] Livera LN, Brookfield DS, Egginton JA, Hawnaur JM."Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme". *BMJ.* 1989;298(6685):1421
- [8] Reuss A, Wladimiroff JW, Niermeijer MF."Antenatal diagnosis of renal tract anomalies by ultrasound". *Pediatr Nephrol.* 1987;1(3):546
- [9] Shnorhavorian M, Bittner R, Wright JL, Schwartz SM."Maternal risk factors for congenital urinary anomalies: results of a population-based case-control study". *Urology.* 2011 Nov;78(5):1156-61
- [10] Yang J, Cummings EA, O'Connell C, JangaardK."Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies". *Obstet Gynecol* 2006; 108:644e50
- [11] Winyard P, Chitty LS. " Dysplastic kidneys". *SeminFetal-Neonatal Med* 2008; 13: 142-151
- [12] Limwongse C, Cassidy SB."Syndromes and malformations of the urinary tract". In: *Pediatric Nephrology, 5th ed, Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (Eds), Williams & Wilkins, Philadelphia* 2004. p.93
- [13] SchedlA."Renal abnormalities and their developmental origin". *NatRevGenet* 2007; 8: 791-802
- [14] Rosborough AD, Luger AM, Nolph KD. " Familial unilateral renal agenesis and focal and segmental glomerulosclerosis". *American Journal of Kidney Diseases.* 1993;21(6): 663-668
- [15] Murugasu B, Cole RB, Hawkins EP, Blanton SH, Conley SB, Portman RJ. " Familial renal adysplasia". *American Journal of Kidney Diseases,* 1991;18(4): 490- 494
- [16] Eccles MR, Bailey RR, Abbott GD, Sullivan MJ. "Unravelling the genetics of vesicoureteric reflux: a common familial disorder". *Human Molecular Genetics.* 1996; 5:1425-1429
- [17] GribouvalO, Gonzales M, Neuhaus T et al."Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis". *Nature Genetics* 2005;37(9):964-968
- [18] McPherson E."Renal anomalies in families of individuals with congenital solitary kidney". *Genetics in Medicine,* 2007;9(5):298-302
- [19] Kobayashi M, Kaplan BS, Bellah RD et al. "Infundibulopelvic stenosis, multicystic kidney, and calyectasis in a kindred: clinical observations and genetic analysis". *American Journal of Medical Genetics,* 1995;59(2):218-224
- [20] Song R, Yosypiv IV. "Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract". *Pediatric Nephrology.* 2011; 26(3) 353-364
- [21] Nie X, Sun J, Gordon RE, Cai CL, Xu PX. "SIX1 acts synergistically with TBX18 in mediating ureteral smooth muscle formation". *Development.* 2010;137(5) 755- 765
- [22] Marini M, Giacomelli F, Seri M, RavazzoloR."Interaction of the LMX1B and PAX2 gene products suggests possible molecular basis of differential phenotypes in Nail-Patella syndrome". *European Journal of Human Genetics.* 2005;13(6):789-792
- [23] Fain PR, McFann KK, Taylor MRG et al."Modifier genes play a significant role in the phenotypic expression of PKD1". *Kidney International,* 2005;67(4):1256-1267
- [24] Hiesberger T, Shao X, Gourley E, Reimann A, Pontoglio M, Igarashi P, "Role of the hepatocyte nuclear factor-1 β (HNF-1 β) C-terminal domain in Pkhd1 (ARPKD) gene transcription and renal cystogenesis". *The Journal of Biological Chemistry.* 2005;280(11):10578-10586
- [25] Kim I, Fu Y, Hui K. et al."Fibrocystin/polyductin modulates renal tubular formation by regulating polycystin-2 expression and function". *Journal of the American Society of Nephrology.* 2008;19(3):455-468
- [26] Welham SJM, Riley PR, Wade A, Hubank M, Woolf AS."Maternal diet programs embryonic kidney gene expression". *Physiological Genomics.* 2005; 22(1):48-56
- [27] Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL et al."Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia". *PediatrNephrol* 2007; 22: 1675-1684
- [28] Daneman A, Alton DJ. "Radiographic manifestations of renal anomalies". *Radiologic Clinics of North America* 1991;29(2):51-363
- [29] Lewis MA, Shaw J, Sinha M, Adalat S, Hussain F, and Inward C."UK renal registry 11th annual report (December 2008): chapter 13 demography of the UK pediatric renal replacement therapy population". *Nephron Clinical Practice,* 2009; 111(1):257-267
- [30] Hattori S, Yosioka K, Honda M, and Ito H."The 1998

- report of Japanese National Registry data on pediatric end stage renal disease patients". *Pediatric Nephrology*. 2002;17(6): 456-461
- [31] Arvind Bagga. "Consensus Statement on management of antenatally detected hydronephrosis". *Indian Pediatrics* 2001; 38:1244-1251
- [32] Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C. EUROSCAN Study Group. "Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: An analysis of 709,030 births in 12 European Countries". *Eur J Med Genet*. 2005; 48:131-44.
- [33] González R, Schimke CM. "Ureteropelvic junction obstruction in infants and children". *Pediatr Clin North Am*. 2001; 48:1505-18.
- [34] Parikh CR, McCall D, Engelman C, Schrier RW. "Congenital renal agenesis: Case-control analysis of birth characteristics". *Am J Kidney Dis*. 2002; 39:689-94.

MALFORMATION SPECTRUM IN EARLY DIAGNOSED CONGENITAL ANOMALIES OF THE KIDNEYS AND URINARY TRACT

Aluloska N.¹, Sofijanovska A.¹, Kirovski I.², Papazovska Cherepnalkovski A.³, Palcevska S.⁴, Kiteva- Trenchevska G.⁵, Tasic V.⁶

¹ Neonatology Department, University Children's Hospital, Skopje, Macedonia

² Pulmology Department, University Children's Hospital, Skopje, Macedonia

³ Neonatology Department, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Clinical Center and School of Medicine Split, Croatia

⁴ AdzibademSistina, Clinical Hospital, Skopje, Macedonia

⁵ University Neurology Clinic, Skopje, Macedonia

⁶ Nephrology Department, University Children's Hospital, Skopje, Macedonia

Corresponding author: Velibor Tasic MD, PhD, Nephrology Department, University Children's Hospital, Vodnjanska 17, 1000 Skopje, Macedonia. Tel: +389-75-789105, Fax: +389-2-3233067, E-mail: vtasic2003@gmail.com

ABSTRACT

Congenital anomalies of the kidney and urinary tract- CAKUT are common childhood pathology accounting for 20-30% of perinatally detected congenital anomalies. CAKUT significance implies to the risk they represent to kidney function deterioration and end stage renal disease development. Studies reporting of the clinical spectrum, genetic and prognostic factors of early diagnosed CAKUT are lacking.

The aim of this study is to analyze the demographic characteristics (gender, ethnicity, familial occurrence) of early diagnosed CAKUT, the type of malformations detected and the presence of extra renal malformations.

The study design is retrospective observational study. 100 patients with early diagnosed CAKUT at University children hospital, Skopje, were enrolled in the study. The results from this study represent the clinical and demographic characteristics as well as the spectrum of malformations in the study group.

This study strikes to make a contribution to early diagnosed CAKUT understanding as well as establishing a protocol for early detection and adequate treatment initiation in order to prevent renal function deterioration.

Key words: malformations, CAKUT, urinary tract, early diagnosis

RAPORTI I GLUKOZËS LIKID CEREBROSPINAL (LCS)/SERUM SI NJE INDEX I RËNDËSISHËM NË DIAGNOZËN E MENINGITIN BACTERIAL

THE RATIO OF THE CEREBROSPINAL FLUID (CSF) GLUCOSE WITH SERUM GLUCOSE AS AN INDEX VALUE TO HELP FOR DIAGNOSIS OF BACTERIAL MENINGITIS

Kokici M.¹, Kone E.¹, Marku N.², Kokici F.³, Petrela E.⁴, Kraja Dh.⁵

¹ Departamenti i Morfologjisë, Fakulteti i Mjeksisë, Universiteti Mjekësor Tiranë, Shqipëri

² Departamenti i Laboratoreve, Fakulteti i Mjeksisë, Universiteti Mjekësor Tiranë, Shqipëri

³ Spitali Universitar “Shefqet Ndroqi”, Tiranë, Shqipëri

⁴ Departamenti i Statistikës, Fakulteti i Mjeksisë, Universiteti Mjekësor Tiranë, Shqipëri

⁵ Sherbimi I Semundjeve Ngjitesë, Qendra Spitalore Universitare “Nene Tereza”, Tirane, Shqipëri

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 187 -192

ABSTRAKT

Qëllimi i punimit: Përcaktimi dhe vlerësimi i raportit të glukozës LCS/serum në pacientët e diagnostikuar me meningit

Materiali dhe metoda: U morën në studim 133 pacientë të moshës mbi 18 vjeç të paraqitur në urgjencën e spitalit infektiv QSUT gjatë periudhës janar 2007- janar 2010, me shenjat klinike të dyshuara për meningit. Menjëherë të gjithë pacientëve iu mor gjak venoz dhe në serumin e përfutur u mat glukozja. Rreth 2 orë pas marrjes së gjakut, sipas protokollit standart u realizua punkcioni lumbar dhe në LCS e përfutur u mat glukozja. U llogarit raporti i glukozës LCS/serum. Raporti <0.4 u konsiderua i ulur. Glukozja në serum dhe në LCS u përcaktua me metodë enzimatiqe në analizatorin OLYMPUS AU-400. Pacientët u grupuan në 4 grupe sipas diagnozës përfundimtare. Në grupin e parë u përfshinë 50 pacientë me meningit bakterial (MB), në grupin e dytë 13 paciente me meningit tubercular (MT), në grupin e tretë 36 pacientë me meningit viral (MV) dhe në grupin e kontrollit (GK), u përfshinë 34 pacientë LCS e të cilëve ishte normal.

Për përpunimin e të dhënave u përdor paketa statistikore SPSS 17.0

Rezultatet: Raporti i glukozës u gjet i ulur në 90% të pacientëve me MB si dhe në 76.9% të pacientëve me MT. Vlera mesatare e raportit të glukozës për MB është 0.17 (DS ±0.16) me vlerë minimale 0.01 dhe vlerë maksimale 0.69. Në pacientët me MT vlera mesatare e raportit të glukozës është 0.34 (DS 0.09), vlera minimale është 0.17 ndërsa vlera maksimale 0.52. Vlera mesatare e raportit të glukozës në MV ishte 0.53 (DS ±0.10), vlera minimale 0.32, ndërsa vlera maksimale 0.78. U gjet që vlera mesatare e raportit të glukozës të pacientëve me MB ndryshon në mënyrë statistikiisht të rëndësishme kundrejt pacientëve me MV ($p < 0.05$) dhe me MT ($p = 0.002$).

Përfundimi: Raporti i glukozës është një index i rëndësishëm në ndihmë të diagnozës së meningitit bakterial. Ky index ndihmon në diagnozën diferenciale të meningitit bakterial me meningitin viral dhe tubercular.

Fjalë Kyc: Meningit bakterial, likid cerebrospinal, glukozje

Ekzaminimi i likuorit cerebrospinal (LCS) përbën celësin e diagnozës së shpejtë të Meningitit. Megjithatë diagnoza e saktë e meningitit bazohet në izolimin në LCS të shkaktarit përgjegjës shpeshherë kjo është e pamundur. Për këtë arsye klinikistët përdorin ekzaminimin citologjik

dhe biokimik të LCS për tu orientuar drejt shkaktarit përgjegjës. Në literaturë gjenden punime të shumta mbi numrin e testeve që duhet të realizohen rutinë në mostrat e LCS, kur klinikisht dyshohet për meningit. Me përpara disa autorë mendonin se një panel që përfshinte

numrin e qelizave, llojin e tyre, nivelin e glukozës dhe proteinën totale ishte i mjaftueshëm për të vlerësuar LCS e këtyre pacientëve (1,2). Në studimet e mëvonshme u pa që matja e proteinës totale ishte jo specifike, dhe se glukozja në LCS është tregues më i mirë i infeksioneve të SNQ, në këtë mënyrë u mendua që përcaktimi i numrit të qelizave, llojit të tyre dhe i glukozës në LCS duhet të jetë paneli rutinë i ekzaminimit të LCS (3,4).

QELLIMI STUDIMIT:

Përcaktimi dhe vlerësimi i raportit të glukozës LCS/serum ne pacientët e diagnostikuar me meningit.

MATERIALI DHE METODA

U morën në studim 133 pacientë mbi 18 vjeç, të paraqitur pranë Urgjencës së Shërbimit të Sëmundjeve Infektive në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” Tirane gjatë periudhës janar 2007-janar 2010, me shenjat klinike të dyshuara për meningitis. Brenda orës së parë të mbërritjes në urgjencë të gjithë pacientëve iu mor gjak venoz. Brenda 3 orëve të para të mbërritjes së të sëmurëve në urgjencë pacientëve iu mor lëngu cerebrospinal. U studiuan 133 LCS dhe 133 serumet në kushtet e urgjencës klinike. Punimi është i karakterit laboratorik.

Marrja e gjakut venoz për ekzaminimin e glukozës u realizua nga personeli infermieror. U zbatua protokoli standart i marrjes, fazës preanalitike dhe analizës së mostës (serumit) për përcaktimin e glukozës.

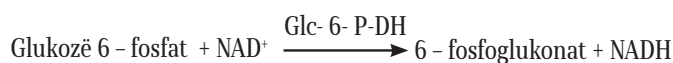
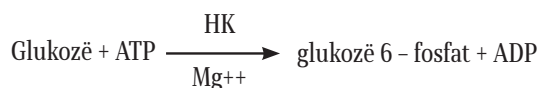
Marrja e lëngut cerebrospinal u realizua nga mjeku infeksionist nëpërmjet punkcionit lumbar në L4/L5. Lëngu cerebrospinal u hodh në 3 tuba me nga 2 deri 3 ml secili. U përdorën tuba plastikë, sterilë, me kapakë dhe me etiketë, dhe të shënuar me numrat 1, 2, 3. Në etiketë u shënuan gjeneralitetet e pacientit dhe numri i tubit që përkon me numrin e porcionit të LCS. Në rastet kur kishte një minimal gjak në tubin me numër 1, ky tub nuk u përdor për asnjë lloj ekzaminimi dhe të gjitha matjet u kryen në tubat 2 ose 3. Në rastet kur LCS në tubin me numër 1 ishte i qartë u përdor metoda standarte e ekzaminimit të LCS d.m.th. tubi 1 u përdor për ekzaminimin biokimik dhe serologjik, tubi 2 për ekzaminimin mikrobiologjik, tubi 3 për numërimin e qelizave dhe llojin e tyre. Në rastet kur u dyshua për meningit tuberkular një sasi LCS u mbajt në frigorifer për 12-24 orë dhe u shikua për formimin e rrjetës pas 24 orësh. Mostrat u derguan menjëherë në laborator dhe u ekzaminuan për numrin e leukociteve me metodë manuale në kamera Burker dhe përcaktimin e llojit të

leukociteve pas ngjyimit të strishos me Giemsa. Pasi u numëruan leukocitet dhe u përcaktua lloji i tyre, LCS iu nënshtrua ekzaminimit biokimik për matjen e glukozës. Për çdo pacient u llogarit raporti I glukozës LCS/serum.

Nga studimi u përjashtuan LCS hemorragjik, pacientët me hemoragji intrakraniale, tumore malinje primare apo metastatike. Ekzaminimi i lëngut cerebrospinal u realizua brenda 30 minutave të marrjes së mostrës.

Metoda e përcaktimi të glukozës

Përcaktimi i glukozës në serum dhe në LCS u bë me metodën enzimatiske sipas principit të mëposhtëm



HK = heksokinazë

Glc-6-P-DH = glukozë 6 fosfat dehidrogenazë

Matet rritja e absorbimit në 340 nm nga kalimi i NAD^+ në NADH, rritje e cila është proporcionale me përqëndrimin e glukozës. Matjet janë bërë në analizatorin Olympus. Llogaritja bëhet referuar kurbës së kalibrimit me kalibrator me përqëndrim të njohur glukozë. Kontrolli i kualitetit bëhet me QC ODC 0003 (Olympus). Lineariteti i metodës është nga 10-800 mg/dl. Sensibiliteti është 7.2 mg/dl.

Duke iu referuar diagnosës përfundimtare pacientet u ndanë në 4 grupe:

1. grupi i parë: bëjnë pjesë 50 pacientë me diagnozën përfundimtare meningit bakterial (MB)
2. grupin i dytë: bëjnë pjesë 36 pacientë me diagnozën përfundimtare meningit viral (MV)
3. grupi i tretë: bëjnë pjesë 13 pacientë me diagnozën përfundimtare meningit tuberkular (MT)
4. grupin i katërt: bëjnë pjesë 34 pacientë që përbëjnë grupin e kontrollit (GK)

Grupi i kontrollit

Marrja e LCS në kushte normale për studime në formën e grupit të kontrollit është shumë e vështirë ose e pamundur. Për kete arsye ne morem si grup kontrolli 34 paciente që u paraqiten në spital me shenjat klinike të encefalopatise akute, por që ekzaminimi i LCS rezultoi normal. Keto paciente kane dale nga spitali me diagnozën përfundimtare meningizem.

Analiza statistikore

Për analizën e të dhënave u përdor paketa statistikore SPSS 17.0. Variablet e vazhdueshme u paraqitën në vlerë mesatare dhe devijacion standard (SD). Variablet diskrete u paraqitën në vlerë absolute dhe në përqindje. Për të analizuar diferencat mes variableve sasiore të vazhdueshëm u përdor ANOVA një-rrugëshe. Lidhja mes dy variableve është analizuar me anë të koeficientëve të korrelacionit të Kendals'tau. Paraqitja e të dhënave është realizuar përmes tabelave dhe grafikëve të tipit, bar - diagrafme dhe digramë vijor. U konsideruan sinjifikante vlerat e $p < 0,05$.

REZULTATET

Tabela 1. Raporti i glukozës LCS/serum sipas diagnozës përfundimtare.

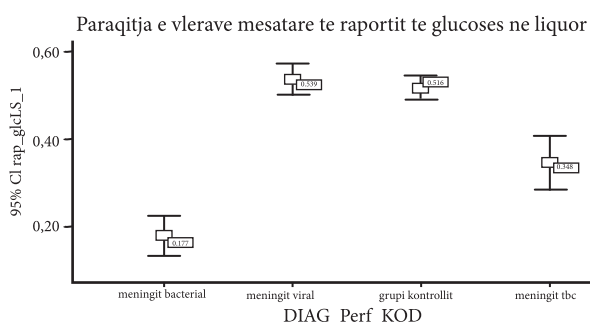
Raporti i glukozës LCS/serum	Diagnoza përfundimtare			
	MB	MV	GK	MT
I ulur (0,4)	45 (90,0%)	3 (8,3%)	0 (0%)	10 (76,9%)
Normal ($\geq 0,4$)	5 (10,0%)	33 (91,7%)	34 (100%)	3 (23,1%)

Në tabelë shihet se raporti i ulur i glukozës haset në 90% të pacientëve me MB, dhe në 76% të MT.

Tabela 2. Numri i rasteve, mesatarja, vlera minimale, vlera maksimale dhe deviacioni standart i raportit të glukozës LCS/serum për çdo diagnozë përfundimtare.

Raporti i glukozës LCS/serum	N	Mesatarja	Deviacioni standart	Mini-mumi	Maksi-mumi
Meningit bakterial	50	,17	,16	,01	,69
Meningit viral	36	,53	,10	,32	,78
Grupi kontrollit	34	,51	,07	,40	,75
Meningit tbc	13	,34	,09	,17	,52

Në tabelë shihet që pacientët me MB kanë vlerën mesatare më të ulët të raportit të glukozës në LCS.



Grafiku 1. Vlerat mesatare të raportit të glukozës në LCS sipas diagnosës

DISKUTIMI

Glukoza hyn në sistemin nervor qëndror (SNQ) me transport të lehtësuar përmes 2 rrugëve: barrierës gjak-LCS dhe barrierës hemato-encefalike. Transportuesit membranorë të glukozës (GLUT 1 dhe GLUT 2) ndodhen si në membranën e qelizave epiteliale të pleksit koroidal që formojnë barrierën gjak-LCS, ashtu edhe në membranën e qelizave endoteliale të kapilarëve që formojnë barrierën hematoencefalike. Por nga ana sasiore dihet që transporti nëpërmjet kapilarëve të barrierës hematoencefalike është më i madh se sa ai që bëhet përmes barrierës gjak-LCS. (5)

Përqëndrimi i glukozës në LCS është 50-80 mg/dl, duke iu referuar përqëndrimit normal të saj në gjak 65-110 mg/dl. Kjo vlerë përbën rreth 60% e përqëndrimit të glukozës së gjakut. Meqënëse burimi i glukozës së LCS është vetëm gjaku, çdo ndryshim i saj në gjak reflektohet edhe në LCS. Kjo do të thotë që kur glukoza në gjak është e rritur edhe përqëndrimi i saj në LCS rritet. Për të shmangur keqinterpretimet e vlerave të glukozës në LCS që lindin nga nivele të ndryshme të glukozës së gjakut rekomandohet që të vlerësohet raporti i glukozës në LCS me glukozën në gjak. Nga ana tjetër duhen mesatarisht 2-3 orë që të ekuilibrohet glukoza ndërmjet gjakut dhe LCS. (6,7) Për këtë arsye në matëm glukozën në gjak rreth 2 orë përpara se të bënim punctionin lumbar.

Për herë të parë në vitin 1893 u raportua që glukoza në LCS e pacientëve me meningit bakterial dhe tuberkular ishte e ulur. Më vonë u pa që edhe pacientët me tumore primare ose metastatike të SNQ kishin vlera të ulura të glukozës në LCS. (4) Mekanizmat e qartë të uljes së glukozës në LCS e pacientëve me meningit bakterial dhe tuberkular nuk njihen mirë, megjithatë janë propozuar disa teori që pëpiqen ta shpjegojnë këtë. Mekanizmi i parë i propozuar ishte përdorimi i glukozës nga bakteret e pranishme në LCS-në e këtyre pacientëve. Megjithëse mbetet një prej mekanizmave që e shpjegojnë uljen e glukozës në LCS-në e pacientëve me meningit bakterial dhe tuberkular, mendohet se ky nuk mund të jetë mekanizmi kryesor i saj. Mekanizmi i dytë i propozuar është përdorimi i glukozës nga neutrofilet e pranishme në LCS-në e këtyre pacientëve. Pavarësisht se është një mekanizëm i arsyeshëm ai ka dy mangësi për të qenë si shkaku madhor i uljes së glukozës në LCS-në e pacientëve me meningit bakterial dhe tuberkular. Së pari ky mekanizëm nuk shpjegon uljen e glukozës në LCS-në e pacientëve me meningit tuberkular ku mbizotërojnë qelizat mononukleare (limfocitet dhe monocitet) dhe ka pak mikrorganizma të pranishëm, dhe së dyti sasia e

glukozës së përdorur nga leukocitet është disa herë më e vogël se ajo që përdor vetë truri për nevojat e tij. Shumë studiues kanë argumentuar se mekanizmi madhor që shpjegon uljen e glukozës në LCS-në e pacientëve me meningit bakterial dhe tuberkular është transporti defektoz i glukozës dhe glikoliza anaerobe e rritur në SNQ.(1,4)

Vlera referente për raportin e glukozës është 0.4-0,5 (1,2).

Duke vlerësuar si të ulura raportin e glukozës LCS/serum < 0,4 në punimin tonë ne gjetem që në 90% të pacientëve më MB ky raport ishte i ulur.

Gjithashtu raporti i glukozës u gjet i ulur në 76,9% të pacientëve me MT dhe në 8,3% të pacientëve me MV. Këto rezultate tregojnë që ulja e glukozës është e zakonshme në MB dhe MT.

Siç shihet nga rezultatet në 91,7% të pacientëve me MV raporti i glukozës është normal. Teorikisht thuhet që në përgjithësi në pacientët me MV glukozja është normale, por në disa raste mund të jetë lehtësisht e ulur (4, 8, 9). Mandell dhe bashkëautorët gjetën që në meningitin e shkaktuar nga virusi i parotitit në 25 % të rasteve glukozja është lehtësisht e ulur (10). Po këta autorë në meningitin e shkaktuar nga koriomeningitis limfocitar, në 25% të rasteve gjetën glukozë të ulur.

Pavarësisht se raporte të glukozës te ulura janë gjetur edhe në Mt dhe MV, në pacientët me MB kjo ulje është shumë e shprehur sepse vlera mesatare e raportit është $0,17 \pm 0,16$ kurse vlera minimale është 0,01 dhe vlera maksimale 0,69.

Në studimin tonë, në pacientët me MT vlera mesatare e raportit është $0,34 \pm 0,09$, vlera minimale është 0,17 dhe vlera maksimale 0,52.

Vlerat mesatare të raportit të glukozës në pacientët me MV dhe GK janë normale. Siç shihet diferencat e raportit të glukozës të pacientëve me MB janë sinjifikativisht më të ulura se tek pacientët me MV dhe GK ($p < 0,001$). Pavarësisht se në 76,9% të pacientëve me MT vlerat e raportit të glukozës janë të ulura, ne gjetëm që ka diferencë statistikisht të rëndësishme midis vlerave të raportit të pacientëve me MB karshi atyre me MT ($p = 0,002$). Kjo tregon që glukozja në rastin e MB ulet shumë më tepër sesa në rastin e MT.

Ne gjetëm që përcaktimi i raportit të glukozës ka sensitivitet 90% dhe specifitet 82,6% në diagnozën e MB.

Teorikisht thuhet që raporti i glukozës më i vogël se

0,23 është 99% specifik për MB (10, 11). Ulja e raportit të glukozës nën 0,31 haset mesatarisht në 70% të pacientëve me MB (4, 12).

Donald dhe bashkëautorët gjetën që raporti i glukozës nën 0,3 ka sensitivitet 68,8% për MB(13). Hayward dhe bashkëautorët gjetën që raporti i glukozës nën 0,4 ka sensitivitet 55,5% në diagnozën e MB (14).

Nga rezultatet tona mund të themi që raporti i glukozës në LCS është një indeks i rëndësishëm në diagnozën e meningitit bakterial.

Ky indeks ndihmon në diagnozën diferenciale të meningitit bakterial me meningitin viral dhe tuberkular.

REFERENCA

1. Fishman RA: Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System, 2nd ed.. Philadelphia, WB Saunders, 1992; 153-187
2. Richard A.McPherson,MattheW R.Pincus.Henrys clinical diagnosis and management by laboratory methods 21 editions.2007; 426-435.
3. Harald Kluge,Valentin Wieczorek,Ernts Linke,Klaus Zimmermann,Stefan Isenmann,Otto E.Ëitte.Atlas of CSF cytology 2007; 2-5,7-13,25-27.
4. Kjeldsberg CR, Knight JA, Body Fluids :Laboratory Examination of Amniotic, Cerebrospinal, Seminal, Serous, and Synovial Fluid, 3rd ed.. Chicago, American Society of Clinical Pathologists Press, 1993.
5. Burtis CA, Ashwood ER, ed Tietz textbook of clinical chemistry. 3-rd ed. Philadelphia E.B Saunders Company, 1999; 382
6. Thomas L, Clinical laboratory diagnostic.Use and assessment of clinical laboratory results. Frankfurt/Main TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998;131-137.
7. Grant GH,Silverman LM,Christenson RH. Aminoacids and proteins. In Tietz NW, ed Fundamentals of clinical chemistry. Philadelphia WB Saunders Company,1987,328-329-334.
8. Williams, A.E. and Blakemore, W.F. Pathogenesis of meningitis caused by Streptococcus suis type 2. J Infect Dis 1990162: 474-481.
9. Schuurman T, de Boer RF, Kooistra-Smid AMD, van Zwet AA: Prospective study of use of PCR amplification and sequencing of 16S ribosomal DNA from cerebrospinal fluid for diagnosis of bacterial meningitis in a clinical setting. J Clin Microbiol 2004; 42:734.

10. Mandell, Douglas and Bennett Principles and practice of infectious diseases fourth edition 1990; 831-875.
11. F. Deisenhammer, A. Bartos, R. Egg, N.E. Gilhus, G. Giovannoni, S. Rauer and F. Sellebjerg. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2006, 13: 913-922.
12. Hideraldo Luis Souza Cabeça, Hélio Rodrigues Gomes, Luís dos Ramos Machado, José Antonio Livramento. Dosage of lactate in the cerebrospinal fluid in infectious diseases of the central nervous system. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* vol.59 no.4 São Paulo Dec. 2001.
13. Donald PR, Malan C: Cerebrospinal fluid lactate and lactate dehydrogenase activity in the rapid diagnosis of bacterial meningitis. *S Afr Med J* 1986; 69:39.
14. Hayward RA, Oye RK: Are polymorphonuclear leukocytes an abnormal finding in cerebrospinal fluid? Results from 225 normal cerebrospinal fluid specimens. *Arch Intern Med*, 1988; 148:1623.

THE RATIO OF THE CEREBROSPINAL FLUID (CSF) GLUCOSE WITH SERUM GLUCOSE AS AN INDEX VALUE TO HELP FOR DIAGNOSIS OF BACTERIAL MENINGITIS

Kokici M.¹, Kone E.¹, Marku N.², Kokici F.³, Petrela E.⁴, Kraja Dh.⁵

¹ Morphology Department, Medical Faculty, Medical University, Tirana, Albania

² Laboratory Department, Medical Faculty, Medical University, Tirana, Albania

³ Universty Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania

⁴ Statistical Department, Medical Faculty, Medical University, Tirana, Albania

⁵ Infectious Diseases Service, Mother Theresa Hospital, Tirana, Albania

ABSTRACT

Objective: Determination and evaluation of the ratio of glucose CSF/Serum in patients diagnosed with meningitis.

Materials and methods: In our study we have taken 133 patients over 18 years old, who were presented at the emergency department of the Infectious Disease Clinic at the "Mother Teresa" university hospital in Tirana. All patients were presented with clinical signs and symptoms of meningitis, during January 2007 - January 2010. To all patients was analyzed serum glucose (derived from blood collected 2 hours before lumbar puncture) and CSF glucose. CSF samples were taken within the first three hours of their arrival at the emergency.

Measurement of glucose in serum and CSF was made in Olympus AU analyser 460 with enzymatic method. The ratio CSF/serum glucose was calculated. The ratio < 0.4 was estimated as low. Patients were divided into four groups according to the final diagnosis: first group consists of 50 patients with bacterial meningitis (BM), second group consists of 36 patients with viral meningitis (VM), third group consists of 13 patients with tubercular meningitis (TM), fourth group consists of 34 patients part of control group (CG). For data analyses was used SPSS 17.0 statistical package.

Results: The ratio of glucose was found low in 90% of patients with MB and in 76.9% patients with MT. The average value of glucose ratio in BM was 0.17 (DS ± 0.16), the minimum value 0.01, while the maximum value was 0.69. The average value of glucose ratio in TM was 0.34 (DS ± 0.09), the minimum value 0.17, while the maximum value was 0.52. The average value of glucose ratio in VM was 0.53 (DS ± 0.10), the minimum value 0.32, while the maximum value was 0.78. We found that there is statistically significant difference between the values of the ratio of glucose of patients with bacterial meningitis against those with viral meningitis ($p < 0.05$) and with tubercular meningitis ($p = 0.002$).

Conclusion: The ratio of the CSF glucose with serum glucose is an important index to help in diagnosis of bacterial meningitis. This index helps in differential diagnosis of BM with VM and TM.

Key words: Bacterial meningitis, Cerebrospinal fluid, glucose.

СПРАВУВАЊЕ СО СТРЕСНИ СИТУАЦИИ И ДРУГИ РИЗИК ФАКТОРИ АСОЦИРАНИ СО ПОЈАВАТА НА КОРОНАРНА АРТЕРИЈСКА БОЛЕСТ КАЈ ЖЕНИТЕ ВО МЕНОПАУЗА

DEALING WITH STRESSFUL SITUATIONS AND OTHER RISK FACTORS ASSOCIATED WITH CORONARY ARTERIAL DISEASE FOUND IN CASES OF FEMALE PATIENTS DURING MENOPAUSE

Таушанова Б.¹, Павловска И.¹, Бајрами Лј.², Петровска Н.³.

¹ Институт за епидемиологија и биостатистика со медицинска информатика, Медицински факултет, Универзитет “Св.Кирил и Методиј”, Скопје

² Центар за Јавно здравје, Скопје, Р.Македонија.

³ Основно училиште “Вук Караџиќ”, Куманово, Р. Македонија

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 192 -198

АПСТРАКТ

Коронарна/исхемиска болест на срцето е акутно или хронично заболување на срцевиот мускул кое настанува заради анатомски или функционални промени на коронарните артерии и нивните гранки. Протокот на крвта е загрозен од артериосклеротичните промени на сидовите на артериските крвни садови или стеснување на луменот што повремено настанува заради вазоспазми (ангина пекторис и инфаркт на миокард.)

Цел на трудот: Целта на трудот е да се испита влијанието на поедините ризик фактори во појавата на коронарната/исхемичната болест на срцето кај жените во менопауза.

Материјал и методи: Case-control студија изведена врз репрезентативен примерок од 200 испитанички постари од 45 години, во менопауза, кои врз база на присуството/отсуството на коронарна артериска болест беа поделени на испитувана и контролна група.

Резултати: Од 200 испитанички, 93 (46,5%) имаа покачен крвен притисок, 85 (42,5%) беа со нормален крвен притисок, додека само 22 (11,0%) имаа низок крвен притисок.

Од 93 испитанички со висок крвен притисок, 68 (73,1%) припаѓаа на експерименталната група, додека 25 (26,9%) припаѓаа на контролната група.

Во групата 85 испитанички со нормален притисок, 25 (29,4%) припаѓаат на експерименталната група, додека 60 (70,6%) припаѓаат на контролната група / $p < 0.05$.

Од 200 испитанички, 61 (30,5%) имаа покачени вредности на шеќер во крвта, додека 139 (69,5%) имаа нормални вредности на шеќер во крвта. Од 61 испитаничка со покачени вредности на шеќер во крвта, 38 (62,3%) припаѓаа на експерименталната група (Odds Ratio=2,052).

Од 200, испитанички, 119 (59,5%) имаа БМИ над нормалата, 77 (38,5%) нормален, 4 (2,0%) под нормалата. Од 119 со БМИ над нормалата, 68 (57,1%) припаѓаа на експерименталната група.

Од 200 испитанички, 124 (62,0%) конструктивно се справуваат со стресни ситуации, 5 (2,5%) се во неутрална позиција, додека 71 (35,5%) покажаа деструктивно однесување при стресни ситуации. Од 71 испитаничка кои деструктивно се однесуваа при стресни ситуации, 51 (71,8%) припаѓаа на експерименталната група, додека 20 (28,2%) припаѓаа на контролната група ($p < 0.05$).

Заклучок: Испитувањето покажа дека ризик факторите (покачен крвен притисок, покачено ниво на шеќер во крвта, БМИ над нормалните вредности, неспособноста за справување со стресни ситуации) играат многу важна

улога во појавата на коронарната артеријска болест. Особено деструктивниот песимизам и неконструктивното справување со стресот, делува на појавата на коронарната артеријска болест кај жените во менопауза, додека конструктивното реагирање во стресни ситуации и оптимизмот имаат протективна улога кај болестите на срцето.

Клучни зборови: Коронарна артеријска болест, менопауза, ризик фактори

ВОВЕД:

Според податоците од СЗО за 2004 година, оптималните вредности за параметрите кои се дел од испитувањето се: крвен притисок 120/80mmHg; гликемија <6.5 (100mg%); ЛДЛ <2.5ммол/л; БМИ 18,5-24,5кг/м² (Ѓорѓев Д. и сораб. 2008) (1).

Светска здравствена организација, проценува дека зголемениот крвен притисок е причина за 7.1 милион смртни случаи или 13% од вкупната смртност. Има барем шесто милиони хипертоничари ширум светот (2,3).

Хипертензијата е тивок убиец и раното лекување е битно за спречување на оштетувањето на органите, вели Jennifer Mieres, MD, кардиолог на North Shore-Long Island при еврејскиот здравствен систем (4).

Постојат голем број на лекови во терапија на покачениот крвениот притисок, на пример диуретици, angiotensin-converting enzyme инхибитори (ACE), бета блокатори, лекови за разредување на крвта, како што е дневна аспирин терапија или лекови за намалување на холестерин, како што се статини или фибрати, но акцентот треба да се стави врз превенцијата во делувањето на ризик факторите. (5)

Според СЗО, дијабетесот го зголемува ризикот од срцеви заболувања и мозочен удар. 50% од луѓето со дијабетес умираат од кардиоваскуларни заболувања. (6,7)

Според WHOMONICA Project од 1994 година, шеќерната

болест претставува една од најзастапените болести на човештвото. Во светот има над 120.000.000 заболени од дијабетес. Во Република Македонија има околу 46.000 болни од дијабетес, со тенденција на растење на овој број. (8)

Дебелината го зголемува ризикот од срцеви заболувања. Намалувањето на телесната тежина е особено важно за луѓе кои имаат големи мерки во половината. Мажи кои имаат обем во половината поголем од 101,6 сантиметри и жени со обем поголем од 88,9 см, во голем број на случаи развиваат дијабетес и срцево заболување. (9)

Според добиените резултати од спроведената програма "Здравје за сите" во Република Македонија, кај 22,3% од испитуваната популација на возраст од 20 до 64+ години, присутен е еден од следниве ризик фактор: БМИ >35 kg/m², гликемија >10 mmol/L, систолен притисок >165 mmHg, дијастолен >95 mmHg, додека кај 1,1% од популацијата има комбинација од два ризик фактори. (10)

Справување со животните проблеми, односно справување со стресни ситуации подразбира менаџирање на стресот, односно редуцирање на стресот што е повеќе од можно. Се советува практикување на здрави техники за менаџирање на стресот, како што е мускулна релаксација и длабоко дишење. (11,12)

РЕЗУЛТАТИ

Табела 1. Дистрибуција на фреквенциите на испитаничките припаднички на испитуваната група (имаат коронарна артериска болест) и контролната група (немаат артериска коронарна болест) според варијаблата крвен притисок

варијабла		Крвен притисок испитаници/контрола			вкупно
		висок	нормален	низок	
Испитаници/ контрола	испитаници	68 (73,1%)	25 (26,4%)	7 (31,8%)	100
	контрола	25 (26,9%)	60 (70,6%)	15 (68,2%)	100
Вкупно		93 (46,5%)	85 (42,5%)	22 (11,0%)	200

χ^2 -тест = 37,203 > 3,841/df=1; p < 0.05

Contingency Coefficient = 0,396/sig.0,00

Од 200 испитанички, 93 (46,5%) имаат повишен крвен притисок, 85 (42,5%) се со нормален крвен притисок, додека 22 (11,0%) се со низок крвен притисок.

Од 93 со повишен крвен притисок, 68 (73,1%) припаѓаат на испитуваната група, додека 25 (26,9%) припаѓаат на контролната група.

Од 85 со нормален крвен притисок, 25 (29,4%) припаѓаат на испитуваната група, додека 60 (70,6%) припаѓаат на контролната група.

Од 22 со притисок под нормалниот, 7 (31,8%) припаѓаат на испитуваната група, додека 15 (68,2%) припаѓаат на контролната група.

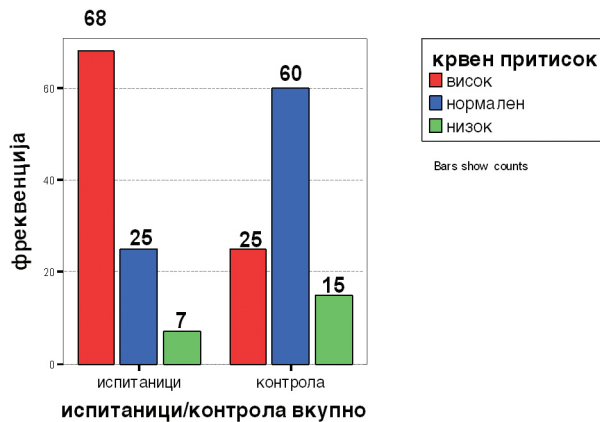


График 1. Дистрибуција на фреквенциите на испитаничките припаднички на испитуваната група (имаат коронарна артериска болест) и контролната група (немаат артериска коронарна болест) според варијаблата крвен притисок

Табела 2. Дистрибуција на фреквенциите на испитаниците припаднички на испитуваната група (имаат артериска коронарна болест) и контролната група (немаат артериска коронарна болест) во однос на нивото на шеќер во крвта

варијабла			ниво на шеќер во крвта испитаници/контрола		вкупно
			покачено	нормално	
испитаници/ контрола	испитаници	Фреквенција/процент	38 (62,3%)	62 (44,6%)	100
	контрола	Фреквенција/процент	23 (37,7%)	77 (55,4%)	100
вкупно			61 (30,5%)	139 (69,5%)	200

χ^2 -тест = 5,307 > 3,841/df = 1; p < 0,05
Contingency Coefficient = 0,161/sig. 0,021

Од 200 испитанички, кај 61 (30,5%) има покачено ниво на шеќер во крвта, додека кај 139 (69,5%) има нормално ниво на шеќер во крвта.

Од 61 испитаничка со покачено ниво на шеќер во крвта, 38 (62,3%) припаѓаат на испитуваната група (имаат артеријска коронарна болест), додека 23 (37,7%) припаѓаат на контролната група (немаат артеријска коронарна болест).

Од 139 испитанички со нормално ниво на шеќер во крвта, 62 (44,6%) припаѓаат на испитуваната група (имаат артеријска коронарна болест), додека 77 (55,4%) немаат артеријска коронарна болест.

Odds Ratio = 2,052, што значи дека шансата испитаничките да имаат повишено ниво на шеќер во крвта е за 2,052 пати поголема кај испитуваната група (жени кои имаат коронарна артериска болест на срцето), во однос на контролата.

Confidence Interval од 1,108-3,801 покажува дека разликата е значајна и ова води кон прифаќање на

работната хипотеза за причинско последователна поврзаност.

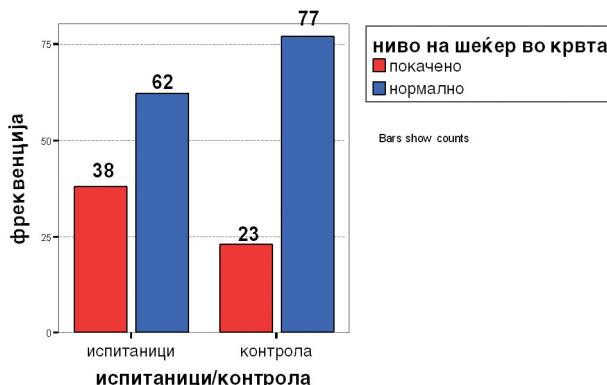


График 2. Дистрибуција на фреквенциите на испитаниците припаднички на испитуваната група (имаат артеријска коронарна болест) и контролната група (немаат артеријска коронарна болест) во однос на нивото на шеќер во крвта

Табела 3. Дистрибуција на испитаничките припадници на испитуваната група (имаат артериска коронарна болест) и контролната група (немаат артериска коронарна болест) според варијаблата ниво на БМИ

варијабла			БМИ			вкупно
			над нормала	нормален	под нормала	
Испитаници/контрола вкупно	испитаници	Фреквенција /процент	68 (57,1%)	31 (40,3%)	1 (25,0%)	100
	контрола	фреквенција/процент	51 (42,9%)	46 (59,7%)	3 (75,0%)	100
вкупно		фреквенција/процент	119 (59,5%)	77 (38,5%)	4 (2,0%)	200

χ^2 тест= 6,351>3,841/df= 1; p<0,05.

Contingency Coefficient = 0,175/ Sig. 0,042

Од 200 испитаника, 119 (59,5%) имаат БМИ над нормала, 77 (38,5%) нормален, 4 (2,0%) под нормала. Од 119 со БМИ над нормала, 68 (57,1%) припаѓаат на испитуваната група (имаат коронарна артериска болест), додека 51(42,9%) припаѓаат на контролната група (немаат коронарна артериска болест). Од 77 со нормален БМИ 31 (40,3%) се припаднички на испитуваната група, додека 46 (59,7%) припаѓаат на контролната група. Од 4 со БМИ под нормалата, 1 (25,0%) припаѓаат на испитуваната група, додека 3 (75,0%) припаѓаат на контролната група.

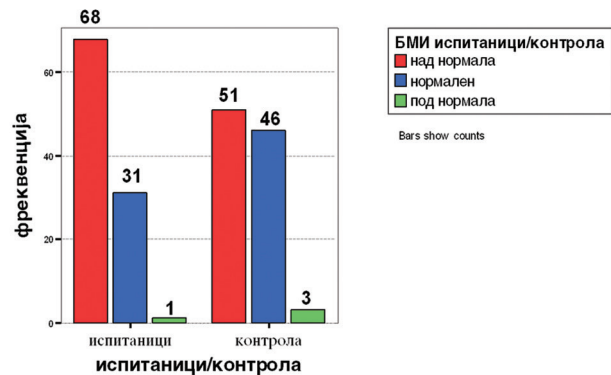


График 3. Дистрибуција на испитаничките припадници на испитуваната група (имаат артеријска коронарна болест) и контролната група (немаат артеријска коронарна болест) според варијаблата ниво на БМИ

Табела 4. Дистрибуција на фреквенциите на испитаничките припадници на испитуваната група (имаат артеријска коронарна болест) и контролната група (немаат артеријска коронарна болест) во однос на варијаблата „справување со стресни ситуации“

варијабла			Справување со стресни ситуации			вкупно
			конструктивно	неутрално	деструктивно	
Испитаници/ контрола	испитаници	Фреквенција/процент	45 (36,3%)	4 (80,0%)	51 (71,8%)	100
	контрола	Фреквенција/процент	79 (63,7%)	1 (20,0%)	20 (28,2%)	100
вкупно		Фреквенција/процент	124 (62,0%)	5 (2,5%)	71 (35,5%)	200

χ^2 -тест= 24,658 > 3,841/df=1; p<0.05.

Contingency Coefficient=0,331/sig,0,00

Од 200 испитанички, 124 (62,0%) конструктивно се справуваат со стресни ситуации, 5 (2,5%) се со неутрален став, додека 71 (35,5%) се со деструктивно справување во тек на стресни ситуации.

Од 124 со конструктивно справување во тек на стресни ситуации, 45 (36,3%) припаѓаат на испитуваната група, додека 79 (63,7%) припаѓаат на контролната група.

Од 5 кои се неутрален став, 4 (80,0%) припаѓат на испитуваната група, додека 1 (20,0%) припаѓа на контролната група.

Од 71 кои деструктивно се справуваат во стресни ситуации, 51 (71,8%) припаѓаат на испитуваната група, додека 20 (28,2%) припаѓаат на контролната група.

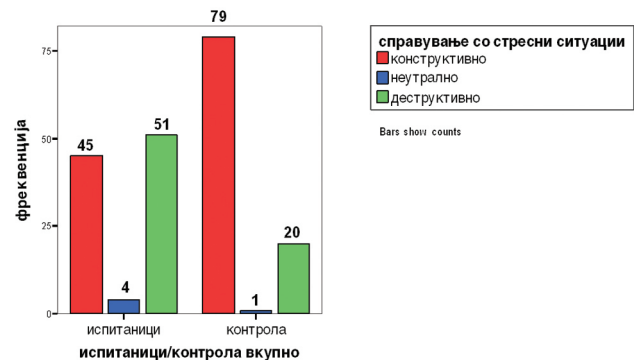


График 4. Дистрибуција на фреквенциите на испитаничките припаднички на испитуваната група (имаат артеријска коронарна болест) и контролната група (немаат артеријска коронарна болест) во однос на варијаблата „справувањето со стресни ситуации“

ДИСКУСИЈА

Студијава во поголем или помал опсег ги потврди резултатите од светските и домашните истражувања за поврзаноста на ризик факторите како што се: повишен крвен притисок, зголемено ниво на шеќер во крвта, зголемен БМИ, деструктивно справување со стресни ситуации и појавата на коронарна артериска болест на срцето во популација на жени во менопауза.

Артериската хипертензија е едно од најзначајните заболувања на денешнината и еден од најважните ризик-фактори за развој на коронарна или цереброваскуларна болест. Статистиката покажува дека 15% од овие болни умираат од инфаркт на срцето, а 15% од мозочен инфаркт, во текот на првите 10 години. (СЗО;WHOMONICA Project, 1994.). (4)

Резултатите од нашата студија покажаа дека 46,5% жени се со повишен крвен притисок, 42,5% имаат нормален крвен притисок, додека 11% се хипотоничари. Од 93 жени хипертоничари, 73,1% припаѓаат на испитуваната, додека 26,9% на контролната група. Кај 85 жените со нормален крвен притисок, ситуацијата е обратна, односно 29,4% припаѓаат на испитуваната група, додека 70,6% на контролната. Постои статистички сигнификантна разлика помеѓу припадноста на жените кон испитуваната група (имаат артериска коронарна болест) и контролната група (немаат артериска коронарна болест) и нивото на крвниот притисок ($p < 0.05$). Поврзаноста на припадноста на жените на испитуваната група (имаат артериска коронарна болест/контролната група (немаат артериска коронарна болест) и нивото на крвниот притисок е со интензитет 0,396/sig 0,000).

Во однос на варијаблата ниво на шеќер во крвта студијава покажа дека од 200 испитанички, кај 61 (30,5%) има покачено ниво на шеќер во крвта, додека кај 139 (69,5%) нивото на шеќер во крвта е нормално.

Од 61 испитаничка со покачено ниво на шеќер во крвта, 38 (62,3%) припаѓаат на испитуваната група (имаат артериска коронарна болест), додека 23 (37,7%) припаѓаат на контролната група (немаат артериска коронарна болест). Постои статистички значајна (сигнификантна) разлика помеѓу припадноста на испитаничките кон испитуваната група (имаат артериска коронарна болест) и контролната група (немаат артериска коронарна болест) и нивото на шеќер во крвта ($p < 0,05$).

Поврзаноста помеѓу припадноста на жените кон испитуваната група (имаат артериска коронарна болест/контролната група (немаат артериска коронарна болест) и нивото на шеќер во крвта е со слаб интензитет од 0,161/sig=0,021. **Odds Ratio = 2,052**, што значи дека шансата испитаничките да имаат повишено ниво на шеќер во крвта е за 2,052 пати поголема кај испитуваната група (жени кои имаат коронарна артериска болест на срцето), во однос на контролата. 95% Confidence Interval кој е во границите од 1,108-3,801 покажува дека разликата е значајна и води кон прифаќање на причинско последователна поврзаност. (8)

БМИ ≥ 25 кг/м² претставува ризик фактор за појава на срцево заболување. Губењето на само 10-15 кг може да помогне да се намали крвниот притисок, да се превенира дијабетесот, односно да се намали ризикот од срцево заболување. (9)

Резултатите од студијава во која беше извршено антропометриско испитување, односно мерена беше тежината и висината и пресметуван БМИ во популација на жени, кои потоа врз база на присуството, односно отсуството на болест (артеријска коронарна болест) беа поделени во две групи (испитувана и контролна), покажаа дека кај 57,1% жени од испитуваната група и 42,9% од контролната група е присутен БМИ ≥ 35 кг/м². Постои статистички значајна (сигнификантна) разлика помеѓу припадноста на испитаничките кон испитуваната група (имаат артериска коронарна болест) и контролната група (немаат артериска коронарна болест) и нивото на БМИ. ($p=0,042$). (10)

Позитивната животна филозофија толкувана преку очекувањата од животот, справувањето со стресот и локус контроле на поддршката во себе или надвор од себе (по некои автори чувство на надмоќност или беспомошност) и животната ориентација односно оптимизам/песимизам имаат заштитен ефект во однос на заболување од коронарно артериска болест кога се константни другите ризик фактори. (13)

Во однос на способноста за конструктивно справување со животните предизвици, надминување на стресни состојби присудирање со животни потешкотии и кризни состојби, голем процент (62,0%) од испитаничките се изјасниле позитивно односно, конструктивно се справуваат со стресни ситуации. Од 71 кои деструктивно реагираат во стресни ситуации, 51 (71,8%)

припаѓаат на испитуваната група, додека 20 (28,2%) припаѓаат на контролната група. Постои статистички значајна (сигнификантна) разлика помеѓу припадноста на испитаничките кон испитуваната група (имаат артериска коронарна болест) и контролната група (немаат артериска коронарна болест) и “справувањето со стресни ситуации” ($p < 0.05$). Поврзаноста помеѓу припадноста на жените кон испитуваната група (имаат артериска коронарна болест)/контролната група (немаат артериска коронарна болест) и справувањето со стресни ситуации е со средно јак интензитет (0,331/sig.=0,000).

Овие резултати покажуваат дека испитаничките со коронарна артериска болест почесто од контролната група запаѓаат во апатија, се препуштаат на стресот и се чувствуваат како жртви на случувањата. Тие не успеваат да ги изменаираат негативните чувства, кај нив се појавува депересија или автоагресија, се свртуваат кон пушење, неконтролирано јадење, пиење на алкохол, чувство на изгубеност и безнадежност и пореметеност на сонот. Животот го чувствуваат како големо бреме и тежина, од грижите се разболуваат, во кризните состојби не гледаат излез.

ЗАКЛУЧОК

Испитувањето покажа дека ризик факторите (крвен притисок, шеќер, ВМІ, стрес) играат важна улога во настанување на коронарна артериска болест, особено деструктивниот стрес со песимизмот влијаат на појавата на коронарната артериска болест на срцето кај жените во менопауза, додека конструктивното справување со стресот, оптимизмот имаат протективна улога за здравјето на срцето.

Покрај промена на животниот стил, особено се важни медицинските контроли, меѓу кои почести контроли на крвниот притисок, гликемијата, липидите, БМІ.

Реагирањето во вториот степен од превенцијата, односно раната детекција и адекватниот третман, може да ја продолжат фазата на живот со добро здравје на срцето што подолго време.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Ѓорѓев Драган, Кендровски В, Ристовска Г, Димитровска З; Хигиена на храна и исхрана, Скопје, 2008
2. Институт за јавно здравје на Република Македонија: Стручни публикации: Упатство за превенција

- од незаразни болести за лекари во примарна и превентивна здравствена заштита, 2010 http://www.iph.mk/index.php?option=com_content&view=article&id=56&Itemid=28&lang=mk
3. Fact Sheet WHO/317. February 2007, Cardiovascular diseases. What are cardiovascular diseases? Cardiovascular diseases (CVDs) are *whqlibdoc.who.int/fact_sheet/2007/FS_317.pdf*
4. Паневска Ф. Превенција и рано откривање на кардиоваскуларни заболувања над 18 годишна возраст, специјалистички труд, Штип, септември 2012
5. World Health Organization, 2007, Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk; www.who.int/topics/cardiovascular_disease/e
6. Институт за јавно здравје на Република Македонија: Стручни публикации: Упатство за превенција од незаразни болести за лекари во примарна и превентивна здравствена заштита, 2010 http://www.iph.mk/index.php?option=com_content&view=article&id=56&Itemid=28&lang=mk.
7. Национална стратегија на РМ за превенција и контрола на незаразни заболувања; mz.gov.mk/wp.../12/strategija-nezarazni-bolesti.pdf
8. Sadikario Samuel, Donev D, Kragelj Zaletel L. Cardiovascular Diseases Prevention and Control; Health Promotion And Disease Prevention, Stability pact for South Eastern Europe, Skopje, 2007
9. Кендровски В. Стратегија за исхрана и предвидени акции. Акционен план за храна и исхрана на РМ. Министерство за здравство, Скопје, 2004
10. Институт за јавно здравје на Република Македонија. Стручни публикации: Информација за добиени резултати од спроведена програма „Здравје за сите“ во Република Македонија, Скопје, 2009 http://www.iph.mk/index.php?option=com_content&view=article&id=56&Itemid=28&lang=mk
11. Vodenicharov T, Dyakova M, Shipkovenska E: Some stress-related pathology; Stress as a determinant of health; Health Determinants In The Scope Of New Public Health
12. Shipkovenska E, Dyakova M, Georgieva L: Basic aspects of stress evaluation, stress management and prevention of stress-related diseases; Example Case Studies And Strategies; Health Determinants In The Scope Of New Public Health

13. Marjorie Dwyer, Harvard School of Public Health Communications: Protecting the heart with optimism,

Psychological Bulletin, April 17, 2012 | Editor's, news.harvard.edu/.../protecting-the-heart-with-optim

DEALING WITH STRESSFUL SITUATIONS AND OTHER RISK FACTORS ASSOCIATED WITH CORONARY ARTERIAL DISEASE FOUND IN CASES OF FEMALE PATIENTS DURING MENOPAUSE

Taushanova B.¹, Pavlovska I.¹, Bajrami Lj.², Petrovska N.³

¹ Medical Faculty, Institute of Epidemiology and Biostatistics, University "Ss. Cyril and Methodius", Skopje, R. Macedonia

² Centre for Public Health, Skopje, R. Macedonia

³ Primary School "Vuk Karadgic", Kumanovo, R. Macedonia

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to explore risk factors for coronary/ishemic heart disease in women.

Materials and methods: Case-control study was performed on 200 respondents (female patients older than 45 years in menopause) and on the base of presence/absences of the diagnosis of coronary arterial disease they were divided into 2 groups: patients who have coronary disease and control group.

Results: From 200 respondents, 93 (46.5%) had high blood pressure, 85 (42.5%) were with normal blood pressure, while only 22 (11.0%) had low blood pressure.

Out of 93 respondents with high blood pressure, 68 (73.1%) belong to the experimental group, while 25 (26.9%) belong to the control group. In the group of 85 respondents with normal blood pressure, 25 (29.4%) belong to the experimental group, while 60 (70.6%) belong to the control group/ $p < 0.05$.

From 200 respondents, 61 (30.5%) had elevated levels of blood sugar, while 139 (69.5%) had normal levels of blood sugar. From 61 women that had elevated levels of sugar in the blood, 38 (62.3%) belong to the experimental group (Odds Ratio=2,052)

From 200 respondents, 119 (59.5%) had a BMI above normal, 77 (38.5%) normal, 4 (2.0%) below normal. From 119 with a BMI above normal, 68 (57.1%) belong to the experimental group.

From 200 respondents, 124 (62.0%) constructively deal with stressful situations, 5 (2.5%) with neutral position, while 71 (35.5%) show destructive behavior during stressful situations. From 71 that destructively cope with stressful situations, 51 (71.8%) belong to the experimental group, while 20 (28.2%) belong to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: The survey showed that risk factors (blood pressure, glucose, BMI, dealing with stressful situations), play an important role in the occurrence of coronary arterial disease. Particulary destructive pessimism and unconstructive dealing with stress affects the occurrence of coronary arterial heart disease in women in menopause, while those that constructively deal with stressful situations and optimism have protective role in heart health.

Key words: Coronary arterial disease, menopause, risk factors

PSYCHOMETRIC AND NEUROPHYSIOLOGICAL ASSESSMENT OF SCHOOL CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER-TOWARD BETTER MANAGEMENT AND TREATMENT

ПСИХОМЕТРИСКА И НЕВРОПСИХОЛОШКА ПРОЦЕНКА НА ШКОЛСКИТЕ ДЕЦА СО ДЕФИЦИТ НА ВНИМАНИЕТО И ХИПЕРАКТИВНОСТ- ЗА ПОДОБРО МЕНАЦИРАЊЕ И ТРЕТМАН

Pop-Jordanova N.¹, and Zorcec T.²

¹Macedonian Academy of Sciences and Arts

²University Children's Hospital, Skopje, R. Macedonia

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 199 -206

ABSTRACT

ADHD represents a big problem in the educational process because these children are not able to be attentive, patient, to seat quietly during the class, and additionally they have learning difficulties. In the past decade researchers became more involved in defining and evaluating executive functions in children manifesting Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Executive functions are involving information from the working memory, inhibition of the inappropriate behavior, as well as directing and sustaining the attention, towards a goal-oriented behavior.

The aim of this article is to show our results obtained from psychometric and neuropsychological evaluation of the executive functions in a group of school children diagnosed as ADHD, as well as results for neurofeedback training we used therapeutically.

The evaluated group is composed of 50 ADHD children and 20 healthy children as a control, matched by age and gender. Neurophysiological assessment was performed with Visual Continuous Performance Test (VCPT) from which Event Related Potentials were extracted. Psychological assessment comprised the use of Stroop Color Word Task (SCWT) and Wisconsin Card Sorting Test (WCST), while mothers fulfilled Child Behavior Check List (CBCL) and ADD-H: Comprehensive Parent Rating Scale (ACTeRS).

Obtained results from psychological and neurophysiological assessment confirmed the diagnosis of ADHD as well as a presence of serious difficulties in executive system functioning trough ERP's component extracted from QEEG analysis.

As a used nonpharmacological therapeutic approach we accentuated very positive outcome of neurofeedback treatment of these children.

Key words: ADHD, children, executive functions, neuropsychological assessment

INTRODUCTION

The syndrome of restless, inattentive and impulsive behavior, known as Attention Deficit Hyperactive Disorder (ADHD) is a common neurodevelopmental problem in children and adolescents having an incidence of 3-7% worldwide. For our opinion, it is better to consider ADHD as a specific condition than as a real illness/

disorder. In our county the estimated incidence is around 2% of school children (Pop-Jordanova, 2005).

It is no genetic markers in the identification of children with ADHD, although the dopamine related genes are strongly involved (especially D1 and D2) (Jaber, 1996). However, it is known that this specific state could be

present in the same family members, as well as in twins (Mick, 2008).

In order to find the neurologic basis, many imaging techniques are used. Brain imaging studies using PET scanners showed that brain metabolism in children with ADHD is lower in the areas of the brain that control attention, social judgment, and movement. In this context, EEG recording is appeared to be a simple, non-expensive and useful indicator of brain metabolic activity. Low metabolic activity in the area that generates the corresponding EEG is characterized by increase of slow activities (delta and theta waves) and decrease of beta activities.

It is supposed that the main brain system impaired in ADHD is the executive system. The executive system is characterized mainly by two parameters: generalized activation of the system (arousal =A) and the response associated with different operations such as working memory, action selection, action inhibition and action monitoring (focused activation =At).

Recently, endophenotype is becoming an important concept in the study of ADHD. Endophenotype represents simpler clue to genetic mechanism that the behavioral symptoms. It helps to define subtypes of a particular disorder and can be used as a quantitative trait in genetic analysis of probands and families. Concerning ADHD, a QEEG spectrum classification of ADHD population has been developed defining four main subtypes: I subtype (abnormal increase of delta-theta frequency range centrally or centrally-frontally); II subtype (abnormal increase of frontal midline theta rhythm), III subtype (abnormal increase of beta activity frontally) and IV subtype (excess of alpha activities at posterior, central or frontal lobes) (Kropotov, 2009).

Still, ADHD is the most underdiagnosed or misdiagnosed condition in school children. The main reason is the comorbidity with other psychiatric conditions such as: learning disorders; conduct disorder; anxiety; depression; speech problems; autism spectrum disorder or epilepsy. The high comorbidity rate created confusion regarding the definition and diagnosis of true ADHD. From a neuropsychological perspective comorbidity is considered part of the same brain and cognitive mechanisms that produces attentional and behavioral difficulties (Barkley, 2009).

ADHD represents a big problem in the educational process because these children are not able to be attentive,

patient, to seat quietly during the class, and additionally they have learning difficulties. So, the diagnosis must be done precisely in order to find the real way for the management and personalized treatment. In the diagnostic procedure not only history, clinical signs and psychometric evaluation are enough. The exact diagnosis must include as least QEEG recording and additional use of others neuroimaging evaluation if needed.

AIM OF THE STUDY

The aim of this article is to show our results obtained from psychometric and neuropsychological evaluation of executive functions in a selected group of school children diagnosed as ADHD, as well as results for neurofeedback training we used therapeutically. All children were diagnosed and treated as outpatients in the University Children's Hospital, Skopje Macedonia, directed for evaluation of the main problems related to school discipline and achievement.

SAMPLE AND METHODOLOGY

A randomly selected group of 50 children (from more than 300 treated), both genders, boys aged $7,33 \pm 1,01$ years, and girls aged $8,46 \pm 1,53$ years, all in primary school, were evaluated for possible ADHD. Main symptoms were attention deficit, hyperactivity, distractibility, poor peer interrelations, behavior problems and average school achievement. The clinical diagnosis is made according criteria in ICD-10 Manuel. All children were tested with Kohs Block Design Test, the Stroop Color Word Task (SCWT), and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and recorded with QEEG. Mothers fulfilled Child Behavior Checklist (CBCL) and ADD-H: Comprehensive Parent Rating Scale (ACTeRS). Control group is consisted of 20 healthy children matched in age and gender.

The Kohs Block Design Test (Zavod za produktivnost dela, 1967) is performance test standardized to measure intelligence for mental ages 3-19. Easy-to-give and understand instructions, test was designed to be performed without many verbal explanations. In this context, it is especially valuable for testing those with language and hearing handicaps. Block design test possess a high degree of correlation and reliability with Bennet-Simon IQ test and WISC. The test consists of 16 colored cubes and 17 cards with colored designs which the subject is invited to duplicate. Kohs cubes are used for assessment of the intellectual capacities e. g. analytical, synthetic and logical thinking.

The SCWT (Stroop, 1935) was designed to differentiate between individuals who are non-brain damaged and individuals with brain damage. This test remains a standard measure in neuropsychological assessment. It assesses cognitive processing and provides valuable diagnostic information on brain dysfunction, cognition, and psychopathology. The SCWT is based on the observation that individuals can read words much faster than they can identify and name colors. Whether the test is used as a screener or as part of a general battery, its quick and easy administration, validity, and reliability make it a highly useful instrument.

The WCST (Anderson, 1991) is a neuropsychological test for evaluation of the mental flexibility ("set-shifting") when the stimulus is changed, the attention, the working memory and visual processing.

The CBCL (Achenbach, 1983) is designed to obtain the parent's/teacher's descriptions of the child behavior in a standardized format. It is combined with 113 questions related to assessment of depression, social communication or withdrawal, somatic complaints, schizoid behavior, hyperactivity, problems in the psychosexual development, delinquent and aggressive conduct, problems in the conduct, problems with the judgment and level of anxiety. This questionnaire have several forms adjusted on the child's age and gender. Two broadband grouping are focused: internalized and externalized. They reflect a distinction between fearful, inhibited, over controlled behavior and aggressive, antisocial, under controlled behavior. The profile can contribute to a formal diagnosis by showing the degree of child's deviance in behaviors that parents are more likely to observe than clinicians, as well as help to structure effective training.

ACTeRS (Ullmann R, 1985) is a simple, standardized form of test composed of 24 items that objectively measures four separate factors: attention, hyperactivity, social skills, and oppositional behavior. This instrument was developed by researchers at the University of Illinois Institute for Child Behavior and Development. ACTeRS can be used by teachers and physicians to help determine which children are likely candidates for therapeutic intervention. It can also be used to monitor the effects of treatment. There are versions for teachers and parents, but also as a self-report form for adolescents and adults. With the paper/pencil version, raw scores are quickly obtained from the Rating Form and transferred to the Profile Form, where norm comparisons are read. Reliabilities average. 87

using various methods, including internal consistency, test-retest, and inter judge calculations. We used it as more quick but equally valuable as Connor's tests.

The psychometric evaluation of every child was in a duration of two hours. WCST and SCWT were conducted with Computer Assisted Neuropsychological Diagnostics and Therapy [CANDIT], software developed by Institute for neuropsychology, Zurrish, Switzerland.

A neurophysiological assessment was performed with QEEG and Visual Continuous Performance Test (VCPT), from which the ERP components were extracted. Quantitative EEG or QEEG is a collection of quantitative methods designed to process EEG signals (we used Mizar technology with 10/20 electrode positions). The QEEG includes spectral and wavelet analysis of the EEG signals.

During the QEEG recording, the testing of executive functions was performed by the Go/NoGo task, where each assignment is associated with a group of selected psychological operations such as detection and recognition of the stimulus, refreshing the working memory, initiation and/or inhibition of the behavior, monitoring of the action results, etc. The Go/NoGo task used in this study is comprised of 400 stimulates designed by the Human Brain Institute in Saint Petersburg, Russia. The stimulates are combined of pairs of pictures which can be in a form of a human being, animal or plant. The pairs are presented every tree seconds, and the interval of pair appearance is 1, 1 second. The subject is instructed to press a button as fast as possible when he/she will see that there are two animals in the pair and inhibit his/her own reactions in any other picture combination. The task duration is 20 minutes.

The results obtained from the psychometric measuring are presented in a form of scores and compared to adequate test norms, adopted by the age and gender of the examinees. Beside this, we have conducted Student t-test analysis for independent variables to establish if there is a statistical significance between the experimental and the control group. The results are considered to be statistically significant at a significance level of 0,05. The data from the neuropsychological assessment that was performed via VCPT, was transferred to numerical values with the help of a PC. Those values were transformed with Fourier analysis and compared with a normative database comprised of 1000 healthy subjects, grouped by their age. The data was processed with the statistical program STATISTICA 10.0. The obtained results are presented in tables and pictures.

RESULTS AND DISCUSSION

Results obtained for Kohs Block Design Test showed that evaluated ADHD children have intellectual capacities in the norm (IQ = 96 ± 13, 15).

Mean school notes were as follows: mathematics 3 (range 1 - 5); language 4.5; nature and society 3.

At the profile of ACTeRS results showed abnormal scores in the scales for attention, social adaptation and oppositional behavior (between 10 and 23 percentile). Similar results are obtained for boys and girls, still boys being more hyperactive than girls (Fig.1).

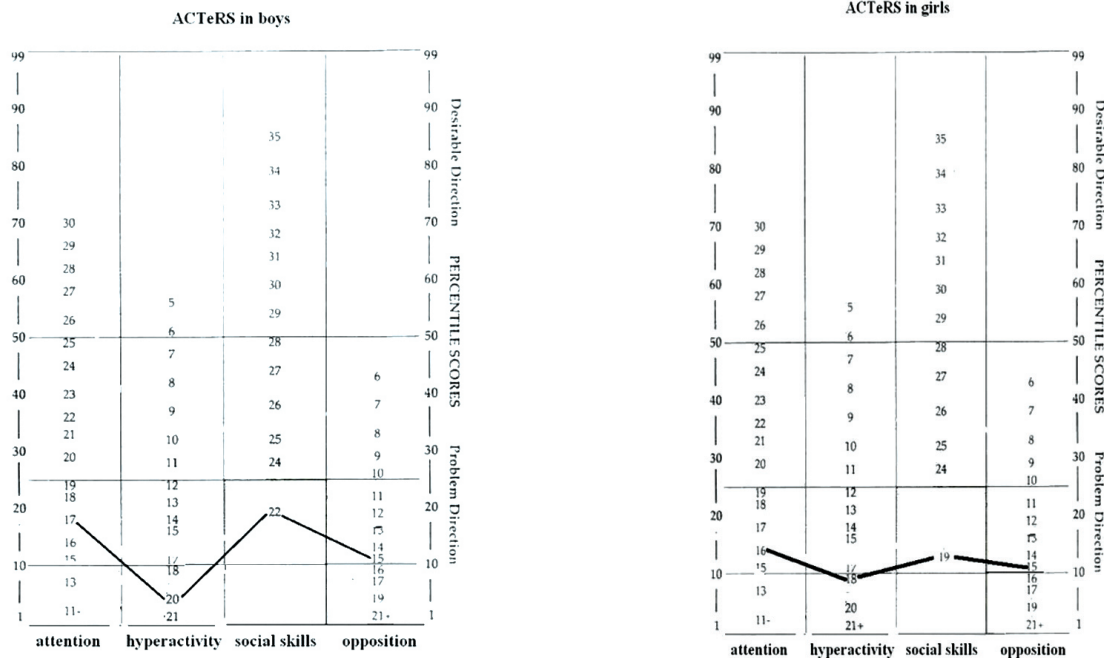
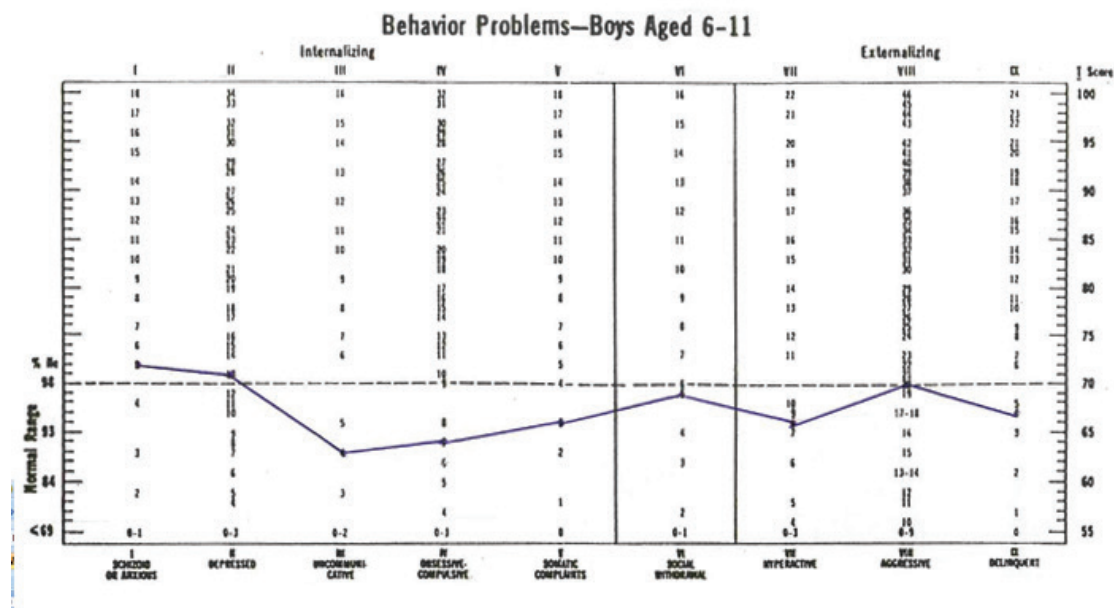


Fig. 1 Profiles obtained for ACTeRS

CBCL fulfilled by mothers showed for boy's accentuated behavior. Girls are also with social withdrawals, anxiety, depression, social withdrawals and aggressive hyperactive and manifest delinquent behavior

(Fig 2).



BEHAVIOR PROBLEMS-GIRLS AGED 6-14

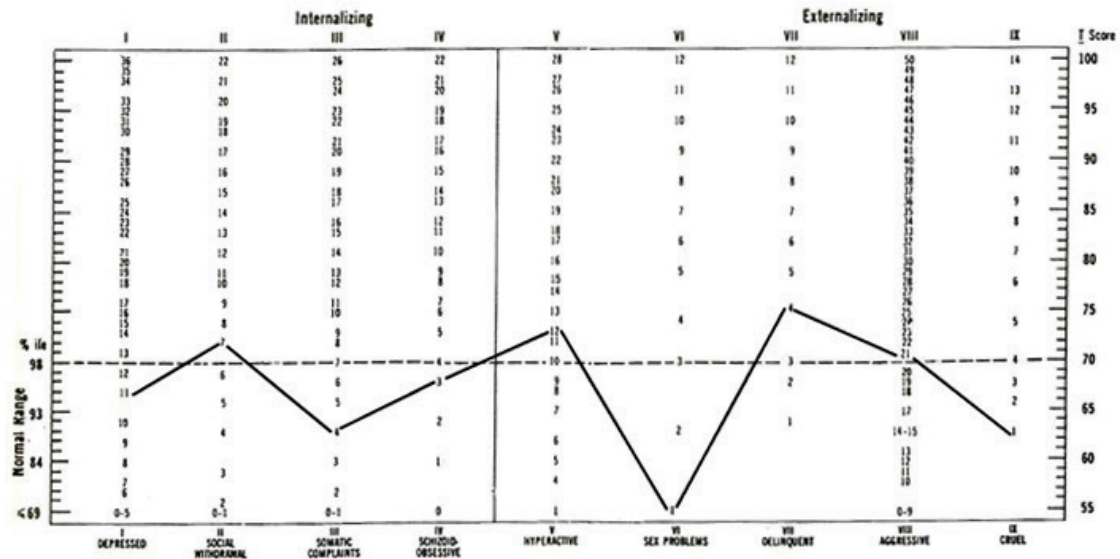


Fig. 2 CBCL profiles for boys and girls

Results for WCST and SCWT confirmed that hyperactive children made significantly more perseverative and non-perseverative mistakes, used more cards for all categories and have more difficulties in the mental flexibility that healthy children (Tables 1 and 2).

Table 1. T scores and statistical significance for WCST in ADHD and control

WCST	T score ADHD	test significance	T score Control	test significance	p value
N categories	42	Low average	55	average	0,32
N perseverations	31	Below average	51	average	0,00001*
N mistakes	32	Below average	50	average	0,00000*
Carts total	30	Below average	52	average	0,00001*
M categories	31	Below average	51	average	0,00001*

Table 2. T scores and statistical significance for SCWT in ADHD and control

SCWT	T score ADHD	test significance	T score Control	test significance	p value
Mistakes (St)II	50	average	55	average	0,1
Mistakes III	29	Very low	50	average	0,00001*
Mistakes III/II	29	Very low	53	average	0,00000*
St III-St II	50	average	53	average	0,02

* means significant

ANOVA for WCST results showed significant difference between ADHD children and control (F 13.11; $p < 0,001$), as well as for SCWT between the two groups (F 15, 66; $p < 0.001$).

The QEEG assessment generally showed: dominant theta activity (4-8 Hz) and deficit of beta activity (16-20 Hz). The detail analysis of all QEEG records among Macedonian ADHD children (over 300) showed very slow alpha excess (subtype 4) in 25% of children, and high theta/beta ratio in frontal-central cortex (subtype 1) in another 25%. The majority of 48% belong to the combined 1 and 2 subtypes. Very rarely (under 2%) we found subtype III where overactive cortex is typical finding (Pop-Jordanova et al. 2005; Zorcec et al. 2007). Fig. 5 shows schematically components of ERP's included in the executive function of the brain. All components are diminished in ADHD children.

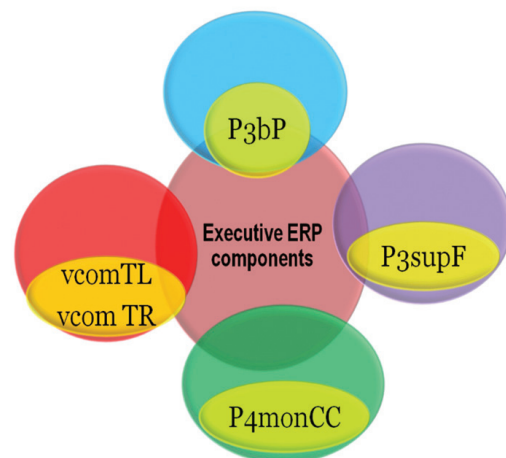


Fig. 5 Executive ERP components

VCPT, as a part of QEEG analysis, showed that hyperactive children performed significantly much omission errors and commission errors, longer reaction time (RT) and high variation of the reaction time (var RT) compared with test norms (table 3).

Table 3. VCPT in ADHD children compared with test norms

VCPT	ADHD	norm	t-test	p value
Omission errors (Go)	32.25	4	15.65	0, 00001*
Commission errors (NoGo)	4.75	1	7.58	0, 00000*
RT(ms) Go	456.89	486	-9.17	0, 0001*
var RT	18.97	11.7	8.78	0, 0000*

In the analysis of P3Go component (activation processes) we did not find significant differences concerning the latency and amplitude, while for P3NoGo component (inhibition processes) the latency is not disturbed but the amplitude is statistically lower (Table 4).

Table 4. P3Go and P3NoGo in children with ADHD

ERP's	ADHD	norm	t-test	p-value
P3Go (ms)	327.15	327.89	-0.12	0,9
P3Go (mV)	9.73	8.55	0.77	0.44
P3NoGo (ms)	402.05	415.78	-0.69	0.49
P3NoGo (mV)	4.67	6.23	-2.89	0,006*

Generally, psychometric and psychophysiological evaluation of the examinees with ADHD syndrome showed accentuated hyperactivity, average intellectual capacities, significant number of perseverative and non-perseverative mistakes, and use of more cards for all categories of tasks, as a result of significant difficulties in mental flexibility. Achievement for VCPT showed significantly higher number of mistakes related to inattention (omission errors), wrong answers (commission errors), shorter reaction time (RT) and higher variation in reaction time (var RT) compared with test norms. Values of P3Go component in latency and amplitude are different from the norm, while P3NoGo component showed significant difference in the amplitude.

In the treatment of our clients we used behavior therapy, and biofeedback. No medication is used in our country. For ADHD children personalized biofeedback protocols are used related to the QEEG subtype. Generally, we started with 3-5 sessions of electro dermal biofeedback for diminishing anxiety, and in the follow the neurofeedback

is used, two time per week in duration of 50 minute. Common protocol comprised diminishing theta activity and optimizing beta brain activity in specific skull points depending of QEEG subtype (Pop-Jordanova, 1999). Table 5 shows results before and after biofeedback application. It is clear that with this kind of therapy we achieved diminishing of theta, higher power of beta brain waves, changes of theta/beta ratio, as well as change of brain rate parameter. Theta/beta ratio is a parameter used for assessment of ADHD in many studies (Lubar, 1997; Monastra, 2001; Reader, 1994). The brain rate parameter is indicator introduced by Pop-Jordanova N, Pop-Jordanov J. (2005) for the evaluation of general mental arousal. The values of this parameter is approved in other studies performed in our country (Markovska-Simoska, 2011; Demerdzieva, 2011)

From the Table 5 it can be concluded that brain-rate parameter is more realistic and corresponds to clinical improvement more than theta/beta ratio.

Results obtained in this study correspond to results in many other studies concerned ADHD children (Brown, 2006; Doyle, 2006; Zorcec, 2010).

We confirmed through the obtained results of SCWT and WCST that the main problem in this condition is a deficit in the executive system. These results correspond with the results of Reader et al. (1994). In a meta-analysis of Pennington and Ozonoff, (1996), for 18 studies concerned to ADHD children, in 15 is confirmed the deficit of executive system. In the article of Sergeant et al. (2002), in which the analysis is done in studies performed over 20 years, ten of them confirmed problems in mental flexibilities. In all studies it is confirmed that SCWT and WCST are very sensitive tests in the differentiation of problems in executive functions.

However, the ADHD is a complex syndrome and the diagnosis must include neuropsychological assessment to evaluate the executive system, because the symptoms could be different from child to child. In this context, the analysis of ERP's is a modern approach in the diagnosis of ADHD showing the difference in amplitude or latencies. Van der Meere, (1996), proposed that the smaller amplitude of P3 component is the result of smaller ability for the engagement of the child in the task performance. Keage et al. 2006, obtained shorter latencies of P3 component in ADHD patients. The executive system is changeable through the developmental process, which suggest that ADHD could be the result of slower developmental of some neurological parts of the brain.

Table 5.

Parameter	Before NF (µV)	After NF (µV)	t-test	Significance
Beta brain waves	4.86 ± 1.6	8.0 ± 1.38	5.23	p < 0.01
Theta brain waves	20.95 ± 1.38	15.29 ± 1.38	8.47	p < 0.01
Theta/beta	4.7 ± 1.38	2.0 ± 1.6	4.5	p < 0.01
Brain-rate	7.86 ± 0.56	8.22 ± 0.63	6.6	p < 0.01

CONCLUSIONS

The study confirmed the need of psychometric and neurophysiologic assessment of all school children with ADHD symptoms.

The obtained results in our study confirmed serious impairment of executive system.

Psychometric assessment of executive functions through WCST and SCWT showed more perseverative and non-perseverative mistakes, uses of more cards and difficulties in mental flexibility.

Neurophysiologic assessment of the executive system through VCPT (P3NoGo and P3Go) ERP's components in children with ADHD symptomatology confirmed significantly more mistakes, omission and commission errors as well as the higher variation of the reaction time, and reduced amplitude of P3NoGo, but not specific disturbance in P3Go component.

Neurofeedback showed positive outcome as a nonpharmacological treatment. In this context a brain-rate parameter appeared to be more realistic in the follow up of the obtained results. In the future, we propose to include brain-rate based neurofeedback training.

REFERENCES

1. Pop-Jordanova N., Markovska S., Zorcec T. (2005) Neurofeedback treatment of children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, *Prilozi*, 2: 35-42
2. Jaber M, Robinson SW, Missale C, Caron MG. (1996) Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*. 35(11):1503-19.
3. Mick E, Faraone SV. (2008) Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.*;17(2):261-84
4. Kropotov J. (2009) Quantitative EEG, ERP's and neurotherapy. Elsevier Publ. Amsterdam.
5. Barkley, R. (2009). Deficient Emotional Self-Regulation is a Core Component of ADHD: Evidence and Treatment Implications. *Journal of ADHD and Related Disorders*, 1(2): 5-37
6. Kos' test. (1967) Zavod za produktivnost dela, Ljubljana, Slovenia.
7. Stroop, J.R. 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18: 64662.
8. Anderson, S. W., Damasio, H., Jones, R. D., & Tranel, D. (1991) Wisconsin Card Sorting Test performance as a measure of frontal lobe damage. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 909-922.
9. Achenbach, M. and Edelbrock, C. (1983) Manual for the Child Behavior Check List and Revised Child Behavior Profile, University of Vermont, Burlington.
10. Ullmann K, Sleator K, Sprague L. (1985) Introduction to the use of ACTeRS. *Psychopharmacol Bull*, 21: 915-919
11. Pop-Jordanova N, Pop-Jordanov J.; 2005 Spectrum weighted EEG frequency (brain-rate) as a quantitative indicator of mental arousal, *Prilozi*, 2: 35-42.
12. Markovska-Simoska S, Pop-Jordanova N. (2011) Quantitative EEG Spectrum-weighted frequency (brain rate) distribution in adults with ADHD, *CNS spect* 16 (5): 579-587.
13. Demerdzieva A, Pop-Jordanova N. (2011) Spectrum-weighted EEG frequency as an indicator of mental arousal in patients with anorexia, *Medicina fluminensis* 2011, Vol. 47, No. 3, p. 287-293
14. Lubar JF (1997) Neurocortical dynamics: implications for understanding the role of 388 neurofeedback and related techniques for the enhancement of attention. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 22 (2): 1111-126
15. Monastra VJ, Lubar JF, Linden M (2001) The development of quantitative electroencephalographic scanning process for attention deficit-hyperactive disorder: reliability and validity studies, *Neuropsychology* 15(1): 136-144.
16. Reader MJ et al (1994) Attention deficit hyperactivity disorder and executive dysfunction, *Developmental neuropsychology*, 10: 493-512.
17. Pennington BF, Ozonoff S. (1996) Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*. 37(1):51-87.
18. Sergeant, J. A., Geurts, H., & Oosterlaan, J. (2002). How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behavioural Brain*

- Research*, 130, 3–28.
19. Van der Meere J. (1996) The role of attention, Hyperactivity disorders of childhood: 111-148, Cambridge University Press
 20. Keage HA, Clark CR, Hermens DF, Kohn MR, Clarke S, Williams LM, Crewther D, Lamb C, Gordon E. (2006) Distractibility in AD/HD predominantly inattentive and combined subtypes: the P3a ERP component, heart rate and performance. *J Integr Neurosci.*;5:139–158.
 21. Zorcec T, Pop-Jordanova N, Muller A. (2007) QEEG characteristics of children with Adhd, *Epilepsy*: 111-120
 22. Pop-Jordanova N., Zorcec T.(1999). EDR Biofeedback in the Pediatric Patients. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 8, Suppl. 2 :290.
 23. Brown T. (2006) Executive functions and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Implications of two conflicting views . *International Journal of Disability, Development and Education*. 53(1):35-46
 24. Doyle E. (2006) Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorders, *J Clin Psychiatry. Suppl* 8:21: 6.
 25. Zorcec T, Pop-Jordanova N. (2010) ADHD as executive dysfunction, *Prilozi*, 31(2):171-181

ПСИХОМЕТРИСКА И НЕВРОПСИХОЛОШКА ПРОЦЕНКА НА ШКОЛСКИТЕ ДЕЦА СО ДЕФИЦИТ НА ВНИМАНИЕТО И ХИПЕРАКТИВНОСТ- ЗА ПОДОБРО МЕНАЦИРАЊЕ И ТРЕТМАН

Поп-Јорданова Н.¹, Зорчец Т.²

¹ Македонска Академија на Науките и Уметностите;

² Универзитетска Клиника за Детски болести, Скопје, Р.Македонија

АБСТРАКТ

АДХД претставува голем проблем во едукативниот процес бидејќи овие деца не се способни да бидат внимателни, трпеливи, да седат мирно за време на часовите и дополнително имаат проблем со учењето. Во последните децении истражувачите станаа повеќе инволвирани во дефинирањето и истражувањето на егзекутивните функции кај децата кои манифестираат АДХД. Егзекутивните функции се инволвирани во информации добиени преку работната меморија, инхибицијата на несоодветното поведение, како и во насочувањето и одржување на вниманието, преку целно-насочено однесување.

Цел на овој труд е да ги покажеме нашите резултати добиени со психометриското и невропсихолошкото испитување на егзекутивните функции кај група на школски деца дијагностицирани како АДХД, како и резултатите од неврофидбек тренингот кој го користевме тераписки.

Испитуваната група ја сочинуваат 50 деца со дијагноза АДХД како и 20 здрави деца на слична возраст и пол, како контролна група.

Невропсихолошката проценка е направена со Визуелен Континуиран Тест на Перформација (VCPT) од кој се извлечени Потенцијалите предизвикани со настан (ERP). Психолошката проценка подрзабира користење на Строп тест на обоени зборови (SCWT) како и Висконсин тест на сортирање на карти (WCST), додека мајките пополнуваат Тест за проценка на однесувањето (CBCL) и тест ADD-H (ACTeRS). Добиените резултати од психолошкото и невропсихолошкото тестирање ја потврдија дијагнозата на АДХД како и присуството на потешкотии во функционирањето на егзекутивниот систем преку компонентите на ЕРП извлечени од QEEG анализата.

Користењето на нефармаколошкиот тераписки приод (неурофидбек) покажа многу позитивни резултати кај овие деца.

Клучни зборови: АДХД, егзекутивни функции, деца, невропсихолошка проценка

ОПТИЧКА КОХЕРЕНТНА ТОМОГРАФИЈА ЗА ПРЕДЕН СЕГМЕНТ - КЛИНИЧКА ПРИМЕНА

ANTERIOR SEGMENT OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY- CLINICAL APPLICATIONS

Дума Х.

ЈЗУ Универзитетска Клиника за Очни болести, Скопје, Македонија

Автор за кореспонденција: Христиан Дума, ЈЗУ Универзитетска Клиника за Очни болести, Скопје,
Ул: Мајка Тереза бб., Скопје, Македонија, e-mail: hduma@yahoo.com

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 207 -215

АБСТРАКТ

Предносементната Оптичка кохерентна томографија (AS-OCT) е дел од новите методи за евалуација на промените на корнеата.

Покрај веќе постојните методи за дијагностика на предниот сегмент на окото, како оптичката и ултразвучната биомикроскопијата денес се повеќе се истакнува оваа метода и нејзината секојдневна примена..

Методата технички се базира на интерферометрија која нуди висока резолуција на пресек на ткивото. Овозможува квалитативна и квантитативна анализа на промените на структурите на предниот сегмент на окото, во дијагностика и евалуација на корнеалната патологија, рефрактивната и корнеалната хирургија, во катарактната хирургија, глаукомот и туморските процеси.

Huang и соработници во 1991 год. ја опишуваат оптичката кохерентна томографија, во 1994 Izzat и соработници ја прикажуваат апликабилноста, а првиот комерцијален апарат за клиничка примна е достапен од 2001 год.(1)(2)

Апликабилноста е постојана, секојдневна, брза, безбедна, неинвазивна, безконтрастна со висока резолуција, репродукцибилност и специфичност. Квалитетот на снимката не е во директна корелација со провидноста на оптичките медиуми, со лесна соработка на пациентот и без претходна посебна припрема.

Цел на трудот е да се прикаже значењето на AS-OCT, односно од аспект на авторот, преку студии и од своја лична примена да се потенцираат основните карактеристики на методот, значењето во дијагностиката, евалуацијата и третманот кај бројни офталмолошки заболувања.

Порастот во биомедицинските и технолошките процеси, се одразуваат со огромен допринос врз дијагностиката и терапискиот тек на заболувањата во офталмологијата. Предно сегментната оптичка кохерентна томографија е современ модалитет, кој базиран на нискокохерентна интерферометрија и сложен оптички систем нуди одлична објективна анализа за морфошките промени на одделни окуларни структури, издигнувајќи ја како неопхона алатка во секојдневната пракса.

Клучни зборови: Оптичка кохерентна томографија на преден сегмент (OCT-AS), корнеа, хирургија на корнеа, глауком.

Роговицата (cornea) е провидниот дел од окото, со приближно 500 микрони дебелина и сочинета од пет диференцирани слоеви која претставува две третини од рефракциската моќ на окото. (1) Иако е јасна и навидум нема супстанции, таа е структура густо инервирана со сензорни нервни влакна кои ја прават

една од најчувствителните ткива на телото. Нејзината транспарентност се должи на униформноста, т.е високо организирана група на клетки и протени, микроструктура со правилен распоред на колагенски фибрили и сооднос меѓу слоевите на колагенот во стромата.

При имбаланс од траума или друг вид заболувања се јавува заматување, нетранспарентност, па дури и слепило. Истовремено со намалувањето на густината на ендотелните клетки, преку нарушување на јонските пумпи што претставува и основна функција на корнеалниот ендотел, доаѓа до нарушена острина на видот.

Најновите проценки базирани на инциденцата на слепило во светот на луѓе со оштетен вид наведени од страна на Pascolini и соработници (3)(4) проценуваат дека на катарактата се околу половина од случаите, додека на корнеалната непроѕирност од различни причини отпаѓаат околу 10%. Истовремено врз основа на податоците според Светската здравствена организација (WHO) и споменатите автори, најмалку 4 милиони луѓе во светот страдаат од корнеално слепило, додека други студии укажуваат дека бројката може да биде дури помеѓу 4,9 и 10 милиони (5)(6)

Во основа, дијагностичките процедури во овој опсег се се во поголем подем. Оптичката кохерентна томографија (ОСТ) и нејзината клиничка примена на биолошките структури, еволуираше драматично во текот на последните десетина години. Претставува моќна техничка биомедицинска алатка способна за генерирање на слики во две димензионални напречни пресеци и тродимензионални волуметриски слики на живо биолошко ткиво со висока резолуција на микрометарска скала и е значајно неинвазивна (7)(8)

Методата се базира на нискокохерентна интерферометрија, која се користи од “80 год на минатиот век (9) (10). Fercher и соработниците прво ја демонстрираат биолошката примена за мерење на аксијална должина на окото во 1988 година, а првите ОСТ слики датираат од 1991 година од страна на Huang и соработниците, каде што најпрво човечката ретина се визуелизира “ex vivo” со аксијална резолуција од 15 nm, а неколку години подоцна, во 1993 год., има “in vivo” ретинална слика од страна на Fercher и сораб. и Swanson и сораб.

Од страна на Izzat и соработници во 1994 година, се прикажуваат слики од предниот сегмент на окото, но поради робусноста во клиничките поставувања, Carl Zeiss Meditec воведува комерцијален апарат во 1996, односно модифициран за клиничка примена во 2001 год. и од кога и AS-ОСТ станува стандардна дијагностичка метода во клиничката офталмологија. (11-13)

Имено за околу една деценија по воведувањето во 1991 год., се имплементира “Time domain ОСТ “ (TDOCT) со

цел да се добие на структурни информации во различни длабочини, за веќе следниот период иновациите се движат кон “Fourier domain ОСТ” во 1995 од страна Fercher и соработници, што укажува дека овој пристап овозможува многу побрзо скенирање, со реализација на високо-брзински 3D волуметриски слики каде брзината на обработката на сликата достигнува до 5.000.000 А-скени / s (5)

Главните предности кои ги поседува методата се високата аксијална резолуција (1-10 μm) и брзина (~400.000 А-скени / s) со зголемување на длабочината на пенетрацијата (>10 mm) и големината на видното поле (>10 mm). Од тој аспект базајќи се на висока резолуција, помага во откривање на помали сигнификантни карактеристики, кои инаку се неидентификувани под стандарден биомикроскопски преглед, а брзината овозможува да се следи динамиката на биолошките процеси во реално време.

AS-ОСТ дава топографија на корнеата, квантитативна и квалитативна анализа со прецизна локализација на промените, со цел поедноставување и планирање на понатамошните хируршки процедури, во рамки на катарактната, рефрактивната хирургија и трансплантацијата, за евалуација при состојби како што се ектатичните промени на роговицата кератоконус и кератоглобус, дегенеративните промени, улцерации и улкуси, трауми со присутно страно тело или без итн.

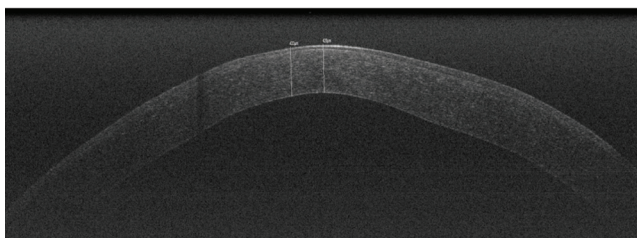
AS-ОСТ овозможува визуелизација на предниот сегмент на окото во една слика, но може да изврши и прецизни квантитативни мерења на поединечните структури, вклучувајќи го аголот, предната комора, ирисот, леќата и корнеалните параметри, како и во проценка на состојбата кај факичните очи или пост имплантирањето на интракорнеалните прстени, како идеална неконтактна метода за пред- и постхируршко оценување, односно за мониторирање со цел да се избегнат постоперативните компликации како катаракта, увеитис, децентрализација, зголемен интраокуларен притисок

Кератоконусот претставува најчесто ектатично нарушување на корнеата, кое се карактеризира со билатерално и прогресивно истенчување на рожницата и апикална издаденост.

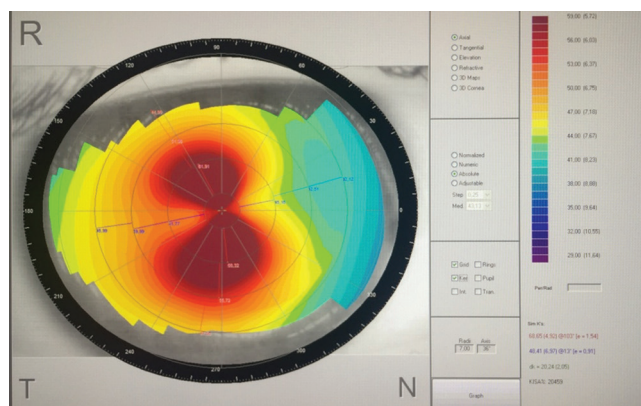
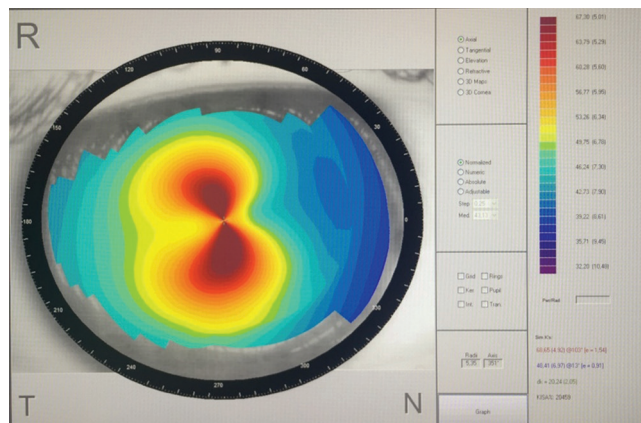
Податоци за ектатичните корнеална заболувања се познати повеќе од 150 години но, во текот на последните две децении, има револуција во познавањето на дијагнозата и третманот на овие состојби каде примената на ОСТ-AS дава високо

прецизна пахиметриска мапа како дел од терапискиот протокол. (14)(15) (Слика 1-3) Имено, од суштинско значење е за откривање на случаи кои пимарно би имале корист од терапевтска операција, како cross linking процедурата (CXL).

Со доаѓањето на корнеалната топографија, а од неодамна корнеалната томографија, се зголеми способноста на офталмолозите да се идентификуваат промените во многу порана фаза од претходно. Преваленцата на кератоконусот кај општата популација изнесува околу 1/2000. Дијагностички техники овозможуваат запирање на прогресијата, проценка во прогнозата и следењето на ектатичниот процес на роговицата.(16)(17) (Слика 2,3)



Слика 1. Приказ на AS-OCT на корнеа со ектатично истенчување, кератоконус со извршени пахиметриски мерења

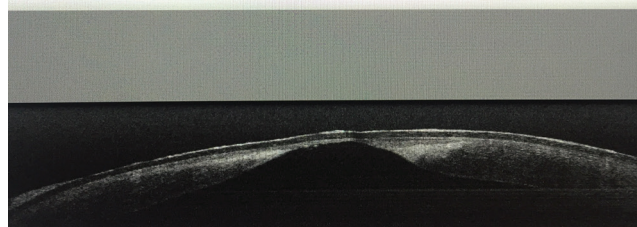
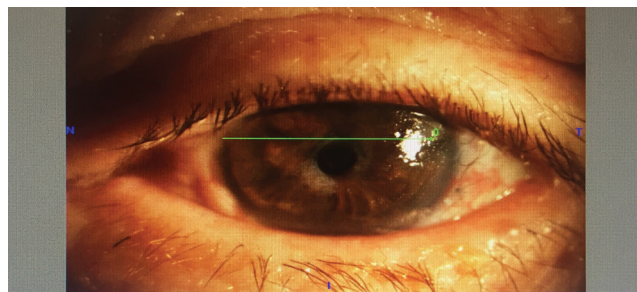


Слика 2,3. Приказ на топографска мапа на корнеа со кератоконус

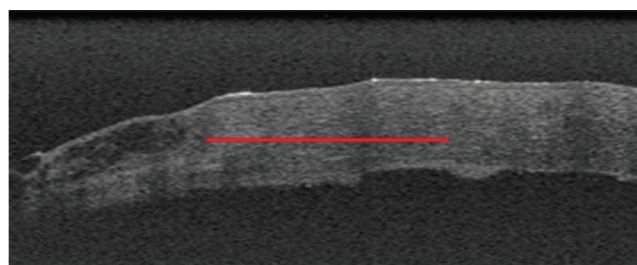
Истовремено, OCT-AS е значаен во постоперативниот период кај индивидуите по интервенција, за евалуирање на перформансите на микрокератомот, односно дебелината на флапот, епителното зараснување и состојбата на роговицата во целост во рамки на корнеалната и рефрактивната хирургија.

Во студии прикажуваат и OCT скенови на прв ден и една недела постинтервентно, со изразена прогресија на целата процедура за 61% за 3 месеци, односно 45% за 6 месеци со потенцирано значење на OCT-AS за следење во било кое време. (18)

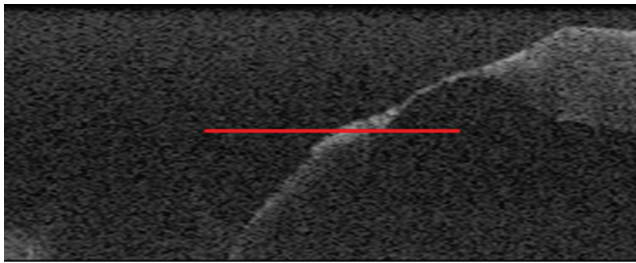
Детектирањето на дебелината на корнеата преку OCT-AS е клучна за проценка на состојбата на хидратацијата и осмотскиот баланс и во иницијалната и терминалната фаза на корнеалните промени. Имено се добиваат прецизни информации за клиничките карактеристики, знаци за инфламација, локализација, длабочина на промената, степен на епителна хиперплазија, корнеални улцерации, лузни, корнеални дистрофии, кои имаат улога во понатамошниот клиничко терапевтски ефект со цел да се запази минималната дебелина на корнеата воопшто, до 300 μ (Слика 4, 5, 6)



Слика 4. Приказ на биомикроскоп и AS-OCT кај улкус на корнеа

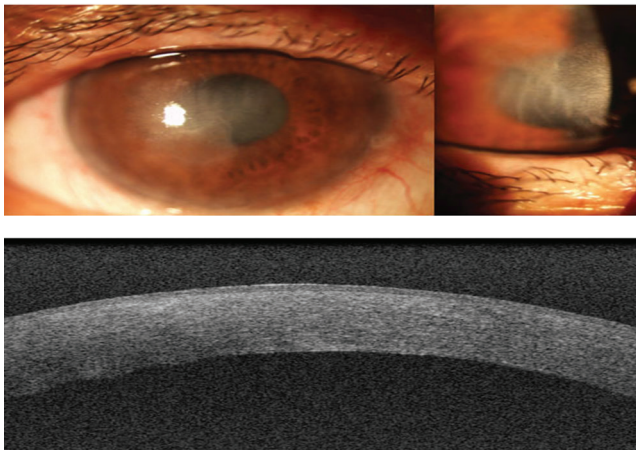


Слика 5. Приказ на AS-OCT кај Ендотелиопатија

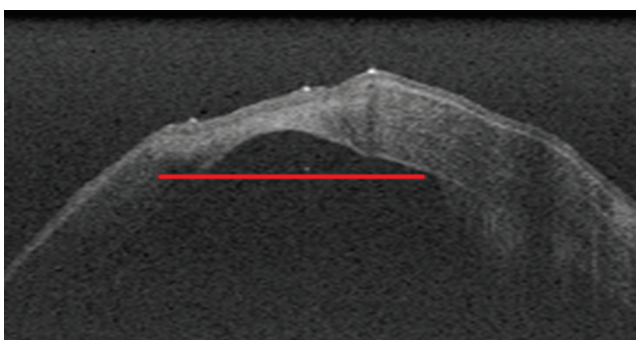


Слика 6. Приказ на AS-OCT кај спонтана перфорација на корнеа

Хемиските повреди како дел од ургентните состојба во офталмологијата, кои бараат спроведување на современа дијагностичка и тераписка процедура со цел превенција од корнеалното слепило, се проследуваат со примената на OCT-AS, прикажувајќи реален опсег за ширината, длабочината и дебелината на промената давајќи хиперрефлективни сенки.(Слика 7, 8)



Слика 7. Приказ на AS-OCT кај хемиска повреда на око



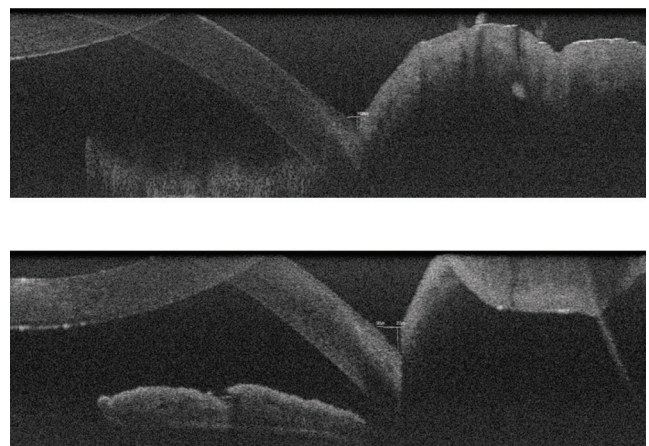
Слика 8. Приказ на корнеална лузна со AS OCT (Leucoma corneae)

Денес AS-OCT е дел и од дијагностиката на “сувото око”, преку мерење на висината на солзниот менискус (TMH) и длабочината на солзниот менискус (TMD) (Слика 9, 10) Имено, епидемиолошки студии потврдуваат

дека повеќе од 6% од популацијата постара од 40 год. покажува симптоми на суво око и со зголемено ниво на преваленца на 15% кај индивидуи над 65 год. возраст, имајќи го во предвид и фактот дека често се превидува дијагностицирањето на овој ентитет. (19)(20)

Во поново време се почесто се јавува кај помладите пациенти и како епизодна состојба вклучувајќи фактори како рефрактивната хирургија и употребата на компјутерите, односно преваленцата се зголемува во корелација со менување на свеста, промените на животната средина и однесувањето. (21-24)

Патофизиологијата и етиологијата на “Dry eye disease”- “суво око” не се целосно разјаснети. Последните години добро прифатени се мислењата како воспаление на лакрималната жлезда предизвикани од повеќе фактори како старост, намалено ниво на андрогени хормони, примена на естрогени хормони, диететска нерамнотежа (25)(26)



Слика 9,10. Приказ на мерење на солзен менискус со AS OCT (DED)

Од друга страна AS-OCT овозможува прикажување и на иридокорнеалниот агол, ирис конфигурацијата и позицијата на леќата, обезбедувајќи основни насоки за соодветно клиничко-терапевтски одлуки во корелација секако со деталниот основен преглед и гониоскопијата.

Клиничката корист од методата е преку можноста точно да се дијагностицира и глаукомот, во процена на инциденцата на затворање на иридокорнеалниот агол. Во 2015 година, Baskaran и соработници објавуваат компаративна студија за корелација на меѓу OCT-AS и предикцијата од затворање на аголот. Лимитираноста се однесува само на неможноста да се

утврди причината за затворање на аголот, вклучувајќи трабекуларен пигмент или периферни синехии, што сепак се остава на гониоскопирањето.(27)

Во опсег на тоа поле, актуелна е класификацијата на утврдување на морфологијата на филтрационото јастуче кај пациенти по изведена трабекулектомија што се базира на испитување на висината, ширината и васкуларизацијата на блебот, кои речиси се невозможни со клиничкиот биомикроскопски преглед. Како безбедна и неконтктна процедура нуди можност за изведување на истата уште во раниот постоперативен период, со цел навремено реагирање во услови кај затворање на фистулата и евентуален неуспех од оперативниот зафат.

Денес, OCT-AS е дел од дијагностичкиот протокол и при трауми на корнеата, со или без присуство на интракорнеално старо тело. Врши одредување на точната длабочина на промената, а во постоперативниот тек и следење на континуитетот на сутурираната рана како и текот на нејзино зараснување.

Податоци од литература се повеќе го потврдуваат значењето на AS-OCT во дијагнозата и третманот на неоплазматските лезии на окуларната површина, кои се во одлична корелација подоцна со хистопатолошките анализи. (28-31)

ЗАКЛУЧОК

Со еден збор, последните достигнувања и иновацијата на AS-OCT овозможуваат подобра визуелизација и детална анализа на патолошки процеси на предниот сегмент на окото

Овозможувајќи уникатна корелација меѓу структурните и функционалните промени на роговицата, AS-OCT понуди компаративна, објективна анализа и верификација на морфолошките промени на одделните окуларни структури.

Сумирајќи денес AS-OCT како современ, биомедицински модалитет е важен дел од офталмошкиот преглед со цел правилен дијагностички и тераписки процес.

РЕФЕРЕНЦИ:

1. Huang D, Swanson EA, Lin CP et al. Optical coherence tomography Science, 1991; 254: 1178-81
2. Izzat JA, Hee MR, Swanson EA et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with

- optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 1994; 112: 1584-9.
3. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. Br J Ophthalmol. 2012; 96:614-618. [Pub Med]
4. WHO [Accessed December 19, 2012]; Visual impairment and blindness. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/>
5. WHO. Action plan 2006-2011. Geneva: WHO Press; 2007. Vision 2020 Global initiative for the elimination of avoidable blindness.
6. Gulati M, Oliva M, Schottman T. Turning the tide of corneal blindness. Indian J Ophthalmol. 2012; 60:423-427. [PMC free article] [Pub Med]
7. D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito, and J. G. Fujimoto, "Optical Coherence Tomography," Science 254, 1178-1181 (1991).
8. A. F. Fercher, C. K. Hitzenberger, G. Kamp, and S. Y. Elzaiat, "Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry," Opt. Comm. 117, 4348 (1995).
9. K. Takada, I. Yokohama, K. Chida, and J. Noda, "New measurement system for fault location in optical waveguide devices based on an interferometric technique," Appl. Opt. 26, 1603-1606 (1987)
10. R. C. Youngquist, S. Carr, and D. E. N. Davis, "Optical coherence-domain reflectometry: a new optical evaluation technique," Opt. Lett. 12, 158-160 (1987)
11. A. F. Fercher, K. Mengedoht, and W. Werner, "Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light," Opt. Lett. 13, 186-188 (1988)
12. A. F. Fercher, C. K. Hitzenberger, W. Drexler, G. Kampand and H. Sattmann, "In vivo optical coherence tomography" Am. J. Ophth. 116(1), 113-114 (1993) 12. E. A. Swanson, J. A. Izzat, M. R. Hee, D. Huang, C. P. Lin, J. S. Schuman, C. A. Puliafito, and J. G. Fujimoto, "In vivo retinal imaging by optical coherence tomography," Opt. Lett. 18, 1864-1866 (1993)
13. J. A. Izatt, M. R. Hee, E. A. Swanson, C. P. Lin, D. Huang, J. S. Schuman, C. A. Puliafito and J. G. Fujimoto, "Micrometer-Scale Resolution Imaging of the Anterior Eye In Vivo With Optical Coherence Tomography," Arch Ophthalmol. 112(12), 1584-1589 (1994)
14. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. Surv Ophthalmol. 1984; 28:293-322.

15. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998; 42:297-319.
16. Belin MW, Villavicencio OF, Ambrosio R Jr. Tomography parameters for the detection of keratoconus: suggestions for screening and treatment parameters. *Eye Contact Lens.* 2014; 40:326-330.
17. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013; 61:382-383.
18. Li Y, Shekhar R, Huang D. Corneal pachymetry mapping with high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006; 113: 792-9.
19. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol.* 1997; 124(6):723-8.
20. Bjerrum KB. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjogren syndrome in a Danish population aged 30-60years *Acta Ophthalmol Scand.* 1997; 75(3):281-6.
21. Galor a, Kumar N, Feuer W, Lee DJ, Environmental factors affect the risk of dry eye syndrome in a United States veteran population. *Ophthalmology.* 2014; 121(4): 972-973.
22. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome study group Dysfunctional tear syndrome a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006; 25(8): 900-907.
23. Ibrahim OM, Dogru M, Takano Y et al. Application of Visante optical coherence tomography tears meniscus height measurements in the diagnosis of the dry eye disease. *Ophthalmology.* 2010 Oct.
24. Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf.* 2007; 5:179-193.
25. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf.* 2007; 5:75-92.
26. Baskaran M, Iyer JV, Narayanaswamy AK, et al. Anterior segment imaging predicts incident gonioscopic angle closure. *Ophthalmology.* Dec 2015; 122(12):2380-2384. PMID 26359189
27. Dul MW. Glaucoma imaging: getting closer. *Optometric Management.* 2006 Jul; 41(7): 49-52, 71
28. Bianciotto C, Shields CL, Guzman JM, et al. Assessment of anterior segment tumors with ultrasound biomicroscopy versus anterior segment optical coherence tomography in 200 cases. *Ophthalmology* 2011; 118:1297-302. [Pub Med]
29. Shields CL, Belinsky I, Romanelli-Gobbi M, et al. Anterior segment optical coherence tomography of conjunctival nevus. *Ophthalmology* 2011; 118:915-19 [Pub Med]
30. Kieval JZ, Karp CL, Abou Shousha M, et al. Ultra-high resolution optical coherence tomography for differentiation of ocular surface squamous neoplasia and pterygia. *Ophthalmology* 2012; 119:481-6. [Pub Med]
31. Shousha MA, Karp CL, Perez VL, et al. Diagnosis and management of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia using ultra high-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2011; 118:1531-7. [Pub Med]

ANTERIOR SEGMENT OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY--CLINICAL APPLICATIONS

Duma H.

University Eye clinic, Skopje, Macedonia

Corresponding address: Hristian Duma, University Eye clinic, Skopje, Macedonia, e-mail: hduma@yahoo.com

ABSTRACT

Anterior segment - Optical coherence tomography (AS-OCT) is a new method which is essential to evaluate changes in the cornea. Besides the already existing methods for diagnosis of anterior segment of the eye, such as optical and ultrasound biomicroscopy, today increasingly emphasizes the need of the AS OCT.

Technical method is based on interferometry, which offers high-resolution cross-section of the tissue. Allows qualitative and quantitative analysis of changes in the structures of the anterior segment of the eye, in the diagnosis and evaluation of corneal pathology, corneal refractive surgery, cataract surgery, glaucoma and tumor processes.

Huang et al., in 1991 described OCT AS, Izatt et al. in 1994 shown applicability in anterior segment of the eye, and the first commercial device is available since 2001.(1)(2)

Applicability is constant, fast, safe, non-invasive, no immersion, with high resolution, reproducibility and specificity. The recording quality is directly related to the transparency of optical media, with seamless cooperation of the patient, without special preparation

Aim of the paper is to show the importance of the AS-OCT, or in terms of the author through studies and their personal application to highlight the main features of the method, meaning in the diagnosis, evaluation and treatment of numerous ophthalmic diseases.

Continually progress in biomedical and technological processes, reflect a huge contribution on the diagnostic and therapeutic protocols for diseases in ophthalmology. Anterior segment optical coherence tomography is a modern tool, with low coherent interferometry and complex optical system offers a great objective analysis of morphological changes in certain ocular structures, elevating it as value implement in daily practice.

Keywords: Optical coherence tomography of anterior segment (AS-OCT), cornea, corneal surgery, glaucoma

KORELACIONI MES RASHËSISË SË ENDOMETRIUMIT DHE QASJES PATOHISTOLOGJIKE TE PACIENTET NË POSTMENOPAUZË

CORRELATION BETWEEN THE THICKNESS OF THE ENDOMETRIUM AND THE HISTOPATHOLOGICAL FINDING IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS

Tofloska V., Asani P.

ESHP Klinika Univerzitare për Gjinekologji dhe Akusheri Shkup, Univerziteti „Shën Kirili dhe Metodi”, Fakulteti i Mjeksisë, Shkup

Autori për korespondencë: pajtim-asani@hotmail.com

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 214 -218

ABSTRAKT

Qëllimi studimit ishte hulumtimi i vlefshmërisë së trashësisë së endometriumi të detektuar me ultrazë në parashikimin e karcinomit endometrijal tek pacientet në postmenopauzë me ose pa gjakderdhje nga mitra, i vërtetuar me analizë histopatologjike të materijalit fituar me kiretazhë eksplorative të endometriumi.

Metodat dhe materialet: Në këtë studim i kemi kyçur 120 paciente ne periudhën e postmenopauzës të regrutuara në QKUGA Shkup të cilat i kemi ndarë në dy grupe: grupi hulumtues dhe kontrollues. Grupi hulumtues ka 80 paciente ne postmenopauzë që kanë trashësi të endometriumi të detektuar me ultrazë më të madhe ose barabart me 5mm. Të njejtat i ndamë në 2 nëngrupe-nëngrupi A: paciente me gjakderdhje nga mitra (40 paciente) dhe nëngrupi B: paciente pa gjakderdhje nga mitra (40 paciente), të njejtat prap i ndamë për nga trashësia e endometriumi i detektuar me ultrazë në edometrium 5-8mm, 8-11mm dhe mbi 11mm. Grupi kontrollues përmban 40 paciente në postmenopauzë, të hospitalizuara dhe operuara përshkak patologjive urogjinekologjike, paraprakisht me trashësi të endometriumi të detektuar me ultrazë më e vogël se 5mm dhe qasje të rregullt histopatologjike nga materiali i fituar me kiretazhë eksplorative të endometriumi. Nga secila paciente u mor anamnezë detale, është bërë kiretazhë fraksionale eksplorative dhe metarjali është dërguar për analizë histopatologjike.

Rezultate. Trashësia e endometriumi paraqet parashikues të rëndësishëm për malignitet të endometriumi ($p < 0.05$). Për çdo rritje milimetrike të endometriumi rritet rëndësishëm mundësia për malignitet të endometriumi për 1,178 [$p = 0.002$, 95% CI=1.065-1.304] herë.

Konkludim: Te pacientet në postmenopauzë mundësia për karcinom të endometriumi rritet rëndësishëm për 1,178 herë.

Fjalët kyçëse: postmenopauzë, trashësi e endometriumi, malignitet i endometriumi, hulumtim patohistologjik

HYRJE

Postmenopauza është periudhë e cila fillon një vit pas menstruacionit të fundit. Në këtë periudhë me rëndësi është rënia e steroideve gjinore. Burimi i ri i estrogenve është estroni, ai fitohet nga shëndrrimi periferik i androstendionit në indin yndyror dhe endometriumi, i cili sekretohet ne vezoret dhe gjëndrat mbiveshkore. Ndahet ne meupauzë të hershme dhe të vonshme. Menopauza e vonshme pas viteve të 70-ta njihet si senium. 5 % e

vizitave te gjinekologu janë përshkak të gjakderdhjeve postmenopauzale (1). Në këtë periudh të shpeshta janë gjakderdhjet abnormale nga mitra të cilat mund të jenë nga polipet, atrofia e endometriumi, hipoplazia e endometriumi, karcinomi i endometriumi, fibroide në submukozë, terapi hormonale, infeksione të mitrës ose qafës së mitrës, përdorimi i disa medikamenteve të caktuara (2) etj. Ekzistojnë 2 lloje të karcinomit

endometrijal edhe atë tip1 -i varur nga estrogeni tek i cili në 30-80% të rasteve përgjegjëse për këtë malignom është mutacioni i PTEN gjenit. Sipar Kurman dhe autorëve tjerë ky lloj i karcinomit - i varur nga estrogeni karakterizohet me shkallë të ultë të malignitetit, dijagnostifikohet në stadium të hershem, ka invazion sipërfaqësor në miometrium ka senzitivitet të lartë dhe prognozë të mirë me 85% mbijetesë 5 vjeçare (3-4). Karcinomi endometroid, mucinoz i përzier dhe pllakor bëjnë pjesë në llojin e parë. Lloji i 2-të - jo i varur nga estrogeni karcinom i endometriut i cili është me diferencim të keq, me invazion të thellë në miometrium, me depozite në gjëndrat limfatike, senzitivitet të ulët ndaj progjestineve dhe me 58% të mbijetesës 5 vjeçare (3-4). Mutacioni i gjenit P53 paraqitet në 50% të rasteve të kjo sëmundje. Në këtë grupë bëjnë pjesë karcinomi papilar, seroz dhe mezonefoma. Kjo neoplazmë është mjaft agresive.

METODA DHE MATERIJALE

Në këtë studim kemi kyçur 120 paciente në periudhën e postmenopauzës të regrutuar në Klinikën Univerzitare për Gjinekologji dhe Akusherë - Shkup të cilat i kemi ndarë në dy grupe: grupi hulumtues dhe grupi kontrollues. Grupi hulumtues përmban 80 paciente në postmenopauzë me trashësi të endometriut të detektuar me ultrazë më e madhe ose barabart me 5mm. Të njëjtat i ndamë në dy nëngrupe- nëngrupi A: paciente me gjakderdhje nga mitra (40 paciente) dhe nëngrupi B: paciente pa gjakderdhje nga mitra (40 paciente), të cilat prap i ndamë në bazë të trashësisë së endometriut të detektuar me ultrazë, në endometrium nga 5-8mm, 8-11mm dhe mbi 11mm. Grupi kontrollues përmban 40 paciente në postmenopauzë, të hospitalizuara dhe operuara përshkak patologjive urogjinekologjike paraprakisht me trashësi të endometriut të detektuar me ultrazë më e vogël se 5mm dhe me qasje të rregullt histopatologjike i fituar nga materijali i marrë me kiretazhë eksplorative. Nga secila paciente u mor anamnezë, është bërë kiretazhë eksplorative fraksionale dhe materijali është dërguar për analizë histopatologjike. **Kriteriume inkluzive:** në studim i kemi kyçur pacientet në postmenopauzë (paciente pa gjakderdhje menstruale së paku 12 muaj), paciente me trashësi të endometriut më e madhe ose barabart me 5mm, me ose pa gjakderdhje abnormale nga mitra tek të cilat është bërë kiretazhë eksplorative. **Kriteriume përjashtuese-** nga studimi i përjashtuam

pacientet në periudhën gjenerative, paciente tek të cilat nuk ka qenë e mundur të bëhet kiretazhë fraksionale eksplorative, paciente me anamnezë personale për sëmundje malinje (aktuale ose të kaluar); paciente me anamnezë personale për tumore benjine dhe malinje të vezorëve; paciente të operuara nga karcinoma e gjirit nën terapi me Tamoksifen; paciente me çfardo ndërhyrje kirurgjikale në legenin e vogël përshkak patologjive të tjera gjinekologjike.

REZULTATE

Përcaktimi i rolit predikues të disa parametrave të caktuar në lidhje me malignitetin endometrijal - grupi hulumtues.

Roli predikues i disa parametrave në lidhje me paraqitjen e malignitetit endometrijal tek të hulumtuarat nga grupi hulumtues e paraqitem me aplikim të analizës logjistike regresive binare. (Tabela1).

Tabela 1. Analizë binare regresive logjistike e rolit predikues të disa parametrave të caktuar në lidhje e malignitetin e endometriut - grupi kontrollues.

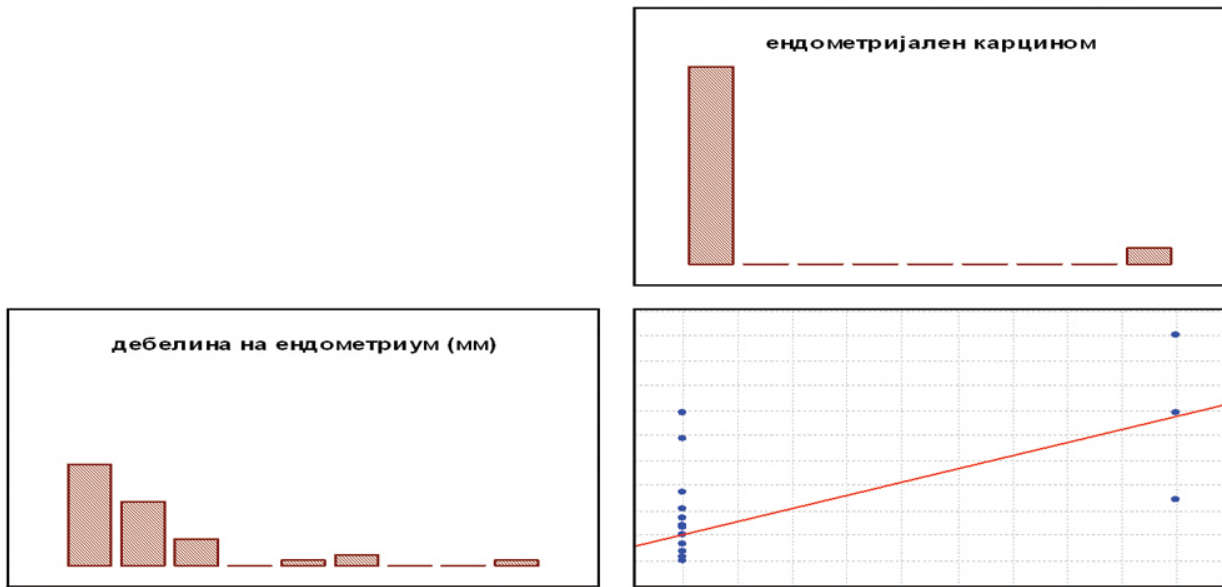
Varijabël	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Trashësia e endometriut								
endometrium (mm)	,164	,052	10,073	1	,002*	1,178	1,065	1,304
Trashësia e endometriut, kategori referente/ 5mm - 8mm								
<8MM - 11MM	2,377	1,164	4,167	1	,041*	1,769	1,099	5,488
<11MM	2,690	1,098	6,001	1	,014*	4,737	1,712	12,840

Varijabla e varur - qasje malinje patohistologjike * rëndësishëm për p<0,05

Trashësia e endometriut paraqet predikues të rëndësishëm për malignitetin e endometriut (p<0.05). Me çdo rritje milimetrike të endometriut rëndësishëm rritet edhe mundësia për malignitetin e endometriut për 1,178 [p=0.002, 95% CI=1.065-1.304] herë. (Tabela 1)

Është bërë analizë e varshmërisë ndërmjet trashësisë së endometriut dhe ndryshimeve malinje në grupin pa gjakderdhje nga mitra. Ekziston korelacion i fortë linear (Spearman Rank Order Correlation: R=0,4335) ndërmjet trashësisë së endometriut dhe karcinomit të endometriut (Grafikoni 1).

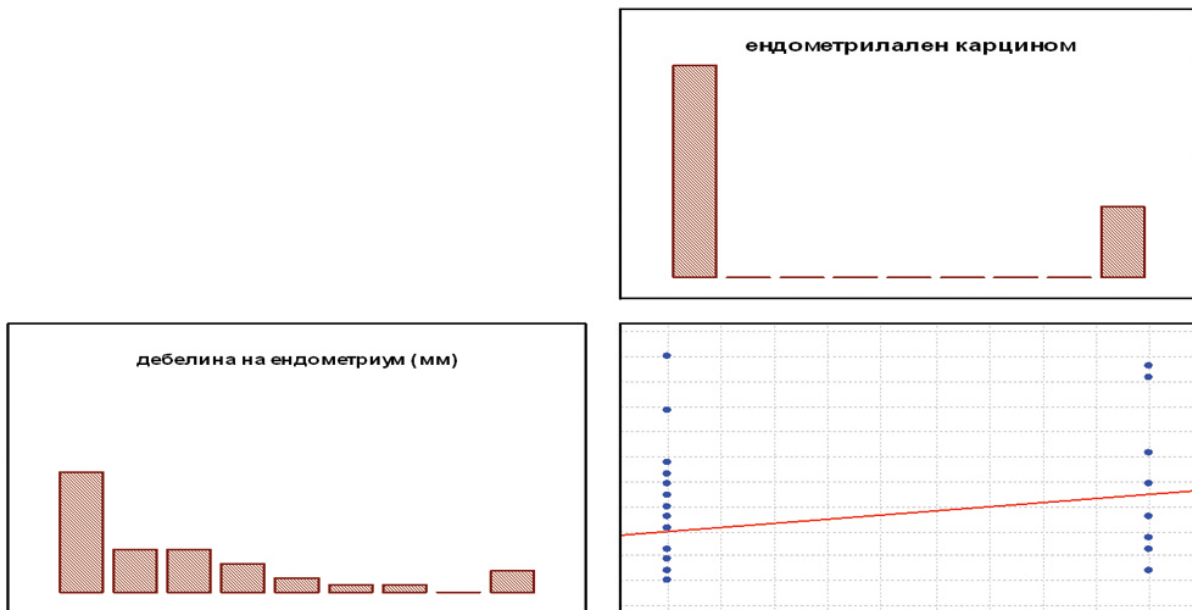
Spearman Rank Order Corellation: R=0,4335



Grafiku 1. Korelacion joparametrik mes trashësisë së endometriut dhe karcinomës së endometriut – grupi pa gjakderdhja nga mitra.

Ne grupin pa gjakderdhje nga mitra është bërë analizë e varshmërisë ndërmjet trashësisë së endometriut dhe ndryshimeve malinje të endometriut. Ekziston korelacion linear i mesëm pozitiv ndërmjet trashësisë së endometriut dhe karcinomit të endometriut (Grafikoni 2).

Spearman Rank Order Corellation: R=0,2917



Grafiku 2. Korelacioni joparametrik në mes trashësisë së endometriut dhe karcinomës së endometriut – grupi me gjakderdhje nga mitra

DISKUSIONI

Trashësia e endometriumi paraqet predikues për malignitet të endometriumi ($p < 0.05$). Me çdo rritje milimetrike të endometriumi rëndësishëm rritet mundësia për malignitet të endometriumi për 1,178 [$p = 0.002$ 95% CI=1.065-1.304] herë. Krahasuar me pacientet me trashësi të endometriumi prej 5mm- 8mm, pacientet me trashësi të endometriumi <8mm- 11mm kanë 1,769 [$p = 0.041$, 95% CI=1.099-5.488] herë mundësi më të madhe për karcinom të endometriumi, përderisa tek pacientet me trashësi to endometriumi <11mm mundësia për karcinom të endometriumi është më e madhe për 4,737 [$p = 0,014$, 95% CI=1,712-12,840] herë. Studimi i Smith-Bindman (5) dhe bashkpuntorët kalkulon 6,7% rrezik për malignitet të endometriumi nëse trashësia e endometriumi është më e madhe se 11mm, dhe 0,002% rrezik nëse trashësia e endometriumi është nën 11mm. Në studimin e tyre rreziku është i lidhur me vitet që don të thotë se tek pacientet në postmenopauzë mbi 70 vjeç rreziku për malignitet të endometriumi është për 9,3% më i madh për trashësi të endometriumi prej 11 mm.

Në studimit tonë është bërë analizë e varshmërisë ndërmjet trashësisë të endometriumi dhe ndryshimeve malinje të endometriumi në grupin pa gjakderdhje nga mitra. Ekziston korelacion i fortë linear pozitiv (Spearman Rank Order Corellation: $R = 0,4335$) ndërmjet trashësisë së endometriumi dhe karcinomit të endometriumi. Në grupin me gjakderdhje nga mitra, është bërë analizë e varshmërisë ndërmjet trashësisë së endometriumi dhe ndryshimeve malinje të endometriumi. Ekziston korelacion i mesëm linear pozitiv. (Spearman Rank Order Corellation: $R = 0,2917$) ndërmjet trashësisë së endometriumi dhe karcinomit të endometriumi.

PËRFUNDIM

Trashësia e endometriumi paraqet predikus të rëndësishëm për malignitet të endometriumi ($p < 0,05$). Me çdo rritje milimetrike të endometriumi rëndësishëm rritet edhe mundësia për malignitet të endometriumi për 1,178 [$p = 0,002$, 95% CI=1,065-1,304] herë.

Nga analiza e bërë për varshmërinë e ndërmjetme në mes trashësisë së endometriumi dhe ndryshimeve malinje të endometriumi treguam se në grupin pa gjakderdhje nga mitra ekziston korelacion i fortë linear pozitiv (Spearman Rank Order Corellation: $R = 0,4335$); përderisa në grupin me gjakderdhje nga mitra ekziston korelacion i mesëm pozitiv (Spearman Rank Order Corellation: $R = 0,2917$).

LITERATURA

1. Ealker Bone K, Cooper C, Epidemiology of the menopause.U:Agnusdei D,Compston Jur.SERMs:a novel option to maintain health in postmenopausis,Martin Dunitz,London,2000,15-30.
2. APGO educational series on eomens healt issues.Clinical menagment of abnormal uterine bleeding. Association of Proffesors of Gynecology and Obstetrics,2006.
3. Bokhman JV. Tëo pathogenic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1983;15(1):10-17
4. Bandera CA, Boyd J. The molecular genetics of endometrial carcinoma. Prog Clin Bil.Res 1997;396:185-203
5. Smith-Bindman R, Kerlikoëske K, Feldstein V, Subak L, Scheidle J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. JAMA 1998;280:1510-7.

CORRELATION BETWEEN THE THICKNESS OF THE ENDOMETRIUM AND THE HISTOPATHOLOGICAL FINDING IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS

Tofiloska V., Asani P.

University Clinic for gynecology and obstetrics, Univeristy St.Cyril and Methodius, Medical faculty Skopje

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

ABSTRACT

Aim of the study was to trial to investigate the validity of the detected ultrasonic thickness of the endometrium in the prediction of endometrial cancer in postmenopausal patients with and without uterine bleeding, confirmed by histopathological analysis of material obtained by exploratory curettage of the endometrium.

Material and Methods: This study included 120 patients recruited in post-menopausal age of the University Clinic of Gynecology and Obstetrics - Skopje, who were divided into two groups. Test group included 80 patients with postmenopausal detected ultrasonic endometrial thickness greater than or equal to 5mm. They were divided into two subgroups - subgroup A: Patients with uterine bleeding (40 patients) and subgroup B: patients without uterine bleeding (40 patients), which were divided based on ultrasound endometrial thickness of endometrium of 5-8mm; from 8-11mm; more than 11mm. The control group included 40 postmenopausal patients hospitalised because urogynecological pathology with previous ultrasound detected endometrial thickness of less than 5mm and orderly histopathological findings derived from material in exploratory curettage of endometrium. In each patient detailed history was taken and curettage exploratory fractionated and material was send to histopathological analysis.

Results. The thickness of the endometrium is endometrial significant predictor of malignancy ($p < 0,05$). With each millimeter increase in endometrium significantly increases the likelihood of endometrial malignancy of 1,178 [$p = 0,002$, 95% CI = 1,065-1,304] times.

Conclusion: In postmenopausal patients likelihood of endometrial cancer significantly increases by 1,178 times.

Keywords: postmenopausal women, endometrial thickness, endometrial malignancy, pathologically investigation

TIC DISORDERS IN THE PEDIATRIC POPULATION

ТИКОВИ ВО ПЕДИЈАТРИСКАТА ПОПУЛАЦИЈА

Zorchec T., Duma F., Angelkova N.

University Children's Hospital-Skopje, Macedonia

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 219 -223

ABSTRACT

Tics are defined as a recurrent, non-rhythmic series of movements, of a non-voluntary nature, in one or several muscle groups. Tics are sudden twitches, movements, or sounds that people do repeatedly. They can take place anywhere on the body and be very frequent.

The lifetime prevalence of tic disorder is not known but estimates vary between 5% and 10% of the population, with estimations of 18% in child population.

No definitive cause of tics has been discovered yet. Vulnerability to tic disorders seems to be genetic or to run within families, even though no single gene has been found.

High rates of comorbid conditions are recognized in persons with tic disorders especially in patients with Tourette syndrome, like obsessive-compulsive disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder and anxiety disorders.

Currently, there is no one effective cure for tic disorders, but there are treatments that can help manage them. The therapeutic approach should be determined individually and conducted by multidisciplinary team.

Key word: tic disorder, pediatric population

INTRODUCTION

Tics are defined as a recurrent, non-rhythmic series of movements, of a non-voluntary nature, in one or several muscle groups. Tics are sudden twitches, movements, or sounds that people do repeatedly. American Psychiatric Association in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition, includes three tic disorders:

- **Tourette's disorder** (also called Tourette Syndrome)
 - ♦ have two or more motor tics (for example, blinking or shrugging the shoulders) **and** at least one vocal tic (for example, humming, clearing the throat, or yelling out a word or phrase), although they might not always happen at the same time.
 - ♦ have had tics for at least a year. The tics can occur many times a day (usually in bouts) nearly every day, or off and on.
 - ♦ have tics that begin before he or she is 18 years of age.
 - ♦ have symptoms that are not due to taking medicine or other drugs or due to having another medical condition (for example, seizures, Huntington disease, or postviral encephalitis).
- **Persistent (also called chronic) motor or vocal tic disorder**
 - ♦ have one or more motor tics (for example, blinking or shrugging the shoulders) or vocal tics (for example, humming, clearing the throat, or yelling out a word or phrase), but **not** both.
 - ♦ have tics that occur many times a day nearly every day or on and off throughout a period of more than a year.
 - ♦ have tics that start before he or she is 18 years of age.
 - ♦ have symptoms that are not due to taking medicine or other drugs, or due to having a medical condition that can cause tics (for example, seizures, Huntington disease, or postviral encephalitis).
 - ♦ not have been diagnosed with Tourette Syndrome.
- **Provisional tic disorder**
 - ♦ have one or more motor tics (for example, blinking or shrugging the shoulders) or vocal tics (for example, humming, clearing the throat, or yelling out a word or phrase).

- have been present for no longer than 12 months in a row.
- have tics that start before he or she is 18 years of age.
- have symptoms that are not due to taking medicine or other drugs, or due to having a medical condition that can cause tics (for example, Huntington disease or postviral encephalitis).
- not have been diagnosed with Tourette Syndrome or persistent motor or vocal tic disorder

However, simple tics should be distinguished from acts like the routines, automatism and stereotype behaviors or from the neurological spasms. Furthermore, complex tics, should be distinguished from the compulsions in obsessive-compulsive disorder [1].

CHARACTERISTICS OF TIC DISORDER

In general, tics occur daily and cause significant distress for the child and his family. There is a difference between transitory tics, chronic tics and Gilles de la Tourette's syndrome. Transitory tics are happening during a short period, usually in early childhood and gradually disappear or enter in a spontaneous remission. In chronic tics disorder one or several simple or complex tics are present. Tourette's syndrome is characterized by multiple physical (motor) tics and at least one vocal (phonic) tic.

Tics could be simple or complex. A simple motor tic involves only one muscle group and includes blinking, head movement, cheek jerks etc. It is almost always focused on the upper body. A simple vocal tic include coughing, sniffing, growling etc. Tics can also be complex, when there is a contraction of more than one group of muscles like movements, bizarre mannerisms and can involve several limbs. Complex vocal tics involve repeating sounds, words, or phrases and in occasionally coprolalia which is usage of swear words.

Tics can take place anywhere on the body and can be frequent between one and 200 times per minute. Simple facial tics are usually most common and ordinarily have the highest frequency. The onset of simple tics can sometimes leads into complex tics and they can develop at any time in the childhood. Vocal tics mostly appear after the motor tic develops and it is very unlikely for tics to develop in the adolescence, even though adults can develop tics too, often after serious trauma or surgery [2].

Complex tics must be distinguished from stereotypies, compulsions, routines and rituals. But that is easier to

say than to do. In the clinical practice, it is sometimes difficult to make a clear difference between those behaviors. In general we can say that in the routines, there may be little awareness but there is overall volitional control, stereotypes are regarded as the most cognitive component, in rituals, there may be awareness but no control, compulsive refers to an involuntary thought, action or process. In tics, there may be neither awareness nor control.

The paradox of tics is that they are affecting voluntary muscles. The muscles which are regulating heart bit, breathing or other autonomic functions are not producing tics. Therefore, we can say that tics occur in muscles used usually for voluntary control but yet they appear to be non-voluntary act and very often undetected by the person who is doing it.

Then again, there is another paradox. We can say that tics are non-voluntary and often non-conscious acts but the need to do them can be deliberately suppressed or physically held for considerable amount of time.

PREVALENCE

The incidence of Tourette's syndrome in adults is about 0.1-1%, while in children have been as high as 3%, while the prevalence is 10 to 100 per 10000 population. [3]. The lifetime prevalence of tic disorder is not known but estimates vary between 5% and 10% of the population, with estimates of 18% in child population [4]. Transitory tics in school age children ages from 5 to 12 is from 4% to 24%, chronic tics is in range from 4% to 4,5%, while vocal tics alone (without motor tics) is rare, only 5% of the patients with tics and with male/female ratio of 2:1 [5].

ETIOLOGY

Emotional factors were once considered to be the main cause for tics appearance but this explanation has been mostly abandoned. Now the focus is on biological, chemical and environmental factors. However, no definitive cause of tics has been discovered yet. Vulnerability to tic disorders seems to be genetic or to run within families, even though no single gene has been found.

Some form of tics could be triggered by the environment or everyday situations like a cough from a respiratory infection may led into an involuntary vocal tic. A tic may also start as imitations of everyday events, such as imitating a dog barking. How these can led to tic manifestation is a matter for further research.

In some cases, tics can develop after streptococcal infection. The cause of this kind of association has not yet been determined. The working hypothesis is that it could be related to the autoimmune system. Development of tics can also be a case after head trauma, viral encephalitis or stroke.

COMORBID CONDITIONS

In Tourette's syndrome there are often behavioral and attentional comorbid conditions, such as Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). The comorbidity of a tic disorder with OCD varies between 25 and 63%. But where OCD occurs with either Tourette's syndrome or tic disorder, the tics and obsessions develop independently [6].

Even though it seems that tic disorder do not have greater psychiatric comorbidity than the normal population, comorbid behavioral disorders are at the greatest concern. Seriousness of the tic symptoms is positively related to behavioral problems. ADHD seems to cause many of the superficial deficits in Tourette's syndrome. Furthermore, suggestions are that Tourette's syndrome may have comorbidity with bipolar disorder and even schizophrenia. In children, where Tourette's syndrome and OCD are present, there is big possibility of behavioral disturbances such as rage syndrome. The association between childhood and adult comorbidities also remains indefinite.

TREATMENT

Currently, there is no one effective cure for tic disorders and no indication that early treatment changes the prognosis. When evaluation of one child with tics is done, it is impossible to define if this specific tic will be chronic or transient, mild or severe, treatable or not.

For the treatment of tics a holistic approach is recommended. A multidisciplinary team should work together, including the child's parents and teachers.

Treatment should include the following:

- educating the patient and family about the course of the disorder
- assessment of the child's cognitive abilities and behavior
- collaboration with the parents and school personnel
- psychotherapy and if necessary medication.

The treatment of tics depends on:

- the severity of the tics
- the level of distress that tics cause
- the effects that tics have on child's school performance or everyday activities.

If the tic is mild and doesn't interfere with school or everyday life, the treatment may not be needed. The tic may improve without treatment as the child is getting older.

If the treatment is needed, there are several pharmacological and psychological treatments available. When choosing particular pharmacological treatment, we should be very aware of the following:

- the type of symptoms that are most problematic
- the severity of the symptoms
- how important treatment is to the parents and the child
- the risk of possible side effects.

Psychological treatment, like behavioral therapies, cognitive-behavioral therapy (CBT), counselling or relaxation training, are treatments that can improve the emotional wellbeing in children with tics. The aim of the psychological treatments is to teach the child how to change their behavior, like thinking about their feelings or what triggers the tic. Over time, the child will learn how to control the tic so that it's no longer a problem. The type of psychological treatment that will be conducted depends on the nature and severity of the tics.

Massed negative practice is one of the most commonly used behavioral therapy in the treatment of children with tics. The child is asked to intentionally execute the tic movement for certain amount of time combined with short periods of relaxation. Children have shown decrease in the tic occurrence but the long-term benefits of this treatment are still unclear.

Contingency management is a different behavioral treatment. It is based on positive strengthening, usually administered by parents. Children are rewarded for replacing the tic manifestation with alternative behaviors. But the limited use of this treatment outside the home, like school or other institutions, is making this treatment not as effective as it should be.

Self-monitoring is another treatment in which the patient is recording the tics by using some counters or in paper.

It is objectively effective in reducing some form of tics by increasing the child's awareness of them.

CBT is a form of psychological therapy that aims to change the behavior by changing the way we are thinking about a situation, ourselves, the world, other people and how the thoughts are affecting our feelings and behavior. In general, we can say that CBT can help in changing how we think (cognitive) and what we do (behavior), which is very helpful in treating tics. CBT cannot remove objective problems but can help in managing them in a more positive way by encouraging awareness of how actions can affect thinking and feeling. Unlike other types of psychotherapy, CBT deals with current problems, rather than focusing on issues from your past. It looks for practical ways to improve the state of mind on a daily basis. CBT works by breaking them down overwhelming problems into smaller parts. The thoughts, feelings, physical sensations and actions are interconnected, often putting the child in a negative spiral. CBT helps in stopping these negative cycles. It aims to break down factors that are provoking bad feelings, anxious or fear so that they are more manageable. It can teach the child how to change these negative patterns and improve the emotional state.

CBT is conducted once a week or once every two weeks. The number of needed sessions will depend on individual problems and objectives. Treatment usually lasts six weeks to six months.

Habit reversal therapy (HRT) is a multicomponent behavioral treatment developed to solve the repetitive behaviors. HRT aims to:

- educate about certain condition and how it could be treated
- increase the awareness of the tic occurring and identify the urges beneath it
- teach about new responses to the urges that can trigger the tic.

HRT is focused on the sensation occurring before a tic and includes replacing the tic with a more comfortable or acceptable movement or sound, when the child will feel that the urge is building.

Studies have found that HRT can improve the severity of symptoms in 64% to 100% of the cases.

Exposure with response prevention (ERP) is another treatment that involves delaying of the tic for as long as possible by suppressing the urge that can provoke the

tic. In time, the need to tic should decrease, similarly to resistance to itch some part of the body resulting in the itchy feeling eventually to go away.

Tics are complex to control and prevent because they are involuntary muscle contractions. However, it might be possible to reduce the frequency and severity of some tics by:

- avoiding potentially stressful situations
- practicing relaxing activities
- taking a good rest
- avoiding over exciting activities and situations.

The treatment for each child must be determined individually and based on the symptoms of primary concern and associated difficulties.

PROGNOSIS

Majority of the children with tic disorder, as they enter the later years of adolescence or early adulthood, will achieve significant reduction in tic frequency. In a small number of them, tic disorder will continue in the adulthood too. But stressful events later in life can cause tics to appear again. Although the tics can disappear, associated problems often continue in the adult life. OCD, attention problems, learning disabilities and other behavioral difficulties can persist or even grow worse.

CONCLUSION

Tics in children are very frequent and very variable. The best possible management of patients with tics includes a thorough approach focused not only on the tics but also on comorbid conditions mostly on ADHD and OCD and present psychosocial stressors. For young children, main aim of the treatment is to help the child develop self-confidence, personal flexibility and affirmative psychosocial abilities. The definitive management usually involves a wide range of interventions that includes education of the parents and the child, cognitive-behavioral therapies, counseling and pharmacotherapy. The multidisciplinary approach, including child neurologist, pediatrician and child psychologist/psychiatrist as well as school personnel is fundamental in achieving tic remission.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. Arlington, VA., American Psychiatric Association, 2013

2. Cohen, D.J., Leckman, J.F. & Shaywitz, B.A. The Tourette syndrome and other tics. In: J.F. Leckman & D.J. Cohen (eds), *Clinical guide to child psychiatry 1992*, 3-26, New York: Raven Press.
3. Robertson, M. M., Stern, J. S. Gilles de la Tourette Syndrome: Symptomatic treatment based on evidence. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2000, 9 (1), 160-175.
4. Mason, A., Banerjee, S., Eapen, V., Zeitlin, H. & Robertson, M.M. The prevalence of Tourette syndrome in a mainstream school population. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1998, 40, 292-296.
5. <http://hsc.unm.edu/>
6. Swedo, S.E. & Leonard, H.L. Childhood movement disorders and obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 1994, 55 (Suppl.), 3-37.

ABBREVIATIONS:

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

Obsessive-Compulsive Disorder (OCD)

Cognitive-behavioral therapy (CBT)

Habit reversal therapy (HRT)

Exposure with response prevention (ERP)

ТИКОВИ ВО ПЕДИЈАТРИСКАТА ПОПУЛАЦИЈА

Зорчец Т., Дума Ф., Ангелкова Н.

ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести, Скопје, Македонија

АБСТРАКТ

Тиковите (според дефиниција) се повторувачки, неритмички серии на движења од неволева природа, што опфаќаат една или повеќе мускулни групи. Тие се ненадејно грчења, движења или звуци кои индивидуите ги повторуваат. Може да се појават на кој било дел од телото и да бидат многу фреквентни.

Преваленцијата на тиковите во текот на животот е непозната, но процентите варираат помеѓу 5% и 10% од општата популација, а проценките во детската популација се искачуваат и до 18%.

Досега не е позната етиологијата за појава на тиковите. Се чини дека предиспонираноста за оваа состојба е генетска, т. е. дека во некои семејства се појавува почесто иако сè уште не е пронајден одреден, специфичен ген.

Кај лицата со тикови често се среќаваат коморбидни состојби, а ова особено важи за пациентите со Туретов синдром, како опсесивно-компулсивно растројство, недостаток на внимание со или без хиперактивност и анксиозни растројства.

Во моментот не постои уникатно ефикасна терапија за тиковите. Терапевтскиот пристап треба да се прилагоди поединечно за секој пациент и да се спроведе од страна на мултидисциплинарен тим.

Клучни зборови: тикови, детска популација

ULTRASOUND EVALUATION OF CASES WITH URINARY STRESS INCONTINENCE

УЛТРАЗВУЧНА ЕВАЛУАЦИЈА КАЈ ПАЦИЕНТКИ СО УРИНАРНА СТРЕС ИНКОНТИНЕНЦИЈА

Nikolova T.¹, Antovska V.¹, Nikolova N.²

¹University Clinic of Obstetrics and Gynecology, Medical School, Skopje

² Private Medical Center "Promedika", Skopje

Corresponding author: Tanja Nikolova, e-mail: nikolovatanja@gmail.com

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 224 -229

ABSTRACT

The aim of the study is the ultrasound evaluation of the mobility of the bladder neck in patients with urinary stress incontinence (USI).

42 cases with USI were included in the cross-sectional study. Incontinence was evaluated clinically by Marshal coughing test in three positions. POP-Q performed to exclude any degree of pelvic organs prolapse. Perineal ultrasound was performed in three positions: rest, maximal contraction of the muscles of the pelvic floor and maximal strain. The following parameters were measured: angles α and β ; distances Dx, Dy, H and Sy BN. Distance R-V was calculated.

The mean values of all measured parameters in rest, contraction and strain are following: α (70,81 \pm 10,37°; 65,64 \pm 9,3° and 66,09 \pm 9,69°), $p=0,03$; β (115,59 \pm 12,16°; 105,93 \pm 8,6° and 153,57 \pm 14,95°), $p=0,00$; Dx (Rx=24,14 \pm 7,26 mm; Cx=27,93 \pm 6,99 mm and Vx= 18,05 \pm 6,79 mm), $p=0,00000$; Dy (Ry=28,29 \pm 3,5 mm; Cy=24,50 \pm 5,66 mm; Vy=22,31 \pm 4,56 mm), $p=0,00000$; H (H-R=24,02 \pm 5,58 mm; H-C=27,33 \pm 6,0 mm; H-V= 20,52 \pm 5,34 mm), $p=0,000001$; Sy BN (Sy BN-R=36,62 \pm 6,83 mm; Sy BN-C=38,21 \pm 7,44 mm; Sy BN-V=29,19 \pm 6,48 mm), $p=0,000000$;

Differences were statistically insignificant between all parameters when analyzed in correlation with the menstrual status, parity and maximal birth weight. R-V showed the following mean values, when tested in premenopausis, postmenopausis and senium, respectively: 10,29 \pm 4,59 mm; 11,47 \pm 4,93 mm; 9,19 \pm 2,70 mm, $p=0,44$.

Our additional parameters (H, Sy BN and R-V) confirmed bladder neck mobility in cranio-caudal and ventro-dorsal direction in patients with isolated USI to be independent of their menstrual status, parity and maximal birth weight.

Key words: urinary stress incontinence, USI, ultrasound, US, evaluation

INTRODUCTION

Ultrasound is approved as a powerful method in detection of the urinary stress incontinence (USI) and the functional impairments of the pelvic floor in female. Giving precise and continuous visualization of the dynamic changes of the lower urinary tract, thus it can replace both contrast radiography and magnetic resonance. Although they are precise procedures, they are mainly static investigation tools (1), (2).

The ultrasound evaluation in the urogynecology is easy to perform, cheap, noninvasive, non ionizing and as dynamic method is very precise diagnostic procedure in both preoperative and postoperative management of the women with USI (3).

The bladder neck mobility is strong predictor for the possible USI (4). Cranio-caudal descent expressed by the

distance “x” (Dx in some of the publications), as well as the increase of the retrovesical angle β in the position of maximal strain, have been proven as the most sensitive ultrasound criteria in the diagnostics of the urinary stress incontinence (5), (6). Retrovesical angle β when measured in cases with USI is always higher or equal to 140 degrees in maximal strain (6). The same cutoff is suggested in the study of Pregazzi et al. who measured the pubourethral angle α , and found its lower statistical validity in comparison to the retrovesical angle β (7). Alper et al. offer lower values for the retrovesical angle β as diagnostic criteria for the urinary stress incontinence (8).

All of the already published studies which perform an ultrasound evaluation in patients with urinary stress incontinence, evaluate the problem through four parameters: cranio-caudal descent through the parameter x, ventro-dorsal migration through the parameter y, retrovesical angle β and pubo-urethral angle α . We tried to examine the bladder neck mobility using two additional parameters: distance H which shows the distance between the bladder neck and the horizontal line passing through the lowest point of the symphysis and distance symphysis-bladder neck (Sy BN) which shows the distance between the bladder neck and the lowest point of symphysis. The third parameter (distance R-V) was obtained by formula, taking into account values of the parameters x and y, both measured in rest and during maximal strain. It demonstrates the overall mobility of the bladder neck and its rotation in maximal strain.

AIM OF THE STUDY

Perineal ultrasound investigation of the lower urinary tract in women with isolated urinary stress incontinence with evaluation of two additional ultrasound parameters: H and Sy BN and the distance R-V.

MATERIALS AND METHODS

A cross-sectional observational study included 42 patients with isolated urinary stress incontinence. Pelvic prolapse was not identified in any of the cases. All of them were recruited in the study after signing an informed consent. The study was submitted to the Ethical committee of the Medical School in Skopje and performed upon its approval (April, 2013). Patients' informations were filled in the standardized urogynecology questionnaire which comprised of questions about the symptoms suggesting:

urinary incontinence, pelvic prolapse, age, parity, maximal birth weight upon delivery and the menstrual status. Women reporting menstrual cycles were classified as premenopausal (PRM), women without menstrual cycle in the period of at least one year were classified as women in postmenopausis (PMP), and women with six or more years after the last menstrual cycle were classified as women in senium (SEN).

Exclusion criteria: patients with any degree of pelvic prolapse, patients already treated for urinary stress incontinence, patients with surgical interventions in the lower abdomen and pelvis irrespective on the cause, and patients with current pelvic masses greater than 4cm in diameter (to avoid the potential compressive effect on the bladder neck). Patients reporting any neurologic disease were also excluded from the study. Complete evaluation of the pelvic prolapse in supine position in rest and maximal strain according to the POP-Q (pelvic organ prolapse quantification) was performed to exclude eventual uterine prolapse. It was performed after evacuation of the bladder and rectum.

Incontinence was diagnosed clinically by Marshall coughing test. It was performed in three positions: standing, lithotomic position and lithotomic position with reposition of the bladder neck. The test was performed after filling the bladder with 200 ml, 3% boric acid. Perineal ultrasonound on the VOLUSON E8 ultrasound machine was performed in supine position of the patient, applying the curved array probe with the frequency of 3,5 MHz at the mid sagittal plane of the perineum. The evaluation was done again with bladder filled in with 200 ml 3% boric acid. Panoramic view of the pelvis was obtained with rotation of the picture. Measurements were performed using a Cartesian coordinate system whose x- and y- axis were crossing at the lowest point of the symphysis according to the Recommendation of the German association of urogynecology on functional sonography on lower female urinary tract.¹

Following parameters were measured:

Pubourethral angle (α) is the angle between the Sy BN and the x-axis or the central axis passing through the longitudinal line of the symphysis which was measured in rest (α -R), maximal contraction (α -C) and maximal strain (α V);

Retrovesical angle (β) formed by the line which connects the dorsocaudal and the proximal urethra on one side and the tangent of the base of the bladder on the other

side. It was evaluated in rest (β -R), maximal contraction (β -C) and maximal strain (β V).

Distance Dx- distance between the bladder neck BN and the γ -axis which was evaluated in rest (Rx), maximal contraction (Cx) and maximal strain (Vx);

Distance Dy- distance between the bladder neck BN and the x-axis which was evaluated in rest (Ry), maximal contraction (Cy) and maximal strain (Vy);

Distance H-distance between the bladder neck and the horizontal line passing through the lowest point of the symphysis, which was evaluated in rest (H-R), maximal contraction (H-C) and maximal strain (H-V);

Distance Sy BN-distance between the bladder neck and the lowest point of symphysis, evaluated in rest (Sy BN-R), maximal contraction (Sy BN-C) and maximal strain (Sy BN-V);

Distance R-V (Rest→Valsalva) was obtained using following formula: . It demonstrates the overall mobility of the bladder neck and its rotation in maximal strain taking into account the values of the parameters Dx and Dy (both measured in rest and during maximal strain).

Values of the angles α and β are given in degrees ($^{\circ}$), and all the distances in millimeters (mm).

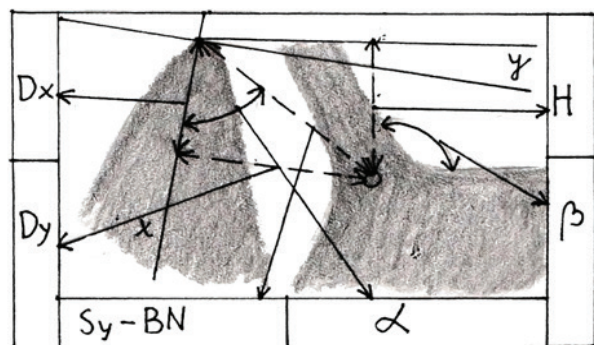


Illustration 1. Parameters measured by perineal ultrasound

STATISTICS

Statistical analysis was performed using statistical program SPSS 13.0. Mean value, minimal value, maximal value and the standard deviation were calculated for the measured ultrasound parameters in the study group. Analysis of variance was used for determination of the significance of the tested differences. Spearman Rank R test was used for determination of the correlation between the analyzed parameters.

RESULTS

The mean value and the standard deviation of all parameters: pubourethral angle α , retrovesical angle β , distances Dx, Dy, H, Sy-BN measured in rest, during maximal contraction of the pelvic floor and maximal strain (Valsalva maneuver) are given in the Table 1.

Table 1. Mean value, standard deviation and tested difference of the parameters: angle α , angle β , Dx, Dy, H, Sy-BN measured in rest, during maximal contraction of the pelvic floor and maximal strain (Valsalva maneuver)

	R	C	V
α ($^{\circ}$) ^a	70,81±10,37	65,64±9,3	66,09±9,69
β ($^{\circ}$) ^b	115,59±12,16	105,93±8,60	153,57±14,95
Dx (mm) ^c	24,14±7,26	27,93±6,99	18,05±6,79
Dy (mm) ^d	28,29±3,50	24,50±5,66	22,31±4,56
H (mm) ^e	24,02±5,58	27,33±6,0	20,52±5,34
Sy-BN (mm) ^f	36,62±6,83	38,21±7,44	29,19±6,48

R-Rest, C-maximal contraction of the pelvic floor, V-maximal strain (Valsalva maneuver)

^a Analysis of Variance $F=3,58$ $p=0,03$, Post-hoc Tukey HSD test α -R/ α -C $p=0,041$

^b Analysis of Variance $F=179,44$ $p=0,00$, Tukey HSD test β -R/ β -C $p=0,0008$ β -R/ β -V $p=0,00002$, β -C/ β -V $p=0,00002$

^c Analysis of Variance $F=21,19$ $p=0,00000$, Tukey HSD test Rx/ Cx $p=0,036$ Rx/ Vx $p=0,0002$, Cx/ Vx $p=0,0002$

^d Analysis of Variance $F=17,69$ $p=0,00000$, Tukey HSD test Ry/Cy $p=0,0006$, Ry/Vy $p=0,00002$

^e Analysis of Variance $F=15,25$ $p=0,000001$, Tukey HSD test H-R / H-C $p=0,02$, H-R / H-V $p=0,012$, H-C / H-V $p=0,00002$

^f Analysis of Variance $F=20,3$ $p=0,000000$, Tukey HSD test Sy BN-R/ Sy BN-V $p=0,000022$, Sy BN-C/ Sy BN-V $p=0,000024$

Differences between all measured parameters in all three positions tested, in association with the menstrual status of the patients were insufficient to be taken as statistically significant.

In the Table 2 are presented the mean values for the distance R-V for the three tested groups of women (premenopausal, postmenopausal and women in senium). The differences between the three groups are statistically insignificant, $p=0,44$.

Table 2. The mean value, standard deviation and tested differences of the distance R-V analyzed in the three different groups of patients (premenopausal, postmenopausal and patients in senium)

parameter	Menstrual status			Tested Differences
	PRM n=19	POM n=9	SEN n=13	
R-V	10,29±4,59	11,47±4,93	9,19±2,70	F=0,84 p=0,44

R-V (Rest→Valsalva) was mathematically calculated as follows: $\sqrt{(R_x - V_x)^2 + (R_y - V_y)^2}$

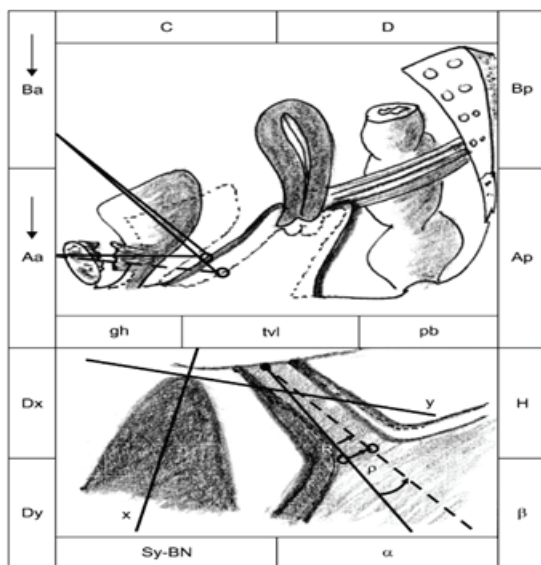
PRM-premenopausal, POM postmenopausal, SEN senium

Between the parity and the highest number of parameters there is a positive direct correlation, but the differences are statistically insignificant.

Statistically insignificant were the examined correlations between the maximal birth weight (MBW) and all the parameters.

DISCUSSION

Illustration 2: Pelvic organs descent under maximal strain (10)



Angle α has the highest value in rest ($70,81 \pm 10,37^\circ$) (7), (10). In this study the angle β enlarges and has its maximal value under maximal strain ($153,57 \pm 14,95^\circ$). This can be

explained with the occurring venro-dorsal displacement of the bladder neck consequent to weakened or missing suburethral support encountered by the urethra under strain. This support is responsible for urinary continence maintenance during maximal strain (11). The obtained results go along with the studies already published (5), (6), (7), (8), (12), (13).

The distance Dx also confirms statistically significant lowering of the bladder neck in maximal strain (7), (9), (12), (13), (14), (15), (16). In our study shows lowest value in maximal strain ($18,05 \pm 6,79\text{mm}$) and is significantly lower comparing with the one measured in rest ($24,14 \pm 7,26\text{mm}$). This shows that the bladder neck moves down along the x-axis and gets closer to the y-axis with maximal strain. Using the same ultrasound technique Di Pietto is giving grade of lowering between 10 and 15 mm for the bladder neck, which is a result when the maximal strain value is subtracted from the rest value ($R_x - V_x$) (5). In our study with the patients encompassing our community, for the mentioned calculation we are getting result of 6.09mm which is significantly lower than the one reported by Di Pietto (5).

Parameter Dy, which in most studies is represented as most significant parameter for the ventro-dorsal displacement (moving along the y-axis) has significantly different average value measured in rest, contraction and under maximal strain (10). Dy shows lowest value during maximal strain ($22,31 \pm 4,56\text{mm}$) which confirms that the bladder neck moves dorsally following the y-axis and gets more distant from the x-axis with the maximal strain.

Parameters H and Sy-BN, showing the descent of the bladder neck under maximal strain, have significantly lower average values under this position. $20,52 \pm 5,34\text{mm}$ and $29,19 \pm 6,48$; respectively.

Calculated distance R-V taking into account both cranio-caudal descent and ventro-dorsal migration may be the best indicator for the bladder neck mobility in cases with urinary stress incontinence. It range from $9,19 \pm 2,70\text{ mm}$ at patients in senium to $10,29 \pm 4,59\text{mm}$ at patients in premenopausis.

Correlation of the menstrual status, parity and maximal birth weight with the all ultrasound parameters, measured in all three positions, demonstrates differences that are not sufficient to be characterized as statistically significant. Further investigations are necessary to approve or decline the conclusion.

CONCLUSIONS:

Perineal ultrasonography is fast, cheap and safe method giving us insight of the dynamic changes of the bladder neck position and speeds up the diagnostics of urinary stress incontinence. In patients with isolated urinary stress incontinence there are verticalized pelvic organs (urinary bladder base and urethra) without suburethral support, presenting with light decrease of the pubourethral angle α and heavy increase of the retrovesical angle β during maximal strain. Measuring already investigated parameters Dx and Dy as well as the additional distances: H and Sy BN; the authors concluded statistically significant cranio-caudal and ventro-dorsal migration of the bladder neck during strain. The urinary bladder base and the urethra do orient vertically. Clinically this verticalizing of the lower urinary tract results in incontinence, as the bladder neck becomes the point of maximal stress during maximal strain.

REFERENCES:

1. Dietz HP. Pelvic floor ultrasound in incontinence: what's in it for the surgeon? *Int Urogynecology J*. 2011 Sep;22(9):1085-97.
2. Kohorn EI, Scioscia AL, Jeanty P, Hobbins JC. Ultrasound cystourethrography by perineal scanning for the assessment of female stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol*. 1986 Aug;68(2):269-72.
3. Bai SW, Kwon JY, Chung DJ, Park JH, Kim SK. Differences in urodynamic study, perineal sonography and treatment outcome according to urethrovesical junction hypermobility in stress urinary incontinence. *J Obstet Gynaecol Res*. 2006 Apr;32(2):206-11.
4. Dietz HP, Clarke B, Herbison P. Bladder neck mobility and urethral closure pressure as predictors of genuine stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2002;13(5):289-93.
5. Di Pietto L, Scaffa C, Torella M, Lambiase A, Cobellis L, Colacurci N. Perineal ultrasound in the study of urethral mobility: proposal of a normal physiological range. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008 Oct;19(10):1405-9.
6. Lu J, Li Q, Zhu H, Zhu X, Xiong M, Yang B, et al. [Diagnosis of stress urinary incontinence using poster urethrovesical angle measured by ultrasonography]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2010 May;45(5):338-41.
7. Pregazzi R, Sartore A, Bortoli P, Grimaldi E, Troiano L, Guaschino S. Perineal ultrasound evaluation of urethral angle and bladder neck mobility in women with stress urinary incontinence. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2002 Jul;109(7):821-7.
8. Alper T, Cetinkaya M, Okutgen S, K k cu A, Malatyalioglu E. Evaluation of urethrovesical angle by ultrasound in women with and without urinary stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001;12(5):308-11.
9. Schaer G, Koelbl H, Voigt R, Merz E, Anthuber C, Niemyer R, et al. Recommendations of the German Association of Urogynecology on functional sonography of the lower female urinary tract. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 1996;7(2):105-8.
10. Antovska VS. Ultrasound Characteristics of Patients with Urinary Stress Incontinence with or without Genital Prolapse. *Korean J Urol*. 2012 Oct;53(10):691-8.
11. Lazarevski MB. Biomechanics of urinary stress incontinence surgery--theory of the non-permanently acting suburethral supportive structure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2000 Dec;11(6):377-85.
12. Dietz HP. Pelvic floor ultrasound: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Apr;202(4):321-34.
13. Sendag F, Vidinli H, Kazandi M, Itil IM, Askar N, Vidinli B, et al. Role of perineal sonography in the evaluation of patients with stress urinary incontinence. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003 Feb;43(1):54-7.
14. Demirci F, Kuyumcuoglu U, Uludogan M, Gorgen H, Sahinoglu Z, Delikara MN. Evaluation of urethrovesical junction mobility by perineal ultrasonography in stress urinary incontinence. *JPMA J Pak Med Assoc*. 1996 Jan;46(1):2-5.
15. Martin JL, Williams KS, Sutton AJ, Abrams KR, Assassa RP. Systematic review and meta-analysis of methods of diagnostic assessment for urinary incontinence. *Neuro-urology Urodyn*. 2006;25(7):674-683; discussion 684.
16. Pizzoferrato A-C, Fauconnier A, Bader G. [Value of ultrasonographic measurement of bladder neck mobility in the management of female stress urinary incontinence]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011 Jan;39(1):42-8.

УЛТРАЗВУЧНА ЕВАЛУАЦИЈА КАЈ ПАЦИЕНТКИ СО УРИНАРНА СТРЕС ИНКОНТИНЕНЦИЈА

Николова Т.¹, Антоvsка В.¹, Николова Н.²

¹ Универзитетска Клиника за Гинекологија и акушерство, Скопје

² Приватна Медицинска установа “Промедика”, Скопје

АПСТРАКТ

Целта на студијата е ултразвучна евалуација на мобилноста на вратот на мочниот меур кај пациентки со уринарна стрес инконтиненција (УСИ).

42 пациентки со УСИ беа вклучени во пресечна студија. Инконтиненцијата беше евалуирана со Маршал-ов тест на кашлање во три позиции. POP-Q класификација беше изведена за да се исклучи пелвичен пролапс. Перинеален ултразвук се изведуваше во три позиции: мирување, максимална контракција на пелвичното дно и максимален напон. Беа мерени следните параметри: аглиите α и β ; дистанците: Dx, Dy, H и Sy BN. Дистанцата R-V беше математички калкулирана.

Средните вредности на мерените параметри во мирување, контракција и максимален напон се следните: α ($70,81 \pm 10,37^\circ$; $65,64 \pm 9,3^\circ$ и $66,09 \pm 9,69^\circ$), $p=0,03$; β ($115,59 \pm 12,16^\circ$; $105,93 \pm 8,6^\circ$ и $153,57 \pm 14,95^\circ$), $p=0,00$; Dx ($Rx=24,14 \pm 7,26$ mm; $Cx=27,93 \pm 6,99$ mm и $Vx=18,05 \pm 6,79$ mm), $p=0,00000$; Dy ($Ry=28,29 \pm 3,5$ mm; $Cy=24,50 \pm 5,66$ mm; $Vy=22,31 \pm 4,56$ mm), $p=0,00000$; H ($H-R=24,02 \pm 5,58$ mm; $H-C=27,33 \pm 6,0$ mm; $H-V=20,52 \pm 5,34$ mm), $p=0,000001$; Sy BN ($Sy\ BN-R=36,62 \pm 6,83$ mm; $Sy\ BN-C=38,21 \pm 7,44$ mm; $Sy\ BN-V=29,19 \pm 6,48$ mm), $p=0,000000$;

Статистички несигнификантни се покажаа разликите помеѓу мерените параметри во корелација со менструалниот статус, паритетот и максималната родилна тежина. Средни вредности за R-V дистанцата во пременопауза, постменопауза и сениум се следниве: $10,29 \pm 4,59$ mm; $11,47 \pm 4,93$ mm и $9,19 \pm 2,70$ mm, $p=0,44$.

Нашите дополнителни евалуирани параметри (H, Sy BN и R-V) потврдија дека мобилноста на вратот на мочниот меур во кранио-каудален и вентро-дорзален правец кај пациентки со изолирана УСИ е независна од менструалниот статус, паритетот и максималната родилна тежина.

Клучни зборови: уринарна стрес инконтиненција, УСИ, ултразвук

АКТУЕЛЕН ПОГЛЕД ВО ПАТОГЕНЕЗАТА НА ДИЈАБЕТИЧНАТА РЕТИНОПАТИЈА И НЕЈЗИНАТА ПРОГРЕСИЈА

CURRENT VIEW IN THE PATHOGENESIS AND PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY

Голубовиќ М., Шекеринов Н.

Универзитетска Клиника за Очни болести, Медицински факултет-Скопје

Автор за кореспонденција: Проф Др Милена Голубовиќ, УКО, Скопје

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 230 -237

АБСТРАКТ

Diabetes mellitus (DM) е заболување со епидемски размери во современиот свет чии тренд постојно е во прогресија. Дијабетичната ретинопатија како компликација е меѓу водечките причини за губитокот на видот во развиените земји, но и глобално. Веќе десетици години се истражуваат можните механизми кои се инволвирани во настанувањето на компликациите од патофизиолошки механизми веќе се базираат на молекуларно ниво.

Цел на трудот е од аспект на авторот да се даде систематизиран пресек од постоечката литература за комплексните механизми кои се значајни за развојот на дијабетичната ретинопатија и нејзината прогресија. Имено, елаборирајќи ги, ќе се посочат и современите медикаментозни терапевски можности во превенцијата на прогресијата на компликациите и третманот на истите.

Заклучок: Неспорна е комплексноста на патофизиолошките процеси во развојот на дијабетичната ретинопатија. Обиди на делување со медикаменти на некои од системските параметри декленширачки на “circulus vitiosus” на патофизиолошките каскади или супстанции инволвирани во сигналните активности не ги исполниле очекувањата па дури и администрацијата на некои од нив покажале несакани ефекти. Последната декада активности и сознаниа на тоа поле вроди со можност за локална интраокуларна примена на медикаменти кои ќе ги модулираат патофизиолошките процеси и ќе влијаат на подобрување и успорување на промените на ретината кај дијабетот. И покрај значителните резултати истражувањата продолжуваат.

Клучни зборови: дијабетична ретинопатија, хипергликемија, патофизиолошки механизми, фактори на ангиогенеза, анти VEGF (vascular endothelial growth factor)

ВОВЕД

Diabetes mellitus е заболување кое во современиот свет има епидемски размери. (1). Значително условен од современиот начин на живот и навиките, ова мултифакториелно метаболно пореметување значително може да се превенира и да се модулираат неговите манифестации со промена на надворешните фактори. Една од васкуларните компликации на дијабетот се манифестира со оштетување на видот преку појава на дијабетична ретинопатија (DR)

Ретинопатијата се јавува кај 13% во првите 5 год. од заболувањето и во 90% за 10-15год.(2) Промените се резултат воглавно на оштетувања во пределот на макулата, со појава на едем или друг тип условени

промени. Со развивање на пролиферативната ретинопатија која покрај слабата гликемиска контрола, е во функција на времетраење на болеста и појава на нови фрагилни крвни садови, доаѓа до крварење во витреалниот гел, негова кондензација и појава на мембрани и ретинални тракции, кои ќе доведат до значително намалување на видот.

ПАТОГЕНЕТСКИ МЕХАНИЗМИ НА НАСТАНУВАЊЕ НА ДИЈАБЕТИЧНАТА РЕТИНОПАТИЈА

Морфолошките промени на очното дно кај дијабетот се појавуваат сукцесивно и со прогресивен тек (2) (3). Крајната инстанца е создавање на окулдирани

капилари, исхемија на ретината, која доведува до создавање на нови крвни садови со изменета структура, претечка фиброзна пролиферација и појава на крвоизлевање во витреалното тело. Класификацијата на степенот на ретинопатијата е во согласност со присутните промени и воглавно се дели на: непролиферативна (NPDR) и пролиферативна дијабетична ретинопатија (PDR).

Современиот концепт во патогенезата на DR, освен промените на крвните садови во анатомско-хистолошката и физиолошка смисла, имплицира учество на нервни клетки, а неуродегенерацијата е забележана дури пред појава на микроаневризми. Екцитотоксичноста заради зголемување на нивото на глутаматот, предизвикува апоптоза на нервните клетки (4). Имено, за нормално функционирање на крвноретиналната бариера, од несомнено значење е интарцелуларната комуникација на ендотелните клетки, невроните и Милеровите клетки. (5)(6)

Во повеќе студии покажано е значењето на хроничното зголемено ниво на шеќерот во крвта. DCCT студијата експлицитно потенцира на корелацијата меѓу нивото на шеќерот во крвта и развојот на микроваскуларните промени на ретината и сугерира нивото на HgbA1C да е меѓу 6-7% (7). ADA студијата е поригорозна и смета дека треба да изнесува 6%, додека пак UKPDS го потврдува значењето на хипергликемијата, хипертензијата и хемодинамските промени како значајни фактори во развојот и прогресијата на заболувањето. (8)

На експериментални модели е уочено дека во извесен период од 6 недели, хипергликемијата не доведува до хистолошки промени на крвните садови, но во периодот потоа настанува губиток на ендотелните клетки и перицитите и се создаваат аневризми, промените се трајни и остануваат и по регулација на гликемијата, односно постои временска точка по која прогресијата е неизбежна (9)

Есенцијални патофизиолошки карактеристики кои се јавуваат кај дијабетичната ретинопатија е пореметување на крвно-ретиналната бариера и ретиналната исхемија, поради што ќе бидат разгледани можните механизми за нивното настанување.

БИОХЕМИСКИ ПАТ НА РАЗГРАДБА НА ГЛИКОЗА КАКО ПРИЧИНА ЗА НАСТАНУВАЊЕ НА ДИЈАБЕТИЧНАТА РЕТИНОПАТИЈА

Еден од апострофираните патофизиолошки пореметувања во патогенезата на дијабетичната

ретинопатија е биохемискиот пат на разградба на гликозата (10)

Сорбитолот создаден по полиолскиот пат, освен со осмотско оштетување на клетките, во субсеквентните ензиматски процеси доведува и до потрошувачка на NADPH (Nikotin Amid Dinukleotid Phosfat) кој учествува во регенерација на глутатионот, а е битен за антиоксидантниот капацитет на клетките. Изменетиот сооднос на NADH/NAD⁺ е тригер на NADH оксидаза, каде се зголемува нивото на реактивни кислородни специеси во клетките (11) Освен тоа, фруктозата со фосфорилација и деградација, создава фруктозо-3-фосфат и 3-деоксиглукозон, кои се јаки гликолитички прекурсори и водат до создавање на AGEs (Advanced Glycation End products). AGEs се одговорни за бројните промени на крвните садови и за промените на серумските протеини (12)

Протеин киназа C (PKC) е важен молекул во регулација на повеќебројни физиолошки процеси на клетката. Инволвиран е во сигнална трансдукција како одговор на специфични стимулуси како хормони, фактори на раст или неурогени стимулуси. Хипергликемијата со зголемен флукс на гликоза преку гликолитичкиот пат ја зголемува синтезата на диаглицерол (DAG), кој ја активира PKC. Нивото на PKC β 2 изоформи е зголемен кај дијабетот и резултира со изменета синтеза на протеини на екстрацелуларниот матрикс и негово ремоделирање, зголемено ослободување на ангиогени фактори меѓу кои VEGF, дисфункција на ендотелните клетки и леукоцитите со консекутивна леукостаза и капиларна оклузија и промени на крвниот проток во ретината. Со тоа PKC директно влијае на други патишта како инфламација, активација на NO синтеза, промени во хемодинамиката, неоваскуларизацијата и прогресијата на DR(13)

Оксидативниот стрес е уште еден механизам својствен за хроничните заболувања и претставува дизбаланс меѓу степенот на кислородни радикали или ROS (Reactive Oxygen Species) и оксидативна одбрана на биолошкиот систем. ROS и RNS (Reactive Nitrogen Species) се два главни типа на оксиданси. Во нормални услови бројни агенси вршат детоксикација и секвестрација на ROS како Thioredoxin, glutathione (GSH), tocopherol (витамин E) или ензими (superoxide dismutases (SODs), catalasa, glutathione peroxidasa, thioredoxin reductasa. Кај дијабетичарите постои намалено ниво на супероксид дизмутаза (SOD), глутатион пероксидаза, глутатион редуктаза и

каталаза. (13) Продуцираните оксигенски специеси со пероксидација ги оштетуваат липидите на клеточните мембрани и оксидативно ја оштетуваат DNK.(14)

Поновите испитувања сугерираат дека ROS активираат металпротеиназа-2 која има улога во развојот на ретинопатијата, предизвикувајќи ендотелна апоптоза преку митохондријална дисфункција (15)

МЕДИЈАТОРИ НА ИНФЛАМАЦИЈА КАКО ПРИЧИНА НА МИКРОВАСКУЛАРНИТЕ НАРУШУВАЊА

Иако дијабетичната ретинопатија не се смета за инфламаторно заболување, студии ја потврдуваат улогата на субклиничката инфламација во нејзиниот развој (16)

PKC индуциран ендотелен PAF (platelet derived factor) предизвикува атхеренција на леукоцитите кои се активираат при движење до ендотелот со уште поголема експресија на PAF и леукотриени. Последична активација на тромбоцитите и леукоцитните интегрини е проследена со нивно врзување за ICAM-1 молекулата на ендотелните клетки чива експресија е зголемена. Инфламацијата е провоцирана од хипергликемијата, оксидативниот стрес, AGEs, додека пак инфламаторниот одговор понатаму го пролонгира патолошкиот процес со создавање на цитокини, атхезивни молекули, активација на VEGF сигнален пат, експресија на RAGE, промени во NO регулација и NF- κ B и други проинфламаторни транскрипциски фактори, што е сигнализација за експресија за проинфламаторните протеини (17). Кај дијабетичарите е утврдено зголемено ниво на инфламаторни цитокини во витреалното тело кои играат улога во пореметувањето на хематоретиналната бариера (BRB), а се посочуваат интерлеукин 1 β и тумор фактор α (TNF α) (18). Леукоцитите освен влијанието на пропустливоста на BRB има влијание и на ацелуларноста на капиларите и во формирање на анеуризматските проширувања и оклузии (19)(20)

УЛОГАТА НА ФАКТОРИ НА АНГИОГЕНЕЗА ВО ПРОМОЦИЈА НА ДИЈАБЕТИЧНАТА РЕТИНОПАТИЈА

Она што последните десетини години во литературата завзема значајно место е улогата на ангиогените фактори во развојот на PDR. Секоја од тие супстанции делува засебно, но можно е и синергично делување или дури еден фактор на раст да провоцира продукција на друг помокен. Синтезата на интраокуларните

ангиогени фактори би требало да е во баланс со антиангиогените фактори како PEDF (pigment epithelium derived factor) и TGF- β (transforming growth factor- β) Нарушувањето на нивниот сооднос има круциелно значење во развојот на PDR.(17)

Најпроучуван помеѓу факторите на раст е VEGF (vascular endothelial growth factor), хомодимер, кој е конституционално присутен во ретината. Изомерни форми кои преовладуваат се 165 и 121 и забележано е нивно зголемено присуство во витреусот и ретината кај болните од дијабет. (16)

Исто така клетките на ретината експримираат рецептори Flt-1 (VEGF-1) и Flk-1/KDR (VEGF-2), чија експресија се поврзува со исхемијата (21) VEGF врзувајќи се за рецептор VEGFR-2 го стартува тирозин киназа сигналниот пат во ендотелните клетки што резултира со стимулација на продукција на фактори асоцирани со васкуларната пермеабилност (eNOS), фактор на пролиферација, односно преживување (β FGF), поддржува миграција на ICAM, VCAM, MMP и диференцијација во матурни крвни садови. (22)

Во окото се функционални и други алтернативни ангиогени супстанции. Меѓу нив е IGF-1 (insulin like growth factor). Запазено е акутно зголемување на IGF-1 во серумот на дијабетичари пред појавата на PDR и во витреалното тело што укажува на можна улога во неоваскуларизацијата Активноста на IGF-1 е регулирана од фамилија на IGF-BPs, чие ниво во витреалното тело е значително покачено, а линкот помеѓу IGF-1 и IGF-BPs е хипоксијата. (23)

Во витреалното тело и преретиналните мембрани кај PDR, забележано е зголемено ниво и на изоморфите на platelet-derived growth factor (PDGF). Неговото ниво е зголемено и кај други исхемични недијабетични ретинопатии, и се смета дека негова продукција делумно е поврзана со создавања на васкуларно сврзно ткаење, како одговор на исхемијата, а не со дијабетот пред се. (24)

Учеството на fibroblast growth factor (FbGF) е дискутабилно. Најверојатно bFGF и хипоксијата делуваат синергично во арегулацијата на VEGF што резултира со ангиогенеза (25).

Мокен митоген фактор кој покрај други клетки делува и на ендотелните клетки е Hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF). Најдено е зголемување на овој ангиоген и неговиот рецептор во витреалното тело кај дијабетичарите во однос на нормална контролна

група (26) Сепак се смета дека HGF/SF индуцира VEGF продукција на клетки и ткаења и дека е кофактор во промоција на ангиогенезата.

PIGF е супстанца која по хомологија на секвенците е слична на VEGF, и е член на таа фамилија. Експримира главно во ендотелните клетки. Тој се врзува само за VEGF-R1 рецепторите. Сепак може да создаде хетеродимер со VEGF и да се врзе на двата VEGF рецептори. Оваа разлика во афинитетот на врзување за рецепторите ја менува сигналната трансдукција и односот на ендотелните клетки во нивната клеточна активација. Дури хетеродимерот PIGF/VEGF многу поефикасно индуцира ангиогенеза отколку PIGF самостојно (27) Кај PDR нивото на PIGF во витреалното тело е зголемено што ја поддржува тезата за учеството во неоваскулогенезата. (28)

Ангиогени супстанции се и Angiopoetin 1 и 2 (Ang.1 и Ang.2), лиганд супстанции кои имаат слична аминокиселинска хомологија. Имено врзувајќи се, Ang.1 врши фосфорилација и активација на сигналниот пат кој ја поддржува васкуларната матурација (29). Кај PDR има зголемено ниво на Ang.1 и намалено ниво на Ang.2, со различна улога во различни стадиуми на развој на крвните садови и зависно од типот на заболувањето.

Pigment epithelium derived factor (PEDF) е значаен за развојот на нервните елементи, за невропротекција како и регулатор на неоваскуларизацијата. PEDF регулира развојот на ретиналната васкулатура, спречува неоваскуларизација на ретината и хороидеата и неговото ниво се намалува со хипоксија. Ин витро PDF инхибира неоваскуларизација поддржувајќи апоптоза на ендотелните клетки. (30)

ФАКТОРИ НА РЕГУЛАЦИЈА НА РЕТИНАЛЕН КРВОТОК

Ретината е ткаење со специфична терминална циркулација и со големи потреби за кислород. Автономните механизми на контрола на крвниот проток се регулирани од повеќе супстанции кои се создаваат локално во ендотелните и мускулните клетки на крвните садови. При хипергликемија забележани се функционални пореметувања со зголемување на протокот и неправилна дистрибуција (9).

Азотниот моноксид (NO) е еден од најзначајните фактори. Постојано е присутен во ткаењето на ретината со константно базално ниво на ослободување, што ја одржува ретиналната циркулација во состојба

на дилатација и ја поддржува вазодилатацијата и стабилизира тромбоцитите. Се создава во клетките на ендотелот под дејство на хормони, механичко дејство на трансмуралниот притисок и под дејство на platelet-derived продуктите. При хипергликемија доаѓа до негова намалена синтеза, па дури и запирање на неговото создавање (31)

Простацikliнот (PGI₂) има комплементарна активност со NO. Се продуцира со оксигеназа од арахидонска киселина, во клетките на мазната мускулатура и перичитите, под дејство на простацikliн стимулаторски фактор (PSF) кој е конститутивно присутен во перичитите. Кај ран дијабет постои намалување на PSF, со што се намалува создавањето на простацikliнот (32)

Посебно важни за контрола на протокот во микросадовите се Endothelium - derived хиперполаризирачки супстанции (EDHF), кои предизвикуваат хиперполаризација на клетките на мазната мускулатура и на перичитите, регулирајќи го отпорот во крвните садови и со тоа влијаат на дистрибуција на крвотокот. Тука спаѓаат eoxycosatrienoic acid (EET), hydrogen peroksid, натриумски ефлукс и врските помеѓу ендотелните клетки и мазната мускулатура (33) Тие се намалени во рамки на DR.

Ендотелин-1 (ET-1, Endothelium derived contracting factor) е пептид со локална регулаторска улога, по пат на интеракција со рецепторните молекули на ендотелните клетки, перичитите и клетките на мазната мускулатура. Во ниски концентрации делува вазодилаторно, додека во големи вазоконстрикторно. Хипергликемијата по пат на продукти на разградба на гликоза и инетрмедијарни супстанции го зголемува нивото на ET-1 во васкуларните клетки на ретината.

Кај дијабетичарите забележано е зголемено ниво на продукција на Tromboxane (TH), Prostaglandine (PG), Lipid peroxidaza (LPO) кои имаат вазоконстрикторно дејство.

КАРАКТЕРИСТИКИ НА МИКРОВАСКУЛАРНИТЕ ПРОМЕНИ НА РЕТИНАТА КАЈ ДИЈАБЕТИЧАРИТЕ И РЕТИНАЛНА ИСХЕМИЈА

Покрај веќе напоменати промени на базалната мамбрана на капиларите, сепак најмаркантна карактеристика кај дијабетичните микроваскуларни промени е губиток на перичитите. Овие мурални микроваскуларни клетки даваат стабилност и контрола на ендотелната пролиферација. Губитокот

на перичитите е прва морфолошка појава, по што се појавуваат микроаневризми и ацелуларни оклудирани капилари. Во експерименти на глувци и *in vitro* покажано е дека перичитите ја контролираат ендотелната пролиферација, што имплицира дека губитокот на перичитите може да биде инволвиран во патогенезата на PDR (34). Тие се важни за матурација и развивање на крвните садови, во преживување и промоција на ендотелните клетки.

Перичитите заедно со VEGF имаат комплементарна улога и нивниот ефект варира според нивото на ангиогените фактори како VEGF. Бидејќи бројот на перичитите во капиларите на ретината кај дијабетичарите е значително намален, но не и во оптичкиот нерв се смета дека освен нарушување на разградбата на гликозата и локалните фактори на ниво на ретината се одговорни и за тоа. (33) Сепак *in vivo* и *in vitro* испитувањата покажале дека хипергликемијата провоцира апоптоза на перичитите и клеточната смрт се јавува во состојба на флукуација на нивото на шеќерот во крвта.

Уште една значајна карактеристика на ретината кај дијабетичарите е постоење на зони на неперфундирани ацелуларни крвни садови, со отсуство на ендотелни клетки и перичити, кои поседуваат само базална мембрана, фаворизира формирање на аневрризми и доведува до васкуларна опструкција. Промените на микросадовите се јавуваат значително порано, пред појавата на PDR. Капиларите лишени од клеточните елементи и со изменет хемиски состав функционално се неадекватни што резултира со ретинална исхемија. Исхемијата е фаворизирана и од зголемена агрегација на тромбоцитите и атхеренција на леукоцитите. Хипоксијата доведува до индукција на продукција на ангиогени фактори и консеквентно ангиогенеза (4).

Она што ги обележува процесите кои се одвиваат во клетките во состојба на хипоксија е активација на хетеродимерен протеин HIF-1 транскрипциски фактор. Стабилноста на HIF-1 на неговата алфа субединица и транскрипциска активација зависи од интраклеточната концентрација на кислород. Деградацијата и оддржувањето на рамномерното ниво на оваа субединица во состојба на хипоксија е пореметено. Активација на HIF-1 е тригер за активација на гените кои ја кодираат синтезата на протеините што ја контролираат ангиогенезата.

Апострофирани се VEGF, Erythropoietin (Epo), Angiopoietin (Angs), TGF- beta, CTGF, COX-2, iNOS, SDF-1,

CXCR4 и интегрини.(17) Учество на овие супстанции во ангиогенезата потврдено е и со нивното зголемено ниво во очната водичка и во витреалното тело кај пациентите со PDR, што укажува на нивното содејство во ангиогенезата.

ТЕРАПЕВТСКИ МОЖНОСТИ НА ДЕЈСТВУВАЊЕ ВРЗ ДИЈАБЕТИЧНИТЕ ПРОМЕНИ И НИВНАТА ПРОГРЕСИЈА ПРЕКУ МАРКЕРИТЕ НА ИНТЕРМЕДИЈАРНИТЕ ПАТОФИЗИОЛОШКИ ПРОЦЕСИ

Во прогресијата на DR од есенцијалено значење за патофизиолошките процеси и локалните карактеристики на ретината и васкуларното корито, е нарушувањето на крвно-ретиналната бариера и неоваскулогенезата.

Во понови студии направени се обиди преку администрација на медикаменти да се превенира развојот на DR со примена на инхибитори на алдоза редуктаза, AGE и RAGE кои иако покажале позитивни резултати, се во стадиум на иследување. Слично се однесуваат и студиите спроведувани со нестероидни антиинфламаторни супстанции, антиоксиданси, односно анимални модели со неуропротективни супстанции, блокери на HIF-1 α , интегрински агонисти и други кои понатаму остануваат како цел за можно тераписко делување, но бараат и пошироки иследувања.

Во хумани популациони студии направен е напор да се делува на една од битните карики во патофизиолошкиот процес, со што би се прекинал „*circulus viciosus*“ и би се успорила прогресијата на ретинопатијата како би се намалил едемот на макулата. (35)(36) Целен механизам на делување во студиите се сметало дека е инхибиција на продукцијата на VEGF или AGEs. Повеќето од нив, не покажале позначаен успех освен во оквир на ACTION I Trial, при примената на аминокванидин за намалување на нивото на AGEs, каде е забележано намалување на прогресијата на ретинопатијата за три пати. Примената на Riboxitaurin во оквир на PKC inhibitor студии, покрај позитивни резултати во намалување на макуларниот едем дала и токсични ефекти.

Локалната апликација на кортикостероидите со подолго дејство (Triamcinolon), се покажала ефикасна во намалувањето на макуларниот едем, но исто така, е пратена и со окуларни нус ефекти. Во подем е локална апликација на медикаменти насочени кон протеините

кои промовираат создавање на нови абнормални крвни садови, т.е примена на моноклонални антитела кои се неспецифични и се врзуваат за VEGF-A изоформите, со што се спречува нивното врзување за рецепторите на ендотелните клетки. Постојат повеќе супстанции во моментот кои се на располагање и тоа Bevacizumab (Avastin) и Ranibizumab (Lucentis)

Aflibercept (Eylea) пак е рекомбинантен фузионен протеин кој се состои од екстрацелуларниот домен на хуманиот рецептор 1 и 2 на VEGF, припоен на Fc дел на хуманиот IgG1. Овие карактеристики му овозможуваат да делува како VEGF факач, врзувајќи се за циркулирачкиот VEGF. Тој ја инхибира ативноста на VEGF-A и VEGF-B, но исто така и на placenta growth factor (PGF) што овозможува поголема ефикасност во однос на претходните два.

Наведените супстанции се придонес во третманот на дијабетичниот макуларен едем и на процесот на создавање на нови крвни садови кои имаат катастрофални последици. Сепак треба да се биде претпазлив со нивната примена, затоа што не делуваат еднакво кај сите пациенти, заради познатата улога на VEGF во преживување на нервните клетки на ретината и можната поврзаност на истите со клеточната смрт на фоторецепторите и Милеровите клетки кои се есенцијални во видната функција.

ЗАКЛУЧОК

Дијабетичната ретинопатија се одликува со карактеристични промени на очното дно кои се со прогресивен карактер, а резултираат со оштетување на видот. Разбирањето на механизмот на нивното настанување и прогресијата е од посебно значење. Веќе неколку децении во научната јавност интензивно се работи на откривање на егзактните патогенетски механизми. Истражувањата на тоа поле продолжуваат со цел на нивно подобро разбирање и придобивка, за да се спречи развојот и прогресијата на дијабетичните ретинални промени.

Евидентна е комплексноста на процесот, но и хроничната хипергликемија е критичен фактор кој доведува до развој на истиот. И покрај значајните сознанија за инволвираноста на патофизиолошките процеси на разградбата на гликозата и многубројните интермедијарни разградни супстанции, се истакнува посредна активација на повеќе други каскадни

молекуларни процеси на ниво на клетките на ретината, кои ја менуваат нивната физиологија.

Актуелен медикаментозен третман во мелиорација на предизвиканите промени на крвно ретиналната бариера и ангиогенезата е интравитреалната апликација на анти VEGF и истражувањата во тој правец сеуште продолжуваат.

РЕФЕРЕНЦИ:

1. Wild S., Roglic G, Green A, Sicree R., King H.: Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. <http://www.who.int/diabetes/facts/en/diabcare0504.pdf>
2. Chew E Y., Ferris III F.L.: Nonproliferative diabetic retinopathy in Fourth ed. Chief Ryan S.J., Mosby 2006. Philadelphia.
3. Bhavsar A.R. Diabetic Retinopathy. Updated: Jul 31, 2016 <http://emedicine.medscape.com/article/1225122-overview>
4. Villarroel M., Ciudin A., Hernández C., Simó R.: Neurodegeneration: An early event of diabetic retinopathy. *World. 2010 May 15; 1(2): 57-64.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3083883/>
5. Xu H., Curtis T., Stitt A.: Pathophysiology and Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. (Internet), 2014 Aug 13; Diapedia 7104343513 rev. no. 14 <http://www.diapedia.org/acute-and-chronic-complications-of-diabetes/7104343513/pathophysiology-of-diabetic-retinopathy>
6. Lee B.J., Kim J.H.: The Molecular Pathogenesis of Diabetic Retinopathy - A Spectrum of Pathology Caused by the disruption of Inner Blood-Retinal Barrier in Book Diabetic retinopathy ed. Mohammad Shamsul Ola, Publisher online InTech., 2012 <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/29187.pdf>
7. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *New Engl.J.Med.*1993; 329:977-986.
8. Wang B, Wang F, Zhang Y, Zhao SH, Zhao WJ, Yan SL, Wang YG: Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Apr; 3(4):263-74.
9. Alder VA, Su EN, Yu DY, Cringle SJ, Yu PK. Diabetic retinopathy: early functional changes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 785-788.

10. Dagher Z, Park YS, Asnaghi V, Hoehn T, Gerhardinger C, Lorenzi M. Studies of rat and human retinas predict a role for the polyol pathway in human diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2004; 53:2404-2411.
11. Lassègue B, Clempus RE: Vascular NAD (P) H oxidases: specific features, expression, and regulation," *American Journal of Physiology*, vol. 285, no. 2, pp. R277-R297, 2003.
12. Zong, M. Ward, and A. W. Stitt: AGEs, RAGE, and diabetic retinopathy. *Current Diabetes Reports*, vol. 11, no. 4, pp. 244-252, 2011
13. Tarr J M, Kaul K, Mohit Chopra, Kohner EM, Chibber R: Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *ISRN Ophthalmology*, Volume 2013 (2013), Article ID 343560, 13 p. [https:// www. indawi. com/ journals/ isrn/ 2013/ 343560/](https://www.indawi.com/journals/isrn/2013/343560/)
14. Brownlee M.: The Pathobiology of Diabetic Complications. *Diabetes* 2005 Jun; 54(6): 1615-1625.
15. Mohammed G., Siddiquei M.M.: Role of matrix metalloproteinase-2 and -9 in the development of diabetic retinopathy. *J Ocul Biol Dis Infor*. 2012 Mar; 5(1): 1-8.
16. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, Yeo KT. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 445-450.
17. Ahmed M. Abu El-Asrar A.M., Al-Mezaine H.S., Shamsul Ola M.: Pathophysiology and Management of Diabetic Retinopathy: Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *Medscape*, 12.1.2009. http://www.medscape.org/viewarticle/712894_2
18. Doganay S, Evereklioglu C, Er H: Comparison of serum NO, TNF- α , IL-1 β , sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye*, vol. 16, no. 2, pp. 163-170, 2002.
19. Jousseaume AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP: Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 2001; 158:147-52.
20. Stanford MR.: The pathogenesis of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2004 Apr; 88(4): 444-445.
21. Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, Mathis A, Chollet P, Favard C *et al*. Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1476-1482.
22. Zou L, Lai H, Zhou Q, Xiao F: Lasting Controversy on Ranibizumab and Bevacizumab. *Theranostics* 2011; 1:395-402.
23. Moriarty P, Boulton M, Dickson A, McLeod D. Production of IGF-I and IGF binding proteins by retinal cells in vitro. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 638-642
24. Ozaki H, Okamoto N, Ortega S, Chang M, Ozaki K, Sadda S, Vinore MA, Derevanik N, Zack DJ, Basilio C, Campochiaro PA.: Basic fibroblast growth factor is neither necessary nor sufficient for the development of retinal neovascularization. *Am J Pathol* 1998; 153: 757-765.
25. Stavri GT, Zachary IC, Baskerville PA, Martin JF, Erusalimsky JD. Basic fibroblast growth factor upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells. Synergistic interaction with hypoxia. *Circulation* 1995; 92: 11-4.
26. Morishita R, Nakamura S, Nakamura Y, Aoki M, Moriguchi A, Kida I, Yo Y, Matsumoto K, Nakamura T, Higaki J, Ogihara T: Potential role of an endothelium-specific growth factor, hepatocyte growth factor, on endothelial damage in diabetes. *Diabetes* 1997; 46: 138-142
27. Cao Y, Chen H, Zhou L, Chiang MK, Anand-Apte B, Weatherbee JA, Wang Y, Fang F, Flanagan JG, Tsang ML: Heterodimers of placenta growth factor/vascular endothelial growth factor. Endothelial activity, tumor cell expression, and high affinity binding to Flk-1/KDR. *J Biol Chem* 1996, 9; 271(6):3154-62.
28. Khaliq A, Foreman D, Ahmed A, Weich H, Gregor Z, McLeod D, Boulton M. Increased expression of placenta growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Lab Invest* 1998; 78: 109-116.
29. Hayes AJ, Huang WQ, Mallah J, Yang D, Lippman ME, Li LY: Angiopoietin-1 and its receptor Tie-2 participate in the regulation of capillary-like tubule formation and survival of endothelial cells. *Microvasc Res* 1999; 58: 224-237.
30. Mori K, Duh E, Gehlbach P, Ando A, Takahashi K, Pearlman J, Mori K, Yang HS, Zack DJ, Etyreddy D, Brough DE, Wei LL, and Campochiaro PA: Pigment epithelium-derived factor inhibits retinal and choroidal neovascularization. *J Cell Physiol* 2001; 188: 253-263.
31. Bucala R, Tracey KJ, and A.: Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest*. 1991 Feb; 87(2):432-8 *J Clin Invest*. 2000 Aug; 106(4):541-50.

32. Hata Y, Clermont A, Yamauchi T, Pierce EA, Suzuma I, Kagokawa H, Yoshikawa H, Robinson GS, Ishibashi T, Hashimoto T, Umeda F, Bursell SE, Aiello LP: Retinal expression, regulation, and functional bioactivity of prostacyclin-stimulating factor. *J Clin Invest.* 2000 Aug; 106(4):541-50.
33. Cai J, Boulton: The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye* (2002)242-260
34. Hans-Peter Hammes H-P, Lin J., Renner O, Shani M., Lundqvist A., Betsholtz Ch., Brownlee M., Deutsch <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/51/10/3107> - aff-6 U.: Perycites and the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Diabetes* 2002 Oct; 51(10): 3107-3112.
35. Neil Sharma, Ju-Lee Ooi, Joni Ong, Douglas Newman: The use of fenofibrate in the management of patients with diabetic retinopathy: an evidence-based review. *RACGP* 2015, Volume 44, No.6, 2015 Pages 367-370
36. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group: Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. *Diabetes Care* 2016 Jul; 39(7): 1089-1100

CURRENT VIEW IN THE PATOGENESIS AND PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY

Golubovik M., Sekerinov T.

University Clinic for Ophthalmology, Medical Faculty Skopje

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a disease which takes epidemic characteristics and its trend is in progression in the modern world. Diabetic retinopathy is a complication among the leading causes of vision loss in developed countries, but also globally.

Already more than ten years to explore the possible mechanisms involved in the etiology of diabetic complications in order for institution of effective treatment. The taken investigations for the possible pathophysiological mechanisms are already built on the molecular level.

The aim of this paper is from the perspective of the author and in concordance of the actual literature, to give systematically overview of mechanisms of pathological processes essential in progression of diabetic retinopathy. Through elaboration of them, will be pointed out and contemporary therapeutically opportunities for prevention of progression of complications and treatment.

Conclusion: The complexity of the pathophysiological processes involved in the development of diabetic retinopathy is undutiful. The effect of medication of some of the system parameters which trigger to the “cirkulus vitiosus” on the pathophysiological cascade or substances involved in signaling activities in order to prevent progression of the pathological process did not meet expectations and even the administration of some of them showed side effects. Activity through last ten years and knowledge in that field contributed the possibility of local intravitreal application of medications which are going to modulate pathophysiological processes and will influence the improvement and slowing down progression of changes in the retina from diabetes. Despite considerable results, the research is going to continue.

Key words: diabetic retinopathy, hyperglycemia, pathophysiological mechanisms, factors of angiogenesis, anti-VEGF

ЛЕГИСЛАТИВНА РАМКА ЗА ЗАШТИТА НА ПРАВАТА НА ПАЦИЕНТИТЕ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА

LEGISLATIVE FRAMEWORK FOR THE PROTECTION OF PATIENTS IN MACEDONIA

Таири М.¹, Тозија Ф.², Адеми В.¹

ЈЗУ Универзитетска Клиника за Очни болести, Скопје, Р.Македонија

Автор за кореспонденција: Наташа Трпевска Шекеринов, ЈЗУ У Клиника за Очни болести Скопје,
Ул: Мајка Тереза бб, Скопје, e-mail; n_trpevska@yahoo.com

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 238 -245

АБСТРАКТ

Вовед: Гарантирањето и почитувањето на човековите права има директно влијание на здравјето и благосостојбата на луѓето и ја условува имплементацијата на легислативата за заштита на специфичните права на пациентите.

Цел.-Анализа на легислативната рамка за заштита на правата на пациентите во Република и споредба со Европската легислатива.

Материјал и метод .-Применет е јавно здравствен пристап и информатичко-аналитичен метод за анализа на легислативната рамка за човекови права и права на пациентите во Република Македонија и компарација на националната легислатива со Европската легислатива за права на пациентите.Анализирани се Уставот, закони, правилници, и други национални легислативни документи, Европската повелба за права на пациенти и други меѓународни документи.Извршен е преглед на литература, студии, и публикации.

Резултати .-Правата на пациентите во Република Македонија се гарантирани и уредени со Уставот, Законот за здравствена заштита, Законот за заштита на правата на пациентите и друга легислатива. Законот за заштита на правата на пациентите ги уредува заштитата и правата на пациентите при користење на здравствена заштита како и должностите на здравствените установи и здравствени работници и соработници, општините и фондот за здравственото осигурување во заштитата и унапредувањето на правата на пациентите.

Дискусија.-Многу Европски институции и организации имаат придонес во развојот и унапредувањето на правата на пациентите во Република Македонија. Република Македонија во процесот на подготовки за пристапување во Европската Унија ја хармонизираше националната легислатива за здравствена заштита со европските стандарди, особено за заштита на правата на пациентите.

Заклучок.-Легислативната рамка во Република Македонија ги содржи сите права за заштита на пациентите кои се содржани во Европската повелба.

Клучни зборови: здравје, човекови права, права на пациенти, легислатива, здравствена заштита.

ВОВЕД

Терминот “пациент”, многу често се употребува кога се зборува за здравје. Според Светската здравствена организација здравјето се дефинира како состојба на целосна физичка, ментална и социјална благосостојба а не само отсуство на болест (1)

Со учеството на лекарот во животот на секоја индивид се јавува потребата да ја познава законската рамка за извршување на лекарската професија и правата на пациентите.

„Секој поединец има право на соодветна услуга во насока на превенција на заболување. Здравствената заштита има обврска да ја исполнува оваа цел преку подигнување на свеста на луѓето, гарантирајќи здравствени процедури во редовни интервали без надомест за различни популациски групи изложени на ризик и овозможувајќи им пристап на сите до постигнати резултати од научните истражувања и од технолошките иновации“ (2).

Уставот на Република Македонија е експлицитен во гарантирање на правото на здравствена заштита дефинирана во законот за здравствена заштита на секој граѓанин (3).

Законот за здравствена заштита на сите граѓани на РМ им обезбедува остварување на промотивни, превентивни, куративни и рехабилитативни мерки заради обезбедување на здравствена заштита, и други мерки и активности за промоција на здравје и спречување на болест (4).

Начелата за заштита на правата на пациентите во Република Македонија се засноваат врз начелата за здравствена заштита дефинирани во законот за здравствена заштита: (5)

Начела на здравствената заштита

Здравствената заштита се заснова врз единството на превентивните, дијагностичко-терапевтските и рехабилитационите мерки и врз начелата на достапност, ефикасност, континуираност, правичност, сеопфатност и обезбедување на квалитетен и сигурен здравствен третман. Начелата на здравствената заштита се начело на достапност, начело на ефикасност, начело на континуираност, начело на правичност, начело на сеопфатност, начело на квалитетен и сигурен здравствен третман и достапност, како и на следните начела.

Начелото на достапност на здравствената заштита се остварува со обезбедување на соодветна здравствена заштита за населението во Република Македонија, која е географски, физички и економски достапна, а особено здравствената заштита на примарно ниво.

Начелото на ефикасност на здравствената заштита се остварува со постигнување на најдобри можни резултати во однос на расположливите средства, односно со постигнување на највисоко ниво на здравствена заштита со најмалку употребени средства.

Начелото на континуираност на здравствена заштита

се обезбедува со функционално воспоставен систем на организација на здравствена дејност на сите нивоа на здравствена заштита од примарно преку секундарно до терцијарно ниво, на начин со кој е овозможена континуирана здравствена заштита на населението во секое време.

НАЧЕЛО НА ПРАВИЧНОСТ

Начелото на правичност на здравствената заштита се остварува со забрана на дискриминација при укажувањето на здравствената заштита по однос на раса, пол, старост, национална припадност, социјално потекло, вероисповед, политичко или друго убедување, имотна состојба, култура, јазик, вид на болест, психички или телесен инвалидитет.

Начелото на сеопфатност на здравствената заштита се обезбедува со вклучување на секој поединец во системот на здравствената заштита, со примена на мерки и активности за здравствена заштита кои опфаќаат промоција на здравјето, превенција на болести на сите нивоа на здравствена заштита, рана дијагноза, лекување и рехабилитација.

Начелото на квалитетен и сигурен здравствен третман се обезбедува со унапредување на квалитетот на здравствената заштита преку примена на мерки и активности, кои во согласност со современите достигнувања во медицинската наука и практика, ја зголемуваат можноста за позитивен исход, намалување на ризиците и другите несакани последици по здравјето и здравствената состојба на поединецот и општеството во целина.

Правата на пациентите произлегуваат од основните човекови права, додека нивниот развој директно е зависен од правата на човекот и најважно е да се фокусира на законските рамки неопходни за заштита на овие права.

Дефиниции користени согласно Законот за заштита на правата на пациентите (6)

”Пациент” е лице, болно или здраво, кое ќе побара или на кое му се врши одредена медицинска интервенција со цел за зачувување и унапредување на здравјето, спречување на болести и други здравствени состојби, лекување или здравствена нега и рехабилитација;

”Медицинска интервенција” е секој преглед, третман или друга активност со превентивна, дијагностичка, терапевтска цел или со цел за рехабилитација што ја

презема овластен здравствен работник.

”Медицинско досие” за пациентот е досие во кое се депонираат сите податоци и документи што се однесуваат на здравствениот статус на пациентот, медицинската, односно клиничката состојба, дијагнозата, прогнозата и третманот, како и сите други лични податоци, а кое се води во согласност со прописите од областа на здравствената евиденција и овој закон.

”Здравствена установа” е установа основана и која работи согласно со прописите од областа на здравствената заштита.

”Здравствена заштита на терминално болни” е заштита што му се дава на пациент кога не е повеќе можно да му се подобри прогнозата на состојбата со достапните методи за третман, како и грижа во периодот пред настапување на смртта.

”Медицински податоци” се податоци што се однесуваат на здравјето на пациентот. Медицинските податоци, ги вклучуваат податоците што се однесуваат на Закон за заштита на правата на пациентите неофицијален пречистен текст страница 3 од 35 анамнеза, дијагноза, прогноза и третман на пациентот, како и податоците што имаат јасна и блиска врска со здравјето на пациентот.

ЦЕЛ

Овај труд има за цел да ја анализира легслативната рамка на правата на пациентите за здравствена заштита во Република Македонија, и да ја компарира со Европската легислатива за права на пациентите.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

Применет е јавно здравствен пристап и информатичко-аналитичен метод за анализа на легслативната рамка за човекови права и права на пациентите во Република Македонија и компарација на националната легислатива со Европската легислатива за права на пациентите.

Анализирани се Уставот, закони, правилници, и други национални легслативни документи, Европската повелба за права на пациенти и други меѓународни документи.

Извршен е преглед на литература и на објавени наоди од релевантни истражувања и студии, како и објавени публикации.

РЕЗУЛТАТИ

Законот за заштита на правата на пациентите (6,7) ги уредува заштитата и правата на пациентите при користење на здравствена заштита како и должностите на здравствените установи и здравствени работници и соработници, општините и фондот за здравственото осигурување во заштитата и унапредувањето на правата на пациентите. Со ова се обезбедува квалитетна и континуирана здравствена заштита во согласност со достигнувањето во здравството и медицината во рамките на системот за здравствена заштита и здравствено осигурување, поединечните потреби на пациентот, без психичка и физичка злоупотреба и целосно почитување на личноста на пациентот во негов најдобар интерес.

Начела на заштита на правата на пациентите (6,7)

Начелото на хуманост се заснова на:

- Почитување на личноста на пациентот, како хумано суштество,
- Почитување на личната самоопределба,
- Физичкиот и психичкиот интегритет на личноста,
- Почитување на приватноста на личноста,
- Човечки релации меѓу пациентот, здравствениот работник и соработник засновани врз етички и деонтолошки принципи,
- Право на искажување на болка и ослободување од непотребна болка, во согласност на тековното знаење во медицината,
- Хумана здравствена заштита на терминални болни.

Начелото на достапност се занова на:

- Здравствени услуги кои постојано се достапни на сите пациенти подеднакво без дискриминација,
- Континуитет на здравствена заштита, соработка меѓу сите здравствени работници или здравствени установи кои можат да бидат вклучени во целиот процес на третман на одредена состојба или заболување на пациентот,
- Праведна и фер постапка за избор на медицински третман, во услови кога постои можност за избор од страна на здравствени установи на потенцијални пациенти за посебен третман кој е достапен во ограничен обем при што изборот треба да се заснова на медицински критериуми без дискриминација,

- Избор и промена на здравствен работник и здравствена установа, во рамките на здравствениот систем,
- Достапност на служби за домашно лекување, односно служби во заедницата каде што пациентот живе,
- Еднаква можност за заштита на правата на сите пациенти на територијата на Република Македонија. (4)

Права на пациентите

Со Законот за заштита на правата на пациентите (6,7,8) се уредува заштитата на правата на пациентите во користењето на здравствената заштита, правата и обврските на пациентите, должностите на здравствените установи и здравствените работници и соработници, општините и Фондот за здравствено осигурување во заштитата на правата на пациентите, постапката за заштита на правата на пациентите, како и надзорот над спроведувањето на Законот (4).

Право на учество во одлучувањето

Ова право го опфаќа правото на информираност и правото на прифаќање или одбивање на определена медицинска интервенција. Ова право може да биде ограничено само кога тоа е оправдано со здравствената состојба на пациентот, во случаи и на начин уреден со Законот.

Право на информираност

Пациентот има право да биде потполно информиран, на разбирлив и соодветен начин, за:

- здравствена состојба;
- препорачаните медицински интервенции;
- можните предности и ризици при спроведувањето, односно неспроведувањето на препорачаните медицински интервенции;
- право на одлучување за препорачаните медицински интервенции;
- можните замени за препорачаните медицински интервенции;
- причините за евентуалните разлики на постигнатиот резултат од медицинските интервенции во однос на очекуваниот;
- текот на постапката при укажувањето на здравствената заштита;
- препорачаниот начин на живеење;
- правата од здравствената заштита и здравствено осигурување и
- имињата, стручната подготовка и специјализацијата на здравствените работници кои непосредно укажуваат здравствена заштита (преку задолжително јавно истакнување на лиценцата за работа).

Пациентот секогаш има право да побара второ стручно мислење за здравствената состојба. Ова право може да го оствари со поднесување на усно или писмено барање, а секој здравствен работник со најмалку иста стручна подготовка како на здравствениот работник кој го дал првото мислење има обврска да даде мислење.

Право на одбивање на прием на информација

Пациентот, со писмена потпишана изјава, има право да одбие прием на информација за природата на својата здравствена состојба и очекуваниот исход од предложените или преземените медицински интервенции, освен во случаите во кои мора да биде свесен за природата на својата болест, за да не го загрози здравјето на другите.

Право на прифаќање и одбивање на определена медицинска интервенција

Прифаќањето или одбивањето на определена медицинска интервенција, како пациент, се изразува со потпишување на изјава на образец кој ќе го даде здравствената установа, освен во случаите на медицински интервенции чиешто одложување или непреземање би го загрозило или би предизвикало привремено или трајно оштетување на здравјето, односно здравјето на други лица. За пациент кој не е при свест, за пациент кој е примен во здравствена установа без негова согласност, за деловно неспособен и за малолетен пациент, изјавата ја потпишува родителот, законскиот застапник, односно старателот.

Без писмена согласност на пациентот не може да биде вклучен во научно истражување и во медицинска настава

За вклучување како пациент во научно истражување и вклучување во медицинска настава е потребна изрична и доброволна потпишана согласност. За вклучување на пациент во научно истражување потребно е да се дадат информации за природата, важноста, последиците и ризиците од истражувањето, како и да се исполнети следните услови: да не постои замена за истражувањето со која би се постигнала истата или приближно истата цел, ризиците на кои

се изложува пациентот да се сразмерни на можната корист, истражувањето да е одобрено од страна на етичката комисија и пациентот да е информиран за своите права. За вклучување во медицинската настава може да се даде и усна согласност пред двајца сведоци.

Право на увид во медицинското досие

Освен што има право да биде информиран дека се води медицинско досие, пациентот има право и на увид во досието и тоа преку правото да добие извод или копија на податоците и документите од медицинското досие, како и да побара појаснување на податоците. Ова право може да го оствари и ако писмено овласти друго лице. Во случај на смрт, право на увид во медицинското досие има брачниот или вонбрачниот другар, полнолетно дете, родител, брат или сестра, како и законски застапник или старател.

Право на доверливост (тајност)

Ова значи право на тајност на лични и медицински податоци кои и по смртта на пациентот мора да се чуваат во согласност со прописите за заштита на личните податоци. Откривањето на податоците може да се направи само со писмена согласност или ако тие се неопходни за медицинска интервенција во друга установа, а за други видови на обработка (историски, научни, истражувачки или едукативни цели) обработката треба да е извршена без можност за откривање на идентитетот на пациентот или ако тоа е во согласност со друг закон за заштита на животите, безбедноста или здравјето на други лица.

Право на професионални контакти

Пациентот има право на професионални контакти со лица од здравствената установа и контакти со други лица, а во текот на престојот во болничка здравствена установа, во согласност со куќниот ред и можностите, има право на примање на посетители, примање и испраќање пошта и телефонски разговори на свој трошок, следење на радио и телевизиски програми, учествување во верски активности и користење на викенд-отсуство во согласност со здравствената состојба.

Право на самоволно напуштање на здравствената установа

Ова право пациентот може да го оствари само ако даде писмена изјава или со усмена изјава пред двајца сведоци кои ја потпишуваат изјавата за намерата на

пациентот да ја напушти установата. Оваа изјава се приложува во медицинското досие. Правото може да се ограничи ако напуштањето на здравствената установа би било штетно за здравјето на пациентот или здравјето или безбедноста на други лица, како и во случаи пропишани со друг закон.

Право на приватност

Пациентот има право на услови што обезбедуваат приватност при медицинските интервенции, а особено при пружањето на лична нега и тоа само во присуство на оние лица кои се неопходни за извршување на интервенцијата, односно негата, освен ако се согласи или побара да биде поинаку. Ако е сместен во болничка здравствена установа, пациентот има право да биде сместен во одвоени простории од пациент со различен пол и да поседува предмети за лична употреба, за облекување, за лична хигиена, како и за други лични и неопходни потреби во согласност со здравствена состојба. Ако се работи за малолетен пациент, тој има право да биде сместен одвоено од полнолетен пациент.

Меѓународна легислатива

Европската повелба за права на пациентите, составена во 2002 година од страна на Мрежата на активно граѓанство, европска мрежа на граѓански организации, организации на потрошувачи и на пациенти, обезбедува јасен и сеопфатен документ за правата на пациентите. Овој процес е дел од движењата на локално ниво ширум Европа за пациентите да добијат поактивна улога во оформувањето на обезбедувањето на здравствените услуги и е обид регионалните документи за правото на здравствена заштита да се претворат во конкретни одредби. Иако ова повелба не е правно обврзувачка, силна мрежа на групите за права на пациентите ширум Европа успешно лобирала кај нивните национални влади за да ги признаат и да ги усвојат правата од оваа повелба.

14-те права на пациенти според Европската повелба (9)

1. *Право на превентивни мерки* – секој пациент има право на соодветна услуга во насока на превенција од заболовања.
2. *Право на пристап* – секој поединец има право на пристап од здравствените услуги потребни за неговото здравје. Здравствените услуги мора да гарантираат еднаков пристап за сите, без дискриминација врз основа на на финансиската состојба, место на живеење, видот на болеста

или времето потребно за пристап до здравствена заштита.

3. *Право на информации* – секој поединец има право на пристап до секој вид информација која има врска со неговото здравје, здравствените услуги (и начинот на нивно користење), како и сите сознанија од научните истражувања и технолошките иновации кои се на располагање.
4. *Право на согласност* – секој поединец има право на пристап до сите информации кои ќе му овозможат активно учество во донесувањето одлуки во врска со сопственото здравје. Овие информации се предуслов за секоја процедура или третман, вклучувајќи и учество во научно истражување.
5. *Право на слободен избор* – секој поединец има право на слободен избор меѓу расположливите процедури за лекување и здравствени работници, врз основа на соодветна информација.
6. *Право на приватност и доверливост* – секој поединец има право на тајност на личните податоци во врска со неговото здравје, можната дијагноза или лекување, како и право на заштита на приватноста во текот на изведувањето дијагностички испитувања, специјалистички посети и медицински/хирушки постапки воопшто.
7. *Право на почитување на времето на пациентот* – секој поединец има право на навремено лекување. Ова право се оденува на секоја фаза од лекувањето.
8. *Право на почитување на стандардите за квалитет* – секој поединец има право на пристап до висококвалитетни здравствени услуги засновани врз прецизни стандарди.
9. *Право на безбедност* – секој поединец има право да биде заштитен од штетите што може да предизвика лошото функционирање на здравствениот систем, медицинска лоша практика или грешка, како и право на пристап до здравствени услуги и лекување кои исполнуваат висок стандард за безбедност.
10. *Право на иновација* – секој поединец има право на пристап до иновативни процедури на лекување (вклучувајќи и дијагностички постапки) според меѓународните стандарди, независно од неговата економска или финансиска положба.
11. *Право на избегнување непотребно страдање и болка* – секој поединец има право максимално да ги

избегне непотребното страдање и болка во секоја фаза од неговата болест.

12. *Право на персонализирано лекување* – секој поединец има право на дијагностички или терапевтски програми кои се максимално приспособени на неговите специфични потреби.
13. *Право на жалба* – секој поединец има право на жалба за претрпена штета, страдање или болка, како и право на повратен одговор.

Право на надомест – секој поединец има право на доволен надомест во разумен временски период, во случај на претрпена физичка или морална и психолошка штета или во случај на страдање предизвикано од лекување или од услуга во здравствениот систем.

ДИСКУСИЈА

Правата и слободите не се даваат и не се земаат. Тие им припаѓаат на човечките суштества од моментот на раѓањето и се поставува само прашањето колку може да се уживаат (практикуваат), дали некој ги ограничува (на кој начин) или некој ги повредува. Човековите права се највисок дострел во развојот на вредносниот систем на човекот тие претставуваат сублимација на хуманата димензија на сите претходни учења (религиозни, филозофски, правни) и мерило на достигнатиот развој на човештвото. Правата на пациентите произлегуваат од овие општи права и се важен сегмент во делот на „европеизација“, на Република Македонија.

Една од активностите на државите во процесот на подготовки за пристапување во Европската Унија е хармонизирање на националната легислатива за здравствена заштита со европските стандарди (10). Многу земји, како што е Бугарија, усвоиле нов закон за здравство, чија структура и содржина се стриктно сообразни со Европската повелба за правата на пациентите.

Повелбата, исто така, се користи како основа за мониторинг и евалуација на здравствените системи ширум Европа, во однос на правата на пациентите. Во септември 2007 година, Европскиот економски и социјален комитет го одобри своето иницијално мислење за правата на пациентите, изјавувајќи дека „ја поздравува и ја признава“ Европската повелба за права на пациентите’.

Република Македонија како земја кандидат за влез

во Европска Унија својата законска регулатива мора да ја приспособи на европската, со тоа што во сите сегменти од човековото живеење и општествување ќе има законска рамка која ги гарантира основните права на човекот вклучувајќи го и правото на пациентите.

Човековите права во здравствената заштита е правна област која во Република Македонија е соодветно работена и во националното законодавство и со ратификуваните и потпишани меѓународните инструменти. Уште од осамостојувањето правото на здравје и обврската за грижа за сопственото и здравјето на другите е инкорпорирано во уставот на РМ (3) и во позитивните прописи, а од тогаш и развиено со права и обврски како на пациентите така и на здравствените работници и здравствените установи (5,6).

Во таа насока, со Законот за заштита на правата на пациентите („Сл.весник на РМ“ бр.82/2008) (6) се уредува заштитата на правата на пациентите во користењето на здравствената заштита, правата и обврските на пациентите, должностите на здравствените установи и здравствените работници и соработници, општините и Фондот за здравствено осигурување во заштитата на правата на пациентите, постапката за заштита на правата на пациентите, како и надзорот над спроведувањето на Законот.

Компарација помеѓу правата на пациентите во Република Македонија и правата на пациентите во Европската повелба покажува дека во националната законска рамка суштински се застапени сите права на пациентите кои се содржани во Европската повелба (11).

Со адресирањето на човековите права државите можат да си го зголемат својот меѓународен углед и легитимитет, па затоа барањето за почитување на човековите права претставува предизвик за суверенитетот и моќта на една држава. Во таа насока потребно е и нашата земја да се стреми кон подобрување на правата на пациентите и постојано прилагодување на истите кон новите дострели во правните рамки на Европа и пошироко.

ЗАКЛУЧОК

Легислативната рамка во Република Македонија опфаќа една целина во сферата на заштита на

правата на пациентот, каде што на пациентот му се загарантирани законски права во процесот на лекувањето кои ќе му обезбедат почитување и заштита на неговата личност и интегритет и е хармонизирана со европската легислатива.

ЛИТЕРАТУРА

1. Constitution of the World Health Organization. Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100 and entered into force on 7 April 1948.
2. Бислимовска-Караџинска Ј, Дабовиќ Ј, Чичевалиева С, Милевска-Костова Н, Крушаровска Н, Чакар З. Човековите права во здравствената заштита; ПРИРАЧНИК ЗА ПРАКТИЧАРИ; Скопје, мај 2010.
3. Устав на Република Македонија - Службен весник на РМ бр. 52/91, 1/92, 31/98, 91/01, 84/03, 107/05, 3/09
4. Закон за Здравствена Заштита - Службен весник на РМ, бр. 38/91, 46/93, 55/95, 10/04, 84/05, 111/05, 65/06, 5/07, 77/08, 67/09
5. Закон на здравствена заштита - пречистен текст. Достапно на http://mz.gov.mk/wp-content/uploads/2012/12/zakon-za-zdravstvena-zastita-2_12_2012.pdf посетено на 01,04,2016
6. Закон за заштита на правата на пациентите „Службен весник на Република Македонија бр. 82/2008
7. Закон за заштита на правата на пациентите „Службен весник на Република Македонија бр. 12/2009
8. Закон за заштита на правата на пациентите. <http://zdravstvo.gov.mk/wp-content/uploads/2012/12/zakon-za-zastita-na-privata-na-pacientite-precisten.pdf>
9. European Charter of Patient Rights. Достапно на http://www.echr.coe.int/Documents/Convention_ENG.pdf
10. European Convention on Human Rights. Council of Europe. Достапно на http://www.echr.coe.int/Documents/Convention_ENG.pdf
11. https://www.opensocietyfoundations.org/sites/default/files/protection-human-rights-patient-care-fact-sheet-macedonian-20121101_2.pdf

LEGISLATIVE FRAMEWORK FOR THE PROTECTION OF PATIENTS IN MACEDONIA

Tairi M, Tozija F.², Ademi V.¹

¹State University of Tetovo, Faculty of Medical Sciences

²Faculty of Medicine – Skopje, Ss.Cyril and Methodius University – Skopje

ABSTRACT

Introduction: Ensuring and respecting the human rights has a direct impact on the health and welfare of people and provides the implementation of legislation to protect specific rights of patients.

Aim: Analysis of the legislative framework for the protection of patients' rights in the Republic of Macedonia comparing with European legislation.

Material and methods: It was applied a public health approach and information-analytical method for the analysis of the legislative framework for human rights and patients' rights in Republic of Macedonia and comparison of national legislation with the European legislation on rights of patients. It was analyzed the constitution, laws, regulations, and other national legislative documents, the European charter for patients' rights and other international documents. It was done also a review of the literature, studies, and publications.

Results: Patients' rights in the country are guaranteed and regulated by the Constitution, the Law on Health Care, Law on Protection of Patients' Rights and other legislation. Law on protection of patients' rights regulates protection and rights in the use of health care and the responsibilities of health facilities and health workers and coworkers', municipalities and health insurance fund for the protection and promotion of patients' rights.

Discussion: Many European institutions and organizations have contributed on the development and promotion of patients' rights in Republic of Macedonia. The country in the process of preparations for accession to the European Union, harmonizing a national legislation on health protection with European standards, especially on the protection of patients' rights.

Conclusion: The legislative framework in Republic of Macedonia contains all the rights to protect patients based in the European Charter.

Keywords: health, human rights, patients' rights, legislation, health care.

ГАНСЕРОВ СИНДРОМ КАЈ ПАЦИЕНТ ВО ДОМАШЕН ПРИТВОР

GANSER SYNDROM IN PACIENT UNDER HOUSE ARREST

Ивчева Н.¹, Ивчева А.²

¹Градска Општа Болница “8-ми Септември”-Скопје

²Институт за Судска Медицина, Медицински Факултет – Скопје

Автор за кореспонденција: Др. Н. Ивчева , е-мајл: nadaivcheva@yahoo.com

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 246 -250

АПСТРАКТ

Вовед: Гансеров синдром е ретко психијатриско заболување кое е опишано како збир на четири основни симптоми: конфузност пратена со давање на неадекватни одговори, соматско-конверзивни симптоми, заматена свест и слушни и визуелни халуцинации. За прв пат е забележан кај затвореници, но може да се јави и кај други категории на пациенти. Цел на оваа студија е да се прикаже случај во кој освен типичните симптоми на Гансеров синдром се јавува симптомот на фотосензибилност и фотофобија како еден од доминантните симптоми во клиничката слика на пациентот.

Приказ на случај: Трудот прикажува случај на 46 годишен пациент во домашен притвор, донесен во ургентниот центар во лежечка положба со манифестации на: силна вознемиреност, конфузност, фотофобија, неможност за движење, потешко контактибилен и со неповрзано зборување (се доби впечаток дека поставените прашања ги разбира но одговараше со т.н “одговори на страна“ како на пример: на прашањето каде се наоѓа, одговори дека се наоѓа дома во селото а на прашањето за сопругата која е таа особа одговори “никој“). После земената хетероанамнеза и направените лабораториски, невролошки, кардиопулмолошки испитувања и компјутеризирана томографија на главата, кај пациентот беше дијагностициран дисоцијативно растројство познато во психијатриската пракса како Гансеров синдром.

Заклучок: Приказот на случајот може да допринесе како дополнување на досегашните знаења за: диференцијално дијагностичката процедура, варијабилноста на клиничката слика и терапевтскиот пристап во лекувањето на Гансеровиот синдром.

Клучни зборови: дисоцијативни растројства, астазија, абразија, Гансеров синдром, депресија

ВОВЕД

Гансеровиот Синдром за прв пат е опишан 1898 година од страна на Сигберт Џозеф Марија Гансер. Синдромот е опишан како збир на четири основни симптоми: приближни односно недоволно адекватни одговори, соматско конверзивни симптоми, заматена свест и псевдо слушни и визуелни халуцинации (1). Синдромот е опишан кај пациенти кои служат затворска казна или пациенти кои се подолго време изложени на континуиран стрес. Давањето на приближно точни одговори во досегашните психијатриски истражувања се смета за главен симптом (2). Истиот се исполува како еден изразен недостаток на основно знаење во врска со многу едноставни прашања (како на пример: познавање на бои, прашања во врска со секојдневниот

живот и др.), но повремено истите може да бидат комбинирани и со точни одговори (3). Поради тоа често пати тешко може да се дадат одредени заклучоци во врска со точноста на одговорите од страна на психијатарот.

Етиологијата на Гансеровиот Синдром е сеуште дискутабилна и предмет на понатамошни истражувања. Според Тсои (4), синдромот претставува хистерична состојба, додека Вајтлок смета дека се работи за психотична епизода, која може да се јави после церебрална траума или за време на веќе постоечко психотично заболување (5). Голема група на психијатри на чело со Меркелбах и соработниците сметаат дека сепак овој синдром всушност претставува хистерична

епизода или симулација на болест, настаната како резултат на подолготраен стрес, со цел да се “избега“ од постоечката состојба (6,7). Во светската литература, сепак опишани се и доста случаи на Гансеров Синдром кои се директно поврзани со деменција (8), церебрална повреда (9) и туморозни промени или крварења во доминантната мозочна хемисфера (10), поради што при дијагностицирањето секогаш треба да се зема во пред и постоење на органска промена како основен етиолошки фактор.

Иако најчесто синдромот е опишан кај затвореници, истиот може да се јави и кај било кој пациент кој е изложен на постојан стрес а посебно кај оние кои очекуваат исход од одредена важна вест (судска пресуда, извештај од медицинска дијагностика, работно место и сл.) (11,12).

ПРИКАЗ НА БОЛЕН

Пациент 46 години кој е во домашен притвор, донесен е за прв пат во ургентниот центар во ГОБ “8-ми Септември“ Скопје, како итен случај во лежечка положба со возило на итна медицинска помош, со сопругата, ќерката, сестрата и внукот. На приемот прегледан е од страна на дежурниот психијатар, при што се констатирани следните симптоми: силна вознемиреност, неповрзано зборување, постојано повторување на исти зборови, чувство на жештина во главата, изразена фотофобија и целосна физичка слабост со неспособност за движење без асистенција од друго лице поради чувство на одземеност на левата половина на телото.

ИСТОРИЈА НА БОЛЕСТ

Од хетереоанамнестичките податоци од сопругата дознавме дека првите симптоми се јавиле утрото пред приемот, во вид на нерасположеност, гадење, повраќање во три наврати, неможност за движење пратено со паѓање во два наврата поради целосна слабост на левата половина на телото. Карактеристично е дека во периодот помеѓу двата настапи на паѓање пациентот самостојно се движел со свесно контролирање на моториката. Симптомите понатаму прогредирале со целосен прекин на вербалната комуникација, со постојано повторување на неколку зборови без можност за корекција. При тоа како доминантен симптом му се јавило пречење на светлината, со постојано затворање на очите.

Пред акутното исполување на овој синдром хетереоанамнестички (од сопругата) дознавме и дека пациентот бил во домашен притвор шест месеци поради што истиот бил подолго време изложен на постојан стрес и психички притисок во исчекување на конечната судска пресуда за настан што се случил пред 26 години.

МИНАТИ ЗАБОЛУВАЊА:

Од членовите на фамилијата дознавме дека пациентот не бил дотогаш лекуван од психијатар, ниту самоволно користел психијатриски лекови и слични психоактивно супстанции. Исто така негираа исполување на било какви невротски или психијатриски испади или симптоми се до денот на приемот на психијатриското одделение. Единствен дотогашен симптом поврзан со состојбата на приемот е покачениот крвен притисок за кој повремено примал интернистичка терапија.

ФАМИЛИЈАРНА ИСТОРИЈА

Непостојат досегашни податоци за постоење на наследно психијатриско или невролошко заболување. Единствена поврзаност со синдромот била состојбата на постојан притисок и тешка фамилијарна атмосфера поврзана со исчекувањето на конечната судска пресуда во врска со болниот.

ИНИЦИЈАЛЕН СОМАТСКИ, НЕРОЛОШКИ И ПСИХИЈАТРИСКИ СТАТУС

Пациентот е донесен на одделението за ургентна медицина со возило на итна медицинска помош. На приемот е во лежечка положба, дезориентиран, конфузен, психомоторно агитиран. Вербален контакт не се воспоставува поради постојано повторување на неколку зборови (“гаси светлото“) и отсуство на било каква соработка со егземинаторот. Оддава впечаток на анксиозен, со загуба на свесноста за себе и непосредната околина и губење на контрола на телесните движења. Не се доби впечаток за постоење на перцептивни измами. За време на обсервацијата се забележа дека сепак постојат одредени движења на левите екстремитети.

На одделението за ургентна служба ординирана му е инфузиона терапија: 500мл на 5% глукоза со и.в. апликација на витамин Б1, Б6 и 1/2 ампула Диазепам.

Пред приемот направен е невролошки преглед при што

е констатирана сомнолентност, конфузност, изразена фотофобија, адинамија, спорост и намален тонус. Од физикалниот невролошки преглед утврдено е “немо“ стопало на двете страни. Поради тоа индицирана е итна компјутеризирана томографија на глава.

Контролниот невролошки преглед направен три часа после примената иницијална терапија, покажа дека пациентот за разлика од првиот преглед бил свесен, ориентиран, давал податоци дека бил под огромен стрес, не се жалел веќе на главоболка а неролошкиот статус покажал уредна и симетрична подвижност на екстремитетите, уреден рефлексен одговор, негативен рефлекс на Бабински и отсуство на фотофобија. КТ наодот покажал дека нема видливи пострауматски свежи лезии а вентрикуларните простори се слободни. Поради тоа од страна на неврологот даден е заклучок дека пациентот нема знаци за акутно невролошко заболување.

На приемот направена е комплетна лабораториско-биохемиска анализа на крвта како и преглед од страна на интернист, при што е констатиран крвен притисок 140/95ммHg, гликемија 6,0ммол/л, нормален ЕКГ наод, пулс 60/мин и нормално аускултаторно везикуларно дишење, со што е исклучено кардио-пулмонално заболување.

Околу шест часа после примената инфузиона и анксиолитична терапија, кај пациентот дојде до редукција на психомоторната агитираност со сеуште присутна сомнолентност, парестезии во подлактиците и потколениците, главоболка со нагласен тенацитет на вниманието кон актуелната состојба пратено со субдепресивно расположение, анксиозност и продукција на соматоформни потешкотии. Актуелните симптом на приемот (фотофобијата) беше целосно исчезнат.

После целосното испитување и примената терапија во дневната болница, кај пациентот се утврди дека нема индикации за понатамошно лекување во болничка психијатриска установа и истиот се отпушти во подобрена состојба со предлог за понатамошно лекување во домашни услови со следната терапија: Caps. Venlafaxine XR 1x75mg навечер, tabl. Alprazolam a 0,5mg 1/2+0+1 и tabl. Olanzapine (Q-tab) a 5mg 1x1 навечер.

Контролниот преглед направен две недели после акутната состојба покажа евидентно подобрување на психички и соматски план како и добра подносливост

на терапијата. Кај пациентот се регистрира целосна амнезија за периодот во кој беше донесен во нашиот ургентен центар.

ДИСКУСИЈА

Гансеровиот синдром претставува ретко психијатриско заболување кое настанува како несвесно автоматско-одбрамбено реагирање односно несвесна симулација, како реакција на тежок стрес и исчекување на некој за пациентот непријатен одговор или одлука. Иако овој синдром најчесто е опишан кај затвореници, истиот може да се јави како транзиторна психичка состојба и во домашна средина како во случај на нашиот пациент. Според општите одредби за оваа болест постои делумна или целосна загуба на нормалната интеграција меѓу сеќавањата за минатото, свесноста за сопствениот идентитет и непосредната контрола на телесни движења, како и трансформирање на емоционалите конфликти во загуба на осетите кои се под волева контрола (13).

Во дијагностицирањето на состојбата диференцијално дијагностички преку лабораториска-биохемиска анализа, невролошки преглед, кардио-пулмолошки преглед и компјутеризирана томографија на главата, во нашиот случај се исклучи органска етиологија за состојбата.

За разлика од досегашните објавени научни трудови во врска со Гансеровиот синдром, каде истиот претставува збир од четири главни симптоми: моторна одземеност, испади во сензибилитетот, прекин на контакт со свесност за околината и амнезија (14), кај нашиот пациент освен овие симптоми, како доминантен се јавува изразена фотосензитивност и фотофобија.

Губењето на меморијата за движење во вертикална положба (астазија) и за одење (абазија) кои се често опишувани кај случаи со Гансеров синдром (15), беа отсутни кај нашиот пациент.

Психијатриската дијагноза во нашиот случај беше поставена врз база на хетероанамнестичките податоци за постоечкиот стрес и неизвесноста за резултатот на судскиот процес како и врз основа на симптомите кои беа забележани при прегледот. Постоењето на амнезија за целосниот настан за време на престојот во ургентниот центар, левостраната одземеност, фотосензитивноста, фотофобијата, прекилот на контактот за себе и непосредната околина, конфузноста,

постоењето на персеверација (постојано повторување на исти зборови), како и давање на т.н. “одговори на страна“ (danebenreden-ови - одговори), во нашиот случај ги задоволи критериумите за класифицирање на состојбата во групата на примитивни заштитни реакции - Гансеров синдром.

Фактот што кај пациентот за релативно кратко време настапи редукција на постоечката психо-патолошка содржина со соодветен добар терапевски одговор, би можел да послужи како пример за подобро диференцирање во однос на останатите психички растројства.

Досегашните искуства во врска со прогресијата на болеста покажале дека Гансеровиот синдром не се повторува туку истиот најчесто прогредира во афективни состојби, депресији или манични состојби а кај некои дури и во биполарно-афективно растројство (16). Поради тоа денес голем дел од клиничките психијатри овој синдром го сврстуваат во групата на депресији и препорачуваат антидепресивна терапија (17).

ЗАКЛУЧОК

Постоењето на претходно опишаните симптоми и отсуството на органско нарушување како и брзиот одговор на дадената анксиолитична, антидепресивна и невротична терапија во нашиот случај, ја потврди дијагнозата опишана како Гансеров синдром. Сеуште не е разјаснета природата и механизмот на настанувањето на болеста. Неможноста на личноста да се справи со стресот и правилно да ги обработи емоционалните доживувања се покажа како главен етиолошки фактор и во опишаниот случај.

Изразената фотосензитивност и фотофобија која е констатирана кај нашиот пациент не е опишана во досегашната литература, што може да послужи како основа за понатамошно истражување.

ЛИТЕРАТУРА:

- Ganser SJ. Veber einen eigenartigen hysterischen Damin-zustand. Arch Psychiatr Nervenkr 1898; 30: 633-640.
- Enoch MD, Trethowan WH. The Ganser syndrome. In: Uncommon psychiatric syndromes. Bristol: John Wright; 1979; p. 50-62.
- Lishman WA. Organic Psychiatry. The Psychological consequences of cerebral disorder, 3rd edition. Oxford: Blackwell Science; 1998.
- Tsoi WF. The Ganser Syndrome in Singapore: A report on ten cases. Br J Psychiatry 1973; 123: 567-572.
- Whitlock FA. The Ganser syndrome. Br J Psychiatry 1967; 113: 19-29.
- Heron EA, Kritchevsky M, Delis DC. Neuropsychological presentation of Ganser symptoms. J Clin Exp Neuropsychol 1991; 13(5): 652-666.
- Merckelbach H, Peters M, Jelicic M, Brands I, Smeets T. Detecting malingering of Ganser-like symptoms with tests: A case study. Psychiatry Clin Neurosci 2006; 60: 636-638.
- Merckelbach H, Peters M, Jelicic M, Brands I, Smeets T. Detecting malingering of Ganser-like symptoms with tests: A case study. Psychiatry Clin Neurosci 2006; 60: 636-638.
- Snyder SL, Buchsbaum MS, Krishna RC. Unusual visual symptoms and Ganser-like state due to cerebral injury: a case study using (18)F-deoxyglucose positron emission tomography. Behavioural Neurology. 1998;11: 51-54.
- Doongaji DR, Apte JS, Bhat R. Ganser State (Syndrome): An unusual presentation of a space occupying lesion of the dominant hemisphere. Neurol India 1975; 23(3): 143-148.
- Andersen HS, Sestoft D, Lillebaek T. Ganser syndrome after solitary confinement in prison: A short review and a case report. Nord J Psychiatry 2001; 55: 199-201.
- Miller P, Bramble D, Buxton N. Case study: Ganser syndrome in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997;36(1):112-5.
- World Health Organisation. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1993.
- Wirtz G, Baas U, Hofer H, Nyffeler T, Seifritz E, Müri R, et al. Psychopathology of Ganser syndrome. Literature review and case discussion. Der Nervenarzt 2008; 79(5): 543-557.
- Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. Curr Opin Neurol. 2009;22:430-6.
- Grieger TA, Clayton AH. A possible association of Ganser's syndrome and major depression. J Clin Psychiatry. 1990;51:437.
- Brooks SJ, Kutcher S. Diagnosis and measurement of adolescent depression: a review of commonly utilized instruments. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2001;11:341-376.

GANSER SYNDROM IN PACIENT UNDER HOUSE ARREST

Ivcheva N.¹, Ivcheva A.²

¹Gradska Opshta Bolnica "8-mi Septemvri"- Skopje

²Institut za Sudska Medicina, Medicinski Fakultet – Skopje

ABSTRACT

Introduction: Ganser syndrome is a rare psychiatric disorder described as a set of four main symptoms: confusion followed by giving inadequate answers, converse-somatic symptoms, blurred awareness and audio and visual hallucinations. It was first observed in prisoners, but can occur in other categories of patients. The purpose of this study is to show the case in which besides the typical symptoms of Ganser syndrome occurs the symptom of photo sensibility and photophobia as one of the dominant clinical symptoms of the patient.

Case Outline: This study presents a case of a 46 year old patient under house arrest, brought to the emergency room in supine position with the following manifestations: severe anxiety, confusion, photophobia, motionless, harder contactable and incoherent speech (he appeared understands questions but answered with so-called "talking next to" answers, for example: questioned where was he at the moment, he answered that he was at home in the village and asked regarding his wife who was that person he answered nobody). After the data taken from the hetero anamnesis, the laboratory tests, neurological examination, cardio-pulmonary examination and the computerized tomography of the head, the patient was diagnosed as dissociative disorder, in the psychiatric practice known as Ganser's syndrome.

Conclusion: The presenting case could help to supplement the existing knowledge regarding the differential diagnostic, variability of the clinical presentation and the therapeutic approach in the treatment of the Ganser syndrome.

Keywords: dissociative disorders, astasia, abrasia, Ganser syndrome, depression

ROLI I APLIKIMIT INTRAKAMERAL DHE INTRAVITREAL I AGJENTËVE ANTIMIKROBIAL NDAJ VITREKTOMISË NË TRAJTIMIN E ENDOFTALMITIT POSTOPERATIV: PREZENTIM RASTI

THE ROLE OF INTRACAMERAL AND INTRAVITREAL APPLICATION OF ANTIMICROBIAL AGENTS IN POSTOPERATIVE ENDOPHTHALMITIS TREATMENT: CASE REPORT

Reçi V.^{1,2}, Mehmeti G.¹, Duma H.¹, Golubovic-Arsovska M.¹

¹ Klinika Universitare për Sëmundjet e syve, Shkup

² Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Tetovë

Autori për korrespondencë: Dr. Valvita Reçi, email: valvitareci@hotmail.com

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 251 -256

ABSTRAKTI

Hyrje: Endoftalmi paraqet inflamacion intraokular që përfshin segmentin e pasëm dhe/ose të përparëm të syrit. Rëndësia e tij qëndron në pasojat definitive që mund të len me humbjen e përherëshme të shikimit. Më shpesh paraqitet si komplikim postoperativ. Pasqyra klinike variron me ulje të shikimit dhe dhimbje të syrit, si edhe me hypopion, rritje e presionit intraokular, edemë e kornesë, vitritis dhe retinitis. Sipas etiologjisë mund të jetë infektiv dhe joinfektiv, i cili më shpesh ndodh si reaksion imun ndaj lentes intraokulare ose mbetjeve të thjerrzës pas kataraktës. Trajtimi konsiston në aplikimin intravitreal të antibiotikëve, si terapi e zgjedhjes së parë. Pars plana vitrektomia mund të jetë e nevojshme te rastet me dëmtim të rëndë të shikimit.

Prezentim i rastit: pacient i operuar nga sëmundja e kataraktës me implantim të lentes intraokulare në dhomën e përparme të syrit të djathtë. Dy javë pas ndërhyrjes gjendja e pacientit komplikohet me dhimbje të syrit, skuqje dhe rënie drastike e shikimit për çka pacienti hospitalizohet dhe trajtohet si endophtalmi acuta. Për shkak të mospërmirësimit të gjendjes, pacienti sillet në Klinikën për sëmundjet e syve në Shkup. Në pranim shikimi ka qenë i ulur deri në perceptim të dritës dhe rritje e presionit intraokular. Biomikroskopia: shenja inflamatore të segmentit të përparëm, kornea e mjegulluar, me edemë stromale dhe rrudha të Descmentit, hypopion, seclussio pupillae, fluktuim i membranave vitreale, dobësim i refleksit të kuq. Ehografia ka rezultuar me eksudat të pranishëm në trupin qelqor. Tek pacienti është bërë aspirim i dhomës së përparme dhe vitreusit, është marr material për analiza mikrobiologjike dhe pastaj është aplikuar vankomicin intrakameral dhe intravitreal. Pacienti është trajtuar me antibiotikë sistemik dhe lokal si dhe me steroide lokale dhe sistemike krahas terapisë antiglaukatoze. Një ditë pas intervenimit shikimit ka qenë në lëvizje e dorës para syrit, ndërsa në ditën e pestë shikimi ka qenë i përmirësuar deri në numërim i gishtave në 3m largësi.

Konkluzioni: Injektimi intravitreal i antibiotikëve, respektivisht vancomicinës është shtylla kryesore e trajtimit të endoftalmitit postoperativ. Fillimisht duhet trajtuar me antibiotik intravitreal pavarësisht nga shkalla e humbjes së shikimit ndërsa vitrektomia merret parasysh si zgjidhje vetëm te rastet që nuk japin rezultat, kur është humbur refleksi i kuq.

Fjalët kyçe: endoftalmi postoperativ, aplikimi intravitreal i antibiotikëve, pars plana vitrectomia

HYRJE

Endoftalmi është një inflamacion intraokular që përfshin hapsirën vitreale dhe dhomën e përparme të syrit si edhe indet tjera si horoidenë ose retinën, kornenë ose sklerën. Mund të paraqitet si komplikim postoperativ, posttraumatik, apo nga përhapja hematogjene e infeksioneve (8). Endoftalmi sipas etiologjisë mund

të jetë infektiv dhe joinfektiv (tabela 1). Endoftalmi infektiv mund të jetë: endogjen (septikemia) dhe ekzogjen: postoperativ (pas operacionit të kataraktës, implementimit sekondar të lentes intraokulare (IOL), pars plana vitrectomia (PPV), operacionet e glaukomës, keratoplastika penetruese) dhe posttraumatik (1).

Ndërsa endoftalmi joinfektiv mund të haset si komplikim te: sindroma toksike e segmentit të përparëm (STSP), si inflamacion pas injektiveve intravitreale (IV) të triamcinolonit (IVTA) dhe si inflamacion sekondar i shkaktuar nga mbetjet e thjerrëzës ose ndaj materialit të IOL pas operacionit të kataraktës (2,3).

Tabela 1. Klasifikimi i endoftalmitit

ENDOPHTHALMITIS			
Infektiv			Joinfektiv
Ekzogjen		Endogjen	
<i>1. Postoperativ</i>	<i>2. Post-traumatik</i>	<i>Septikemia</i>	<i>1. Sindroma toksike e segmentit të përparëm</i>
Katarakta Implantimi sekondar i IOL Trabeculectomia PPV Keratoplastika penetruese			<i>2. IVTA</i>
			<i>3. Inflamacion nga mbetjet e thjerrëzës ose ndaj materialit të IOL</i>

Endoftalmi postoperativ edhe pse është komplikim i rrallë i ndërhyrjeve kirurgjikale okulare, është rrezikshëm përshkak se mund të dëmton rëndë shikimin. Fatmirësisht incidenca e tij është e ulët dhe sillet prej 1-3 raste në 1000 pacientë (4). Më së shpeshti është hasur pas ekstraktionit ekstrakapsular të lensit ose fakoemulzifikimit me implantim të IOL (Phaco et IOL) duke arritur 0,36% dhe më rrallë pas PPV me vetëm 0,04% (5). Pas implantimit sekondar të IOL incidenca është rreth 0,3%, për shkak të manipulimit më të madh intraoperativ. Ndërsa pas trabekulektomisë kemi incidence më të lartë të endoftalmitit të vonuar që mund të paraqitet 3 muaj ose edhe disa vite pas ndërhyrjes (3). Incidenca e endoftalmitit postoperativ kronik është më e vogël në raport me atë akut, dhe është në raport 5:1, respektivisht 5 raste në 10000 (5).

Shkaktari më i shpeshtë i endoftalmitit infektiv akut janë bakteriet gram pozitive me dominim të specieve stafilokoke dhe streptokoke, si edhe bakteriet gram negative, ndërsa endoftalmi kronik shkaktohet nga agjentë mikrobial që janë më pak virulent (Tabela 2). Më të shpeshtë janë speciet *Propionibacterium*, pastaj *Staphylococcus coagulase-negative* (*Staph.epidermidis*) dhe *këpurdhat* (7). Koket gram pozitive japin prognozë më të mire përderisa enterokoket dhe Streptokoket shkaktajnë dëmtime më të mëdha të shikimit.

Tabela 2. Shkaktarët më të shpeshtë infektiv të endoftalmitit (7)

Shkaktarët infektiv të endoftalmitit	
I. Endophthalmitis acuta	II. Endophthalmitis chronica
1. Post-operativ: - Staph. coagulase negative, - Staph. Aureus, - Streptococcus	- P.acnes, - Staphylococci coagulase (-), - këpurdhat
2. Post-traumatike: - bacillet (30-40%) - Speciet Staphylococce	
3. Endogjene: - Candida, - S.aureus, - bakteriet gram negative	
4. Pas aplikimeve IV: Staphylococcus/Streptococcus	

Burim kryesor i bakterieve te endoftalmi post-operativ është flora normale periokulare e pacientit (8), ndërsa rrugët e depërtimit të infeksionit përfshijnë solucioneve infuzive të kontaminuara që përdoren për irigim, instrumentet kirurgjikale ose aerosolet në sallën operative. Komplikimet intraoperative si psh. raptura e kapsulës së pasme, si edhe procedurat gjatë vendosjes së IOL poashtu mund të jenë shkak i endoftalmitit. Endoftalmi postoperativ fungal është më i rrallë dhe zakonisht është izoluar lloji i *Candidës* (7).

Te endoftalmi bakterial, inokulimi intraokular i bakterieve sjell deri te prishja e barrierës së humor aquosus me eksudat fibrinoz dhe infiltrim neutrofilik. Te infeksioni i segmentit të pasëm, inflamacionit të dhomës së përparme brenda shtatë ditëve të para i kundërvihet reaksioni specifik imun nëpërmjet makrofagëve dhe limfociteve. Kjo nxit prodhimin e antitruptave specifik që do të eliminojnë agjentin patogjen brenda 10 ditëve. Për shkak të këtyre proceseve mund të ndodh që të kemi rezultate negative nga kultura e marrë nga dhoma e përparme (CA) ose vitreusi për analiza mikrobiologjike (9).

PREZENTIM I RASTIT

Pacienti është mashkull, i moshës 72 vjeçare, i operuar në një qendër tjetër spitalore nga sëmundja e kataraktës me procedurën e Phaco et IOL in CA, për shkak të komplikimit intraoperativ. Dy javë pas ndërhyrjes i largohen penjtë dhe pas disa ditëve gjendja e pacientit përkeqësohet me dhimbje të theksuar të syrit dhe rënie drastike të shikimit për çka pacienti hospitalizohet për tu trajtuar si endophthalmitis acuta. Disa ditë pas lëshimit spitalor, gjendja e pacientit përkeqësohet sërish përçka sillet në Klinikën për sëmundjet e syve në Shkup. Në praninë kemi konstatuar shikim të ulur deri në perceptim të dritës (LP) dhe rritje e tensionit intraokular (IOP).

Nga statusi lokal veçuan edem dhe lëshim i kapakut të sipërm të syrit të djathtë, hiperemi e theksuar e konjunktivës, kornea e mjegulluar, me edemë stromale dhe rrudha të Descmentit, refleksi korneal i ruajtur, hypopion, seclussio pupillae (Figura 1), si edhe fluktuim i membranave vitreale. Gjatë oftalmoskopisë kemi vërejtur dobësim të refleksit të kuq.



Figura 1. Inflamacion i theksuar i segmentit të përparëm të syrit ku vërehet mjegullimi i kornesë dhe hypopion. Strukturat tjera vështirë vizualizohen

Është bërë ehografia e syrit e cila ka rezultuar me eksudat të pranishëm në trupin qelqor (CV) që na tregon për përhapjen e inflamacionit edhe në segmentin e pasëm (Figura 2).

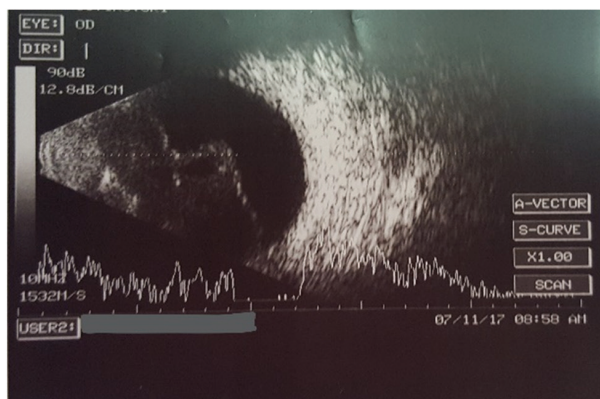


Figura 2. Ehografia e syrit të djathtë ku vërehet prania e eksudatit në CV

Tek pacienti është bërë punkcion i CA dhe CV, është marr material me anë të aspirimit nga CA dhe CV i cili është dërguar për analiza mikrobiologjike dhe në të njëjtën kohë është aplikuar vankomicin në CA dhe CV. Rezultati mikrobiologjik ka rezultuar negativ për agjent infektiv.

DISKUTIMI

Endoftalmi postoperativ kërkon kujdes të veçantë në diagnostikimin, prevenimin dhe trajtimin e duhur

për shkak të pasojave definitive që mund të len në mprehtësinë e të parit. Endoftalmi postoperativ varësisht prej mënyrës së fillimit mund të jetë akut, kur paraqitet brenda 6 javëve pas operacionit, dhe kronik, kur paraqitet 6 javë pas operacionit (10).

Shenjat kryesore klinike të endoftalmit akut infektiv janë shikim i zvogëluar, skuqe dhe dhimbje e syrit. Dhimbja është shenjë majore diagnostikuese edhe pse mund të mungojë në 25% të rasteve. Zvogëlimi i mprehtësisë së të parit, hypopioni, mjegullim i kornesë dhe medimeve okulare si dhe mungesa e refleksit të kuq janë poashtu ndër shenjat kryesore klinike. Shenjat tjera të endoftalmit janë edema e kapakëve të syrit, hiperemi konjunktivale, edemë e kornesë, absces i vitreusit dhe retinitis por të gjitha këto mund të mungojnë në rastet e hershme dhe mund të mos jenë sinjifikante për vendosjen e diagnozës. Studimet kanë treguar se 86% e rasteve me endoftalmi postoperativ kanë hypopion gjë që shkakton rritjen e presionit intraokular (IOP) (10).

Ndërsa, klinikisht një endoftalmi postoperativ kronik mund të fillojë me shenja të inflamacionit si një uveitis që zakonisht paraqitet dy deri në tre muaj pas ndërhyrjes kirurgjikale duke përfshirë dhomën e përparme me përparim drejt vitreusit. Dhimbja nuk është shenjë patognomonike, ndërsa ulja e shikimit haset pothuajse te shumica e pacientëve. Këto shenja zakonisht qetësohen me përdorimin e steroideve por kanë tendencë të rikthimit pas ndërprerjes së tyre. Te këto raste paraqitja e uveitisit mendohet se është si reaksion imunologjik ndaj mbetjeve reziduale të lensit dhe bakterieve (11). Uveitis mund të jetë granulomatoz me precipitate të mëdha në korne dhe shpesh pa hypopyon të qartë, kurse prania e mikrohypopionit mund të vërehet gjatë gonioskopisë. Një pllakë e bardhë intrakapsulare paraqet pjesë të mbetura të lensit me mikroorganizma që na shtyn të dyshojmë për natyrën infektive (6).

Endoftalmi postoperative nuk shkaktohet gjithmonë nga agjent infektiv. Mbetjet kimikale nga procesi i sterilizimit, toksiciteti i monomerëve polimetilmetakrilate (PMMA) të IOL (12), iritimi mekanik i irisit dhe trupit ciliar gjatë implantimit të IOL mund të jenë shkaktarë të tij (11). Poashtu mbetjet nga coptimi i thjerrzës gjatë largimit të kataraktës mund të shkaktojnë reaksion autoimun i cili klinikisht do të manifestohet me shenja të theksuara të inflamacionit me hypopyon, edemë të kornesë, ulje të shikimit dhe rritje e IOP. Mbetja e materialit të thjerrzës mund të konstatohet përmes ehografisë. Te këto raste kemi kulturë negative për agjent mikrobial në mostrën e marrë nga lëngjet intraokulare.

Për diagnostikim nevojitet të mirret mostër 0,1 ml përmes aspirimit nga CA dhe biopsi e vitreusit përmes aspirimit 0,2 ml ose gjatë vitrektomisë. Materiali i marrë duhet dërguar menjëherë për analiza mikrobiologjike dhe nëndërkohë duhet filluar me aplikimin IV të antibiotikëve me spekter të gjërë të veprimit. Në rast se kemi rezultat pozitiv për këpurdha, atëherë duhet shtuar edhe agjent antimikotik. Mostrat duhet të mbillen në medium aerobe, anaerobe dhe mikotike. Në rast të rezultateve negative, duhet të përdoret reaksioni i vargut të polimerazës për identifikimin e organizmit patogjen (13).

Qëllimi i tajtimit është që të fillohet sa më shpejt që është e mundur me agjent antimikrobial me spektër të gjërë të veprimit. Shumica e antibiotikëve kanë penetrim të dobët në zgavrën avaskulare të vitreusit kur administrohen në mënyrë orale ose intravenoze; injeksionet retrobulbare arrijnë koncentrim më të lartë intraokular sesa injeksionet subkonjunktivale, megjithatë jo mjaftueshëm sa për të stabilizuar endoftalmitin (7).

Prandaj aplikimi IV i antibiotikëve është shtylla kryesore e trajtimit të endoftalmitit postoperativ. Injektimet IV e anashkalojnë barrierën gjak-retinë dhe shpejt mund të arrijnë nivelin e duhur terapeutik (15). Zakonisht duhet zgjedhur agjent antimikrobial që përfshin mikroorganizmat gram-pozitive edhe ato gram-negative dhe të mos kenë toksicitet për strukturat okulare, sidomos për retinën. Meqenëse asnjë antibiotik nuk i mbulon të gjitha mikroorganizmat, nevojitet përdorimi i më së paku dy antibiotikëve. Me rritjen e incidencës së rezistencës së bakterieve beta-laktam, injektimi IV i vancomicinës është zgjidhja e trajtimit për të mbuluar organizmat gram-pozitive. Ky agjent përdoret në dozë prej 1.0-2.0 mg/0.1ml dhe është raportuar për efikasitet të lartë deri në 100% (15).

Për të mbuluar bakteriet gram-negative duhet të zgjidhet një agjent antibakterial që përfshin edhe *Pseudomonas aeruginosa*. Ceftazidima është treguar poashtu efikase ndaj organizmave gram negative si një alternativë në vend të amikacinës. Deri tani nuk ka të dhëna për toksicitet të retinës dhe në koncentrim deri në 2,25 mg/0,1 ml është e sigurt për aplikim IV. Aminoglukozidet kanë veprim sinergjik me vankomicinën kundër bakterieve gram-pozitive. Mirëpo ato mbartin me vete një shkallë të vogël të rrezikut për toksicitet të retinës dhe infarkt të makulës (16). Efekti toksik mund të paraqitet edhe në doza të vogla. Meqenëse vankomicina vepron kundër pothuajse të gjitha bakterieve gram pozitive, duke përfshirë edhe *Staph aureus*, *Staph epidermidis* methicillin rezistente, *Staph coagulase negative*, *Streptokoket* si edhe ndaj *P.acnes* e bën atë që të jetë agjenti i duhur për trajtimin e endoftalmitit

postoperativ. Aktualisht kombinimi i vankomicinës me ceftazidimë është treguar kombinimi më i suksesshëm në trajtimin e endoftalmitit postoperativ.

Aplikimi IV i vetëm një doze të antibiotikut mund të mos jetë i mjaftueshëm, sepse disa mikroorganizma janë më rezistent ose virulent, e disa të tjerë si *pseudomonas* dhe këpurdhat kanë rritje më të ngadalshme dhe vështirë eradikohen me anë të një doze të vetme (14).

Pars plana vitrectomia (PPV) mund të jetë e nevojshme për menaxhimin e endoftalmitit akut, megjithatë domosdoshmëria për vitrektomi te rastet me endoftalmit postoperativ mbetet akoma e diskutueshme. PPV ka disa përparësi teorike si: largimi i agjentëve infektiv dhe toksineve të tyre, marrja e materialit për kulturë, dhe distirbuim më i mirë i antibiotikëve. Nga ana tjetër, mungesa e vitreusit mund të rrit toksicitetin e ilaçit, sepse, së pari, doza e aplikuar e tij arrin menjëherë në retinë dhe zgjatet koha e kontaktit me të, së dyti, klirensi i antibiotikut nga zgavra vitreale është më e shpejtë dhe do të nevojiten aplikime të shumëta për të arritur të njëjten gjysëm kohë të eliminimit, me çka rritet rreziku i toksicitetit (17). Poashtu ajo mbart edhe rrezikun potencial për ablacion të retinës dhe hemoragji intraokulare në rast të infeksionit intraokular. Rezultatet në studimet klinike eksperimentale janë më të mira kur vitrektomia shoqërohet me aplikim intraokular të antibiotikëve sesa nga aplikimi i vetëm antibiotikëve intraokular ose vetëm PPV (17).

Përdorimi i antibiotikëve sistemik për trajtimin e endoftalmitit postoperativ mbetet një çështje kontraverse. Amikacina dhe ceftazidima kanë penetrim të dobët intravitreal pas aplikimit intravenoz të tyre (18). Ndërsa fluorokinolonet dhe imipenemi, kanë penetrim më të mirë intravitreal pas aplikimit intravenoz, dhe japin rezultate më të mira sidomos te pacientët e trajtuar me PPV.

Në rastin e pacientit tonë ka qenë diskutabile nëse mjekimi do të vazhdonte vetëm me antibiotik intravitreal apo do të performohej PPV. Për shkak të rrezikut që mbart me vete PPV, pacienti është mjekuar vetëm me antibiotik intravitreal si edhe me fluorokinolone sistemike bashkë me kortikosteroide, krahas terapisë antiglaukatoze. Një ditë pas intervenimit është vërejtur përimirësim i shikimit deri në lëvizje të dorës para syve, ndërsa ditën e pestë shikimi ka qenë numërim i gishtave në 3m largësi si dhe tërheqje graduale të shenjave të inflamacionit (Figura 3). Pacienti është lëshuar për mjekim shtëpiak pas përimirësimit të shikimit dhe është rekomanduar kontrolli i rregullt i IOP dhe vazhdimi i mjekimit me terapi antiglaukatoze.

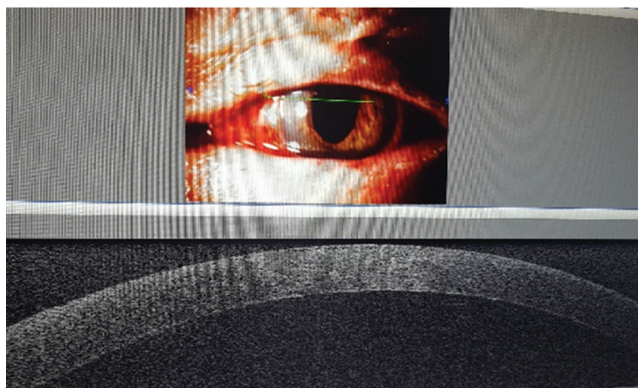


Figura 3. OCT e segmentit të përparëm të syrit që tregon për mungesë të edemës së kornesë

Ulja e faktorëve preoperativë të rrezikut për infeksion është hapi më i rëndësishëm në prevenimin e infeksioneve postoperative. Veçanërisht, nuk duhet të nënshtrohen ndërhyrjes kirurgjikale pacientët me blepharitis, conjunctivitis, chordeolum, canaliculitis, dacryocistitis. Kujdes të veçantë duhet patur te pacientët që kanë mbajtur thjerrëza të kontaktit si dhe te ato me protezë kontralaterale. Profilaksa preoperative me antibiotik topikal ka ulur incidencën e infeksioneve postoperative në krahasim me rastet kur nuk është përdorur profilaksa topikale preoperative. Rekomandohet aplikimi topikal i antibiotikut 30-140 min para ndërhyrjes kirurgjikale (19). Poashtu administrimi subkonjunktival i antibiotikëve menjëherë pas përfundimit të operacionit ka ulur incidencën e infeksioneve postoperative (20). Rëndësi të veçantë në uljen e rasteve me endoftalmit ka treguar edhe përdorimi i antibiotikëve në solucionet infuzive për irigim që përdoren gjatë procedurës Phaco et IOL (21).

KONKLUZIONI

Si përfundim, menaxhimi i endoftalmitit postoperative konsiston në izolimin sa më të hershëm të shkaktarit patogjen që përcakton edhe llojin e trajtimit për të penguar rekurencën dhe për të dhënë rezultate më të mira në përmirësimin e shikimit. Sipas rekomandimeve nga studimi për vitrektomi dhe endoftalmitis (EVS), fillimisht duhet trajtuar me antibiotik IV pavarësisht nga shkalla e humbjes së shikimit ndërsa vitrektomia merret parasysh si zgjidhje vetëm te rastet me dëmtim të shikimit deri në LP, kur është humbur refleksi i kuq dhe zakonisht kombinohet me aplikimin IV të antibiotikut.

REFERENCA

1. The Endophthalmitis Vitrectomy Study Group: Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study: A randomized

- trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(12):1479-1496.
2. Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG, Chew J, LeBoyer RM, Werner L. Toxic anterior segment, J Cataract Refract. Surg. 2008;32(2):324-333.
3. Breebaart AC, Nuyts RMMA, Pels E, Edelhauser HF, Verbraak FD. Toxic endothelial cell destruction of the cornea after routine extracapsular cataract surgery. *Arch Ophthalmol.* 1990;180(8):1121-1125
4. Rogers NK, Fox PD, Noble BA, Kerr K, Inglis T. Aggressive management of an epidemic of chronic pseudophakic endophthalmitis: results and literature survey. *Br J Ophthalmol* 1994 Feb; 78(2):115-119.
5. C. A. Lemley and D. P. Han, "Endophthalmitis: a review of current evaluation and management," *Retina*, vol. 27, no. 6, pp. 662-680, 2007.
6. C. M. Samson and C. S. Foster, "Chronic postoperative endophthalmitis," *International Ophthalmology Clinics*, vol. 40, no. 1, pp. 57-67, 2000.
7. Scott IU, Flynn HW Jr., Endophthalmitis: Prevention and Management. In: Han Eds: Cataract Surgery and Retinal Diseases: Optimizing Visual Outcome. BMC, Philadelphia. ISBN: 978-0-615-84030-7, 2013.
8. Speaker MG, Milch FA, Shah MK. The role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991; 98:639-49.
9. Pleyer, U., Mondino, B. J., Adamu, S. A., Pitchejian-Halabi, H., Engstrom, R. E., Glasgow, B. J.: Immune response to *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33, 1992, 2650 - 2663
10. Hughes DS, Hill RJ. Infectious endophthalmitis after cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1994;78:227-32.
11. Kim JE, Flynn HW, Rubsamen PE. Endophthalmitis in patients with retained lens fragments after phacoemulsification. *Ophthalmology* 1996; 103:575-8.
12. Holyk PR, Eifrig DE. Effects of monomeric methylmethacrylate on ocular tissues. *Am J Ophthalmol* 1979;88:385-95.
13. P. G. Hykin, K. Tobal, G. McIntyre, M. M. Matheson, H. M. A. Towler, and S. L. Lightman, "The diagnosis of delayed post-operative endophthalmitis by polymerase chain reaction of bacterial DNA in vitreous samples," *Journal of Medical Microbiology*, vol. 40, no. 6, pp. 408-415, 1994.
14. Stern GA, Engel HM, Driebe NT. The treatment of postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1989;96:62-7.
15. Sallam A, Jayakumar S, Lightman S. Intraocular delivery of anti-infective drugs-bacterial, viral, fungal

- and parasitic. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2008 Jan;3(1):53-63.
16. Pflugfelder JC, Hernandez E, Fliesler SJ. Intravitreal vancomycin. Retinal toxicity, clearance and interaction with gentamicin. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:831-7.
 17. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the endophthalmitis vitrectomy study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995;113:479-96.
 18. Marrakchi-Benjaafar S, Cochereau I, Pocardalo J-J, Carbon C. Systemic prophylaxis of experimental staphylococcal endophthalmitis: comparative efficacy of sparfloxacin, pefloxacin, imipenem, vancomycin and amikacin. *J Infect Dis* 1995;172:1312-6.
 19. R. E. Fintelmann and A. Naseri, "Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: current status and future directions," *Drugs*, vol. 70, no. 11, pp. 1395-1409, 2010.
 20. Behrens-Baumann W, Martell J(1988) Ciprofloxacin concentration in the rabbit aqueous humor and vitreous following intravenous and subconjunctival administration. *Infection (Munich)* 16:55-57.
 21. Gimbel HV, Sun R, De Brof BM(1994) Prophylactic intracameral antibiotics during cataract surgery: the incidence of endophthalmitis and corneal endothelial cell loss. *Eur J Implant Refract Surg*6:280-285.

THE ROLE OF INTRACAMERAL AND INTRAVITREAL APPLICATION OF ANTIMICROBIAL AGENTS IN POSTOPERATIVE ENDOPHTHALMITIS TREATMENT: CASE REPORT

Reçi V.^{1,2}, Mehmeti G.¹, Duma H.¹, Golubovic-Arsovska M.¹

¹University Clinic for Eye Diseases, Skopje

²Faculty of Medical Sciences, Tetovo

Corresponding author: Dr. Valvita Reçi, email: valvitareci@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Endophthalmitis represents intraocular inflammation that includes the posterior and/or anterior part of the eye. Its importance consists in the definitive consequences which can be loss of vision. Most often it appears as a postoperative complication. Clinical presentation is with decreased vision and eye pain, also with hypopyon, increased intraocular pressure, corneal edema, vitritis and retinitis. It can be infectious and non-infectious. Noninfectious endophthalmitis occurs as an immune reaction to the intraocular lens or lens fragments after cataract surgery. The treatment consists on the intravitreal application of antibiotics, as the first choice of therapy. Pars plana vitrectomy may be necessary in cases of severe visual impairment.

Case Presentation: Patient operated by cataract disease with intraocular lens implantation in anterior chamber. Two weeks after the intervention, the condition of the patient is complicated with eye pain, redness and drastic decreased vision for which the patient is hospitalized to be treated as acute endophthalmitis. After hospital release, the condition of the patient is again aggravated and is sent to the Clinic for Eye Diseases in Skopje. We reported light perception vision and elevated intraocular pressure. Bimicroscopy: edema and drooping of the upper eyelid, severe conjunctiva hyperaemia, blurred cornea, stromal edema and Descemet's folds, hypopyon, seclusio pupillae, fluctuation of vitreous membranes, poor red reflex. Eye ultrasound has shown the presence of exudation in the vitreous. At the patient was aspirated the anterior chamber and vitreous, the specimen was sent for microbiological analysis, and after that was applied vancomycin. The patient was treated with systemic and local antibiotics as well as with systemic and local steroids besides antiglaucomatosis therapy. One day after the intervention, the visual acuity was hand movement in front of his eye, while on the fifth day, he visual acuity was improved to counting fingers at 3m.

Conclusion: Intravitreal injection of antibiotics, respectively vancomycin is the main choice of postoperative endophthalmitis treatment. Initially, it should be treated with intravitreal antibiotics regardless of the degree of visual acuity, while vitrectomy is considered as a solution at cases with absence of red reflex.

Keywords: postoperative endophthalmitis, intravitreal application of antibiotics, pars plana vitrectomy

CLASSICAL FORM OF KAPOSI'S SARCOMA IN OUR PRACTICE

FORMA KLASIKE E SARKOMËS SË KAPOSHIT – PËRVOJA JONË

Haxhirexha K, Trajkovska E, Dika – Haxhirexha F.

Department of Surgery ,Clinical Hospital –Tetove

Corresponding author: Dr Kastriot Haxhirexha, Surgeon,E-mail: dr.kastriot@gmail.com

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 257 -260

ABSTRACT

Classical form of Kaposi's sarcoma (CKS) is a rare vascular neoplasm mainly affecting the skin of the lower extremities. Although mostly patients with Kaposi's sarcoma are HIV positive in some studies is reported for sporadic cases of patients with Kaposi sarcoma non affected by HIV infection.

Objective :to present some cases of patients with this form of sarcoma in a non immune suppressed and non HIV positive patient.

Material and metods: Three patients aged 53, 59 and 78 years old are admitted in our department because of multiple small skin tumors formations localized mainly in their legs. The biggest changes were removed through a surgery and was sent for histo - pathological examination. All cases resulted Kaposi sarcoma while serological examination was negative for HIV, HBs and Ag/Anti HCV but positive for HHV8.

Conclusion: although rare disease Kaposi sarcoma should take in consideration in the differential diagnosis of cutaneous lesions especially in immunosuppressed patients.

Key words: Kaposi sarcoma, skin lesion, HVV – 8

INTRODUCTION

Described first by the Hungarian pathologist Moritz Kaposi [1] from which it has received the name, sarcoma Kaposi is a malignant multicenter angio-proliferative neoplasm characterized macroscopically by the development of multiple tumors frequently elevated above the skin and wine-colored.

Kaposi sarcoma has four well-defined clinical presentations which have been categorized in four known clinical-epidemiological types: 1. chronic or classic (prevalent in Eastern European and Mediterranean people in North Americans and in Jewish people), lymphangiopathic or endemic type

more frequent in black children and young people (Africa), transplant-associated frequently seen in patients with organ transplantation or who are using immunosuppressive drugs , and AIDS-associated or epidemic more frequent in homosexual and bisexual young male adults.[2,3,4] Klasic form of Kaposi sarcomas is described with high incidence in the Mediterranean region and

Eastern European country. This form usually occurs between the fifth to the eighth decade of life and with the evident male predomination.[5, 6]

This forms of neoplasm caused by the HHV 8 known also as Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) are more benign form than that associated with HIV infection which are more aggressive.

Objective: classical form of Kaposi Sarcoma is a rare disease in our practice. The objective of this study is to present some cases of this form of sarcoma in a non immunosuppressed and non HIV positive patient.

Material and metods: this study was carried out at the Department of Surgery in Clinical Hospital Center of Tetove. Three patients aged 53, 59 and 78 years old are admitted in our department because of the skin tumor formations localized mainly in the legs. Lesions were wine colored and painless.

The biggest changes were removed through a surgery

and was sent for histo - pathological examination. After confirmation of the diagnosis abdominal and thoracal CT scan were performed with intention to exclude the similar visceral lesions. Further treatment of patients continued in the clinic of Hemato- oncology.

RESULTS

After hospitalization patients were completed with all the necessary examinations. Baseline investigations included a complete history of the disease, physical examination, and localizations of all lesions.

Each patient was completed with biochemical and immunological analysis such as serum chemistry, complete blood counts, and serum tests for human immunodeficiency virus, hepatitis B and C. In all patients a chest radiography, computed tomography of the chest and abdomen, and abdominal echotomography is performed.

Patients refer that the disease has gradually started with the appearance of some red spots on their legs. This changes gradually progress to papular and nodular eruptions with spontaneous bleeding. At the following months an increasing number of similar lesions developed over their legs associated with the unbearable feeling of discomfort and edema.

In clinical examination all patients had multiple lesions at the lower limbs. They are wine colored friable nodules which hemorrhage after their moderately touch. The appearance, dimension, number and sites of lesions were recorded.

Morphologically most of the lesions were classified as nodular and some of them as ulcerative. (foto 1).



Foto 1. the distribution of the tumors in the legs

The patient was never treated with the immunosuppressive drugs and they have not received any blood transfusions. They negate any viral syndromes, or serious infection. In anamnestic data they denied the recent changes such as weight loss, fatigue, anorexia, night sweats or use of any remedies.

All three patients were instructed in our department with the provisional diagnosis of suspected hemangioendothelioma. After surgical removal of some of the tumors for formation they are sent and processed for pathohistological examination and immunohistochemical analysis.

Histological evaluation of the excised tumors revealed a lot of endothelium-lined channels, aggregation of fusiform cells, angiogenesis and collection of fibrin associated with hemorrhagic areas. Immunohistochemical analysis of the expression of the endothelial associated antigens CD31, CD34 were performed and resulted positive. The Ki-67 protein resulted with high proliferative index. All this examination revealed the presence of Classic Kaposi's Sarcoma.

Serologic examination were negative for HIV, HBsAg and Anti HCV but positive for HHV8.

Chest radiographs, abdominal ultrasound even as thoracic and abdominal CT not found any visceral lesion.

After that the patients were followed to the clinic of hematology and began systemic chemotherapy with subsequent improvement in their lesions.

DISCUSSION

The classic form of Kaposi's sarcoma (KS) represents a multifocally lympho-angioproliferative disease seen especially in elderly men of Mediterranean areas.[7,9] The high incidence in the older people is probably related to low immunity. Most of the epidemiological and immunological studies show that the classical form of KS is closely related to infection with the HHV-8.[8]

Initially the skin lesions in KS are macular and have dark blue or wine color and later the flat lesion form nodular and fungiform papillary tumors which commonly ulcerate and bleed. The size of the lesion varied from very small to several centimeters in diameter. They can remain unchanged for long time or can change rapidly in a few weeks or months with rapid progression after a long, indolent course.[9]

The main localizations of this changes are the legs. In rare cases they may occur on the trunk and on the arms. Legs edemamight be observed before the skin lesions.[10, 11]

The etiology of KSis not completely clear but that can be attributed to several factors, such as endothelial growth factor, oncogenic expression and genetic predisposition associated with possible environmental cofactors.[12.]

The classic form of KS mainly appeared at the skin and often can be mistaken with other skin disease such as dermatitis, pyogenic granuloma, angiosarcoma, angiodermatitis or arterio venous malformations.[13] Thre form of progression can be recognized in KS: the appearance of skin patch disseminated especially in the legs and difficult to distinguish from other skin lesions which gradually progress and form the elevated plaque and finally they may develop to the nodules which may cause pain and difficulty in walking.

Although KS is characterized by asymptomatic cutaneous lesions sometimes this disease can be rapidlyprogress with edema or visceralinvolvement.

The optimal treatment of classic KS has not been yet defined and is still a matter of debate but the combination therapy of cytostatic with vinblastine, vincristine or bleomycin are favorable treatments because of negligible side effects and excellent responses.[14] Vinblastine is recommended as a first choice for treatment of disseminated classic KS because of less toxicity and high effectivity.[15,]

In some localized cases other modalities such as simple excision, cryotherapy, laser therapy are used (8), but these modalities can't beused in patients with large involved skin

areas ore in them with disseminated lesions in GI or respiratory tract. In such cases the treatment with interferonalpha,

human chronic gonadotropin ore pegylated-liposomal doxorubicin are also effective.[16] Use of radiotherapy in cutaneous form of classical KS provides e good palliation with minimal side effectsthe treatment is well tolerated and temporarily controls large localized lesions.[17, 18]

CONCLUSION

Although a rare disease classic form of KS must be take in consideration especially in old men with persistent and progressive skin changes in form of a red-black

plaques in the early phase, to afragile and hemorrhagic nodules of a different size. Skin biopsy with the added use of immunohistochemistry is important for making the correct diagnosis.

REFERENCES

1. M. Kaposi, Idiopathisches multiples Pigments arkomder Haut, Arch Dermatol u Syphilol 4 (1872) 265–273.
2. Potouridou I, Katsambas A, Pantazi V, Armenaka M, Stavrianeas N, Stratigos J: Classic Kaposi's sarcoma in two young heterosexual men, *J EurAcadDermatolVenereo*, 10: 48–52, 1998.
3. Fenig E, Brenner B, Rakowsky E, Lapidoth M, Katz A, Sulkes A: Classic Kaposi Sarcoma, *Am J ClinOncol*, 21: 498–500, 1998.
4. Brambilla L, Boneschi V, Taglioni M, Ferrucci S: Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. *Eur J Dermatol* 2003, 13:83-6.
5. Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, et al. Classic kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer* 2000;88:500-17.
6. Kandemir NO, Yurdakan G, Bektas S, et al. Classic Kaposi sarcoma with sarcoid-like granulomas: a case report and literature review. *ExpMolPathol* 2009;87:89-93.
7. Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, et al. Classic kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer* 2000;88:500-17.
8. Cabibi D, Cacciatore M, Viviano E, Guarnotta C, Aragona E. Pyogenic granuloma-like Kaposi's sarcoma' on the hands: immunohistochemistry and human herpesvirus-8 detection. *J EurAcadDermatolVenereol* 2009;23:5879.
9. Boneschi V, Brambilla L, Berti E, Ferrucci S, Corbellino M, Parravicini C, et al. Human herpesvirus 8 DNA in the skin and blood of patients with Mediterranean Kaposi's sarcoma: clinical correlations. *Dermatology* 2001;203:19-23.
10. Brenner B, Weissmann-Brenner A, Rakowsky E, et al. Classical Kaposi sarcoma: prognostic factor analysis of 248 patients. *Cancer* 2002;95:1982-7.
11. Atzori, L., Fadda, D., Ferreli, C., Pastorelli, C., Iannelli, P., Rais, M., Faa, G., Cocco, P. &Aste, N. (2004). Classic Kaposi's sarcoma in southern Sardinia, Italy. *Br J Cancer* 91, 1261–1262.
12. GraysonW, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagnostic Path* 2008;3:31.

13. Claire Pellet, Delphine Kerob, Alain Dupuy, Mary V. Carmagnat, Samia Mourah, Marie-Pierre Podgorniak, Cecile Toledano, Patrice Morel. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Viremia is Associated with the Progression of Classic and Endemic Kaposi's Sarcoma., *Journal of Investigative Dermatology* (2006) 126, 621-627.
14. Dittmer DP, Krown SE. Targeted therapy for Kaposi's sarcoma and Kaposi's sarcoma associated herpesvirus. *Curr Opin Oncol* 2007;19:452
15. Zidan J, Robenstein W, Abzah A, Tamam S: Treatment of Kaposi's sarcoma with vinblastine in patients with disseminated dermal disease. *IMAJ*, 3: 251-253, 2001.
16. Krown SE. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: is there still a role of interferon alpha?. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:395.
17. Caccialanza M, Marca S, Piccinno R, Eulisse G: Radiotherapy of classic and human immunodeficiency virus-related Kaposi's sarcoma: results in 1482 lesions. *JEADV* 2008, 22:297-302.
18. Hauerstock D, Gerstein W, Vuong T. Results of radiation therapy for treatment of classic Kaposi sarcoma. *J Cutan Med Surg* 2009;13:18.

FORMA KLASIKE E SARKOMËSSË KAPOSHIT - PËRVOJAJONË

Haxhirexha K, Trajkovska E, Dika - Haxhirexha F.

Departamenti i kirurgjisë-Spitali Klinik - Tetovë

ABSTRAKTI

Forma klasike e sarkomës së Kaposhit është neoplazi e rallë vaskulare e cila afekton kryesisht lëkurën e ekstremiteteve të poshtme.

Ndonëse shumica e pacientëve me sarkomën Kaposhijanë HIV pozitiv disa studime raportojnë për raste sporadike të pacientëve me sarkomën Kaposhi por që janë HIV negativ.

Qëllimi i punimit: Të prezantojmë disa raste të pacientëve me këtë formë të ralle të sarkomës tek personat HIV negativ dhe të pa imunokomprometuar.

Materiali dhe metodat: Tre pacientë të moshave 53, 59 dhe 78 vjecare janë hospitalizuar në reapartin tonë për shkak të pranisë së formacioneve multiple tumoroze të lokalizuara kryesisht në ekstremitetet e poshtme.

Rezultati: Formacionet tumoroze më të mëdha u hoqën përmes ndërhyrjes kirurgjike dhe u dërguan për egzaminim histo-patologjik dhe serologjik. Egzaminimi histo-patologjik rezultoi sarkomë e Kaposhit ndërsa testet serologjike ishin negative për HIV, HBs dhe Anti HCV por pozitive për HHV8.

Përfundim: Edhe pse sëmundje rrallë sarkoma Kaposhi duhet të miret në konsideratë në diagnozën diferenciale të lezioneve kutane vecanërisht tek pacientët e imunokomprometuar.

Fjalët kyçe: sarkoma Kaposhi, lezionet kutane, HHV 8

THE EVALUATION AND DIAGNOSIS OF LIPOSARCOMA AND THE RECURRENT TUMOR WITH COMPUTED TOMOGRAPHY-CASE REPORT

ЕВАЛУАЦИЈА И ДИЈАГНОЗА НА ЛИПОСАРКОМ И РЕКУРЕНТЕН ТУМОР СО КОМПЈУТЕРСКА ТОМОГРАФИЈА - ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Jakimovska S., Ilieva S.

Department of radiology, General Hospital Kumanovo str 11 Oktomvri bb. Kumanovo

Corresponding author: D-r. Slavica Ranko Jakimovska, radiologist Head chief at slavica.jakimovska@yahoo.com

Medicus 2017, Vol. 22 (2): 261 -264

ABSTRACT

Liposarcoma is a rare cancer of connective tissues that resemble fat cells under a microscope. It accounts for up to 18% of all soft tissue sarcomas. Liposarcoma can occur in almost any part of the body, but more than half of liposarcoma cases involve the thigh, and up to a third involve the abdominal cavity. Liposarcoma most commonly occurs in people between the ages of 50 to 70. Liposarcomas that are found and treated before they spread have a better chance of being cured. The prognosis varies depending on the site of origin, the type of cancer cell, the tumor size, the depth, and proximity to lymph nodes. Well-differentiated liposarcomas treated with surgery and radiation have a low recurrence rate (about 10%) and rarely metastasize

Female, 48-year old patient, with gigant retroperitoneal, heterogeneous, well-defined mass with solid aspect was detected by renal ultrasonography, Computerized tomography was performed, showing an expansive, solid, heterogeneous lesion in right abdomen with -38 UH attenuation, heterodense, measuring 35 x 17cm mass with capsula and with preservation of perirenal fat. There was no contrastmedium impregnation in the tumoral lesion during the late phase. Radical right nephrectomy was performed. Mass and weight of tumor is 2.5 kg. After one year, a relapse occurred and after repeated surgery a recurrent tumor appeared and was diagnosed by computer tomography of the abdomen and small pelvis

Key words: liposarcoma, retroperitoneum, CT, recurrent tumor

INTRODUCTION

Liposarcoma is a rare cancer of connective tissues that resemble fat cells under a microscope. It accounts for up to 18% of all soft tissue sarcomas. Liposarcoma can occur in almost any part of the body, but more than half of liposarcoma cases involve the thigh, and up to a third involve the abdominal cavity. Liposarcoma tends to affects adults between the ages of 40 and 60. When it does occur in children, it is usually during the teenage years.. The risk of recurrence and metastasis with liposarcoma increases with higher grade. Most people with liposarcoma do not feel sick. They might notice a lump (which can be soft or firm to the touch) that is

usually painless and slow growing. Unfortunately, tumors in the abdomen can grow to be quite large before they are found. Radiographic features- CT show heterogenous mass, varying amount of fat and soft tissue, multiple septae, enhancing soft tissue components. There are two main types of biopsy: a needle and a surgical biopsy. The location, incision and technical aspects of the biopsy can affect a patient's treatment options and outcome. Therefore, it is essential that the biopsy is planned by a surgeon or radiologist experienced with sarcomas.

The results of the biopsy and imaging studies provide physicians with an idea of the "extent of spread," or stage,

of disease that can be used to create a treatment plan.

Complete surgical removal of tumors within the abdomen is difficult, in part because of the difficulty in getting clear margins of normal tissue. The combination of surgery and radiation therapy has been shown to prevent recurrence at the surgical site in about 85-90% of liposarcoma cases. The role of chemotherapy in the treatment of liposarcoma is not clearly defined, but it may be recommended in certain situations where patients are at high risk of recurrence or already have widespread disease. Prognosis statistics are based on the study of groups of liposarcoma patients. These statistics cannot predict the future of an individual patient, but they can be useful in considering the most appropriate treatment and follow-up for a patient. Routine follow up will continue throughout the patient's life. It usually includes a physical examination and imaging studies. An MRI or CT scan of the original tumor location is typical, and a chest x-ray or CT imaging is used to detect metastasis. Metastatic disease is haematogenous and the extent of metastases is related to the histological grade of the tumors. The primary treatment option is resection if possible. However, local recurrence is common and occurs in two-thirds of patients. This is usually a sign of incomplete resection and highlights the difficulty in discriminating liposarcomas from normal retroperitoneal fat.

CASE REPORT

Female, 48-year old patient, with gigant retroperitoneal, heterogeneous, well-defined mass with solid aspect was detected by renal ultrasonography, Computerized tomography was performed, showing an expansive, solid, heterogeneous lesion in right abdomen with -38 UH attenuation, heterodense, measuring 35 x 17cm mass with capsula and with preservation of perirenal fat. There was no contrastmedium impregnation in the tumoral lesion during the late phase. Radical right nephrectomy was performed. Mass and weight of tumor is 2.5 kg.

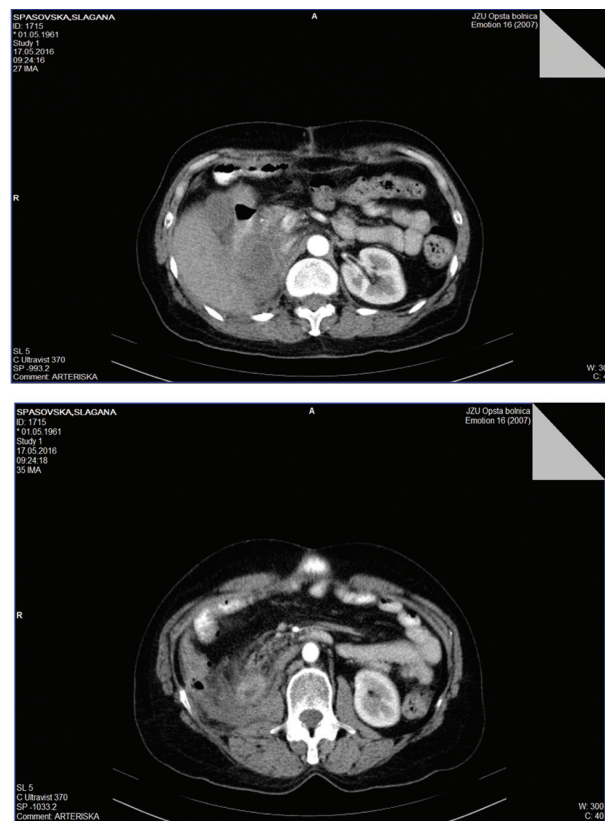
Two years after surgical treatment of the fourth ct control was diagnosed with recurrent tumor, which was surgically removed. 1 year after the intervention on the other ct control once again revealed a tumor with a diameter of 5 cm, which after 3 months was twice bigger the dimensions. Relapse appeared on the site nephrectomy and, the patient had no distant metastases or enlarged lymph nodes. CT of the abdomen, which we made in September, the tumor was the same size. Control points to be made after 6 months

CT BEFORE SURGERY TREATMENT



Control CT after 3 month does not show metastasize in the abdominal organs

CT AFTER SURGERY TREATMENT- SECOND RECURRENT TUMOR AFTER THREE YEARS



DISCUSSION

The diagnosis and treatment of STS mandates a multidisciplinary approach ideally carried out in reference centers treating a high number of patients annually. Different imaging studies can be used in the evaluation of PRT/RPS: conventional radiographies of the abdomen usually indicate displacement of bowel and altered intestinal aeration, and may show signs of calcification in the tumoral mass (suggestive of teratoma). Ultrasound is useful as a quick first evaluator of abdominal complaints, but is of limited value for in-depth evaluation of RP masses, especially in adults with increased abdominal girth/obesity. Doppler/duplex ultrasound may offer additional information on the patency of the femoral and iliac vessels and of the inferior caval vein (ICV), especially in case of suspicion of partial or complete deep venous thrombosis due to vascular compression. The diagnostic investigation of choice to evaluate PRT/RPS is contrast-enhanced CT-scanning or MRI of the abdomen and pelvis. They will determine the anatomical location of the tumor, its size, and probable origin, the relationship of the tumor to adjacent visceral and neurovascular structures, possible compression or invasion, and the presence or absence of transperitoneal spread or liver or lung metastases. Liposarcomas demonstrate a characteristic appearance on CT and MRI with a predominantly fatty component.

CONCLUSION

Retroperitoneal liposarcoma is a rare tumor, and exhibits considerable histological heterogeneity. Adequate staging and grading is essential in guiding the therapeutic approach. Macroscopically complete resection offers the best chance of prolonged recurrence free survival. The value of extensive, “compartmental” resection in these patients is at present not well defined, but influenced by disease biology. Preoperative radiotherapy may lower the risk of locally recurrent disease.

Preferred examination - Computed tomography (CT) scanning plays an important role in the preoperative evaluation of lipomatous and myxoid tumors of the soft tissue.^[5] Besides providing valuable morphologic information, CT scan findings help to some extent in the differentiation of various types of lipomatous tumors. Well-differentiated liposarcomas may be distinguished from other types of tumors on the basis of their largely lipomatous appearance., CT was able to demonstrate disease when all other studies were still negative.

The most important use of CT in liposarcoma is in the determination of the true extent of disease

Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) is important in differentiating myxoid liposarcomas from benign cystic tumors.

Findings in plain radiography are nonspecific, and the modality usually offers little except perhaps aid in confirming the presence of a soft-tissue mass. Frequently, fat is not detectable radiologically. Ultrasonography is helpful in confirming the presence of a mass when doubt exists. The use of radionuclides has been anecdotal, but imaging with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([¹⁸F] FDG) positron emission tomography (PET) scanning holds promise. CT scan also determines the size and depth of the tumor, stage of the disease, presence of lymphadenopathy, and evade. Furthermore, CT was able to demonstrate disease when all other studies were still negative. The most important use of CT in liposarcoma is in the determination of the true extent of disease. CT frequently can define the size and location of residual tumor. This is of particular importance because of the high incidence of local recurrence. Moreover, CT can contribute significantly to the radiation. Computed tomography is also very useful in the determination of tumor response to therapy and, frequently, is the only modality that can be considered reliable for clinical follow-up.

Finally, CT is invaluable in the detection of tumor recurrence. As mentioned previously, tumor recurrence is quite common in liposarcoma. Early detection is imperative because of the poor prognosis.

REFERENCES

1. RL Siegel, KD Miller, A Jemal: Cancer statistics, 2015 CA Cancer J Clin 65:5–29, 2015 Crossref Medline
2. VY Ng, TJ Scharschmidt, JL Mayerson, etal: Incidence and survival in sarcoma in the United States:
3. A focus on musculoskeletal lesions Anticancer Res 33:2597–2604,2013 Medline
4. Murphey MD, Arcara LK, Fanburg-Smith J. From the archives of the AFIP: Imaging of musculoskeletal liposarcoma with radiologic-pathologic correlation . Radiographics. 2005;25:1371–1395. (PubMed).
5. Kitajima K, Kono A, Konishi J, Suenaga Y, Takahashi S, Sugimura K. F-18-FDG-PET/CT findings of retroperitoneal tumors: a pictorial essay. Jpn J Radiol (2013) 31(5):301–9.10.1007/s11604-013-0192-x (PubMed)(CrossRef)

6. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Liposarcoma [internet]. [updated 2015. Oct 31; cited 2015. Nov 15]. Available from [https:// en.wikipedia.org/wiki/Liposarcoma](https://en.wikipedia.org/wiki/Liposarcoma)

ЕВАЛУАЦИЈА И ДИЈАГНОЗА НА ЛИПОСАРКОМ И РЕКУРЕНТЕН ТУМОР СО КОМПЈУТЕРСКА ТОМОГРАФИЈА-ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Јакимовска С., Илиева С.

ЈЗУ Општа Болница Куманово

Автор за кореспонденција: e-mail: slavica.jakimovska@yahoo.com

АБСТРАКТ

Липосаркомот е редок малигнен тумор на сврзното ткиво. Под микроскоп личи на ткиво од масни клетки. Тој се дијагностицира и појавува до 18% од сите саркоми на меките ткива. Липосаркомот може да се случи да се појави во речиси секој дел од телото, но повеќе од половина од случаите се јавува на бутот, и до една третиноа од случаите се дијагностицираат во абдоменот.

Липосаркомот најчесто се јавува кај луѓе на возраст од 50 до 70 години. Липосаркомите кои се наоѓаат и се третираат пред да метастазираат имаат подобра шанса да бидат излекувани. Прогнозата варира во зависност од местото на потекло, видот на клетките и големината на туморот, длабочината, и близината на лимфни јазли. Добро диференцирани липосаркоми кои се третираат хирушки и со зрачење имаат ниска стапка на повторување (околу 10%), и ретко метастазираат

Приказ на случај

48-годишна пациентка, со огромна ретроперитонеална, хетерогена, добро ограничена маса со солиден аспект е откриена со ултрасонографија на уринарен тракт и абдомен, по што беше направена Компјутеризирана томографија на абдоменот и мала карлица, на која се откри експанзивна, солидна, хетеродензна лезија во десен абдомен со -38 УХ дензитет, Масата на туморот беше со димензии 35 x 17 см со капсула и со потекло од периренална маст. Не се доби приказ на постконтрастно пребојување по ив даден контраст во туморската лезија за време на двете постконтрастни скенирања. Кај пациентката беше направена радикална десна нефректомија. Маса и тежина на туморот е 2,5 кг. По една година се појави рецидив, и по повторна операција пак се појави рекурентен тумор кој се дијагностицираше и се следи со помош на компјутерска томографија на абдоменот и мала карлица

Клучни зборови: липосарком, ретроперитонеум, компјутерска сомографија, рекурентен тумор

GOSTIVARI PASUROHET EDHE ME NJE MAGJISTER NE SHKENCAT MJEKSORE

Të Mërkurën me 09.03.2016 në Universitetin Kiril dhe Metodi, pran fakultetit të Mjeksisë në Shkup. Dr. Bardhil Idrizi mbrojti me sukses temën e magjistraturës.

Kandidati dr. Bardhil Idrizi para Komisionit për vlerësimin dhe mbrojtjen e tezës së magjistraturës, në përbërje: prof. Dr. Emilija Vlaski, prof. Dr. Irena Kondova dhe Doc. Dr. Katerina Stavric (Mentor), e mbrojti me sukses temën e magjistraturës me titull

“ Përdorimi I antibiotikëve për infektionet e rrugëve të sipërme të frymëmarrjes te fëmijet”.
nga të cilët u vlerësua me notë maksimale.

Punimi është një përgatitje serioze dhe e kualifikuar e pediatri të qytetit tone i cili e ka përzgjedhur me kujdes dhe zgjuarsi temën aktuale, na ka dhënë një studim të vetin, origjinal dhe të shkruar me një gjuhë të pastër, të rrjedhshme dhe të kuptueshme për të gjithë.

Punimi shkencorë i dr. Bardhil Idrizi-t karakterizohet nga një trajtim të kujdeshëm dhe të pasur praktik, me parqitjen e shumë shembujve ku nëpërmjet këtij trajtimi, ai mbulon një fushë të gjerë veprimi.

Fëmijët të cilët shkojnë në cerdhe dhe shkollë gjatë dimrit sëmurën më shumë nga infeksionet e fytyrës dhe bajameve, po jo të gjitha ato duhet kuruar me antibiotike. Shumica e infeksioneve që shfaqen tek fëmijët lidhen me viruset dhe në këta lloj rastesh përdorimi i antibiotikëve nuk është i nevojshëm. Familjet fillojnë të përdorin antibiotikët sa herë që i sëmurën fëmijët. Por nuk duhet harruar se antibiotikët të cilët nuk merren në dozën dhe kohën e përcaktuar shkaktojnë më shumë dëm se dobi.

Përdorimi pa kursim i antibiotikeve, e kanë kthyer ato në një luftëtar të dobët, përballë mikrobeve gjithnjë e më të ndryshuara. Rezistenca antimikrobiale është një problem global. Si rezultat i sajë shumë sëmundje infektive një ditë mund të bëhen të pakontrollueshme dhe mund të përhapen me shpejtesi në të gjithë botën duke rrezikuar njerzimin.

Si Përfundim: Ky studim tregoi se përshkruarja e antibiotikëve te fëmijet në vendin tonë është në një nivel të lartë.



Ai gjithastu pershruajti rekomandimet që duhet merrë, për të reduktuar përshkruarjen e panevojshme të antibiotikëve te fëmijët. Permbajtja dhe zbatimin e udhëzimeve nga ana e mjekëve, edukimin shëndetsorë të prindërve për simptomat më të shpeshta të sëmundet infektive respiratore, perkujesjen dhe trajtimin e tyre, kohzgjatjen e sëmundjes si dhe kohën e paraqitjes së fëmijes për kontrolle të mjeku.

Ai gjithashtu theksoi se duke futur hetime plotësuese laboratorike Strep-testin do të ndihmojnë mjekun e familjes që më lehtë të marrë vendime për përshkruarjen e antibiotikeve. Me ndërhyrje të tilla mund të zvoglohet 2/3 të përshkruarjes së antibiotikëve te fëmijet.

Vlenë të theksohet se kandidati dr Bardhil Idrizi ishte një nga të parët nga niveli master që paraqiti dhe mbrojti me sukses punimin e tij shkencorë me një temë të tillë kaq specifike dhe e pashtjelluar deri me tani në trevat shqiptare.

Ky aspekt e bën punimin interesant, i jep jetë dhe e bënë ate të gjithë përdorshëm.

Përfundimi i leximit të temës të lë me mendimin se ai ia ka arritur qëllimit për të cilin është angazhuar.

Dr. Bardhil Idrizi është edhe autor i Librit Behu mjek i fëmijes suaj, liber me udhëzime për prinder ku përshkruhen gjëra praktike mjeksore për fëmijet.

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

Medicus është revistë ndërkombëtare që boton punime origjinale shkencore, vështrime revyale, punime profesionale, prezente rasti, kumtesa të shkurtra, recensione librash, raporte nga tubime shkencore, letra dhe editoriale nga fusha e mjekësisë, stomatologjisë, farmakologjisë si dhe nga fusha tjera të përaferta biomjekësore.

Revista është organ i “Shoqatës së Mjekëve Shqiptarë në Maqedoni.”

Gjuha e botimeve është në Gjuhë Shqipe dhe Angleze (këshilli redaktues mund të vendosë nëse botimet do të jenë edhe në gjuhë tjera). Autorëve u kërkohet të lektorojnë dhe të redaktojnë unimin e tyre vetë, në gjuhën përkatëse.

Ju lutemi përdoreni madhësinë standarde të punimit në format: *Word për Windows*, Times New Roman 12.

Dorëshkrimet dërgohen në format elektronik, qoftë me

CD ose përmes e-mailit tek Kryeredaktori,
Prof. Dr. Azis K. Pollozhani,
Zyra e Redaksisë, rr. 50 Divizija, No 6, 1000
Shkup, apo në
e-mail: medicus.shmshm@gmail.com

Revista për një numër pranon jo më shumë se një artikull nga një autor, dhe jo më shumë se dy si ko-autor.

Autorët duhet të deklarojnë se kontributi i tyre nuk është publikuar apo pranuar për publikim diku tjetër, përderisa nuk përfundon procedura vlerësuese në Revistën tonë.

Autorët gjatë aplikimit duhet të përmbushin formën e kërkuar nga Komiteti Ndërkombëtar i Redaktorëve të Revistave Mjekësore (ICMJE) për **kriteret e autorësisë**, respektivisht “*Kërkesave uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në Revistat Biomjekësore*”, cilën mund ta gjeni në www.icmje.org.

Revista do të **njoftojë pranimin** e artikullit tuaj brenda shtatë ditësh dhe do t’ju bëjë me dije se kur do të informoheni për vendimin e këshillit redaktues.

Artikujt për t’u botuar në **Medicus do të recensohen**. Këshilli redaktues do të marrë parasysh komentet e recensuesit dhe pastaj mund të kërkojë nga autori ndryshime apo plotësim të punimit.

INFORMATION FOR AUTHORS

*These guidelines are in accordance with the
“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted
to Biomedical Journals”*

(The complete document appears at www.icmje.org)

Medicus is an international journal of that publishes papers from all areas of medical research. Furthermore, the journal intends to bring educational material of high quality to its members for continuous medical education (CME), by publishing original research, professional and review papers, case reports, brief communications, literature summary articles and editorials.

The *Journal* is official organ of the »Association of Albanian Medical Doctors from Macedonia«.

The language of publication is Albanian and English (the editorial board may decide whether other language will be used for publications). Authors are requested to have their paper proof-read and edited for the respective language.

Please use standard-sized paper and submit your article in the following format: Word for Windows, Times New Roman 12.

Manuscripts should be submitted in electronic format, either on disc or by e-mail to the Editor-in-Chief,

Azis K. Pollozhani, MD, PhD
Editorial Office, Str. 50-ta Divizija, No 6, 1000
Skopje,
Email: medicus.shmshm@gmail.com

The *Journal* allows submission of no more than one article as an author, and at most two, being a co-author per issuance.

The authors attest that their contribution has neither been published nor submitted for publication elsewhere, until the editorial procedure is over.

Authors should adhere to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) **authorship criteria** in so far as they apply. These can be found at www.icmje.org.

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, Metodatat, 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 rishqyrtuara duhet të përfshijnë një paragraf që përshkruajnë metodat që kanë përdorur për lokalizimin, përzgjedhjen, ekstrahimin dhe sintetizimin e të dhënave. Përdorni formën joveprore të foljes, në vetën e tretë, kur dokumentoni metodat, gjë që do të fokusonte vëmendjen e lexuesit tek puna që është bërë e jo tek hulumtuesi (P.sh. Janë marrë, janë realizuar, janë prezantuar etj.)

2. a) Statistikat: Përshkruani metodat statistikore me detaje të mjaftueshme për t'ia mundësuar një lexuesi me njohje në atë fushë t'i qaset të dhënave origjinale për të verifikuar rezultatet e raportuara. Kur është e mundur, përcaktoni sasinë e zbulimeve dhe prezantoni ato me indikatorë përkatës të gabimeve në matje apo pasiguri (siç janë inter-valet e besueshmërisë). Evitoni mbështetjen vetëm në testet statistikore të hipotezave, siç janë vlerat p, që dështojnë të transmetojnë informacion të rëndësishëm mbi madhësinë e efektit. Jepni detaje rreth përzgjedhjes së rasteve (randomizimi) dhe përshkruani metodat dhe sukseset e vrojtimit gjatë realizimit të studimeve të verbuara. Definoni termet statistikore, shkurtesat dhe më së shumti simbolet. Specifikoni programin kompjuterik që është përdorur.

3. Rezultatet: Ky paragraf duhet t'i bëjë gjetjet tuaja të qarta. Prezantoni rezultatet tuaja në rend logjik në tekst, tabela dhe ilustrime, duke dhënë së pari rezultatet kryesore ose më të rëndësishme. Mos i përsërisni të gjitha të dhënat në tabela apo ilustrime, në tekst. Nënvizoni ose përm-bledhni shkurtime vetëm vrojtimit më të rëndësishme.

Kur të dhënat përmbledhen në paragrafin e Rezultateve, jepni rezultate numerike jo vetëm si derivate (për shembull, përqindja) por gjithashtu si numra absolut nga të cilët derivatet janë llogaritur, dhe specifikoni metodat statistikore që janë përdorur për t'i analizuar ato.

Kufizoni tabelat dhe figurat në atë sa janë të nevojshme për të sqaruar argumentin e punimit dhe për të vlerësuar të dhënat ndihmëse. Duke përdorur grafikonet për të reprezentuar të dhënat tuaja si alternativë e tabelave, do të rrisë kuptueshmërinë e lexuesit. Mos i dyfishoni të dhënat në grafikone dhe tabela. Duhet të jeni të qartë se cili lloj i grafikoneve është i përshtatshëm për informacionet tuaja. Për shembull, për të reprezentuar korelimin mes dy ndryshoreve, preferohet grafiku vijëzor, krahasuar me grafikun rrethor apo në formë shtyllash.

Sa i përket të gjitha paragrafeve, qartësia dhe të qëniti i thuktë është kyç. Mos prezantoni 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 fajllat 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).

