

# MEDICUS

ISSN 1409-6366 UDC 61 Vol · 23 (3) · 2018

## Original scientific paper

**219 ПРИЧИНИ ЗА ВИЗУЕЛНИ ПОРЕМЕТУВАЊА КАЈ ДЕЦА И МЛАДИ**

Голубовиќ М, Гошевска Даштевска Е, Трпевска Шекеринов Н, Велковска Б, Ѓорѓевска Е

**IN ASSOCIATION WITH THE DIABETIC NEPHROPATHY**

Taner Hasan, Ivana Trajkovska, Marjan Balovski, Natasha N. Minova, Cvetanka Volkanovska Ilievska, Daniela Doneva, Kiril Pakovski, Slavica Josifovska, Sasho Panov

**226 EFEKTI I METOTREKSATTI NË VLERAT E FAKTORIT REUMATOID DHE TRIGLICERIDET SI DHE KORRELACIONI EVENTUAL MES VLERAVE TË TYRE TEK PACIENTËT ME ARTRIT REUMATOID**

Hysni Ismaili, Levent Ismaili, Meral Rexhepi

**238 RESPIRATORY MORBIDITY IN TERM INFANTS DELIVERED BY ELECTIVE CAESAREAN SECTION: COHORT STUDY**

Ajmonë Troshani M.D, Prof. Evda Vevecka, Asc. Prof. Eduart Tushe

**233 ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE (I/D) POLYMORPHISM**

**244 DEPRESIONI POSTPARTAL DHE MULTIPARITETI**

Florin Besimi, Sani Bajrami, Destan Haliti, Bekim Ismaili

## Profesional paper

**248 GIHT, DIAGNOZA DHE TRAJTIMI**

Bekim Ismaili, Nevzat Elezi, Ilber Besimi, Katarina Stavric

**257 TRAJTIMI I ANEMIS RENALE ME ERITROPOETIN-EFEKTET E INFEKSIONIT TË KATETERËVE FEMORAL MBI EFIKASITETIN E TRAJTIMIT**

Sela N., Zabzun M., Poposki A., Dalipi A., Avramoski M., Zhaku S.

**251 KORELACIONI I TRAJTIMIT TË ANEMISË SIDEROPENIKE ME FERRO(III)-PROTEINSUCCYNYLAT DHE ME FERRO SUCROSOMIAL**

Sani Bajrami, Anita Sinani, Florin Besimi, Sanije Berisha

**262 INFEKSIONET INTRAHOSPITALE VS ONE DAY SURGERY**

Ilber Besimi, Bekim Ismaili, Rrezearta Elezi

## Review

**265 MENAXHIMI I SHTATZANIVE ME BLIGHTED OVUM DHE MISSED ABORTION NË SPITALIN E PËRGJITHSHËM NË FERIZAJ**

Efendi Sahiti

**278 EFFICACY AND SAFETY OF HEMODIALYSIS WITH DIFFERENT DIALYSATE CALCIUM CONCENTRATION**

A. Poposki; M. Zabzun; A. Derebanova; I. Salkoski; N. Matoska; V. Kovachenska; S. Zhaku; O. Caposka; O. Murtezai; J. Ziba; N. Sela

**271 СТАВОВИ И ИСКУСТВА НА ДОКТОРИТЕ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА ЗА ДЕНТАЛНИОТ ТУРИЗАМ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА**

Наташа Павлоска, Весна Велиќ Стефановска, Киро Ивановски, Влатко Коколански

**280 NDIKIMI I INFEKSIONEVE TË TRAKTIT GJENITOURINAR NË VLERËSIMIN E SPERMOKULTURËS**

Ilbert Ademi, Nevzat Elezi, Bekim Ismaili, Adnan Vrajnko, Majlinda Ademi

**287 THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS ON CELL METABOLISM**

Majlinda Ademi, Icko Gjorgoski, Ilbert Ademi

## Case report

**295 ZOLLINGER-ELLISON СИНДРОМ : ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ**

Личоска-Јосифовиќ Фана, Попова-Јовановска Р, Чалоска-Ивановска В, Трајковска М, Старделова-Гривчева К, Димитрова-Генадијева М, Дерибан Г, Тодоровска Б

**306 DIVERTIKULI I MECKEL-IT - PREZANTIM RASTI**

Jakup Jakupi, Gafur Memeti, Adnan Vrajnko, Ilber Ademi, Besnik Zeqiri

**302 SURGICAL CORRECTION OF STRABISMUS IN GRAVES OPHTHALMOPATHY - CASE REPORT**

Vesna Markovska Cheleva

**310 УБОД ОД ПЧЕЛА СО ЗАОСТАНУВАЊЕ НА ОСИЛОТО ВО РОГОВИЦАТА НА ОКОТО**

Гошевска Даштевска Емилија





## Original scientific paper

- 219 ПРИЧИНИ ЗА ВИЗУЕЛНИ ПОРЕМЕТУВАЊА КАЈ ДЕЦА И МЛАДИ**  
Голубовиќ М, Ѓошевска Даштевска Е, Трпевска Шекеринов Н, Велковска Б, Ѓорѓевска Е
- 226 ЕФЕКТИ И МЕТОТРЕКСАТИТ НÈ ВЛЕРАТ Е ФАКТОРИТ РЕУМАТОИД ДНЕ TRIGLICERIDET SI DHE KORRELACIONI EVENTUAL MES VLERAVE TÈ TYRE TEK PACIENTÈT ME ARTRIT REUMATOID**  
Hysni Ismaili, Levent Ismaili, Meral Rexhepi.
- 233 ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE (I/D) POLYMORPHISM**
- IN ASSOCIATION WITH THE DIABETIC NEPHROPATHY**  
Taner Hasan, Ivana Trajkovska, Marjan Balovski, Natasha N. Minova, Cvetanka Volkanovska Ilievska, Daniela Doneva, Kiril Pakovski, Slavica Josifovska, Sasho Panov
- 238 RESPIRATORY MORBIDITY IN TERM INFANTS DELIVERED BY ELECTIVE CAESAREAN SECTION: COHORT STUDY**  
Ajmone Troshani M.D, Prof. Evda Vevecka, Asc. Prof Eduart Tushe
- 244 DEPRESIONI POSTPARTAL DHE MULTIPARITETI**  
Florin Besimi, Sani Bajrami, Destan Haliti, Bekim Ismaili

## Profesional paper

- 248 GIHT, DIAGNOZA DHE TRAJTIMI**  
Bekim Ismaili, Nevzat Elezi, Ilber Besimi, Katarina Stavric
- 251 KORELACIONI I TRAJTIMIT TÈ ANEMISÈ SIDEROPENIKE ME FERRO(III)-PROTEINSUCCINYLAT DHE ME FERRO SUCROSOMIAL**  
Sani Bajrami, Anita Sinani, Florin Besimi, Sanije Berisha
- 257 TRAJTIMI I ANEMIS RENALE ME ERITROPOETIN-EFEKTET E INFEKSIONIT TÈ KATETERÈVE FEMORAL MBI EFIKASITETIN E TRAJTIMIT**  
Sela N., Zabzun M., Poposki A., Dalipi A., Avramoski M., Zhaku S.
- 262 INFEKSIONET INTRAHOSPITALE VS ONE DAY SRGERY**  
Ilber Besimi, Bekim Ismaili, Rrezearta Elezi

## Review

- 265 MENAXHIMI I SHTATZANIVE ME BLIGHTED OVUM DHE MISSED ABORTION NÈ SPITALIN E PÈRGJITHSHÈM NÈ FERIZAJ**  
Efendi Sahiti
- 271 СТАВОВИ И ИСКУСТВА НА ДОКТОРИТЕ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА ЗА ДЕНТАЛНИОТ ТУРИЗАМ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА**  
Наташа Павловска, Весна Велиќ Стефановска, Киро Ивановски, Влатко Коколански
- 278 EFFICACY AND SAFETY OF HEMODIALYSIS WITH DIFFERENT DIALYSATE CALCIUM CONCENTRATION**  
A. Poposki; M. Zabzun; A. Derebanova; I. Salkoski; N. Matoska; V. Kovachaska; S. Zhaku; O. Caposka; O. Murtezai; J. Ziba; N. Sela
- 280 NDIKIMI I INFEKSIONEVE TÈ TRAKTIT GJENITOURINAR NÈ VLERÈSIMIN E SPERMOKULTURÈS**  
Ilbert Ademi, Nevzat Elezi, Bekim Ismaili, Adnan Vrajnko, Majlinda Ademi
- 287 THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS ON CELL METABOLISM**  
Majlinda Ademi, Icko Gjorgoski, Ilbert Ademi

## Case report

- 295 ZOLLINGER- ELLISON СИНДРОМ : ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ**  
Личоска-Јосифовиќ Фана, Попова-Јовновска Р, Чалоска-Ивановска В, Трајковска М, Старделова-Гривчева К, Димитрова-Генадиева М, Дерибан Г, Тодоровска Б
- 302 SURGICAL CORRECTION OF STRABISMUS IN GRAVES OPHTHALMOPATHY - CASE REPORT**  
Vesna Markovska Cheleva
- 306 DIVERTIKULI I MECKEL-IT - PREZANTIM RASTI**  
Jakup Jakupi, Gafur Memeti, Adnan Vrajnko, Ylber Ademi, Besnik Zeqiri
- 310 УБОД ОД ПЧЕЛА СО ЗАОСТАНУВАЊЕ НА ОСИЛОТО ВО РОГОВИЦАТА НА ОКОТО**  
Ѓошевска Даштевска Емилија

## **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 · 23 (3) · 2018

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

Botues/ Publisher: **SHMSHM / AAMD**

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

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

Numri tatimor / tax number: **4028999123208**

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

## Kryeredaktori

Prof. Dr. Nevzat Elezi

## Editor-in-Chief

Nevzat Elezi, MD. PhD

## Redaktorët

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

## Editors

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

## Këshilli Redaktues

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

## Editorial Board

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

### **Bordi Këshillëdhënës**

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

### **Sekretariati i redaksisë**

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

### **Këshilli Botues**

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

### **Dizajni & Pamja**

Aleksandar Kostadinovski

### **Shtypur në**

Shtypshkronjen "Pruf Print", Shkup

Medicus shtypet në tirazh: 600 ekzemplarë  
Revista shperndahet falas

### **Advisory Board**

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

### **Editorial Secretariat**

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

### **Editorial Council**

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

### **Design & Layout**

Aleksandar Kostadinovski

### **Printed in:**

Print House "Pruf Print", Skopje

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

# ПРИЧИНИ ЗА ВИЗУЕЛНИ ПОРЕМЕТУВАЊА КАЈ ДЕЦА И МЛАДИ

Голубовиќ М, Ѓошевска Даштевска Е, Трпевска Шекеринов Н, Велковска Б, Ѓорѓевска Е

Универзитетска клиника за очни болести, Скопје, Македонија

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 219-225

## АПСТРАКТ

Сетилото за вид овозможува перцепција на надворешниот свет. Со тоа овој орган има фундаментално значење за развој на човечките вештини и образовниот процес.

Цел на трудот е кај група прегледани и лекувани деца и млади до 18 годишна возраст на Универзитетската Клиника за очни болести во Скопје, во период од 8 месеци, да се одредат најчестите визуелни пореметувања, да се одреди степенот на оштетувањето, можноста за превенција и третман.

Материјал и методи: Во трудот се опфатени деца и млади до 18 годишна возраст (3 -18 год.) кои се прегледани и лекувани на Универзитетската Клиника за очни болести при Медицинскиот факултет во Скопје во период 01.09.2017 – 01.04.2018 год.

Кај истите направен е комплетен офталмолошки преглед со одредување на најдобро корегираната видна острина, екзаминација на предниот сегмент на окото со биомикроскопија и преглед на очно дно со директна и/или индиректна офталмоскопија. Кај одредени случаи со суспектни промени за поедини офталмолошки и невролошки заболувања, направени се и специфични иследувања. Направена е скијаскопија, авторефрактометрија, мерење на интраокуларен притисок, испитување на мотилитетот, позиција на булбуси и консултативни прегледи од специјалистички гранки од важност.

Градацијата на визуелните пореметувања е правена според категоризацијата од СЗО.

Резултати: Видната острина кај најголем број деца се движи над 0,3 (74,66 %). Најчести застапени дијагнози заради кои имаше намалување на видната острина беа езотропија и рефракциските грешки, од кои како најзастапена се издвојува сферната аберација или хиперметропниот астигматизам. Рефракциските грешки кај испитуваната група учествуваат во 40%. По применетиот терапевтски пристап кај тропиите кои не беа здружени со амблиопија со одредување на рефракциската грешка и корекција на истата видната острина се подобри и изнесуваше над 0.7 според Snellen - овиот оптотип кај 79.33%. Во однос на целата испитувана група подобрувањето на видната острина над 0.5 имаше кај 91.34 % деца.

Кај 13 деца (8.66%) кај кои имаше органско заболување на окото, конгенитално или хертедитарно условено заболување (Morbus Stargardt, albinismus, glaucoma) или невролошко заболување и оштетувања заради прематуритет, видната острина се движеше под 0,3, без подобрување по спроведените третмани, освен кај конгениталната катаракта.

Заклучок: Одреден број попречености може да се превенираат и подлежат на рехабилитација. Во голем број се присутни рефракциски грешки или тропии со и без амблиопија, кои доведуваат до визуелна попреченост. Позначајните визуелни попречености кај децата се резултат на значајни органски промени на органот за вид, некогаш придружени и со други системски пореметувања.

Клучни зборови: визуелни пореметувања, причини, деца и млади

## Вовед

Органот за вид е еден од најзначајните органи во човечкото тело кој овозможува перцепција на надворешниот свет. Дури 83% од доживувањата на надворешниот простор се остваруваат токму со овој орган. (1) Овој податок истакнува колкаво е значењето на сетилото за вид во развојот на луѓето, претставувајќи основа за развој на човечките вештини, образование и

мисловниот процес.

Од особена важност се визуелните пореметувања кај децата и младите. Сензитивноста на оваа популација се гледа во перспективата на населението, односно можноста за нивна едукација и развој и подоцна за нивно вклопување во животот и социјалната средина. (2) Бројот на причини кои можат да доведат до пореметување во видот, како и степенот на

нарушувањата е голем. Сепак според СЗО дури кај 80% од случаите тој хендикеп може да се превенира.(2)

Цел на трудот е да кај група деца и млади, кои се прегледани и лекувани на Универзитетската Клиника за очни болести во Скопје во период од 8 месеци, се одредат најчестите визуелни пореметувања, степенот на оштетувањето, како и можноста за превенција и третман.

### Материјал и методи

Во трудот се опфатени деца и млади до 18 годишна возраст (3-18г) прегледани и лекувани на Клиниката за очни болести во Скопје во период од 1ви септември 2017 до 1ви април 2018г. При тоа одредена е најдобро корегираниот видна острина, направен е комплетен офталмолошки преглед со екзаминација на предниот сегмент на окото, биомикроскопија и преглед на очно дно со директна и / или индиректна офталмоскопија. Направена е скијаскопија, авторефрактометрија, мерење на интраокуларен притисок, испитување на мотилитетот, позицијата на булбусите и консултативни прегледи од специјалистички гранки од важност. Кај суспектни промени за одредени офталмолошки и невролошки заболувања, се направени и специфични прегледи.

Градација на визуелните пореметувања е правена според категоризацијата дадена од страна на СЗО. (2)

### Резултати

Во испитувањата во рамки на оваа студија се опфатени 150 деца и млади.

Во табела 1 прикажана е демографската застапеност по возраст и пол на испитуваните пациенти.

пол	пациенти (%)
Машки	81 (54%)
Женски	69 (46%)
Вкупно	150

возраст	пациенти (%)
3-6 г.	38 (25, 33 %)
7-13 г.	98 (65, 33 %)
14-18 г.	14 (9, 33 %)
Вкупно	150

Таб. 1. Приказ на пациенти според демографските карактеристики а. пол б.возраст

Постои поголема застапеност на машкиот пол, а најголем број на деца и млади се на школската возраст од 7 - 13 години (65.33%), што може да се објасни со поизразена манифестација на визуелните проблеми кои децата ги забележуваат со поголемите потреби при школските активности.

Дијагноза	бр. на пациенти	видна острина пред третман на Snellen оп.	видна острина по третман на Snellen оп.
Exotropia	8	0.3 - 0.5	0.7 - 1.0
Exotropia, amblyopia	1	0.3	0.5
Esotropia	40	0.2 - 0.5	0.8 - 1.0
Esotropia, amblyopia	9	<0.1 - 0.3	0.4 - 0.7
Nystagmus, amblyopia	3	< 0.1	0.1 - 0.3
Astigmatismus hypermetropicus	17	0.2 - 0.7	0.7 - 1.0
Astigmatismus myopicus	14	0.2 - 0.6	0.8 - 1.0
Astigmatismus myopicus, amblyopia, anizometropia	1	0.3	0.5
Astigmatismus mixtus	4	0.3 - 0.5	0.9 - 1.0
Myopia	10	0.2 - 0.8	0.7 - 1.0
Hypermetropia	18	0.3 - 0.8	1.0
Morbus Stargardt	1	0.25	0.25
Retinopathy of prematurity (ROP)	4	L+P - 0.2	<0.3
Cataracta congenitalis	5	0.3 - 0.5	0.7 - 0.8
Uveitis	3	0.3 - 0.6	0.9 - 1.0
Albinismus, amblyopia	2	0.1 - 0.2	0.1 - 0.2
Coloboma iridis	1	0.3	0.3
Glaucoma congenitalis	2	L-P - 0.05	L-P - 0.1
Ptosis	2	0.3 - 0.6	0.5 - 0.8
Keratoconus	2	0.2 - 0.4	0.5 - 0.6
Myopia alta	3	0.02 - 0.05	0.2 - 0.4

Таб. 2 Приказ по дијагнози и нивна застапеност кај испитуваните лица со видна острина пред и по третман според Snellen - овиот оптиотип

Видната острина кај најголем број деца се движеше над 0,3 (74,66 %), со одреден број деца со езотропија без амблиопија кај кои видната острина беше < 0.3, или до 0.2. (таб.2)

По применетиот терапевтски пристап кај тропиите кои не беа здружени со амблиопија и по одредување на рефракциската грешка и корекција на истата, видната острина се подобри до над 0.7 на Snellen- овиот оптиотип



(79.33%)

Кај помал број деца и млади (13 деца или 8.66%) кај кои имаше органско заболување, како конгенитално или хертедитарно условено заболување (Morbus Stargardt, albinismus, glaucoma), или невролошко заболување и оштетување заради прематуритет, видната острина се движеше под 0.3, без подобрување и по спроведените тераписки третмани освен во случаите на конгенитална катаракта.

Во испитуваната група по применетиот третман, видната острина се подобри кај 91.34 % од децата и изнесуваше над 0.5. Кај децата со органски пореметувања исто така дојде до извесно подобрување на видната острина, но сепак таа се движеше под 0,3 (6,6 %), додека остана непроменета за периодот на евалуација од 8 месеци кај 3 деца (2%) и изнесуваше 0.3 односно 0, 25 (Coloboma iridis, Morbus Stargardt)

Со примена на категоризацијата на СЗО, (таб. 3), по третман најголем број на деца и млади припаѓаат на категоријата на лесно оштетување или без оштетување на видната острина (категија 0 според СЗО) во 91.34%.

Најчесто застапените дијагнози заради кои имаше намалување на видната острина беа езотропија и рефракциски грешки, со доминација на хиперметропијата во 23, 33%. Рефракциските грешки во испитуваната група учествуваа во 42%.

	бр.пациенти (%)
Лесно или нема оштетување на видот 0 (до 0.3)	136 (91.34%)
Умерено оштетување на видот 1: (0.1 -0.3)	6 (4%)
Тешко оштетување на видот 2: (0.05 - 0.1)	3 (2%)
Слепило 3: (0.02 - 0.05)	2 (1,33%)
Слепило 4: (0.02) Има проекција на светло	2 (1,33%)
Слепило 5: Нема светлосна проекција	1 (0,66%)
9 Неопределено или неспецифично	

Таб. 3 Приказ на број на лица според меѓународната класификација на болести ICD 10th ревизија (2)

Напомена: Според најновата класификација и категоризација за попреченост на видот, категоријата 0 (вид нормален до 0,3), означува лесно или отсуство на визуелна попреченост, категорија 1 означува умерена видна попреченост (видна острина 0,3 до 0,1), а категоријата 2 тешка визуелна попреченост (0,1 до 0,05). Категоријата 3, 4 ,5 означува слепило. Терминот "low vision" (слаб вид) ги исклучува категоријата 1 и 2.

## Дискусија

Визуелните нарушувања во голема мера влијаат на учеството на индивидуите во секојдневните активности, што е од посебно значење во млада возраст.

Истите имаат влијание во процесот на усвојување на различни животни вештини и во когнитивниот развој, што е од фундаментално значење. Навремено откривање, третман и едукација на лицата со ваков хендикеп, се важен фактор во смисла на намалување на негативниот исход како и безболно вклопување на младите индивидуи во животот на возрасните.

Степенот на видна попреченост може да биде различен. Според Светската Здравствена организација СЗО (WHO), градацијата на визуелната попреченост се базира на проценка на видната острина на далеку, одредена со најдобра корекција, но исто така се зема и ширината на видното поле.

Категоризацијата се врши преку меѓународната класификација, десеттата ICD ревизија на WHO (International Classification of diseases - ICD 10th revision)(таб.4)(2) која произлегува од Студиските групи за превенција на слепило, 1972 год. Целта на оваа конвенција била да се направи стандардизација на дефиницијата, што би го олеснило собирањето податоци за визуелните попречености, односно слепило на еден униформен начин кој воедно би бил и компарабилен.

Лесно или нема оштетување на видот 0: 6/18 3/10 (0.3) 20/70
Умерено оштетување на видот1: 6/18 3/10 (0.3) 20/70 6/60 1/10 (0.1) 20/200
Тешко оштетување на видот2: 6/60 1/10 (0.1) 20/200 3/60 1/20 (0.05) 20/400
Слепило 3: 3/60 1/20 (0.05) 20/400 1/60* 1/50 (0.02) 5/300 (20/1200)
Слепило 4: 1/60* 1/50 (0.02) 5/300 (20/1200) Има проекција на светло
Слепило 5: Нема светлосна проекција
9 Неопределено или неспецифично

\* движење на рака

Таб. 4 Категоризација на степен на попреченост

(Предложена ревизија на категории на оштетувања на видот со презентирана видна острина: <, =, или > )

Според податоците на СЗО (WHO, 2017) 253 милиони луѓе живеат со визуелни нарушувања, од кои речиси 36 милиони се слепи. (иако хроничните болести се главна причина за визуелни нарушувања, катаракта и некорегираните рефрактивни аномалии се двете водечки причини за пореметување на видот). Според СЗО скоро 80 % од визуелниот хендикеп може да е реверзибилен и може да се корегира со лекување и корекција на рефракциските аномалии (WHO, 2017). (2)

Во однос на деца и млади, според СЗО дури 19 милиони деца се со визуелни нарушувања, од кои кај 12 милиони се должи на рефракциски аномалии, додека 1,4 милиони деца имаат иререверзибилни нарушувања

на видот и бараат посебен третман во специјален рехабилитационен и едукативен центар.

Кралскиот Национален институт за слепило (Royal National Institute of Blind - RNIB) (3) во Обединетото Кралство проценуваат дека 40 950 деца и млади до 25 години имаат афектиран слаб вид, а скоро 25 870 се на возраст под 17 години. Најголемиот дел од нив се родени со визуелни нарушувања од кои 20 % имаат и други попреченост и посебни потреби, а дури 30% и многу комплексни потреби. Глобалната иницијатива за превенција на слепило, вид 20/20 (Vision 20/20) истакнува дека 0,2% од 1000 деца и млади до 25 год. во Англија имаат визуелни нарушувања, класифицирани според СЗО 1, 2, 3, 4 во која не се вклучени деца со лесни визуелни нарушувања. Според нивните наоди дури кај 0,5 деца на 10 000 (0,05 %) до 16 год. има значајни визуелни нарушувања или слепило. Кај третина од овие деца визуелните нарушувања перзистираат од раѓање и се резултат на церебрални пореметувања, пореметувања на оптичкиот нерв или пореметувања на ретината.

Бројот на деца со слаб вид и слепило е релативно мал во однос на пореметувањата кај возрасните, но со оглед на возраста, попреченоста на деца ја рангира оваа застапеност на второ место, после катаракта во глобална застапеност и претставува еден од петте приоритети на програмата на СЗО. ("Vision 20/20- the right to sight") (4)

За жал во Р. Македонија се уште нема регистар за деца и млади за визуелни пореметувања, па оваа студија донекаде ќе допринесе за воспоставување на база на податоци.

Во нашата студија се воочува поголема застапеност на машкиот пол, но она што е маркантно е дека поголем број на деца и млади припаѓа на школската возраст од 7 - 13 год. или 65.33%. Ова би можело да се објасни со поизразената манифестација на визуелните проблеми кои децата ги забележуваат со поголемите потреби во школските активности.

Острина на видот кај најголем број деца се движеше над 0,3 или кај 74,66 %. Кај истите по применетиот терапевтски пристап, кај тропиите и по одредувањето на рефракциската грешка и корекција на истата, видната острина се подобри и изнесуваше над 0,7 според Snellen- овиот оптотип, кај 79.33%. Подобрувањето на видот со над 0.5 кое се однесува на целата испитувана група се забележа кај 91.34%.

Пореметувањето на видот може да биде предизвикано од многу причини. Некои од нив се наследни, односно генетски, некои се условени болести стекнати во тек на ембрионалниот развој или покасно во тек на животот или пак се последица на трауми. Бројот на етиопатогенетските фактори е голем. Хроничните болести се значајна причина за визуелни пореметувања во глобалната популација, иако постои разлика зависно од развиеноста на регионот. Според СЗО, значаен процент на тие пореметувања отпаѓа на некорегирани рефракција. Рефракциската грешка може да доведе од умерено до тешко визуелно пореметување. (5)

Повеќето од пациентите во испитуваната група имаа повеќе од една причина односно дијагноза, која довела до визуелно пореметување. Најчесто застапените дијагнози заради кои имаше намалување на видната острина беа езотропија и рефракциските грешки од кои се истакнува сферната аберација или хиперметропниот астигматизам. Рефракциските грешки кај испитуваната група учествува во 42%.

Впрочем во нашата студија на деца и млади најголем дел од пореметувањата на видната острина беа резултат на рефракциските грешки и тропии, кои се превентабилни со адекватен третман. Во студијата е евидентно подобрување на видот, што е постигнато кај 79,3 % случаи, каде видната острина е подобрена на 0.7 и повеќе по Snellen- овиот оптотип.

Во САД, во детска возраст се нагласуваат пет значајни фактори како причинители на визуелните пореметувања. Тука спаѓаат кортикалното слепило како последица на траума или воспалителен процес во окципиталниот предел на главата, прематурната ретинопатија, пореметување на оптичкиот нерв или негова хипоплазија и албинизам. (6)

Haddad со сораб. 2007 анализирајќи 3210 деца на одделот за пореметување на вид кај деца на Очната клиника на Универзитетот во Сао Паоло, констатираат дека во најголем процент пореметувањето на видот доаѓа од токсоплазмичен макуларен ретинохороидитис, во помал процент од ретинални дистрофии и прематурна ретинопатија или конгенитални очни малформации, конгенитална катаракта, конгенитален глауком или оптичка атрофија. (7)

Во групата каде постојат и други попречености освен пореметувањето на видот причини за слабиот вид се оптичката атрофија, кортикални визуелни пореметувања, прематурна ретинопатија, повторно

макуларен ретинохороидитис, токсоплазмозична етиологија, окуларни малформации и конгенитална катаракта. Авторите укажуваат дека во анатомска смисла најчесто се работи за ретинални нарушувања или пореметувања на оптичкиот нерв во група со други попречености. (7)

De Paula со сораб. во ретроспективната студија спроведена на Универзитетската болница во Бразил за слаб вид, на деца на возраст до 7 години (229 деца), утврдиле дека причини за слаб вид во најголем процент бил нанофталмус (47%), а во нешто помал процент конгенитална катаракта, конгенитален глауком или токсоплазмоза. Во однос на етиологијата, во најголем број случаи таа е непозната, во значаен процент учествуваат перинатални односно неонатални или интраутерини фактори. Истите утврдиле дека кај околу 64% од децата овие предизвикувачи може да се избегнат. (8)

Студија за утврдување на причините за слепило и визуелните нарушувања, спроведена во три региони во Непал, на 10 950 деца на возраст од 0 - 10 г., прикажува дека во најголем процент преовладува амблиопијата (42, 9%), а потоа конгениталната катаракта. Опацификацијата на рожницата била најчеста причина за монокуларно слепило.

Авторите сметаат дека повеќе од 2/3 од причините кои доведуваат до визуелни пореметувања и слепило, се потенцијално превентабилни. (9)

Во нашата испитувана група, значајно помал број, односно 13 деца или 8.66%, кај кои имаше органско заболување на окото, конгенитално или хертедитарно условено заболување (Morbus Stargardt, albinismus, glaucoma), невролошко заболување или оштетување заради прематуритет, видната острина се движеше под 0.3, без подобрување по спроведените тераписки третмани освен кај случаите со конгенитална катаракта.

Оштетувањето на видот од категорија 2, 3, 4 и 5 според ICD 10th беше присутна во мал број, односно кај 8 деца или 5,3%.

Елаборирајќи ги пренаталните, перинаталните и постнаталните причини за визуелни пореметувања и слепило, автори нагласуваат дека е од посебно значење што порано откривање на слепилото и визуелните пореметувања.(10, 11)

Навременото дијагностицирање на причините за

визуелните пореметувања, а со тоа и спречување на појавата на перманентните оштетувања, е од круциелно значење за развојот на видниот систем и формирање на бинокуларен вид во првите години од животот. Многу автори ја истакнуваат исклучителната важност на овој кус временски период, за можност за третман на децата кои имаат вакви пореметувања.(11)

Скрининг на пореметувања на видот и навремениот третман кај поединци, е од предиспонирачко значење во развојот на младите луѓе. Пластичноста на визуелниот кортекс и видните патишта, кој е најинтензивен до претшколска возраст, иако најновите сознанија се со нови можности (12), го потенцира значењето на раната дијагностика, третманот и рехабилитацијата на видот онаму каде е можно.(10) Организацијата на здравствениот систем, соработката на родителите, како и значењето и улогата на рехабилитационите установи и специјални едукациски школи се повеќе од потребни за децата со визуелни попречености, се со цел постигнување на полн капацитет во развојот.

### Заклучок

Функцијата на органот за вид е од огромно значење во развојот и комуникацијата со надворешниот свет и во усвојување на вештините и учењето, што е од посебно значење во детска возраст. Визуелниот хендикеп има значајно влијание во развојот и социјализацијата на младите индивидуи. Голем број на визуелни пореметувања кај деца и млади не можат да се отстранат, но правилното усмерување и едукација во специјализирани институции овозможува инклузија на овие лица во општеството. Одреден број попречености може да се превенираат и подлежат на рехабилитација. Во голем број се присутни рефракциски грешки или тропии со и без амблиопија, кои доведуваат до визуелната попреченост. Позначајни визуелни попречености кај децата се резултат на значајни промени на органот за вид, некогаш здружени и со други системски пореметувања. Навремено откривање на овие пореметувања е од несомнено значење за афектираните лица и за општеството во смисла на нивна превенција и намалување на несаканите последици.

### Литература

1. Jankovic A. Implikacije razlicitih shvatanja o culu vida nasaznanje u process unastave.UDK: 376:617.751.6-051

- BIBLID: 0353-7129, 14(2009) 1, p.51-68.
2. WHO. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>
  3. <https://www.rnib.org.uk/key-facts-about-vision-impairment-children-and-young-people>
  4. Keeffe J. Childhood vision impairment. *Br J Ophthalmol*. 2004 Jun; 88(6): 728-729.
  5. Holden BA. Uncorrected refractive error: the major and most easily avoidable cause of vision loss. *Community Eye Health*. 2007 Sep. 20(63): 37-39.
  6. Five Leading Causes of Visual Impairments in Children in the USA (Vermont association for blind and visually impaired). <https://www.vabvi.org/five-leading-causes-of-visual-impairments-in-children-in-the-usa>
  7. Haddad MA, Sei M, Sampaio MW, Kara-José N. Causes of visual impairment in children: a study of 3,210 cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2007 Jul-Aug; 44(4): 232-40.
  8. De Paula CH, Vasconcelos GC, Nehemy MB, Granet D. Causes of visual impairment in children seen at a university-based hospital low vision service in Brazil. *J AAPOS*. 2015 Jun; 19(3): 252-256.
  9. Adhikari S, Shrestha MK, Kamala A, Nhukesh M, Ujjowala D. Causes of visual impairment and blindness in children in three ecological regions of Nepal: Nepal Pediatric Ocular Diseases Study. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 1543-1547.
  10. Parikshit G, Clare G, Andrea Z. Severe Visual Impairment and Blindness in Infants: Causes and Opportunities for Control. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2011 Apr-Jun; 18(2): 109 -114.
  11. Dandona R, Dandona L. Refractive error blindness. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79: 237-243.
  12. Sengpiel F. Plasticity of the Visual Cortex and Treatment of Amblyopia. *Current Biology*, Vol 24, (18), 2014: 936-940.

## REASONS FOR VISUAL DISORDERS IN CHILDREN AND YOUTH

Golubovic M, Dashtevska Gosehevska E, Shekerinov Trpevska N, Velkovska B, Gjorgevska E.

University Clinic for Eye Diseases, Medical Faculty, Skopje, Macedonia

---

### ABSTRACT

**Introduction:** The sense of sight provides the perception of the outside world. Thus, this organ has fundamental significance for the development of human skills and the educational process.

The aim of the study is to a group of examined and treated children and youth under the age of 18 at the Clinic for Eye Diseases in Skopje, in the period of 8 months, to determine the most common visual disorders, to determine the extent of the damage and the possibility for prevention and treatment.

**Materials and Methods:** The study includes children and youth aged 18 years (3-18 years) who were examined and treated at the University Clinic for Eye Diseases at the Medical Faculty in Skopje in the period from 1st of September 2017 to 1st of April 2018.

A complete ophthalmic examination were performed with determine the best corrected visual acuity, the examination of the anterior segment of the eye with biomicroscopy and an examination of the posterior segment with direct or indirect ophthalmoscopy. In certain cases with suspected changes ophthalmic and neurological diseases, specific investigations were made. Skiascopy, autorefractometry, measurement of intraocular pressure, examination of motility and eye position and consultative examinations from specialist branches of importance were made.

The gradation of visual disorders was made according to the categorization of World Health Organization (WHO).

**Results:** The visual acuity in most children ranges over 0.3 (74.66%). The most frequent diagnoses for which there was a reduction in visual acuity were esotropy and refractive errors from which the most common is spherical aberration or hypermetropic astigmatism. Refractive errors in the investigated group take place with 40%. After the applied therapeutic approach to tropias that were not associated with amblyopia with the determination of the refractive error and correction, the visual acuity improved and was above 0.7 according to Snellen chart in 79.33%. In relation to the entire study group, improvement in visual acuity over 0.5 was found in 91.34% of children.

In 13 children (8.66%) who had an organic eye disease, a congenital or hereditary conditional disease (Morbus Stargardt, albinismus, glaucoma) or neurological disease and premature impairment, visual acuity ranged below 0.3, without improvement after the treatments carried out, except in congenital cataracts.

**Conclusion:** A number of disorders can be prevented and subjected to rehabilitation. Refractive errors or tropias with and without amblyopia, which lead to visual disturbances, were found in a large number. The more significant visual disturbances in children are the result of significant organic changes in the eye, sometimes accompanied by other systemic disorders.

**Keywords:** visual disorders, reasons, children and youth

# EFEKTI I METOTREKSATIT NË VLERAT E FAKTORIT REUMATOID DHE TRIGLICERIDET SI DHE KORRELACIONI EVENTUAL MES VLERAVE TË TYRE TEK PACIENTËT ME ARTRIT REUMATOID

Hysni Ismaili <sup>1</sup>, Levent Ismaili <sup>2</sup>, Meral Rexhepi <sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Universiteti Shtetëror i Tetovës

<sup>2</sup>Trakya Universitesi

<sup>3</sup>Spitali Klinik i Tetovës

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 226-232

## ABSTRAKT

Hyrje

Pacientët me artritis inflamator kanë një risk më të madh për paraqitjen e sëmundjeve kardiovaskulare (SKV) në krahasim me popullatën e shëndoshe. Edhe pse nuk është i qartë mekanizmi i saktë, mendohet se inflamacioni kronik persistent ndikon në zhvillimin e SKV. Gjate dekadave të fundit, supresioni efektiv i inflamacionit, me anë të ilaçeve që e ndryshojnë ecurinë e sëmundjes (DMARDs), siç është Metotreksati (MTX), e ka përmirësuar gjendjen e pacientëve me artritis inflamator.

Qëllimi i punimit: Të përcaktohen ndikimi i Metotreksatit në inflamacionin dhe në vlerat e faktorit reumatoid (FR) dhe triglicerideve (Tg) para dhe pas trajtimit, si dhe të hulumtohet korrelacioni eventual mes vlerave të tyre gjatë mjekimit të pacientëve me Artrit Reumatoid (AR) në afat kohor prej një viti.

Materiali dhe metodat: Në këtë hulumtim janë përfshirë 80 pacientët të posazbuluar me AR aktiv dhe të patrajtuar dhe atyre u është dhënë terapi me MTX. Te të gjithë pacientët janë përcaktuar vlerat e FR si dhe të Tg, edhe atë në fillim të studimit, pas 6 dhe 12 muajve pas fillimit të studimit.

Rezultatet: Për  $Z=0,72$  dhe  $p>0,05$  ( $p=0,47$ ) vlerat mesatare të FR pas 12 muajve ( $x=80,08$  IU/ml), kanë dallime josingjifikante në krahasim me vlerat e tij gjatë pranimit ( $x=96,86$  mg/ml). Për  $Z=0,04$  dhe  $p>0,05$  ( $p=0,69$ ) nuk ka dallime josingjifikante mes vlerave mesatare të Tg pas 12 muajve ( $x=9,16$  g/l) dhe vlerave të triglicerideve gjatë pranimit ( $x=9,16$  g/l). Në fillim dhe në fund të studimit ( $p>0,05$ ) ekziston korrelacioni i dobët dhe josingjifikant mes vlerave të FR dhe Tg, ndërsa në mes të studimit (6 muaj) ka korrelacion shumë të dobët josingjifikant dhe negativ mes vlerave të FR dhe Tg ( $p>0,05$ ).

Konkluzionet: Trajtimi i pacientëve me AR me MTX sjell suprimimin e sëmundjes dhe inflamacionin. Vlerat e FR nuk ndryshuan para dhe pas trajtimit, por edhe vlerat e Tg nuk kishin dallime josingjifikante gjatë studimit. Ekzistonte korrelacion mesatarisht i dobët, negativ dhe josingjifikant në muajin e 6-të pas nisjes të studimit.

Fjalët kyçe: Artriti reumatoid, faktori reumatoid, trigliceridet, korrelacion.

## Hyrje

Artriti Reumatoid te njerëzit është forma më e shpeshtë e artritis inflamator. Te popullata e përfshirë shkakton invaliditet të konsiderueshëm dhe mortalitet të dukshëm. Përpjekjet e komunitetit shkencor janë të koncentruar në kontrollimin e simptomave, zvogëlimin e dëmtimit të nyjave, përmirësimin e funksioneve të tyre, si dhe në zvogëlimin e mortalitetit te këta pacient. (1,2,3)

Edhe disa dekada më parë është e njohur se përfshirja e sistemit kardiovaskularë dhe vdekshmëria nga SKV te këta pacient është në një përqindje më të madhe. Sipas disa studimeve, mortaliteti i rritur tek AR në 30-50% të rasteve është si pasojë e SKV, ndërsa vetëm 2% të sëmundjeve cerebrovaskulare. Përveç kësaj, në krahasim me popullatën e përgjithshme, pacientët me AR vdesin në moshë më të re se bashkëmoshataret e tyre.(4,5)

Inflamacioni i fortë, kronik dhe persistent është faktori

kryesor i riskut në paraqitjen e SKV-së. Faktorët klasikë të riskut për paraqitjen e AR sic janë: hipertensioni arterial, diabeti, çrregullimet e mëparshme kardiovaskulare dhe rritja e numrit të nyjave të inflamuar të reja, mendohet se kanë lidhje gjithashtu me mortalitetin e rritur nga SKV. Parametrat e aktivitetit inflamator, siç janë sedimentacioni i eritrociteve (SER), faktori reumatoid (FR) dhe proteina C-reaktive (PCR)-ja shënojnë rritje të konsiderueshme tek AR aktiv. (4,5,6,7,8,9.)

Metotreksati (MTX) është ilaç në grupin e ilaçeve që e ndryshojnë ecurinë e sëmundjes (DMARDs) dhe është antagonist i acidit folik në trajtimin e çrregullimeve neoplastike. MTX inhibon sintezën e DNA-së, RNA-së dhe proteinave me lidhjen e tyre në dihidrofolat reduktaza. Ende në botë MTX është ilaçi më i përdorur në trajtimin e AR (10).

FR janë antikore të drejtuara kundrejt Fc fragmentit të IgG, si dhe IgM, IgA, dhe IgE. FR është i detektuar te AR si dhe në shumë sëmundje të tjera (TBC, hepatitis, ciroza, sifilis, silikosis, fibrosa pulmonale etj). Përdoret për diagnostifikim e RA sipas ACR (American College of Rheumatology) dhe kritereve të EULAR-it prej 2010-tës. Vetvetiu FR nuk mund të përdoret për diagnostifikim e AR. Rreth 15-20% të pacientëve me AR asnjëherë nuk janë FR pozitivë dhe 2-10% të shëndoshë janë FR pozitivë. Pozitiviteti FR nuk e konfirmon vetvetiu AR si negativiteti FR, që nuk e përjashton. Por, vlerat e larta të FR janë tregues për përshkallëzimin e AR dhe vlerat e ulëta janë shenjë për qetësimin e sëmundjes. Mes vlerave të larta të FR-it dhe egzacerbimit të AR ka korrelacion dhe parashikim të përkeqësuar te AR. (11,12)

## QËLLIMI

Qëllimii punimit është përcjellja e efektit të MTX gjatë trajtimit të pacientëve me AR në ecurinë e sëmundjes, si dhe në vlerat e FR dhe Tg, si dhe korrelacioni eventual mes tyre te pacientët me RA aktiv, para dhe pas trajtimit me MTX në afat kohor prej një viti.

## Materiali dhe metodat

Subjekte në studimin tonë ishin 80 pacientë të zbuluar rishtazi me AR dhe 30 subjekte kontrolli të shëndoshë. Pacientët me AR u përzgjedhën nga pacientët në ambulancën e Klinikës së Reumatologjisë në Qendrën Klinike në Shkup. Ata ishin diagnostifikuar sipas kritereve të reviduara të vitit 1987 të "American College of Rheumatology" (ARA). Subjektet e shëndosha ishin

zgjedhur nga personeli i klinikës, si dhe nga të afërmit e pacientëve. Nga studimi janë përjashtuar pacientët me gjendje që ndikon në vlerat e lipideve, siç janë: pacientët me diabetes mellitus, neoplazmat, infektimet akute, sëmundjet e shpretkës, të veshkave dhe të tireoidesë, sëmundjet iskemike të zemrës, insultet cerebrovaskulare, pacientët që përdornin kontrceptivet orale, beta blokerët, antilipemiantet, shtatzënat, pacientët me obezitet etj.(11,12,13,14).

MTX është imunosupresor dhe nëse jepet në dozë më e larta, kjo e suprimon produksionin e antikorëve, si në përgjigjen imunologjike primare, ashtu edhe në atë sekondare. Pas 3-4 javësh të përdorimit të tij arrihen rezultate të mira, por edhe efekti "ribaund" pas ndërprerjes të tij është i shpejtë. Te pacientët tanë është ordinuar një herë në javë, oral dhe parenteral, në dozë prej 10-20 mg.

Analizat laboratorike janë bërë në Institutin e Biokimisë Klinike pranë Fakultetit të Mjekësisë në Shkup. Gjaku për analizë merrej pas një gjendjeje urie prej minimum 12 orësh te të gjithë pacientët. Pacientëve u ishte caktuar profili i lipideve, analizat e zakonshme dhe reaktantet e fazës akute. Faktori reumatoid është përcaktuar me testin e aglutinacionit dhe është paraqitur në IU/ml. Tg janë përcaktuar me metodën kolorimetrike enzimatiqe (CHOD-PAP) dhe janë paraqitur me mmol/l.

Aktiviteti i sëmundjes klinike te pacientët me AR është matur me zgjatjen e ngurtësimit të mëngjesit të nyjave, numrin e nyjave të edematosura, numrin e nyjave të kapluara, pyetjet e modifikuara për përmirësimin e shëndetit, shkallën analoge vizuale për dhimbje etj.

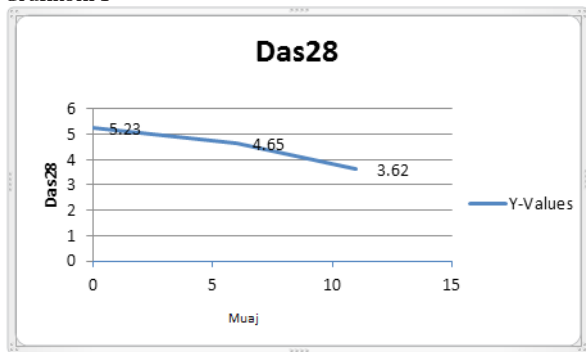
Përpunimi statistikor është nxjerrë me programin statistikor STATISTICA 7.1

## Rezultatet

### Ecuria e sëmundjes

Në grafikonin nr. 1 është paraqitur indeksi në pranim DAS28 (deasese activity score 28/ ecuria e sëmundjes) pas 6 dhe 12 muaj pas pranimit. Pas 6 muajve për  $p < 0,01$  ekzistojnë dallime sinjifikante në krahasim me pranimin. Në relacionin 6/12 muaj dallimet janë sinjifikante ( $p < 0,001$ ) dhe në relacionin pranim/12 muaj për  $p < 0,001$  gjithashtu ekzistojnë dallime sinjifikante.

Grafikoni 1



Vlerat e testuara të FR dhe Tg

Në tabelën 1 janë paraqitur rezultatet e dallimeve të testuara të vlerave të FR në relacionin FR pranimit /6 muaj /12 muaj te pacientët me AR.

Për Chi Sqr.=0,06 dhe  $p>0,05$  ( $p=0,97$ ) nuk kanë dallime sinjifikante mes vlerave të FR në relacionin e mësipërm.

Tabela 1.

Friedman ANOVA; Chi Sqr. (N = 72, df = 2) = ,06 p = ,97

	Average Rank	Sum of Ranks	Mean	Std.Dev.
FR pranimit	1,99	143,00	96,86	127,88
FR 6 m.	2,02	145,50	90,99	111,86
FR 12 m.	1,99	143,50	80,08	95,24

Për  $Z=0,72$  dhe  $p>0,05$  ( $p=0,47$ ) vlerat mesatare të FR pas 12 muaj ( $x=80,08$  IU/ml.) dallojnë në mënyrë joshnjifikante në krahasim me vlerat e FR gjatë pranimit ( $x=96,86$  mg/l.) (tabela 3).

Tabela 2.

Wilcoxon Matched Pairs Test

	Valid	T	Z	p-level
FR pranimit & Rf 12 m.	72	932,50	0,72	0,47

Në tabelën nr. 4 janë paraqitur dallimet e vlerave të testuara tek Tg në relacion pranimitin 6 dhe 12 muaj pas pranimit tek pacientët me AR.

Për Chi sqr=3,87 dhe  $p>0,05$  ( $p>0,14$ ) nuk ka dallime sinjifikante në vlerat e Tg në relacionin Tg pranimit/6muaj/12muaj.

Tabela 3.

Friedman ANOVA; Chi Sqr. (N = 72, df = 2) = 2,31 p = ,32

	Average Rank	Sum of Ranks	Mean	Std.Dev.
Tg pranimit	1,88	135,00	1,53	0,85
Tg 6 m.	2,10	151,50	1,55	0,54
Tg 12 m.	2,02	145,50	1,53	0,55

Për  $Z=1,13$  dhe  $p>0,05$  ( $p>0,26$ ) në vlerat mesatare të Tg pas 12 muaj trajtimi ( $x=1,53$  mmol/l) nuk ka dallime sinjifikante në krahasim me vlerat e Tg gjatë pranimit ( $x=1,53$  mmol/l).

Tabela 4. Tg pranimit & Tg 12 m.

Wilcoxon Matched Pairs Test

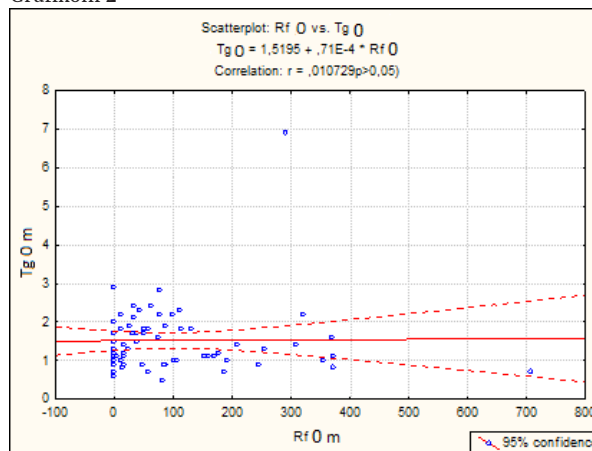
	Valid	T	Z	p-level
Tg pranimit & Tg 12 m.	72	762,00	1,13	0,26

Korrelacionet

Rezultatet e korrelacionit mes vlerave të FR dhe Tg duken si më poshtë:

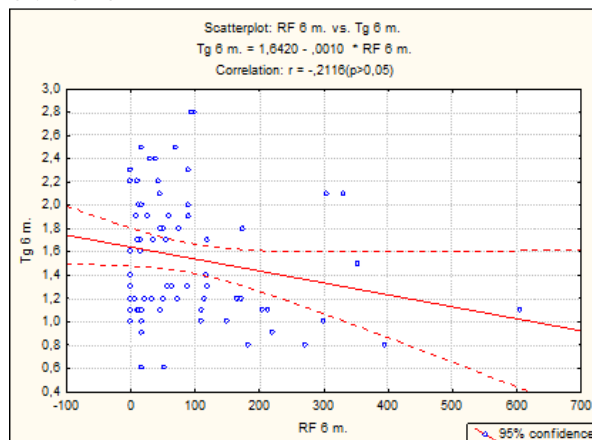
Në pranimit (0 m.) për  $r = 0,01$  dhe  $p>0,05$  ekziston korrelacion shumë i dobët, pozitiv dhe joshnjifikant mes vlerave të FR dhe Tg tek pacientet me AR, përkatësisht rritja e vlerës të FR për 1 IU/ml është e përcjellë me rritjen e vlerave të Tg për 0,00007 mmol/l. (grafikon 2.)

Grafikoni 2



Pas 6 muajve që prej fillimit të studimit (për  $r = -0,21$ , dhe  $p>0,05$ ) ekziston korrelacioni mesatarisht i dobët, negativ dhe joshnjifikant mes vlerave të FR dhe të Tg, përkatësisht rritja e vlerës te FR për 1 IU/ml është e përcjellë me zvogëlimin e vlerave të Tg për 0,001 mmol/ml. (grafikon 3).

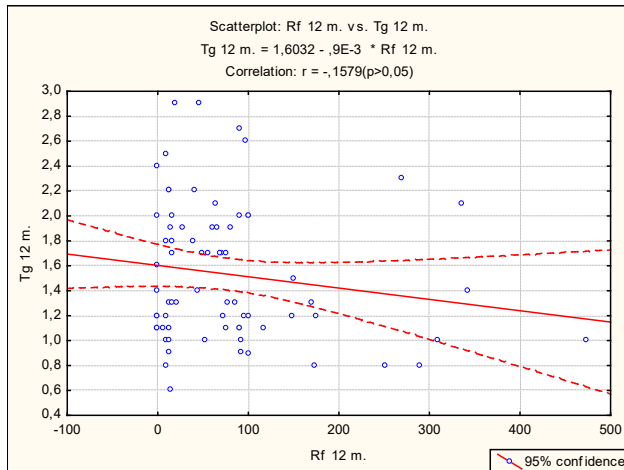
Grafikoni 3





Pas 12 m prej fillimi të studimit (për  $r=-0,16$  dhe  $p>0,05$ ) ekziston korrelacion i dobët negativ dhe jositifikant mes vlerave të FR dhe Tg tek pacientët me AR (Grafikoni 4), përkatësisht rritja e vlerës të FR për 1IU/ml është e përcjellë me rënien e vlerave të Tg për 0,0009 mmol/l.

Grafikoni 4



## Diskutimi

Ekzistojnë dëshmi se pacientët me sëmundje autoimune reumatologjike, posaçërisht me AR, kanë risk të rritur në paraqitjen e morbiditetit dhe mortalitetit kardiovaskular kur krahasohen me popullatën e shëndoshë. Prezenca e gjendjes inflamatore kronike sistematike te këta pacientë, në formë të një sinovitisit persistent, e ndërpret integritetin struktural dhe funksional të endoteliumit të arterieve, duke e përshpejtuar aterosklerozën. Rol të konsiderueshëm në këtë proces kanë citokinet specifike proaterosklerotike, siç janë: tumori necrosis factor-alfa (TNF alfa), interleukina-1 (IL-1) dhe interleukina-6 (IL-6). Hulumtimet dhe meta-analizat e fundit na tregojnë se trajtimi me MTX përcillet me reduktim sinjifikant në ndodhitë kardiovaskulare, të dirigjuara nga aterosklerozë, sic janë infarkti miokardit dhe insulti cerebral në krahasim me DMARDs-et e tjera. Kjo na sugjeron se MTX paraqet një efekt mbrojtës specifik kundër inflamacionit vaskular dhe aterosklerozës në kontekst të sëmundjeve autoimune reumatologjike (15,16,17,18).

Gjithashtu dihet se përdorimi i MTX në trajtimin e AR është i lidhur ngushtë me zvogëlimin e dhimbjes, pastaj e zvogëlon kaplimin e nyjave nga sëmundja dhe siguron përmirësimin e gjendjes si dhe të cilësisë së jetës të pacientëve me AR. Kjo na sugjeron se përdorimi i MTX jo vetëm që e redukton inflamacionin, por gjithashtu e redukton edhe dëmtimin kolateral, siç është

aterosklerozë.

Në studimin tonë, për Chi Sqr.=0,06 dhe  $p>0,05$  ( $p=0,97$ ) nuk ka dallime sinjifikante mes vlerave të FR në relacionin FR praniam/6muaj/12 muaj.

Vlerat e Tg nuk kishin ndryshime sinjifikante, edhe pse tek pacientët me AR aktiv të pakuruar ka dislipidemi të shprehur, që manifestohet me ndryshimin e vlerave të disa fraksioneve të lipideve.

Ndryshimet e vogla dhe jositifikante në vlerat e lipideve të përgjithshme, që mund të gjinden në studimet tjera mund të shpjegohen me atë se ndryshimet bëhen mes fraksioneve të ndryshme të lipideve, gjegjësisht me rritjen ose zvogëlimin e ndonjëres prej tyre. (19, 20, 21, 22, 23, 24).

Faktori reumatoid te pacientët tanë nuk kishte korrelacion të rëndësishëm me vlerat e triglicerideve gjatë studimit tone njëvjeçar. Në të vërtetë, ekzistonte një korrelacion shumë i dobët, pozitiv dhe jositifikant mes vlerave të FR dhe Tg te pacientët me AR në fillim të studimit, si dhe korrelacion mesatarisht i dobët, negativ dhe jositifikant mes vlerave të FR dhe vlerave të Tg te pacientët e njëjtë me AR në fund te studimit. Gjatë krahasimit të ndryshimeve tek pacientët, në aspektin e prezencës së FR, nuk janë konstatuara ndryshime në vlerat e Tg, të analizuara ndërmjet pacientëve me FR+ dhe FR. Prania e FR më tepër ka vlerë parashikuese në mënyrë që pacientët me titër të lartë të FR kanë rrjedhje më progresive të sëmundjes dhe me manifestime të dukshme ekstraartikulare.(11,12)

Në anën tjetër, në lidhje me përdorimin e ilaçeve biologjike, studimet e fundit kanë treguar se Golimumab-i i kombinuar me MTX tregon kahje për potencial antiaterogjen, ndërsa Tofacitinib-i tregon efekt proaterogjenik, i cili trajtohet pastaj me atorovastatin. Tocilizumab-i ka efekt të mirë në ndryshimet e vlerave të lipoideve, posaçërisht kur kombinohet me MTX. Abatacepti tregon një trend kah profili anti-aterogjenik me efekte në kolesterolin HDL dhe në përpjesëtimin e kolesterolit total dhe HDL-it.(22,23,24,25)

Sipas Saiko O, trajtimi me MTX i normalizon vlerat e Tg, ndërsa - në anën tjetër - trajtimi me Infliximab (ilac biologjik) indukon vlera shumë të larta të TG-ve.(21)

Sipas Park YB (1999), tek pacientët që janë FR pozitiv, ekziston korrelacion sinjifikant negativ mes FR dhe HDL ( $r=-0,41$ dhe  $p<0,05$ ), FR dhe Apo A1 ( $r=-0,42$  dhe  $p<0,05$ ) FR dhe pozitiv mes FR dhe sedimentacionit të eritrociteve ( $r=0,41$  dhe  $p<0,05$ ).(20,26)

Gjithashtu edhe Van Halm, me bashkëpunëtorët e tij, ka gjetur te grupi i kontrolleve korrelacion të vogël sinjifikant mes FR dhe apolipoproteinës A1 ( $p < 0,02$ ). (27).

Në hulumtimet në këtë lëmi nuk ekzistojnë shumë të dhëna për korrelacionet mes FR dhe TG te pacientët me AR. Hulumtuesit më së shumti janë përqendruar në gjetjen e korrelacioneve eventuale mes sedimentacionit të eritrociteve dhe proteinës C reaktive me lipoproteinët dhe apolipoproteinat, për shkak se këto parametra janë të ndërlydhura në mënyre direkte ose indirekte me përhapjen e sëmundjeve kardiovaskulare dhe vdekshmërinë e rritur te këta pacientë me AR (28,29,30,31).

### Përfundimi

Rezultatet tona na tregojnë se përdorimi i terapisë imunomodulatore, posaçërisht trajtimi me MTX tek pacientët me AR aktiv dhe të ata që janë të porsazbuluar, ndikon në ecurinë e sëmundjes: e ngadalëson dhe e qetëson inflamacionin, por nuk ka ndikim sinjifikant në vlerat e FR dhe Tg, nuk ekziston ndonjë korrelacion i rëndësishëm mes vlerave të FR dhe Tg.

### Literatura

- Deborah, P.M. (2002) Epidemiology of Rheumatoid Arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Clin Rheum.* 111,172-7
- Gabriel, S.E. (2001) The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 27,269-281.
- Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. (1985) Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ.* 290:1797-1799.
- del Rincon I, Williams K, Stern M, Freeman G, Escalante A. (2001) High Incidence of Cardiovascular Events in a Rheumatoid Arthritis Cohort not Explained by traditional Cardiac Risk Factors. *Arthritis Rheum* 44(12):2737-2745.
- Kitas G.D., Erb N. (2003) Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *British Society of Rheumatology. Rheumatology* 42:607-613.
- Kitas GD, Banks MJ, Bacon PA. (2001) Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med JRCPL* 1:18-21.
- Banks M, Flint J, Bacon PA. (2000) Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for heart disease. *Arthritis Rheum.* 43 (Suppl. 9):S385.
- Lee YH, Choi SI, Ji ID. (2000) Lipoprotein (a) lipids, and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatology* 19:324-5.
- Kitas GD, Banks MJ, Bacon PA. (1988) Accelerated atherosclerosis as a cause of cardiovascular death in RA. *Pathogenesis* 1:73-74.
- Lopez Olivia MA, Siddhanamatha HR, Shea B et al. (2014) Methotrexate for treating Rheumatoid Arthritis. *Cochran Database Syst Rev*, 10;(6):CD000957.
- Bijlsma WJ. (2010) Optimal treatment of rheumatoid arthritis: EULAR recommendation for clinical practice. *Pol Arch Med Wewn.* 120(9): 347-353.
- Nishimura K, Sugijama D, Kogata Y et al. (2007) Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 5;146(11):797-808.
- Arnet F, Edworthy SM, Bloch DA et al. (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of the rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315-24.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. (1995) American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in RA. *Arthritis Rheum.* 38:727-735.
- Mangoni AA, Zinellu A, Sotgia S, Carru C, Piga M, Erre GL. (2017). Protective Effects of Methotrexate against Proatherosclerotic Cytokines: A Review of the Evidence. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:9632846. doi: 10.1155/2017/9632846.
- Dessein PH, Stanwix AE. (2001) Rheumatoid Arthritis and cardiovascular disease may share similar risk factors. *Rheumatology* 2001;40:703-704.
- Wallberg-Jonsson S, Cvetkovic JT, Sunqvist KG. (2002) Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 29(5):875-882.
- Situnayake R, Kitas G. (1997) Dyslipidemia and RA. *Ann Rheum Dis* 56:341-2
- White D, Favez S, Double A, et al. (2006) Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis. *N.Z. Med J.* 119(1240): 2125.
- Park YB, Choi HK, Kim MY, Lee WK, Song J, Kim DK, Lee SK. (2002) Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med.* 113(3): 247-248.
- Saiki OI, Takao R, Naruse Y, Kuhara M, Imai S, Uda H. (2007) Infliximab but not methotrexate induces extra-high levels of VLDL-triglyceride in patients with

- rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007 Oct;34(10):1997-2004. Epub 2007 Sep 1.
22. Cho SK, Kim D, Won S, Lee J, Park B, Jang EJ, Bae SC, Sung YK.(2018) Impact of anti-rheumatic treatment on cardiovascular risk in Asian patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* Feb;47(4):501-506. doi: 10.1016/j.semarthrit.
  23. Naerr GW, Rein P, Saely CH, Drexel H.(2016) Effects of synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs on lipid and lipoprotein parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Vascul Pharmacol.* 2016 Jun;81:22-30. doi: 10.1016/j.vph.2016.01.006. Epub 2016 Feb 21.
  24. Cordeiro AC, Santos MJ, Crravo RA et al. (2003) Lipid profile and cardiovascular morbidity in patients with rheumatoid arthritis, correlation with disease activity.3(3): 5-9.
  25. Choi HK, Seeger JD. (2005) Rheumatoid Arthritis and adversed lipid profiles. *J Rheumatology.* 32: 2311-2316.
  26. Park YB, Lee SK, Lee WK et al. (1999) Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatolol.* 26:1701-1704.
  27. Van Halm VP, Nielen MJ, Nurmohamed MT. et al. (2007) Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 66(2): 184-188.
  28. Taysi S, Bakan E, Kuskay S et al. (2004) Correlation between levels of lipoprotein (a) and disease activity score in patients with RA. *The Pain Clinic.* 16(1): 53-58.
  29. Britsemmer K, Nurmohamed MT, Lems D. et al. (2010) Favorable changes in the lipid profile in the first year of early arthritis. *Arthritis/Rheumatism.* 62(10):1033
  30. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. (2000) C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of CVD. *N English J Med.* 342:836-843.
  31. Wolfe F, Hawley DJ, Anderson J.(1999) Inflammation as measured by the ESR predicts CV mortality across all rheumatic disorders. *Arthritis Rheum.* 42: S299.
  32. Cavagna L, Boffini N, Cagnotto G et al. (2012) Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: More than a simple association. Article ID 147354:8.
  33. Peters MJ, Sattar N, Nurmohamed MT. (2010) EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheuma Dis.* 69(2): 325-331.

## EFFECT OF METHOTREXAT ON THE VALUES OF RHEUMATOID FACTOR AND TRYGLICERIDES AND THEIR CORRELATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Hysni Ismaili <sup>1</sup>, Levent Ismaili <sup>2</sup>, Meral Rexhepi <sup>3</sup>, Qahil Ibrahimimi <sup>1</sup>

<sup>1</sup>The State University of Tetovo ,

<sup>2</sup>Trakya Universitesi, Edirne,

<sup>3</sup>Clinical Hospital Tetovo.

---

### ABSTRACT

Introduction: Patients with inflammatory arthritis like Rheumatoid Arthritis (RA) have increased risk of cardiovascular diseases (CVDs) compared with the general population. Although exact mechanisms are still unclear, persistent systemic inflammation in patients with RA may contribute to the development of CVD. During the last decade, effective suppression of inflammation with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) like Methotrexat (MTX) has improved the disease outcome in patients with inflammatory arthritis.

Aim of study: To investigate the effect of Methotrexat treatment on the inflammation and values of rheumatoid factor (RF), tryglicerides (Tg) and to find possible correlation between their values during the treatment of patients with rheumatoid arthritis in timeline of one year.

Material and methods: 80 patients were included newly diagnosed with rheumatoid arthritis, active and untreated and were treated then with MTX. At all patients were determined values of RF and Tg at the beginning of the study, after 6 and 12 months after starting of study, before and after treatment of patients.

Results: For  $Z = 0.72$  and  $p > 0.05$  ( $p = 0.47$ ) the average values RF after 12 months ( $x = 80.08$  IU / ml) have nonsignificant differences compared with the values of RF during admission ( $x = 96.86$  mg / ml). For  $Z = 0.04$  and  $p > 0.05$  ( $p = 0.69$ ) did not find significant differences between mean values of total lipids after 12 months ( $x = 9.16$  g / l) and Tg values during admission ( $x = 9.16$  g / l). At the beginning of the study ( $p > 0.05$ ) very weak and nonsignificant correlation exists between RF and values of Tg, and in the middle of study (6 months) there is moderate weak and nonsignificant negative correlation between values of RF and Tg ( $p > 0.05$ ). At the end of study, weak nonsignificant correlation exists between the values of RF and Tg ( $p > 0.05$ ).

Conclusions: Treatment of the patients with RA with MTX leads to supression of inflammation and disease. In patients RF values didnt change during the study (before and after treatment). Trygliceride values were with nonsignificant differences during the study. There was moderate, negative, weak and nonsignificant correlation at 6 month after beginning of the study.

Key words: rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, trygliceride, correlation.

---

# ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE (I/D) POLYMORPHISM IN ASSOCIATION WITH THE DIABETIC NEPHROPATHY

Taner Hasan<sup>1\*</sup>, Ivana Trajkovska<sup>1</sup>, Marjan Balovski<sup>3</sup>, Natasha N. Minova<sup>1</sup>, Cvetanka Volkanovska Ilievska<sup>1</sup>, Daniela Doneva<sup>1</sup>, Kiril Pakovski<sup>3</sup>, Slavica Josifovska<sup>3</sup>, Sasho Panov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, 8th September City General Hospital, Skopje, Macedonia

<sup>2</sup>Department of Pulmonology and Allergology, 8th September City General Hospital, Skopje, Macedonia

<sup>3</sup>Laboratory of Molecular Biology, Institute of Biology, Faculty of Natural Sciences, Ss. Cyril and Methodius University, Skopje, Macedonia

\* Corresponding author: Taner Hasan, taner\_hasan@yahoo.com

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 233-237

## ABSTRACT

Polymorphisms in the Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene have been associated with development of diabetic nephropathy (DN), a major microvascular complication of the type 2 diabetes mellitus (T2DM). Since the genetic predisposition plays an important role in development of DN in patients with T2DM, genetic testing might largely contribute to better assessment of the risk of DN in such patients. The aim of this study is to investigate the association of the ACE gene I/D polymorphism with DN in T2DM patients. The study is designed as a case-control genetic association study. The samples from 88 patients with T2DM were analyzed, including 57 patients with DN and 31 without DN. The study includes also 26 healthy controls. The demographic, clinical and laboratory data are analyzed in addition to the genetic profiling of the patients for the ACE gene. Genotyping of the ACE gene I/D polymorphism resulted in determination of the patient's genotype: D/D, I/D or I/I. The results revealed a statistically significant association of genotypes D/D and I/D with the occurrence of nephropathy compared to the I/I genotype. In the group of patients with T2DM, the carriers of the D/D or I/D genotypes have 6.46 folds higher odds and 1.7 folds higher relative risk for developing nephropathy than the carriers of I/I genotype. The results confirmed the correlation of the genetic polymorphism and the development of the DN in patients with T2DM indicating its potential predictive use in terms of the clinical follow-up, treatment selection and prognosis of DN.

Keywords: ACE gene; nephropathy; polymorphisms; type 2 diabetes.

## INTRODUCTION

Diabetic nephropathy (DN) is considered the most serious microvascular complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and is the leading cause of chronic renal insufficiency (1). In general, it is estimated that 20 to 40% of patients with T2DM will develop DN at some stage (2). Although, the pathogenesis of this complication is not completely clarified, the scientific data obtained from various studies indicate that it is multifactorial influenced. The haemodynamic and metabolic disorders and some growth factors are known to contribute to the development of this disease. The systemic and glomerular hypertension significantly affects the initiation and

progression of the nephropathy. These haemodynamic changes may be associated with disturbances in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAS). However, since not all T2DM patients with similar clinical and laboratory status develop DN during diabetes, the genetic predisposition is considered to be an important risk factor.

One of the most studied genes involved in the pathogenesis of DN is the gene encoding for angiotensin-converting enzyme (ACE) (2). ACE is one of the major enzymes in RAS that by conversion of angiotensin-1 into angiotensin-2 and inactivation of bradykinin plays an important role in the regulation of blood pressure and electrolytes as well as in

the proliferation of the vascular endothelial cells. It has been shown that ACE activity is much greater in patients with diabetic nephropathy compared to patients that have not developed nephropathy. The renal and cardiovascular complications seen in diabetic nephropathy might be closely linked to the polymorphisms in the gene encoding ACE. The ACE gene is located on chromosome 17 in form of two alleles, D - deletion and I -insertion resulting in three genotypes: insertion/deletion (I/D), deletion/deletion (D/D) and insertion/insertion (I/I). It is known that the enzymatic activity of the ACE is closely related to the genotype, individuals with the genotype D/D having the highest, whereas the ones with the genotype I/I having the lowest ACE enzyme activity, due to the presence of the allele D leading to high ACE activity (3).

Previous studies have shown that the genotype I/D has a higher association with diabetic nephropathy, with this correlation gradually decreasing towards the genotype D/D and being lowest in patients with the genotype I/I. Furthermore, it has been concluded that the genotype D/D is more prevalent compared to the other genotypes. However, in some studies no significant relation of the genotypes to diabetic nephropathy has been detected.

Literature data also suggest that the ethnicity may be connected to the level of the ACE activity, describing that in the Asian population allele D is associated with diabetic nephropathy, whereas in the other races this association has not been recorded (2, 3). I/D polymorphism is more prominent among Europeans than in Asians, therefore eliminating the categorization of this polymorphism as a predisposing factor for diabetic nephropathy in all ethnic groups (4, 5).

Since the overall data on the relationship between DN and the genetic variants of the ACE gene is contradictory, the aim of this study is once again to examine the association between the polymorphism I/D of the ACE gene in patients with DN and T2DM and possibly contribute to the clarification of this relation. If associated, the risk of diabetic nephropathy might be reduced by preventive and therapeutic means.

## MATERIALS AND METHODS

In this prospective, observational, genetic-associated study, 88 patients with type 2 diabetes were analyzed, including a subgroup of 57 patients with DN and 31 patients without DN. For the purpose of the study, the demographic, clinical, laboratory and genetic results

were summarized for each patient, group and in total. The basic criteria for categorization of diabetic nephropathy were: HbA1c  $\geq 6.5\%$  and proteinuria  $\geq 300$  mg/24-hour. In order to determine the frequencies of the genotypes and alleles of the investigated gene polymorphisms, samples of healthy blood donors and volunteers were included as control subjects. The criteria for inclusion as a control subjects was that they do not have anamnestic, clinical and laboratory signs of diabetes, kidney diseases or family history of the above.

For the genetic analysis, samples of up to 3 mL venous blood with anticoagulant EDTA<sub>x</sub>Na<sub>2</sub> were collected from patients. Prior to that, each patient signed an informed consent and the whole study was approved by the Ethics Committee. DNA was extracted with sodium chloride and chloroform method and precipitated with ethanol (6). The determination of polymorphisms in the ACE gene was with the TaqMan probes containing a nucleotide sequence specific to the amplified region of the gene, labeled at the 5'-end with the FAM or VIC fluorescent reporter dyes, while at the 3'-end with the non fluorescent quencher NFQ. The nucleotide sequences of the primers and the TaqMan probe for the ACE gene are according to Koch et al., 2005 (7). The resulted curves were analyzed with an integral software of the system, the StepOne (Applied Biosystems) software, by the method of allelic discrimination leading to determination of the genotype of each patient.

The relationship between the demographic, clinical, laboratory data and the genetic parameters of the patients was calculated by the Student's t-test for the values with normal distribution or with the Mann-Whitney U-test in cases of deviation from the normal distribution of the values of the corresponding parameter. The frequencies of genotypes and alleles were analyzed by Pearson's Chi-square test and the Fisher Exact Test, according which the relative risk ratio, as well as the odds ratio, were calculated. The calculations for the confidence interval (ci) were performed at 95%,  $p < 0.05$ . The values for  $p < 0.05$  were considered statistically significant, while highly significant were those with  $p < 0.01$ . Statistical calculations were performed using software accessories XLSTAT 2016 and GenAIEx 6.5 installed on Microsoft Excel 2016.

## RESULTS

The basic demographic, clinical and laboratory parameters for a total of 88 analyzed patients with type

2 diabetes with and without nephropathy are shown in Table 1.

Table 1. Demographic, clinical and laboratory data of the patients

Parameter	Group with DN n=57 (50.00%)	Group without DN n=31 (27.19%)
Male, n (%)	36 (63.16)	12 (38.71)
Female, n (%)	21 (36.84)	19 (61.29)
Age (years $\pm$ SD*)	49 $\pm$ 8.60	49 $\pm$ 7.82
Time with T2DM (years $\pm$ SD)	11 $\pm$ 4.42	9 $\pm$ 4.26
Time with DN (years $\pm$ SD)	2 $\pm$ 1.07 (?)	/
BMI when diagnosed with T2DM (n $\pm$ SD)	30 $\pm$ 4.66	28 $\pm$ 2.85
History of smoking, n (%)	36 (63.16)	9 (29.03)
Family history of T2DM, n (%)	49 (85.96)	18 (58.06)
Systolic artery pressure (mmHg $\pm$ SD)	137 $\pm$ 19.91	128 $\pm$ 15.44
Diastolic artery pressure (mmHg $\pm$ SD)	85 $\pm$ 9.32	82 $\pm$ 7.74
Glycemia-average weekly (mmol/L $\pm$ SD)	7.54 $\pm$ 2.21	6.85 $\pm$ 1.96
HbA1c (mmol/L $\pm$ SD)	8.98 $\pm$ 1.93	8.63 $\pm$ 1.49
Triglycerides (mmol/L $\pm$ SD)	2.66 $\pm$ 2.39	1.95 $\pm$ 0.79
Urea (mmol/L $\pm$ SD)	10.09 $\pm$ 7.99	5.04 $\pm$ 1.66
Creatinine ( $\mu$ mol/L $\pm$ SD)	158.35 $\pm$ 109.16	76.83 $\pm$ 13.16
Proteinuria, n (%)	57 (100)	4 (12.90)

\*SD = standard deviation

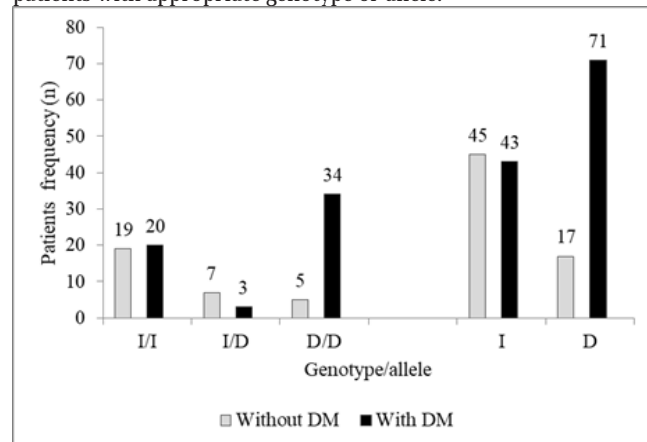
Results of the analyzes where the frequencies of the genotypes and the I/D alleles of the ACE gene compared to the occurrence of nephropathy are compared are presented in the Table 2 and Chart 1.

Table 2. The comparison of the frequencies of genotypes and alleles I / D of the ACE polymorphisms in patients with T2DM, without and with nephropathy.

Genotype	Without DN		With DN		Fisher's test p
	n	%	n	%	
I/I	19	61.29	20	35.09	0.0002
I/D	7	22.58	3	5.26	
D/D	5	16.13	34	59.65	
Total	31	100.00	57	100.00	
Allele *	n		n		< 0.00001
I	45		43		
D	17		71		

\* number of chromosomes

Chart 1. Frequency of genotypes and alleles of the ACE gene in the non-DN and DN patients with T2DM. Bars represent the number of patients with appropriate genotype or allele.



The results from the genetic analysis showed a statistically significant association of genotypes D/D and I/D with the occurrence of nephropathy in comparison to the homozygous I/I genotype. The presence of genotypes D/D and I/D increases the chances of developing nephropathy by 6.46 folds and the relative risk by 1.7 folds in comparison to the presence of the genotype I/I in patients with T2DM (Table 3).

Table 3. Applicability of the polymorphism ACE I/D as a potential predictive biomarker for development of DN in patients with T2DM

Statistic parameter	Value	Lower bound (95%)	Upper bound (95%)
Sensitivity, %	59.65	46.67	71.36
Specificity, %	83.87	66.75	93.25
False positive rate (%)	16.13	3.94	28.31
False negative rate (%)	40.35	28.04	52.66
Prevalence (%)	64.77	54.79	74.75
Positive Predictive Value (PPV)	0.87	0.77	0.98
Negative Predictive Value (NPV)	0.53	0.39	0.67
LR+ (Positive likelihood ratio)	3.70	1.61	8.49
LR- (Negative likelihood ratio)	0.48	0.34	0.68
Relative risk, folds	1.7	1.22	2.36
Odds ratio, folds	6.46	2.09	19.99

## DISCUSSION

The ACE I/D polymorphism is the most studied and published gene polymorphism associated with DN in patients with T2DM (2, 7-10). In a study that included 99 patients with stable renal function and 140 patients with impaired renal function, the results showed that

the genotype D/D was significantly more prevalent in patients with reduced renal function and retinopathy. The time period in diagnosing diabetic nephropathy, as well as the period for initiating chronic hemodialysis, was statistically shorter in patients with genotype D/D. Thus, the authors concluded that this genotype is a significant risk factor for the occurrence of DN in patients with T2DM (11).

In 2012, an extremely extensive study was published by Wang et al. presenting a meta-analysis of 14,108 patients with DN and 12,472 controls gathered from 1994 to 2000. It includes all available studies that have examined the association of the I/D genotype with diabetic nephropathy and the prevalence in healthy populations in different countries and ethnic populations (12). It concluded that the I/D polymorphism is significantly related to the development of diabetic nephropathy. This significant association was especially notable in the Asian population.

The prevention of diabetic nephropathy involves meticulous control of the patient's glycemia and the use of ACE inhibitors as therapy. The early use of ACE inhibitors reduces the intraglomerular pressure and resulting proteinuria, both key components of diabetic nephropathy. Glycemic and blood pressure control are important but not sufficient to decrease the incidence and progression of DN. Use of ACE inhibitors and a new class of glucose lowering agents, such as sodium - glucose co-transporter (SGLT) 2 inhibitors and glucagone - like-peptide (GLP) 1 receptor agonist may exert additional renoprotective effect and reduce progression of the DN (13,14).

The results of our study indicate that the ACE I/D polymorphism is significantly associated with the onset of nephropathy in patients with T2DM emphasizing the potential predictive value of the determination of this polymorphism. Therefore, the determination of the I/D polymorphism in the ACE gene in patients with T2DM can help differentiate patients with a higher risk of developing DN and even predict the therapeutic response in such, thus subjecting them to a certain hygiene-dietary regime, frequent controls, and modification of therapy and/or administration of appropriate kidney-protective drugs.

## REFERENCES

- Burrows NR, Li Y, Williams DE. Racial and ethnic differences in trends of end-stage renal disease: United States, 1995 to 2005. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 147-52.
- Ha SK. ACE insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy: clinical implications of genetic information. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 846068.
- Ruggenti P, Bettinaglio P, Pinares F, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and renoprotection in diabetic and nondiabetic nephropathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5):1511-25.
- Al-Rubeaan K, Youssef AM, Subhani SN, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, Al-Mutlaq HM, David SK, Al Naqeb D. Diabetic nephropathy and its risk factors in a society with a Type 2 diabetes epidemic: A 'Saudi National Diabetes Registry'-based study. *PLoS One* 2014; 9: e88956.
- Yu ZY, Chen LS, Zhang LC, et al. Meta-analysis of the relationship between ACE I/D gene polymorphism and endstage renal disease in patients with diabetic nephropathy. *Nephrology* 2012; 17: 480-487.
- Gemmell NJ, Akiyama S. An efficient method for the extraction of DNA from vertebrate tissues. *Trends Genet* 1996; 12(9):338-9.
- Koch W, Latz W, Eichinger M, Ganser C, Schömig A, Kastrati A. Genotyping of the angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism by the TaqMan method. *Clin Chem* 2005; 51(8):1547-9.
- Kalaitzidis R and Bakris GL. Effects of angiotensin II receptor blockers on diabetic nephropathy. *J Hypertens* 2009; 27: S15-21.
- Shaikh R, Shahid SM, Mansoor Q, et al. Genetic variants of ACE (insertion/deletion) and AGT (M268T) genes in patients with diabetes and nephropathy. *J Renin Angiotens Aldost Syst* 2014; 15: 124-130.
- Thomas MC, Groop PH and Tryggvason K. Towards understanding the inherited susceptibility for nephropathy in diabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 195-202.
- Ha SK, Park HC, Park HS, Kang BS, Lee TH, Hwang HJ, Kim SJ, Kim DH, Kang SW, Choi KH, Lee HY, Han DS. ACE gene polymorphism and progression of diabetic nephropathy in Korean type 2 diabetic patients: effect of ACE gene DD on the progression of diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(5):943-9.
- Wang F, Fang Q, Yu N, Zhao D, Zhang Y, Wang J, Wang Q, Zhou X, Cao X, Fan X. Association between genetic polymorphism of the angiotensin-converting enzyme and diabetic nephropathy: a meta-analysis comprising



- 26,580 subjects. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012; 13(1):161-74.
13. Kawanami D, Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Akamine T, Yokota T, Sango K, Utsunomiya K. SGLT2 Inhibitors as a Therapeutic Option for Diabetic Nephropathy *Int J Mol Sci* 2017; 18(5): 1083.
  14. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornøe K, Zinman B, Buse JB; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(9):839-848.

# RESPIRATORY MORBIDITY IN TERM INFANTS DELIVERED BY ELECTIVE CAESAREAN SECTION: COHORT STUDY

Ajmone Troshani M.D<sup>1</sup>

e-mail:ajtroshani@hotmail.com Nr tel.00355692288786, Street Mujo Ulqinaku Nr.37 Tirane Albania

Prof .Evda Vevecka<sup>2</sup>

Asc.Prof Eduart Tushe Chief of Neonatal Service

1Neonatologists at -Obstetric-Gynecologic University Hospital Nr 1 Tirane ; Albania

2Pediatric doctor Pnemology Service

Medicus 2018, Vol. 25 (3): 238-243

## ABSTRACT

**Aim** To investigate the association between elective caesarean sections and neonatal respiratory morbidity and the importance of timing of elective caesarean sections

**Methods** Cohort study with prospectively collected data of all elective Caesarean sections on mothers with a gestational age of 37+0 weeks and more, that were performed in our Hospital from 1 January 2011 to 1 January 2017. Multiple pregnancies, fetuses with congenital anomalies, intrauterine deaths, and emergency Caesarean sections were excluded. Primary outcome measures of neonatal respiratory morbidity included transient tachypnea of newborn, respiratory distress syndrome, persistent pulmonary hypertension of newborn.

**Results** 4290 infants were delivered by elective caesarean section at 37+0 and then after Compared with newborns from vaginal delivery, and emergency cesarean section an increased risk of respiratory morbidity was found for infants delivered by elective caesarean section at 37 +0 weeks' gestation to 37+6 weeks (odds ratio 4.5 95% confidence interval 3.3 to 6.3), 38+0 weeks' gestation to 38+6 weeks (2.7 , 1.9 to 3.6 ), and 39+0 weeks' gestation (2.1, 1.6 to 3.0). Also increasing the incidence of admission to the NICU with decreasing gestational age at term birth below the 39 weeks of gestation

**Conclusions:** Infants born by elective caesarean delivery at term are at increased risk for developing respiratory disorders compared with those born by vaginal delivery. A significant reduction in neonatal RDS would be obtained if elective caesarean delivery were performed after 39 + 0 gestational weeks of pregnancy.

**Keywords** Elective cesarean section, neonatal respiratory morbidity, neonatal transient tachypnea , Respiratory distress syndrome, persistent pulmonary hypertension

## INTRODUCTION

Infants born before 39 weeks of gestation are at increased risk for neonatal adverse respiratory outcomes, and the risk increases progressively as gestational age at birth declines.<sup>1,2</sup>

As compared with infants born vaginally, those born by cesarean section are at increased risk for adverse respiratory outcomes, especially when delivery occurs before the onset of labor.<sup>1,2,5-</sup>

This increased risk persists even in infants who are delivered by cesarean section at full term (i.e., at or beyond 37 completed weeks of gestation).

The rate of cesarean delivery in the United States rose from 20.7% in 1996 to 31.1% in 2006.<sup>6</sup> Deliveries by

caesarean section continue to increase in both developed and developing countries. Rates as high as 50% have been reported in some regions of Latin America.<sup>4</sup>

Cesarean section used to be carried out primarily because of obstetric complications or serious maternal illness. Lately many other factors, such as reduced risk to the mother as a result of improved anesthetic procedures and surgical techniques, elective caesarean section because of breech presentation, or previous caesarean section may have contributed to changes in obstetric practice and patient choice.<sup>2,3,4</sup> Thus increased rates of elective caesarean section without any obvious or generally accepted medical or obstetric indication have been reported to contribute further to the increasing rate of elective caesarean sections.<sup>7,8</sup> If no medical indication

is present evidence based information about risks and benefits for mothers as well as newborns becomes all the more important for adequate counselling.<sup>9</sup>

Gestational age at the time of elective caesarean section may also be important for respiratory morbidity in neonates.<sup>10</sup>

Neonates delivered by cesarean, particularly without the onset of labor, have increased risks of transient tachypnea of the newborn (TTN), respiratory distress syndrome (RDS) and persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN).<sup>11</sup> These infants are deprived of the maturational benefits of labor mediated by changes in endogenous steroids and catecholamine as well as the decreased active clearance of fetal lung fluid by amiloride-sensitive sodium channels (ENaC).<sup>11,12</sup>

We evaluated the association between elective caesarean section and neonatal respiratory morbidity in a large cohort of women with low risk pregnancies. We also separately analyses the effect of gestational age at the time of elective caesarean section.

## METHODS

Cohort study with prospectively collecting data from 1 January 2011 and 31 December 2016 at University Obstetric-Gynecologic Hospital “Queen Geraldine” for 41095 live singletons delivery . We included in our analyses all live born singletons without congenital malformations of gestational ages 37 to 40 completed weeks (24836 pregnancies). A subgroup (23414 pregnancies) was constructed to analyze the outcome of low risk pregnancies only. We therefore excluded all pregnancies associated with intrauterine growth retardation (n 320 ), diabetes (gestational or overt; n=120 ) and pre-eclampsia or hypertension (n=982). We defined intrauterine growth retardation as birth weight less than 2500 g in infants born after 36 completed weeks of gestation. Deliveries were categorized as vaginal, elective caesarean section, emergency caesarean section.

We categorized caesarean sections after start of labor or rupture of the membranes as emergency caesarean sections. Labor was defined as regular uterine contractions with progression of cervical dilation.

We measured gestational age in completed weeks on the basis of last menstrual period. (LMP ) or ultrasound of the first -trimester.

We considered information only related to newborn

admissions to hospital immediately after delivery. The following neonatal outcomes adverse respiratory outcomes (respiratory distress syndrome or transient tachypnea of the newborn), resuscitation, Apgar score at 1 and 5 minute ,, admission to the neonatal intensive care unit (ICU), and day hospital care . The prespecified primary outcome was a composite that included any of the above outcomes. The infants were followed up until discharge from the hospital.

The diagnosis of respiratory distress syndrome required signs of respiratory distress (grunting, retraction, cyanosis ), consistent radiologic features, and oxygen therapy with a fraction of inspired oxygen (FIO<sub>2</sub>) of 0.40 or greater for at least 24 hours or until death. Transient tachypnea of the newborn (TTN) was defined by the presence of tachypnea within hours after birth and typical radiologic findings, and persistent pulmonary hypertension (PPH) of the newborn as a serious respiratory morbidity requiring treatment for three or more days with continuous oxygen supplementation, nasal continuous positive airway pressure, or any period of mechanical ventilation.

We repeated analyses after exclusion of newborns with meconium aspiration syndrome (n=82 ), sepsis; 253), or pneumonia (; n=45 ) because these conditions may cause respiratory symptoms unrelated to delayed transition from fetus to newborn but are associated with vaginal delivery.

We carried out bivariate analyses to compare the risk of respiratory morbidity in babies delivered by elective caesarean section with the risk after vaginal delivery and emergency section caesarean within each gestational week. We present the association between mode of delivery and respiratory morbidity as odds ratios with 95% confidence intervals. To evaluate effect modification by gestational age we used stratified analyses. We used logistic regression analyses to evaluate potential confounding variables (parity, maternal age,). Adjusted odds ratios are also presented for respiratory morbidity but not for serious respiratory morbidity owing to the small number of observations.

## RESULTS

Between January 2011 -December 2016 there were 23414 live singleton births at our hospital. Among them 17497 term newborn or 74.7% delivered vaginally, 4290 (18.3 %) term newborns delivered by elective caesarean section, and 1627 (6.9%) delivered by emergency cesarean section.

The number of infants with respiratory morbidity (RDS, TTN, PPH) associated with elective caesarean delivery or vaginal delivery between the weeks at term is shown in Fig. 1.

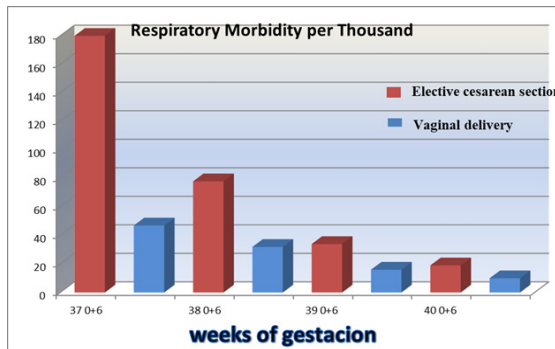


Fig 1. Incidence of respiratory morbidity per thousand live births shown by each week of gestation and mode of delivery. The number of infants with RM following elective caesarean delivery diminishes significantly with each week of gestation up to week 39. The incidence of respiratory morbidity (RDS, TTN and PPH) after elective caesarean delivery at term and after vaginal delivery was,

respectively, 180 and 19 /1000 deliveries, and 47 and 10/ 1000 deliveries. In comparison with vaginal births, infants delivered by elective caesarean section showed a significant progressive reduction in the incidence of neonatal Respiratory morbidity from week 37 + 0 to week 37 +6 and thereafter.

Link between gestacional ages and Transient tachypnea of the newborn

Tab.1. Odds ratio of TTN of babies delivered from 2011-2016, after ECS ,vaginal delivery and emergency section caesarean according to Completed Week of Gestation at Delivery.

The trends toward the increasing the incidence TTN with decreasing gestational age at term birth below the 39 weeks of gestation remained significant in analyses adjusted for potential confounders; the adjusted odds ratios 4.3 for ECS and 2.3 for vaginal delivery for 37 weeks of gestation, and for 38 weeks of gestation is respectively 2.4 for ESC and 1.9 for emergency section caesarean.

Tab 1.Odds Ratio of TTN According to Completed Week of Gestation at Delivery and way of birth -Odds Ratio from the Binary Logistic Regression

Variable	Model 1 ‡			Model 2 ¶		
	OR §	95% CI *	Value of P †	OR	95% CI *	Value of P †
Vaginal delivery	Gestacional age †		<0.001 (3)			<0.001 (3)
	37.0-37.06 weeks	2.6	1.7-4.0	<0.001	2.8	<0.001
	38.0-38.06 weeks	1.4	0.9-2.3	0.127	1.5	0.097
	39.0-39.06 weeks	1.0	0.7-1.5	0.822	1.1	0.797
Emergency SC	40.0-40.06 weeks	1.0	-	-	1.0	-
	Gestacional age †		0.090 (3)			0.093 (3)
	37.0-37.06 weeks	1.2	0.3-5.4	0.828	1.3	0.735
	38.0-38.06 weeks	1.8	0.7-4.8	0.254	1.9	0.214
Elective SC	39.0-39.06 weeks	0.4	0.2-1.1	0.081	0.4	0.113
	40.0-40.06 weeks	1.0	-	-	1.0	-
	Gestacional age †		<0.001 (3)			<0.001 (3)
	37.0-37.06 weeks	4.3	2.0-9.2	<0.001	4.3	<0.001
	38.0-38.06 weeks	2.4	1.1-5.0	0.022	2.4	0.022
	39.0-39.06 weeks	1.4	0.7-2.9	0.394	1.4	0.384
	40.0-40.06 weeks	1.0	-	-	1.0	-

§ Odds Ratio of transient tachypnea of the newborn ( TTN) According to Completed Week of Gestation at Delivery - Binary logistic regression.

\* confidence interval 95% (95% CI) for OR

† P value statistically significant from binary logistic regression and degrees of freedom (in parentheses).

‡ Model 1 unadjusted for any of factors

¶ Model 2: adjusted for mother age.

Tab2 Odds Ratio of Respiratory Distress Sindrom( RDS) after vaginal delivery ,emergency s.c. and E.C.S. according to Completed Week of Gestation at Delivery for 2011-2016.

The trends toward the increasing the incidence of respiratory distress with decreasing gestational age at term birth for 37 weeks of gestation at E.C.S remained significant in analyses adjusted for potential confounders; the adjusted odds ratios 39.8 at 37 weeks of gestation and 1.3 to 12.1 at 38 weeks of gestation, as compared with 1.0 at 40 weeks of gestation . (Model 2)

Tab 2. Odds Ratio of Respiratory Distress According to Completed Week of Gestation at delivery and way of birth -Odds Ratio from the Binary Logistic Regression

Variabili	Modeli 1 ‡			Modeli 2 ¶		
	OR §	95% CI *	P value †	OR	95% CI *	P value †
Vaginal delivery	Gestacional age †		0.019 (3)			0.017 (3)
	37.0-37.06 week	1.5	0.8-2.7	0.197	1.5	0.176
	38.0-38.06 week	2.1	1.3-3.5	0.003	2.2	0.003
	39.0-39.06 week	1.1	0.7-1.7	0.599	1.1	0.588
	40.0-40.06 week	1.0	-	-	1.0	-
Emergency sectio cesarea	Gestacional age †		-			-
	37.0-37.06 week	NA	-	-	NA	-
	38.0-38.06 week	NA	-	-	NA	-
	39.0-39.06 week	NA	-	-	NA	-
	40.0-40.06 week	1.0	-	-	1.0	-
Elective Secio cesarea	Gestacional age †		<0.001 (3)			<0.001 (3)
	37.0-37.06 week	39.4	5.4-286.7	<0.001	39.8	<0.001
	38.0-38.06 week	12.1	1.7-88.1	0.014	12.1	0.014
	39.0-39.06 week	2.4	0.3-18.5	0.414	2.4	0.411
	40.0-40.06 week	1.0	-	-	1.0	-

§ Odds Ratio of respiratory distress syndrome (RDS) for each week of gestacional age at delivery - According to Completed Week of Gestation at Delivery - Binary logistic regression.

\* confidence interval 95% (95% CI) for OR

† P value statistically significant from binary logistic regression and degrees of freedom (in parentheses).

‡ Model 1 unadjusted for any of factors

¶ Model 2: adjusted for mother age.

Tab 3. Odds ratios (95% confidence intervals) of neonatal respiratory morbidity after vaginal delivery ,emergency s.c. and E.C.S. according to Completed Week of Gestation at Delivery for 2011-2016.

Compared with infants delivered by women intended to have a vaginal delivery, those delivered by elective caesarean section had an increased risk of respiratory morbidity at any gestational age before 40 weeks. A nearly fourfold increased risk was found at 37 weeks' gestation (odds ratio 4.5, 95% confidence interval 3.3 to 6.3) and a threefold increase in risk at 38 weeks' gestation (2.7, 1.9 to 3.6), whereas the risk was doubled in infants delivered at 39 weeks' gestation (2.1, 1.6 to 3.0;)

Tab 3.Odds Ratio of Respiratory Morbidity According to Completed Week of Gestation at Delivery and way of birth -Odds Ratio from the Binary Logistic Regression

RESPIRATORY MORBIDITY					
GESTACIONAL AGE	Nr. Delivery	Nr % of infant	Odds ratio§	95% CI *	Value of P † ( 3)
Type of delivery					
37 0+6 week					
E. S.C.	525	97 (18)	4.5	3.3 to 6.3	p<0.0001
Vaginal delivery	1559	74(4.7)	Reference		
38 0+6 week					
E. S.C.	1603	126(7.8)	2.7	1.9 to 3.6	p<0.0001
Vaginal delivery	1869	58 (3.2)	Reference		
39 0+6 week					
E. S.C.	1750	60(3.4)	2.1	1.6 to 3.0	p<0.001
Vaginal delivery	7115	114(1.6)	Reference		
40 0+6 week					
E. S.C.	411	8(1.9)	1.2	0.6 to 2.6	P =0.50
Vaginal delivery	6954	106 (1.5)	Reference		

§ Odds Ratio of Neonatal Respiratory Morbidity for each week of gestacional age at delivery - Binary logistic regression.

\* confidence interval 95% (95% CI) for OR

† P value statistically significant from binary logistic regression and degrees of freedom (in parentheses).

¶ Modeli 2: adjusted for mother age.

Tab 4. Odds Ratio of Admission to the NICU after vaginal delivery ,emergency S.C. and E.S.C. According to Completed Week of Gestation at Delivery for 2011-2016 .

The trends toward the increasing the incidence of admission to the NICU with decreasing gestational age at term birth below the 39 weeks of gestation remained significant in analyses adjusted for potential confounders; the adjusted odds ratios 16.2 for ECS and 9 for Emergency cesarean section for 37 weeks of gestation, and for 38 weeks of gestation is respectively 5.3 for ESC ,1.6 for vaginal delivery. (Model 2 ).

Tab 4. Odds Ratio of Admission to the NICU According to Completed Week of Gestation at Delivery and way of birth -Odds Ratio from the Binary Logistic Regression

		Model 1 ‡			Model 2 ¶		
		OR §	95% CI *	P value †	OR	95% CI *	P value †
Vaginal delivery	Gestational age † 37.0-37.06 week			<0.001 (3)			<0.001 (3)
	38.0-38. .06 week	2.0	1.4-3.0	<0.001	2.0	1.4-3.0	<0.001
	39.0-39. .06 week	1.6	1.1-2.4	0.018	1.6	1.1-2.4	0.022
	40.0-40. .06 week	1.1	0.8-1.4	0.760	1.1	0.8-1.4	0.768
		1.0	-	-	1.0	-	-
Emergency scio cesarea	Gestational age † 37.0-37. .06 week			0.002 (3)			0.002 (3)
	38.0-38. .06 week	7.5	2.4-23.8	0.001	9.0	2.7-30.3	<0.001
	39.0-39. .06 week	0.6	0.1-4.9	0.619	0.7	0.1-5.6	0.700
	40.0-40. .06 week	1.7	0.6-4.5	0.296	1.9	0.7-5.3	0.212
		1.0	-	-	1.0	-	-
Elective scio cesarea	Gestational age † 37.0-37. 06 week			<0.001 (3)			<0.001 (3)
	38.0-38.06 week	16.2	5.8-44.6	<0.001	16.2	5.9-44.8	<0.001
	39.0-39.06 week	5.3	1.9-14.6	0.001	5.3	1.9-14.7	0.001
	40.0-40.06 week	1.7	0.6-4.9	0.315	1.7	0.6-4.9	0.315
		1.0	-	-	1.0	-	-

§ Odds Ratio of Admission to NICU for each week of gestational age at delivery - Binary logistic regression.

\* confidence interval 95% (95% CI) for OR

† P value statistically significant from binary logistic regression and degrees of freedom (in parentheses).

‡ Model 1 unadjusted for any of factors

¶ Model 2: adjusted for mother age.

NA - Modeli Not Applied due to very few cases of interest

No mortality was recorded among either vaginally or caesarean delivered neonates.

## DISCUSSION

Respiratory morbidity following cesarean delivery is well recognized. In a cohort prospectively study by Hansen al ,the incidence of the respiratory morbidity (RDS , TTN, PPH ) was approximately 10 % at 37 weeks of gestation age and in our study was at the rate of 18% . At the 40 weeks of gestation age the incidence rate was 1.5 % no longer significant and is related to vaginal delivery 13. The same is true in our study where the incidence of respiratory morbidity in the 40th week is 1.9% close to of vaginal births of 1.5%.

The study by Hansen and colleagues evaluated a cohort of 34,458 pregnancies and found that neonates delivered by elective caesarean section at 37 to 39 weeks gestation have a two to four times increased risk of respiratory morbidity compared with neonates delivered by intended vaginal delivery (37 weeks: odds ratio 3.9, 95% CI 2.5 to 6.5; 38 weeks: odds ratio 3.0, 95% CI 2.1 to 4.3; 39 weeks: odds ratio 1.9, 95% CI 1.2 to 3.0). Of more concern is that the risk of serious respiratory morbidity (oxygen therapy for more than two days, nasal continuous positive airway

pressure or need for mechanical ventilation) was even higher, particularly at earlier gestations (37 weeks: odds ratio 5.0, 95% CI 1.6 to 16; 38 weeks: odds ratio 4.2, 95% CI 1.6 to 11; 39 weeks: odds ratio 2.4, 95% CI 0.5 to 12).<sup>10</sup>

Also in our study like the risk of respiratory morbidity have increased compared with neonates delivered by vaginal delivery (37 weeks: odds ratio 4.3, 95% CI 3.3 to 6.3; 38 weeks: odds ratio 2.7, 95% CI 1.9 to 3.6 ; 39 weeks: odds ratio 2.1, 95% CI 1.6 to 3.0).

The risk of respiratory morbidity in early term infants (37 to 39 weeks) was confirmed by Tita and colleagues in an early 2009 study evaluating a cohort of 13,258 women who underwent an ECD <sup>23</sup> They noted that incidence of respiratory distress syndrome (RDS) was between 0.8 to 3.7% and significantly higher at the extremes of term gestation following elective repeat cesarean delivery. Similarly, the incidence of transient tachypnea of the newborn was 2.5% to 6.2% and also higher at the extremes of gestation, also the risk of admission to the neonatal ICU was from 2.3 to 1.5 at 38 weeks of gestational age.<sup>14</sup> In our study risk of admission at NICU have increased

in ECD in 37 weeks for approximately and at 38 weeks of gestational age the risk of admission at NICU have increased by 5.3. The authors suggested that iatrogenic respiratory morbidity could be reduced by performing ERCD after 39 weeks gestation.

V Zanardo and Co Neonatal respiratory morbidity risk (odds ratio, OR), including RDS and TTN, was significantly higher in the infant group delivered by elective caesarean delivery compared with vaginal delivery (OR 2.6; 95% CI: 1.35-5.9;  $p < 0.01$ ). While TTN risk in caesarean delivery was not increased (OR 1.19; 95% CI: 0.58-2.4;  $p > 0.05$ ), the RDS risk was significantly increased (OR 5.85; 95% CI: 2.27-32.4;  $p < 0.01$ ). This RDS risk is greatly increased in weeks 37 + 0 to 38 + 6 (OR 12.9; 95% CI: 3.57-35.53;  $p < 0.01$ ). After 39 + 0 wk, there was no significant difference in RDS risk.<sup>15</sup>

While our study revealed an increase in the incidence of Respiratory Morbidity for both RDS and TTN at ECD compared to vaginal births.

## Conclusion

The risk of neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section in singletons born at University Obstetric Gynecologic Hospital “Queen Geraldine”, between 1 January 2011 and 31 December 2016 was twice to four times that after intended vaginal delivery within each gestational week from 37 to 39 weeks. When the risk of respiratory morbidity after elective caesarean section in each gestational week was compared with the risk after intended vaginal delivery at 40 weeks’ gestation, the relative risk decreased from seven times higher at 37 weeks to three times higher at 38 weeks, whereas the relative risk at 40 weeks was no longer statistically significant.

The careful planning of elective caesarean deliveries after week 39+ 0 could mean substantial cost savings and avoid the need to separate babies from their parents, which causes considerable anxiety to the family.

Although mortality from respiratory disease in our infants was zero, the affected babies suffered painful procedures with the related risks of complications and additional morbidity, negative effects on their physiological and biochemical responses to birth.

These early deliveries are associated with a preventable increase in neonatal morbidity and admissions to the

neonatal ICU, which carry a high economic cost. These findings support recommendations to delay elective delivery until 39 weeks of gestation and should be helpful in counseling.<sup>14</sup>

## References

- Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol*1995;102:101-6.
- Zanardo V, Simbi AK, Franzoi M, et al. Neonatal respiratory morbidity risk and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean delivery. *Acta Paediatrica*. 2004;93:643.
- Bergholt T, Ostberg B, Legarth J, Weber T. Danish obstetricians’ personal preference and general attitude to elective cesarean section on maternal request: a nation-wide postal survey. *Acta Obstet Gynecol Scand*2004;83:262-6
- Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroli G, Velazco A, et al. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet*2006;367:1819-29
- Richardson BS, Czikk MJ, daSilva O, et al. The impact of labor at term on measures of neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:219.
- Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2006. *Natl vital stat rep*. 2007;56:1
- Scott JR. Cesarean delivery on request: where do we go from here? *Obstet Gynecol*2006;107:1222-3.
- Hannah ME. Planned elective cesarean section: a reasonable choice for some women? *CMAJ*2004;170:813-4
- ACOG Committee Opinion. Surgery and patient choice: the ethics of decision making. *Obstet Gynecol*2003;102(5 Pt 1):1101-6.
- Hansen AK, Wisborg K, Ulbjerg N, Henriksen TB. Elective caesarean section and respiratory morbidity in the term and near-term neonate. *Acta Obstet Gynecol Scand*2007;86:389-94.
- Jain L, Dudell GG. Respiratory transition in infants delivered by cesarean section. *Semin Perinatol*. 2006;30:296-304.
- Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol*. 2006;30:34-43.
- Hansen AK, Wisborg K, Ulbjerg N, et al. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ*. 2008;336:85-87.
- Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med*. 2009;360:111-120.
- Zanardo V, Simbi AK, Franzoi M, Solda G, Salvadori A, Trevisanuto D. Neonatal respiratory morbidity risk and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean delivery. *Acta Paediatr* 2004;93:643-647

# DEPRESIONI POSTPARTAL DHE MULTIPARITETI

Florin Besimi<sup>1,2</sup>, Sani Bajrami<sup>1,2</sup>, Destan Haliti<sup>1,2</sup>, Bekim Ismaili<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamenti për Obstetri dhe Gjinekologji, Spitali Klinik Tetovë

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

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 244-247

## ABSTRAKT

**HYRJE:** Termi "Depresioni postpartal" është një përmbledhje e disa çrregullimeve të gjendjes shpirtërore që shoqërojnë periudhën postnatale. Me rëndësi është të bëhet dallimi midis këtyre çrregullimeve, pasi që menaxhimi me to është i ndryshëm. Këto çrregullime të afektit, gershetohen njëra me tjetrën sa i përket simptomatologjisë, mirëpo ato kanë edhe veçori unike diferencuese. Ekzistojnë tri forma më të shpeshta të çrregullimeve afektive postpartale: mërzia maternale (baby blues), depresioni postnatal (postpartal) dhe psikoza puerperale (postpartale ose postnatale). Cdonjëra ndryshon për nga prevalenca, prezantimi klinik dhe menaxhimi. Suksesi i trajtimit të DPP do të rritet atëherë kur aktivitetet për rritje të vetëdijes dhe informimi i mjekëve dhe pacientëve të jete ne nivel te duhur. Arma më e fuqishme do të ishte ulja e përqindjes së lartë të nën diagnostikimit dhe rritja e përqindjes së grave që kërkojnë ndihmë mjekësore.

**QËLLIMI:** Studimi ka për qëllim të përcaktojë përqindjen e paraqitjes së depresionit postpartal te multiparat.

**MATERIALI DHE METODA:** Studimi është prospektiv, i realizuar në departamentin për obstetri-gjinekologji pranë Spitalit Klinik ne Tetovë, i realizuar në periudhën janar 2018 – nëntorë 2018, në kuadër të së cilit janë analizuar 323 raste shtatzënie, të cilat kanë lindur tre e më tepër fëmijë nga gjithësejt 1326 lindje.

**REZULTATET:** Nga gjithësejt 1326 lindje të realizuara në departamentin për obstetri dhe gjinekologji, për analizë janë trajtuar 323 gra shtatzëna multipara (24,35 %) që kanë patur tre e më tepër lindje. Nga 323 rastet 260 prej tyre kanë lindur fëmijë të 3'të, në 50 raste kanë lindur fëmijë të 4'të, në 9 raste kanë lindur fëmijë të 5'të, në 2 raste kanë lindur fëmijë të 6'të, në 2 raste kanë lindur fëmijë të 7'të. Nga këto lindje të shumëfishta të realizuara nrenda periudhës një vjeçare në departamentin për obstetri-gjinekologji pranë Spitalit Klinik Tetovë, te 15 raste ose (4,64 %) pas lindjes është diagnostikuar depresioni postpartal.

**PËRFUNDIMI:** Nga rezultatet e fituara mund të konkludojmë që depresioni postpartal është prezent në përqindje të konsiderueshme respektivisht 1,13 % nga numri i përgjithshëm i lindjeve në rajonin e Tetovës. Gjithashtu përqindja e lindjeve të shumëfishta është akoma një përqindje serioze, që paraqet edhe një nga shkaqet kryesore të neurozës postpartale.

**DISKUTIMI:** Depresioni postpartal në botë paraqitet tek 10 – 15% të grave, derisa 0.1–0.2% e grave përjetojnë formën më të rëndë, atë të psikozës puerperale. Në studimin tonë paraqitja e depresionit në vlera 1,13 % tregon poashtu një përqindje serioze, mirëpo ngelet për tu diskutuar përqindja e pacienteve të pa diagnostifikuar.

Fjalë kyç: depresioni postpartal, lindja e shumëfishtë

## HYRJE

Termi "Depresioni postpartal" (DPP) është një përmbledhje e disa çrregullimeve të gjendjes shpirtërore që shoqërojnë periudhën postnatale. Është me rëndësi të bëhet dallimi midis këtyre çrregullimeve, pasi që menaxhimi i tyre ndryshon. Këto çrregullime të afektit, gershetohen njëra me tjetrën sa i përket simptomatologjisë, mirëpo ato kanë edhe veçori unike diferencuese[1].

Ekzistojnë tri forma më të shpeshta të çrregullimeve

afektive postpartale: mërzia maternale (baby blues), depresioni postnatal (postpartal) dhe psikoza puerperale (postpartale ose postnatale), ku çdonjëra ndryshon për nga prevalenca, prezantimi klinik dhe menaxhimi[2]. Gjatë periudhës postpartale 85% e grave përjetojnë ndonjë lloj çrregullimi të afektit. Depresioni postpartal paraqitet te 10 – 15% të grave, derisa 0.1–0.2% e grave përjetojnë formën më të rëndë, atë të psikozës puerperale[3]. DPP aktualisht përcaktohet në përputhje me kriteret e Manualit Diagnostik dhe Statistikorë të çrregullimeve



mentale (DSM-IV) për çrregullime madhore depressive, ku së paku katër nga simptomat vijuese përjetohen gati se çdo ditë për të paktën dy javë: insomnia, hypersomnia, agjitimi psiko motor ose retardimi, lodhja, ndryshime në oreks, ndjenja të pavlefshmërisë, ndjenja e fajit, përqendrim i zvogëluar dhe mendime suicide. Pacienti po ashtu duhet të ketë ndjenja depressive në/ose humbje të interesit ose kënaqësisë në aktivitetet e përditshme, që kanë filluar brenda katër javësh që nga lindja [4] DPP zakonisht fillon 1 - 12 muaj pas lindjes. Mekanizmi i vërtetë i depresionit postpartal nuk është i njohur plotësisht. Shumica e shkenctarëve besojnë që DPP është një kompleks bio-psiko-social. Aspektit biologjik i sëmundjes, bazohet në ndryshimin e nivelit të hormoneve estrogenit dhe progesteronit gjatë shtatzanisë dhe rrënia e nivelit të këtyre hormoneve pas lindjes të luaj rol kyç. Aspekti psikologjik merr parasysh vetëbesimin e ulur, pesimizmin si veçori e personalitetit, strategjitë e dobëta për menaxhimin e stresit, si dhe reagimet e ndryshme emocionale. Aspekti social asocohet me kushtet ekzistenciale të gruas shtatzanë, mbështetjen e partnerit si dhe nivelin edukativ.

Menaxhimi i DPP-se duhet të jetë i individualizuar për çdo pacient. Trajtimi në të shumtën e rasteve arrihet në mënyrë ambulatorë, mirëpo nëse rrezikohe jeta e nënës ose e foshnjës atëherë nevojitet hospitalizimi. Baza e menaxhimit ambulator përfshin psikoterapinë dhe farmakoterapinë, deri sa rastet e rënda psikotike kërkojnë përfshirjen e barnave antikonvulziv. Trajtimet alternative si fototerapia, akupunktura, ushtrimet dhe masazha po ashtu duhet të merren në konsideratë. Të dhënat sa i përket përdorimit të antidepressantëve triciklik (ATC), fluoxetine, sertraline dhe paroxetine gjatë gjdhënies janë inkurajuese dhe niveli i antidepressantëve në serumit e foshnjës janë shumë të ulta ose të pa detektueshme. Gratë që trajtohen me acid valproik ose karbamazepine duhet të shmangen gjdhënies, për shkak të hepatoksitetit tek foshnjat.[5] Suksesi i trajtimit të DPP-se do të rritet atëherë kur aktivitetet për rritje të vetëdijes dhe informini i mjekëve dhe pacientëve të jete në nivel të duhur. Arma më e fuqishme do të ishte ulja e përqindjes së lartë të nën diagnostifikimit dhe rritja e përqindjes së grave që kërkojnë ndihmë mjekësore. Llogaritë që 50% e rasteve me DPP kalojnë pa u diagnostifikuar. Më së shumti diagnostikimi bëhet nga mjeku i praktikës primare (41,3%), pastaj nga gjinekologu/obstetri (30.7%), si dhe nga ndonjë ekspert i shëndetit mental (13.0%).[6]. Është imperative që mjeku i praktikës primare të familjarizohet me simptomat, faktorët e

rrezikut si dhe metodat e skrinitimit. Njëra ndër metodat më të suksesshme të skrinitimit për DPP është pyetëtori i Edinburg-ut, Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS), ku një rezultat  $\geq 9$  identifikon 90% të nënave me DPP.[7] Çrregullimet psikiatrike pas lindjes paraqesin një përqindje të konsiderueshme shëndetësore në komunitet për shkak të prevalencës së tyre dhe ndikimit të tyre në marrëdhëniet prind-fëmijë dhe tek çifti bashkëshortor [1].

## QËLLIMI

Studimi ka për qëllim të përcaktojë përqindjen e paraqitjes së depresionit postpartal te multiparat në rajonin e Tetovës.

## MATERIALI DHE METODA

Studimi është prospektiv i realizuar, në departamentin për obstetri-gjinekologji pranë Spitalit Klinik në Tetovë, i realizuar në periudhën janar 2018 - nëntorë 2018. Janë analizuar 323 raste të grave shtatzëna të cilat kanë lindur tre e më tepër fëmijë nga gjithësejt 1326 lindje. Të dhënat janë marrë nga kartelat e lindjes dhe nga të dhënat kthesë të marra nga mjekët amë të pacientëve të cilët kanë kërkuar ndihmën e tyre dhe më pastaj kanë vazhduar kontrollet tek psikologu ose neurologu. Janë marre në pyetje multiparat për paraqitje të ndryshimeve psikike në periudhën postpartale.

## REZULTATET

Nga gjithësejt 1326 lindje të realizuara në departamentin për obsterti dhe gjinekologji janë analizuar 323 gra shtatzëna ose (24,35 %) që kanë patur lindje të shumëfishta respektivisht tre ose më tepër lindje, (Tabela 1.grafikoni 1). Nga 323 rastet me lindje të shumëfishtë, në 260 raste kanë lindur fëmijë të 3-të, në 50 raste kanë lindur fëmijë të 4-të, në 9 raste kanë lindur fëmijë të 5'të, në 2 raste kanë lindur fëmijë të 6'të, në 2 raste kanë lindur fëmijë të 7'të, (Shih. grafikoni 2). Nga 323 lindje të shumëfishta të realizuara në periudhë 10 mujore në departamentin për obstetri- gjinekologji pranë Spitalit Klinik Tetovë në 15 ose (4,64 %) raste kemi paraqitje të neurozes postpartale (grafikoni 3). Nga 1326 lindje të përgjithshme rezulton që 15 ose (1,13 %) raste janë të diagnostikuara me neurozë postpartale, (Shih. grafikoni 4). Sipas vendbanimit nga 15 raste me neurozë postpartale rezulton që 9 gra ose (60%) jetonin në fshat dhe 6 gra ose (40 %) jetonin në qytet, (Tabela 2. grafikoni 5).

Tabela 1.

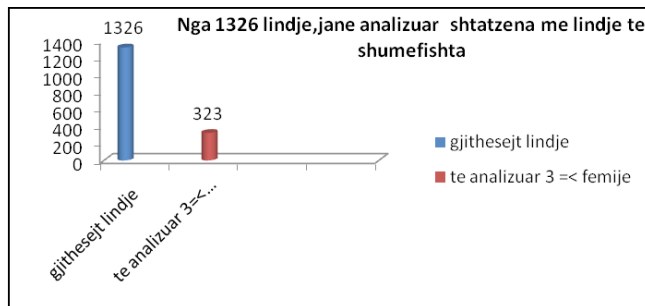
Paraqitje tabelare e te gjithe shtatzenave	
Gjithësejt	1326 lindje
Me lindje të shumëfishtë	323 (24,35%)
Me paraqitje të neurozës postpartale	15 (1,13%)

Tabela 2.

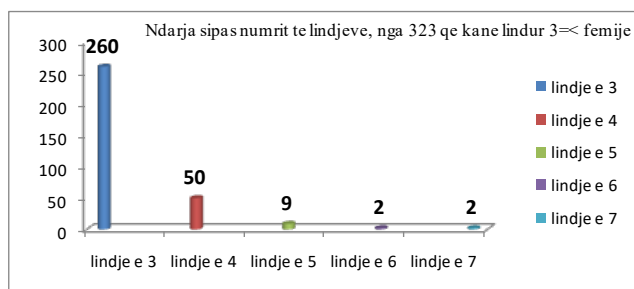
Ndarje tabelare sipas vendbanimit	
Fshat	9 (60%)
Qytet	6 (40%)
Gjithësejt paciente me neurozë postpartale	15 (100%)

Tabela 2. Ndarja sipas vendbanimit fshat/qytet e nënave te diagnostifikuara me neurozë postpartale ..

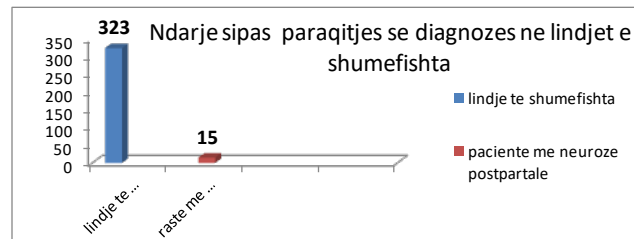
Nga gjithësejt 1326 lindje të realizuara në departamentin për obsterti dhe gjinekologji pranë Spitalit Klinik Tetovë janë analizuar 323 ose (24,35 %) shtatzëna që kanë patur lindje të shumëfishta, grafikoni 1.



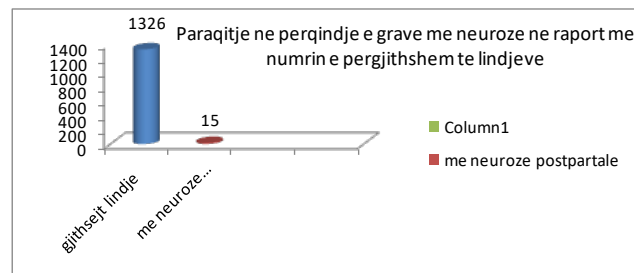
Grafikon 1. Ndarje sipas numrit të lindjeve për periudhë 10 mujore. Nga të analizuar 323 ose (24,35 %) shtatzëna që kanë patur lindje të shumëfishta, nga ato në 260 raste kanë lindur fëmijë të 3-të, në 50 raste kanë lindur fëmijë të 4-të, në 9 raste kanë lindur fëmijë të 5-të, në 2 raste kanë lindur fëmijë të 6-të, në 2 raste kanë lindur fëmijë të 7-të, grafikoni 2.



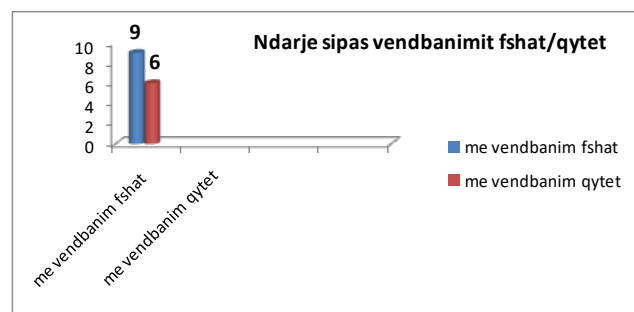
Grafikon 2. Ndarje e sipas lindjeve të shumëfishta. Nga 323 lindje të shumëfishta të realizuara në periudhë 10 mujore në departamentin për obstetri- gjinekologji pranë Spitalit Klinik Tetovë në 15 ose (4,64 %) raste kemi paraqitje të depresionit postpartal grafikoni 3.



Grafikoni 3. Ndarja sipas paraqitjes së neurozës postpartale tek gratë me lindje të shumëfishta.



Grafikoni 4. Paraqitja grafike sipas përqindjes së sëmundjes në raport me numrin total të lindj



Grafikon 5. Paraqitje grafike e pacientet të cilat u diagnostikuan me neurozë postpartale sipas vendbanimit fshat/qytet.

## PËRFUNDIMI

Nga rezultatet e mara mund të konkludojmë që:

1. Neuroza postpartale është prezente në përqindje të konsiderueshëm respektivisht 1,13% nga numri i përgjithshëm i lindjeve në rajonin e Tetovës.
2. Gjithashtu përqindja e lindjeve të shumëfishta është akoma një përqindje serioze, që paraqet edhe një nga shkaqet kryesore të neurozës postpartale.
3. Raporti i vendbanimit fshat/qytet në raport 60:40 tregon që jeta patriarkale në fshat akoma ngelet një faktor i raporteve jo të shëndosha në raportet burrë/grua.
4. Mosha mesatare 26,4 vjeç poashtu tregon që këta shtatzëna si pasojë e lindjeve të shumta kanë përjetuar një rrënie serioze të shëndetit të tyre të përgjithshme dhe në një farë forme e kanë thelluar gjendjen e tyre psikike..

## DISKUTIMI

Depresioni postpartal në botë përfshinë 10 - 15% të grave, derisa 0.1-0.2% e grave përfshijnë formën më të rëndë, atë të psikozës puerperale. Në studimin tonë paraqitja e depresionit në vlera 1,13 % nga të gjithë lindjet per periudhën njevjecare tregon poashtu një përqindje serioze. Vlen për tu diskutuar se vallë a paraqiten të gjithë gratë me nevojë për konsultime tek mjeku i tyre amë ose mjekë të profiëve përkatëse. Në botë llogaritet që diku 50% e rasteve me DPP kalojnë pa u diagnostikuar. Tek ne ngelet për tu diskutuar përqindja e grave të pa diagnostikuara. Pa diskutim që lindjet e shumta ndikojnë në paraqitjen direkte të neurosës postpartale, pastaj kushtet ekonomike e bejnë akoma më të vështirë gjendjen e grave të cilat realizojnë më shumë lindje. Menaxhimi DPP duhet të jetë i individualizuar për çdo pacient. Trajtimi në të shumtën e rasteve arrihet në mënyrë ambulatorë, mirëpo nëse rrezikohet jeta e nënës ose e foshnjës, atëherë nevojitet hospitalizimi. Ngelet që shoqatat joqeveritare asociacionet e ndryshme të stimulojnë ndërgjegjësimin e nënave të reja në lidhje me planifikimin familjar të tyre.

## REFERENCA

1. Perfetti, Jennifer, Roseanne Clark, and Capri-Mara Fillmore. "Postpartum Depression: Identification, screening, and treatment." *Wisconsin Medical Journal*. 2004; 103(6):56-63.

2. Robertson, E., Celasun, N., and Stewart, D.E. (2003). Risk factors for postpartum depression. In Stewart, D.E., Robertson, E., Dennis, C.-L., Grace, S.L., & Wallington, T. (2003). *Postpartum depression: Literature review of risk factors and interventions*.
3. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry*. 1987 May; 150:662-73.
4. Moses-Kolko, Eydie and Erika Kraus Roth. "Antepartum and Postpartum Depression: Healthy mom, healthy baby." *Journal of the American Medical Women's Association*. 2004; 59: 181-91.
5. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2009 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2008 Apr; 11(4):1001-20.
6. Dietz, Patricia M., Selvi B. Williams, William M. Callaghan, Donald J. Bachman, Evelyn P. Whitlock, and Mark C. Hornbrook. "Clinically Identified Maternal Depression Before, During, and After Pregnancies Ending in Live Births." *American Journal of Psychiatry*. 2007; 164(10): 1515-20.
7. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2008 Apr; 11(4):1001-20.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The term "Depression Postpartal" is like an umbrella, which summarizes some of the mood disorders associated with postnatal periods. It is vital to distinguish between these disorders, as their management varies. These affective disorders overlap each other with regard to symptomatology, but they also have a unique differentiating feature. There are three most common forms of postpartum affective disorders: baby blues, postnatal depression (postpartal) and puerperal psychiatry (postpartum or postnatal), each ranging from prevalence, clinical presentation, and management. The DPP treatment success will increase when awareness-raising campaigns and informing doctors and patients overcome the social stigma. The most powerful weapon would be to lower the high percentage of under diagnosis and increase the percentage of women seeking medical help. **PURPOSE:** The paper aims to determine the ratio of multiple births and postpartum depression. **MATERIAL AND METHODS:** The work is prospective, realized in the Department of Obstetrics and Gynecology at the Clinical Hospital Tetovo, conducted in January 2018 - November 2018, were analyzed 323 pregnant women who were born three or more children out of all 1326 births, out of which 15 women had postpartum neurosis, with an average age of 26.4 years. **RESULTS:** Out of all 1326 births realized in the department for obstetrics and gynecology are 323 or 24.35% of pregnant women have had multiple births, respectively, three or more births. Out of the 323 cases in 260 cases were born 3 children, in 50 cases were born 4 children, in 9 cases children were born at 5, in 2 cases were born 6 children, in 2 cases 7 children were born, of these multiple births realized in one year in the obstet's department gynecology at the Clinical Tetovo Hospital in 15 or (1,13%) postnatal cases are diagnosed with postpartum neurosis. **CONCLUSION:** From the results obtained we can conclude that postpartal neurosis is present in significant percentage respectively 1,13 % of the total number of births in the Tetovo region. Also, the percentage of multiple births is still a serious percentage, which is also one of the main causes of postpartum neurosis. **DISCUSSION:** Postpartum depression affects 10-15% of women, while 0.1-0.2% of women experience the worst form of puerperal psychiatry, and in our study the emergence of neuroses at 1.13% indicates a serious percentage,

Key words: multiple births, postpartal

## GIHT, DIAGNOZA DHE TRAJTIMI

Bekim Ismaili<sup>1,2</sup>, Nevzat Elezi<sup>2</sup>, Ilber Besimi<sup>2,3</sup>, Katarina Stavric<sup>4</sup>

<sup>1</sup>IPSH Dr Bekim, Tetovë, Maqedoni

<sup>2</sup>UT, Fakulteti i Shkencave të Mjekësisë, Tetovë, Maqedoni

<sup>3</sup>Spitali Klinik Tetovë

<sup>4</sup>Klinika Universitare “Nënë Tereza” - Shkup

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 248-250

### ABSTRAKT

Hyrje: Artriti urik është sëmundje që shkaktohet nga çrregullimi i metabolizmit të acidit urik në organizëm, depozitimit të kristaleve të tij në inde dhe shfaqjen e episodeve inflamatore në artikulacione. Incidenca e gihtit në popullatë është rreth 0,20-0,35 në 1000 banor, kurse prevalenca 1,6-13,6 në 1000 banor. Diagnoza e hershme dhe mjekimi bashkëkohor dhe adekuat japin mundësi që të ndikojmë në ecurinë natyrore të gishtit. Qëllimi: Qëllimi i këtij punimi qëndron në diagnozën e hershme dhe trajtimin bashkëkohor të sëmurëve me artrit urik. Materiali dhe metoda: Në studim janë përfshirë 15 të sëmurë me artrit urik, që janë trajtuar në Ordinancën e mjekësisë familjare 8» Dr Bekim», në periudhën 2017 – 2010. Rezultatet: Në grupin tonë 13 ose 86,6% ishin meshkuj dhe 2 ose 13,4% femra, me moshë mesatare 46.8 vjeç. Të gjithë të sëmurët kishin artrit urik akut, formën monoartikulare, të lokalizuar në gishtin e madh të këmbës. Përfundim: Diagnoza e hershme dhe mjekimi bashkëkohor kanë për qëllime qetsimin e simptomave të artritit akut dhe prevencën e ndryshimeve strukturale të nyjave.

Fjalë kyç: Gihti, hiperuratemia, artropati urike akute

### Hyrje

Gihti mund të jetë parësor dhe dytësor. Gihti parësor karakterizohet me çrregullimin e lindur të metabolizmit të purinave me natyrë enzimatisë, që rezulton me shfaqje të hiperuricemisë së përhershme. Gihti parësor është sëmundje e meshkujve, kurse femrat, praktikisht sëmurën në menopauzë. Te meshkujt gihti shfaqet pas moshës 30 vjeçare, më shpesh ndërmjet moshave 40-60 vjeç. Te gihti dytësorë shkak i hiperuricemisë janë sëmundjet mieloproliferastive të gjakut, sëmundjet e veshkave, saliuaretikët, hipoparatiroidizmi, miksedema, etj.

Përqëndrimi i urateve në gjak është 357 mmol/l ose 6 mg% për meshkujt dhe 327 mmol/l ose 5,5% për femrat. Kur përqëndrimi i acidit urik në gjak dhe në lëngun indor e kalon kufirin e tretshmërisë, formhen kristale të mononatrium urat dehidratit, të cilat janë shkaktarë të artritit akut (5, 7).

Ecurinë natyrore të sëmundjes e karakterizojnë katër stadi: hiperuricemia asimptomatisë, artriti akut, periudha interkritike dhe shfaqja e tofave (6).

Artriti te gihti i ka këto veçori: fillimi akut, zakonisht

natën, zhvillimi i shpejtë i reaksionit inflamator; simptomat e dhimbjes dhe ndieshmëria e nyjave janë mjaft të shprehura; lëkura merr ngjyrë të kaltër dhe është e thatë; manifestohet në formë të monoartritit, me lokalizim karakteristik te mbi 75% në gishtin e madh të këmbës; artriti zgjatë disa ditë, rrallë herë deri në 3 javë dhe me qetësimin e inflamacionit shfaqet remisio i plotë klinik dhe funksional i nyjes.

Faktorët precipitues që ndikojnë në shfaqjen e artriti akut janë: lëndimi, intervenimi kirurgjik, stresi psikik, kosumimi i sasive të mëdha të ushqimit të pasur me purine dhe kalori, alkooli, salicilatet, diuretikët tiazid, ciklosporina, urikozurikët dhe urikosupresorët, etj.

Mjekimi i gihtit varet nga faza e sëmundjes. Mjekimi është higjieno-dijetik dhe medikamentoz. Prej medikamenteve përdoren antiinflamatorët josteroid, urikozurikët dhe urikodepresorët (1).

### Qëllimi i punimit

Qëllimi i këtij punimi qëndron në diagnozën e hershme dhe trajtimin bashkëkohor të sëmurëve me artrit urik.

## Materiali dhe Metoda

Në studim janë përfshirë 15 të sëmurë me artrit urik akut, që janë trajtuar në Ordinancën e mjeksisë familjare « Dr Bekim», në periudhën prej vitit 2017 deri në vitin 2018.

Diagnoza e gihtit akut është bazuar në anamnezën, ekzaminimin klinik dhe biokimik dhe ekzaminimin radiologjik.

## Rezultatet

Në tabelën 1 është paraqitur frekuenca e simptomave të gihtit sipas gjinisë.

Tabela 1.  
Frekuenca e simptomave të gihtit sipas gjinisë

GIHT	Përqindja		
	M	F	Total
Pacientë	86.67	13.33	100.00
Dhimbje	86.67	13.33	100.00
Ajtje	66.67	13.33	80.00
Skuqje	66.67	13.33	80.00
Tem. lokale	46.67	13.33	60.00
Tem- sistemore	26.67	0.00	26.67
Uremi	80.00	13.33	93.33
Leukocitozë	66.67	13.33	80.00
Sedimetacion	60.00	6.67	66.67

Në tabelën 2 është paraqitur frekuenca e simptomave të gihtit sipas moshës.

Tabela 2.  
Frekuenca e simptomave të gihtit sipas moshës

GIHT	20 - 30		31 - 40		41 - 50		51 - 60		>60		Gjithsejt		
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	Total
Pacientë	1		2		5	1	3	1	2		13	2	15
Dhimbje	1		2		5	1	3	1	2		13	2	15
Ajtje			2		4	1	3	1	1		10	2	12
Skuqje	1		2		5	1	2	1			10	2	12
T. lokale			2		2	1	2	1	1		7	2	9
T- sistemore					3		1				4	0	4
Uremi	1		2		5	1	3	1	1		12	2	14
Leukocitozë	1		2		4	1	2	1	1		10	2	12
Sedimetacion					5	1	3		1		9	1	10



Fig. 1. Podagra



Fig. 2 Tofe në burzën olecrani

## Diskutimi

Diagnoza e hershme dhe mjekimi bashkëkohor i gihtit ndikojnë në ndërrimin e ecurisë natyrore të sëmundjes dhe e parandalon shfaqjen e recidivave të artritit, tofeve, artropatisë kronike dhe nefropatisë urike. Po ashtu, diagnoza e hershme dhe mjekimi adekuat mund të parandalojnë ose të ngadalsojnë edhe evoluimin e çrregullimeve kardiovaskulare, siç janë: hipertensioni arterial dhe vaskulopatia aterosklerotike.

Mjekimi bashkëkohor i gihtit ka dy qëllime. I pari, zbutjen e simptomave të artritit akut me anë të barnave bashkëkohore. Artriti urik akut është artriti më dramatik në urgjencën mjekësore, zgjatë 1-3 dite. Qetësohet shpejt me antireumatik josteroid, si psh. me capsula Indometacin a 25 mg çdo gjashtë orë nga dy kapsula 2-3 ditë, ose me Kolhicin, në fillim jepen dy tablet 0,5 mg, kurse pastaj çdo dy orë nga një tablet deri në qetësimin e simptomave. Qëllimi i dytë, qëndron në normalizimin dhe kontrollën e hiperuricemise (hiperuratemisë),

respektivisht prevenimin e recidivave të artritetit urik. Aplikimi racional dhe i baraspeshuar i urikozurikëve dhe i urikosupresorëve e ndryshon evolucionin dhe prognozën e gihtit (2, 3, 5, 6, 7).

### Përfundimi

Artriti urik akut është gjendja më dramatike në urgjencën mjekësore;

Diagnoza e hershme dhe mjekimi racional i gihtit e ndërron ecurinë natyrore dhe prognozën e sëmundjes.

Në diagnozën diferenciale duhet të dallohet nga chondrocalcinoza (pseudogihti), artriti psoriatik, sëmundja Reiter, artriti infektioz, flegrona, etj.

Mjekimi higjieno dijetetik ka për qëllim korrigjimin e të gjithë faktorëve që ndikojnë në rritjen e përqendrimit të acidit urik.

### BIBLIOGRAFIA

1. Coleman K, Norris S, Weston A, et al. NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines: Pilot program 2005-2007. Canberra: NHMRC, 2005
2. Joanna Briggs Institute Data Extraction Tool. Available at [www.joannabriggs.edu.au/isearch/index.php](http://www.joannabriggs.edu.au/isearch/index.php). [Accessed 2007]
3. Platt, AF (2008). Evidence-Based Medicine for PDAs: A Guide for Practice. Jones and Bartlett Publishers. pp. 80–82. WebMD Buys eMedicine
4. Combe B, Landewé R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Diseases* 2007;66:34–45. (Pre-view published online 2006).
5. National Health and Medical Research Council. Making decisions about tests and treatments: Principles for better communication between healthcare consumers and healthcare professionals. Canberra: NHMRC, 2005

## GIHT, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Bekim Ismaili<sup>1,2</sup>, Nevzat Elezi<sup>2</sup>, Ilber Besimi<sup>2,3</sup>

### SUMMARY

Introduction: uric arthritis is a disease caused by a disorder of uric acid metabolism in the body, depositing crystals of it in tissue and the appearance of inflammatory episodes in the joints. Giht incidence in the population is about 0.20 to 0.35 in 1000 per capita, while the prevalence from 1.6 to 13.6 per 1000 inhabitants. Early diagnosis and modern treatment and provide adequate opportunity to influence the natural progress of the giht. Purpose: The purpose of this paper lies in early diagnosis and modern treatment of patients with uric arthritis. Material and methods: The study included 15 patients with uric arthritis who treated at Private medical institution for familiar medicine “ Dr Bekim” in Tetovo, in the period 2017 to 2018. Results: In our group of 13 or 86.6% are males and 2 females or 13.4%, with a mean age of 46.8 years. All the patients had acute uric arthritis, monoarthricular form, located in the thumb of the foot. Conclusion: Early diagnosis and treatment have for contemporary calm the symptoms of acute arthritis and prevention of structural changes of joints.

Key words: Giht, Hiperuremy, acute uric arthropaty,

# KORELACIONI I TRAJTIMIT TË ANEMISË SIDEROPENIKE ME FERRO(III)-PROTEINSUCCINYLAT DHE ME FERRO SUCROSOMIAL

Sani Bajrami<sup>1</sup>, Anita Sinani<sup>1</sup>, Florin Besimi<sup>1</sup>, Sanije Berisha<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IPSH.PEDIATRIKA, Tetovë

<sup>1</sup>Fakulteti i Mjekësisë, Tetovë

<sup>1</sup>Departamenti për Obstetri -Gjinekologji, Spitali Klinik -Tetovë

<sup>1</sup>Departamenti për Biokimi Klinike, Spitali Klinik -Tetovë

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 251-256

## ABSTRAKT

**HYRJE:** Me anemi nënkuptojmë numrin e zvogëluar të eritrociteve ose sasisë së zvogëluar të Hgb-së ose të njërës dhe të tjetrës në të njëjtën kohë, nën vlerat referente për moshë. Hekuri është metal që merret me ushqimet dhe është i domosdoshëm për sintezën e hemoglobinës dhe ngopjen e depove të saja. Gjatë periudhave të ndryshme të jetës shtohen edhe nevojat ditore për hekur si në foshnjat, dhe në qoftë se kjo nevojë nuk plotësohet atëherë zhillohet anemia hipokrome.

**QËLLIMI:** Ky punim ka për qëllim të përcaktojë raportin kohor dhe rezultatet e trajtimit të anemive ferodeficitare me hekur (III)-proteinsuccinylat dhe ferrosucrosomial.

**MATERIALI DHE METODAT:** Punimi është prospektiv i realizuar gjatë skringut të anemisë tek infantët, në IPSH - PEDIATRIKA në Tetovë, dhe laboratorin klinik pranë Spitalit Klinik Tetovë, janë analizuar 76 infanë të diagnostikuar me anemi ferodeficitare, të moshës 1-12 muaj, të cilët janë mjekuar në periudhën janar – qershor të 2018-tës. Të moshës mesatare 7,4 muajshe, ndarja sipas gjinisë ka qenë si vijon: 47 infante të gjinisë femrore, 29 të gjinisë mashkullore.

**REZULTATET:** Janë analizuar rezultatet e marra në fillim dhe pas trajtimit me terapi antianemike në të dy grupet, respektivisht grupi i cili është trajtuar me hekur sucrosomial ka treguar përmirësim të dukshëm të parametrave si janë hgb, hct, MCV dhe Fe ++ pas përdorimit të terapisë brenda 1 muaji, ndërkaq grupi i pacientëve të trajtuar me protein succinylat ka patur përmirësim dukshëm më të dobët sesa grupi i trajtuar me ferrosucrosomial.

**PËRFUNDIMI:** Trajtimi me ferro sucrosomial është treguar më efektiv te përqindja më e madhe e pacientëve me anemi ferodeficitare, respektivisht parametrat siç janë hgbhct MCV dhe Fe ++ kanë rritje më të lartë në grupin e trajtuar me ferro sucrosomiale, për periudhën 1 mujore.

**DISKUTIMI:** Mënyra e të ushqyerit tek infantët është shumë e rëndësishme dhe ndikon në rezultatet e trajtimit të anemisë ferodeficitare, rekomandohen produktet ushqimore të pasura me hekur dhe përdorimin e terapisë e cila shkurton periudhën e trajtimit dhe nuk ka efekte anësore.

Fjalë kyç: anemia ferodeficitare, trajtimi.

## HYRJE

Me anemi nënkuptojmë numrin e zvogëluar të eritrociteve ose sasisë së zvogëluar të Hgb-së ose të njërës dhe të tjetrës në të njëjtën kohë, nën vlerat referente për moshë.

Anemia mund të shkaktohet nga faktor të ndryshëm dhe është sëmundja më e shpeshtë e gjakut në fëmijëri.

Shfaqet në 30% të popullatës në botë dhe është njëra prej problemeve më të mëdha shëndetësore, karakterizohet me ndërrimin e madhësisë dhe koloritetit të qelizave

të kuqe të gjakut, është sëmundje e cila zvogëlon oksiforitetin e gjakut.

Për shkak të oksiforitetit të zvogëluar të gjakut pason hipoksia e indeve.

Hekuri është metal që merret me ushqimet dhe është i domosdoshëm për sintezën e hemoglobinës dhe ngopjen e depove të tij.

Përthithja e hekurit të ushqimeve dhe e preparateve të tij bëhet në duoden dhe në pjesën e sipërme të zorrës së hollë.

Hekuri gjendet në formë dy dhe tri valente por në zorrë thithet vetëm hekuri dyvalentë, pra forma trivalente kthehet në dyvalente në prani të acidit klorhidrik.

Në njerezit normal vetëm 5-10 % e sasisë së tij të dietës thithet, ndërsa në të sëmurët me anemi hipokrome sasia e thithur arrinë deri në 20%.

Prania në stomak e ushqimeve të pasura me kripëra të fosforit dhe kalciumit e ulin sasinë e hekurit që duhet të thithet.

Në organizem rreth 2/3 e sasisë së hekurit gjendet në hemoglobine, 1/4 në depot e saja (palcën e kockës, melci, shpretkë, në formë të feritines dhe hemosiderinës, rreth 3% në mioglobinë.

Gjatë periudhave të ndryshme të jetës shtohen edhe nevojat ditore për hekur si në foshnjat, dhe në qoftë se kjo nevojë nuk plotësohet atëherë zhillohet anemia hipokrome.[10][11]

Hekuri është oligoelement që merr pjesë në shumë procese metabolike si: bartja e oksigjenit, bartja e elektroneve, metabolizmin e katekolaminave, sintezën e ARN-së, rregullatori i gjeneve etj.[1][3]

Nevoja për hekur është e rritur gjatë zhvillimit të fëmijës, në mënyrë që furnizimi i duhur i këtij minerali të jetë i rëndësishëm për të inkurajuar një rritje të shëndetshme[5][6].

Është konstatuar se anemia më rrallë është shfaqur te fëmijët e ushqyer me gji, më shpesh te ata të ushqyer me qumësht të adaptuar sipas formulës, ndërsa dukshëm më shpesh te fëmijët e ushqyer me qumësht lope[7].

Hekuri në fero socrosomial gjendet brenda një membrane fosfolipidike sucrosomiale®, që do të thotë se është shumë më biosolubile, kjo teknologji parandalon plotësisht efektet anësore të lidhura me hekurin.

Diagnoza caktohet në bazë të manifestimeve klinike dhe të analizave laboratorike, në atë rast eritrocitet janë të vogla (mikrocite), përqëndrimi i hemoglobinës gjithmonë është i zvogëluar, prandaj eritrocitet ngjyrosen dobët (hipokromi), hematokriti është i zvogëluar, vëllimi mesatar i eritoriteve (MCV) zvogëlohet nën 60 fL, përqëndrimi i hekurit në serum është i zvogëluar, ndërsa kapaciteti i lidhjes të hekurit është i rritur, përqëndrimi i feritines në serum është i zvogëluar.

Manifestimet klinike të anemisë mund të jenë të lehta apo të rënda dhe janë proporcionale me sasinë e zvogëluar të Hgb-së.

Këto manifestime klinike janë si pasojë e hipoksisë së indeve: zbehje e lëkurës dhe mukozave, dhimbje koke, refuzimi i ushqimit, shtim të ngadalësuar të peshës, mungesë oreksi, iritabilitet, etj[2][4][8].

Parimet e mjekimit të anemisë sideropenike janë: dhënia e preparateve të hekurit, të cilat duhet të bëhen gradualisht, duhet të fillohet me doza të vogla deri te doza e duhur terapeutike, më së miri absorbohet si hekur trevalentë i cili jonizohet mirë dhe absorbohet si ferosulfat ose feroglukonat, preparatet e hekurit duhet të merren me acid askorbik gjë që ndihmon absorbimin e tij dhe ndalon oksidimin e hekurit dyalentë (fero++ne feri+++), gjithashtu lehtëson absorbimin e hekurit nga trakti tretës në gjak, mjekimi zgjatë 3 muaj.[9]

## QËLLIMI:

Punimi ka për qëllim të përcaktojë raportin kohor dhe rezultatet e trajtimit të anemive ferodeficitare me hekur (III)-proteinsuccinylat dhe ferrosucrosomial.

## MATERIALI DHE METODAT

Punimi është prospektiv i realizuar gjatë skringut të anemisë tek infantët, në IPSH PEDIATRIKA në Tetovë, dhe laboratorin klinik pranë Spitalit Klinik në Tetovë, janë analizuar 76 infantë të diagnostikuar me anemi ferodeficitare, të moshës 1-12 muaj, që janë mjekuar në periudhën janar - qershor të vitit 2018.

Të ndarë në dy grupe sipas mjekimit:

1. Në grupin e parë 38 të mjekuar me terapi antianemike përkatësisht sir.proteinsuccinylate

2. Në grupin e dytë 38 të mjekuar me ferossucrosomial, Të mjekuar për një muaj.

Tek të gjithë të sëmurët është marrë anamneza rreth mënyrës së të ushqyerit, anemia është konstatuar sipas kritereve për diagnozë të anemisë, te të gjithë fëmijël është marrë gjaku venoz në momentin e diagnostifikimit dhe pas trajtimit njëmuajor me terapi antianemike respektivisht : në rastet kur hemoglobina ka qenë <11 g/dl dhe hematokriti <33% ,MVC 70 fL <,Fe ++ 7 ummol/l<.Moshë mesatare ka qenë 7,4 muajsh, ndarja sipas gjinisë ka qenë si vijon:47 infante të gjinisë femërore, 29 të gjinisë mashkullore.

## REZULTATET

Janë analizuar rezultatet e mara në fillim dhe pas trajtimit



me terapi antianemike në të dy grupet, respektivisht grupi i cili është trajtuar me hekur sucrosomial ka treguar përmirësim të dukshëm të parametrave si janë hgb,hct,MCV dhe Fe ++ pas përdorimit të terapisë brenda 1 muaji, ndërkaq grupi i pacientëve të trajtuar me protein succinylat ka pasur përmirësim dukshëm më të dobët sesa grupi i trajtuar me ferosucrosomial.tabela 1.

Nga llogaritja e vlerave mesatare në të dy grupet studimore rezulton që në grupin e trajtuar me ferosucrosomial kemi rritje më të lartë të vlerave të hemoglobinës nga 7,1 mmol/l në 11 mmol/l në periudhën kohore njëmuajore, në raport me grupin e trajtuar me feroprotein succinilate. grafikon 1.

Nga llogaritja e vlerave mesatare në të dy grupet studimore rezulton që në grupin e trajtuar me ferosucrosomial kemi rritje më të lartë të vlerave të hematokritit nga 0,30 % në 0,33 %, në periudhën kohore njëmuajore në raport me grupin e trajtuar me proteinsuccinylate.grafikon 2.

Nga llogaritja e vlerave mesatare në të dy grupet studimore rezulton që në grupin e trajtuar me ferosucrosomial kemi rritje më të lartë të vlerave të MCV nga 60 fL në 75 fL periudhën kohore njëmuajore në raport me grupin e trajtuar me proteinsuccinylat grafikon3.

Nga llogaritja e vlerave mesatare në të dy grupet studimore rezulton që në grupin e trajtuar me ferosucrosomial kemi rritje më të lartë të vlerave të Fee ++ nga 2,5 umol/l në 6,5 umol/l në periudhën kohore njëmuajore në raport me grupin e trajtuar me proteinsuccinylate.grafikon 4

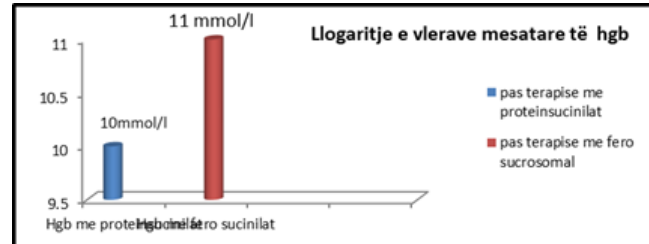
Janë raportuar për disa nga efektet anësore të terapisë si vjellje në tre raste te pacientët e trajtuar me proteinsucinylat, ndërkaq te pacientët e trajtuar me ferosucrosomial nuk janë referuar efekte anësore.tabela 2.

Në të dy grupet e studimit vërehet qartë dallimi sa i përket efekteve anësore respektivisht në grupin e trajtuar me protein succinilate kemi në tre raste me efekte anësore të terapisë edhe atë me vjellje, në raporte me grupin e trajtuar me ferro succrosomiale.grafikon 5.

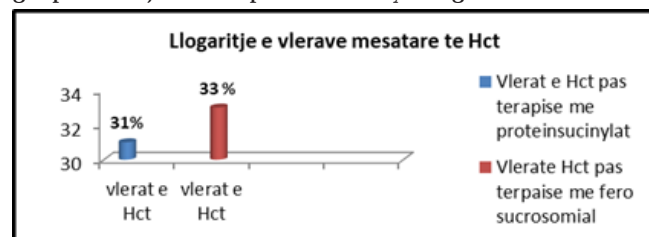
	Te trajtuar me Proteinsucinilat		Tetrajuar me Fero Sucrosomial	
	Përpara terapisë	Pas terapisë	Përpara terapisë	Pas terapisë
HGB mmol/l	7,1	10	7,1	11
Hct %	0,30 %	0,31 %	0,30 %	0,33 %
MCV fL	59	71	60	75
Fe ++ umol/l	2,5	3,5	2,5	6,5

Tabela 1:vlerat mesatare të përgjithshme nga rezultatet laboratorike pas trajtimit njëmuajor me terapi antianemike.

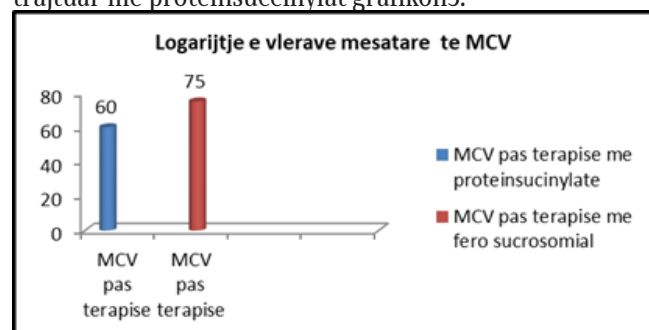
Nga llogaritja e vlerave mesatare në të dy grupet studimore rezulton që në grupin e trajtuar me ferosucrosomial kemi rritje më të lartë të vlerave të hemoglobines nga 7,1 mmol/l në 11 mmol/l në periudhën kohore njëmuajore, në raport me grupin e trajtuar me feroproteinsuccinilate. grafikon 1.



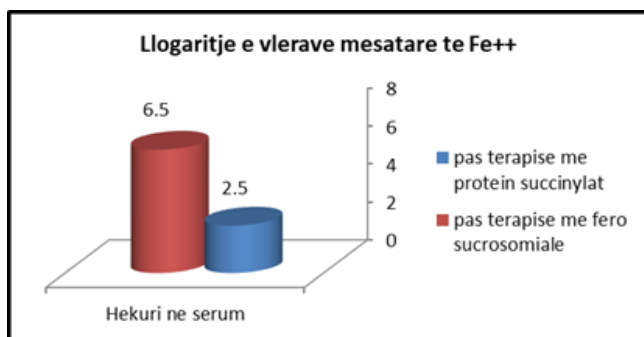
Graf.1.Vlerat mesatare të hemoglobines në të dy grupet. Nga llogaritja e vlerave mesatare në të dy grupet studimore rezulton që në grupin e trajtuar me ferosucrosomial kemi rritje më të lartë të vlerave të hematokritit nga 0,30 % në 0,33 %, në periudhën kohore njëmuajore në raport me grupin e trajtuar me proteinsuccinylate.grafikon 2



Graf. 2.Vlerat mesatare të hematokritit në të dy grupet. Nga llogaritja e vlerave mesatare në të dy grupet studimore rezulton që në grupin e trajtuar me ferosucrosomial kemi rritje më të lartë të vlerave të MCV nga 60 fL në 75 fL periudhën kohore njëmuajore në raport me grupin e trajtuar me proteinsuccinylat grafikon3.



Graf. 3.Vlerat mesatare të MCV në të dy grupet. Nga llogaritja e vlerave mesatare në të dy grupet studimore rezulton që në grupin e trajtuar me ferosucrosomial kemi rritje më të lartë të vlerave të Fee ++ nga 2,5 umol/l në 6,5 umol/l në periudhën kohore njëmuajore në raport me grupin e trajtuar me proteinsuccinylate.grafikon 4



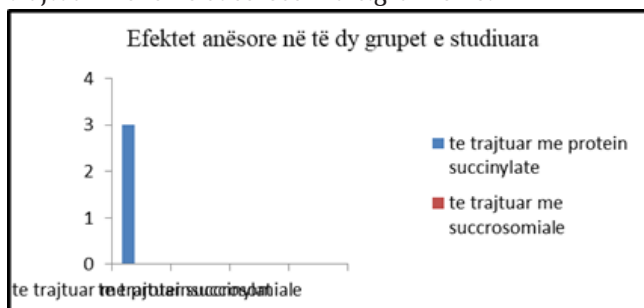
Graf. 4.Vlerat mesatare të F++ në të dy grupet.

Janë raportuar për disa nga efektet anësore të terapisë si vjellje në tre raste në pacientët të trajtuar me proteinsuccinylat, ndërkohë që pacientët e trajtuar me ferosuccrosomial nuk janë referuar efekte anësore. tabela 2

	Të trajtuar me Proteinsuccinylat	Të trajtuar me Ferro succrosomial
	Pas terapisë	Pas terapisë
Efekte anësore	3	/

Tabela 2.paraqitje tabelare e efekteve anësore në të dy grupet.

Në të dy grupet e studimit vërehet qartë dallimi sa i përket efekteve anësore respektivisht në grupin e trajtuar me proteín succinylate kemi në tre raste efekte anësore të terapisë edhe atë me vjellje, në raporte me grupin e trajtuar me ferro succrosomiale.grafikon 5.



Graf. 5.Paraqitje grafike e efekteve anësore në të dy grupet.

## PËRFUNDIMI

Trajtimi i anemive ngelet një problem i praktikës ditore me fëmijë. Normalisht, trajtimi i anemi ferodeficitare zgjat 3 muaj. Nga rezultatet e marra mund të konkludojme se:

1. Trajtimi me fero succrosomial është treguar më efektiv te përqindja më e madhe e pacientëve me anemi ferodeficitare në periudhë njëmuajore.
2. Parametrat hematologjike siç janë: hemoglobina, hematokriti, MCV (mean cel volumen), Fe ++ kanë rritje më të lartë në grupin e trajtuar me ferro succrosomiale.

3. Raporti kohore për periudhën njëmuajore në grupin e trajtuar me succrosomiale ka treguar përmirësim më të lartë në raport me grupin e trajtuar me proteín succinylat.
4. Në grupin e trajtuar me ferro succrosomiale nuk është raportuar asnjë efekt anësor, në raport me grupin e trajtuar me proteín succinylate ku janë referuar 3 raste me vjellje.

## DISKUTIMI

Mënyra e të ushqyerit tek infantët është shumë e rëndësishme dhe ndikon në rezultatet e trajtimit të anemisë ferodeficitare.

Rekomandohen produktet ushqimore të pasura me hekur sepse vetem terapia e pa shoqëruar me ushqyerje adekuate nuk është e mjaftueshme për të mbajtur në nivele të duhura parametrat hematologjike, gjithashtu nuk garanton rritje dhe zhvillim normal veçanërisht në fazën infantile kur edhe zhvillimi është shumë intensiv.

Terapia me ferro succrosomial efektet e veta pozitive i ka edhe në aspekt të resorbimit të mirë në zorrë si pasojë e përbërjes së saj, pra nuk nevojitet edhe dhënie e acidit ascorbic (vitamin C) e cila ka efekt resorbues me të lartë të hekurit në zorrë.

Gjithmonë duhet rekomanduar terapinë antianemike e cila shkurton periudhën e trajtimit dhe nuk ka efekte anësore. Parandalimi i anemisë sideropenike me preparate të hekurit në menyre perorale bëhet te:

- - Fëmijët me përqëndrim të ulët të hgb-së
- - Fëmijët të cilët ushqehen me qumësht të lopës prej lindjes
- - Fëmijët e lindur para kohe
- - Fëmijët me hipoksemi kronike
- - Fëmijët me infeksione të shpeshta
- - Fëmijët me standard të ulët ekonomik.

Autorët si Gómez-Ramirez S, Brillì E, Tarantino G, Muñoz M, më temën Succrosomial® Iron si hekur i gjeneratës së re për përmirësimin dhe plotësimin Oral, rekomandojnë që succrosomial si preparat peroral del si një mundësi më e vlefshme për trajtimin e ID-së, edhe më shumë për subjektet me intolerancë ndaj ose jo efikasitetin e kripërave të hekurit.

Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. në studimet e tyre hedhin tezën e trajtimeve të reja të anemise te femijet dhe njerëzit e moshave të rritura

lidhur me Hepcidin i cili ka një rol kyç në homeostasen e hekurit dhe mund të jetë një objektivi i ardhshëm diagnostik dhe terapeutik.

Gwetu TP, Chhagan MK, Taylor M, Kauchali S, Craib M. më punimet e tyre rreth kontrollit të anemisë dhe interpretimi i testeve biokimike për statusin e hekurit te fëmijët, rekomandojnë shqyrtimin e rregullt të anemisë te fëmijët e moshës shkollore nga komunitetet e pafavorizuara, me qëllim për të parandaluar pasojat të cilët i shkakton anemia në rritjen e tyre.

Mafodda A, Giuffrida D, Prestifilippo A, Azzarello D, Giannicola R, Mare M, Maisano R. në punimin e tyre "Oral sucrosomial iron versus intravenous iron in anemic cancer patients without iron deficiency receiving darbepoetin alfa": rekomandojnë që hekuri oral i sucrosomit siguron një rritje të ngjashme të niveleve të Hb-së, dhe me tolerancë më të lartë në raport me hekurin intravenoz.

Elli L, Ferretti F, Branchi F, Tomba C, Lombardo V, Scricciolo A, Doneda L, Roncoroni në punimin e tyre "Sucrosomial Iron Supplementation in Anemic Patients with Celiac Disease Not Tolerating Oral Ferrous Sulfate" rekomandojnë që Sucrosomial mund të jetë efektiv në sigurimin e plotësimin të hekurit në popullatat e vështira për t'u trajtuar, siç janë pacientët me CD, IDA dhe intolerancën ndaj sulfatit të hekurit.

Fabiano A, Brilli E, Fogli S, Beconcini D, Carpi S, Tarantino G, Sfera Y. në punimin "Sucrosomial® iron absorption studied by in vitro and ex-vivo models", konkludojnë se Sideral® RM ruan hekurin në SGF dhe është më i përshtatshmi për internalizimin e Fe<sup>3+</sup> nga qelizat Caco-2, mbrojnë Fe<sup>3+</sup> nga reduktimi enzimatik dhe nxitja e absorbimit Fe<sup>3+</sup> në epitelin e zorrëve.

#### LITERATURA:

1. M. Azemi. Muje Shala, Anemija sideropenike, *Pediatrics*, Prishtinë, 2010:791-795.
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2528681>.
3. Janic D. Anemija. Ne: Stepanovic R. *Pediatrics* Beograd. "Branko Donovic", 2001 387-396.
4. T. Stojcevski Anemija, Stojcevski T., Zelezna deficitna anemija. Ne: *Hematologija* T. Stojcevski i sorabotnici Shkup. "MEDIS -informatika" 1995: 67-90.
5. Gjuric G. Prehrana Ne: Mardesic G. *Pediatrics* Zagreb. "Shkolska knjiga" d.d., 2000:233-269
6. M. Boranic Anemije Ne: Mardesic G. *Pediatrics* Zagreb. "Shkolska knjiga, d.d. 2000:642-649.
7. American Academy of Pediatrics. Work Group on breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, 1997: 100:1035
8. Memedali Azemi. Muje Shala, Anemija, *Pediatrics*. Prishtinë, 2010: 788-789.
9. Memedali Azemi. Muje Shala, Anemija, *Pediatrics*. Prishtinë, 2010: 793-794.
10. S. Braho. A. Mucko, Subtancat antianemike. *Farmakologjia*, Tiranë 1994 Shtëpia botuese Hipokrati :317-319
11. Stojceski T, Zhelezno deficitna anemia. *Hematologija*. Skopje 1995:81-88

#### TREATMENT CORRELATION OF

## SIDEROPENIC ANEMIA WITH IRON (III) PROETIN SUCCINYLATE (IPS) AND FERRO SUCROSOMIAL (FS)

Sani Bajrami<sup>1</sup>, Anita Sinani<sup>1</sup>, Florin Besimi<sup>1</sup>, Sanije Berisha<sup>1</sup>

<sup>1</sup>PHO.PEDIATRIKA, Tetovo

<sup>1</sup>Clinical Hospital Tetovo

<sup>1</sup>Faculty of Medical Sciences, Tetovo

<sup>1</sup>Department of Obstetry –Gyneacology, Clinical Hospital Tetovo

<sup>1</sup>Department of Clinical Byocemistry, Clinical Hospital Tetovo

---

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:**By anemia we mean the reduced number of erythrocytes or the reduced amount of Hgb or one and the other at the same time, below the reference age values. Iron is a metal that takes intoxication and is necessary for the synthesis of hemoglobin and the saturation of its storage tanks. During the different periods of life, daily needs for iron as well as babies are increased, and if this need is not met then hypochromic anemia is developed.

**AIM:** This paper aims to determine the time report and the results of the treatment of iron-and-blood fermentative anemia (III ) -proteinsuccinyls and ferrosucrosomial

**MATERIALS AND METHODS:** The prospective study was performed during the anemia screening at infants, at IPSH PEDIATRIKA Tetovo, and the Clinical Laboratory at the Tetovo Clinical Hospital, 76 infants were diagnosed with ferhatic anemia, age 1- 12 months, treated in the period January 2018 - June 2018. The average age was 7.4 months, the gender was as : 47 female, 29 male.

**RESULTS:** The results obtained at the beginning and after treatment with antianemic therapy in both groups, respectively the group which has been treated with iron sucrosomial has shown significant improvement in parameters such as hgb, hct, MCV and Fe ++ after using the therapy internally 1 month, while the group of patients treated with succinylated protein has had significantly worse improvement than the ferrosucrosome-treated group.

**CONCLUSION:** Fero sucrosomial treatment has been shown to be most effective in the largest percentage of patients with ferodeficitonic anemia, respectively parameters such as hgbhct MCV and Fe ++ have higher increases in the iron-treated sucrosomial group for a period of one month.

**DISCUSSION:** The way of feeding infants is very important and affects the results of the treatment of ferhatopharyngeal anemia, iron-rich food products are recommended and the use of therapy that shortens the treatment period and no side effects.

Key words: ferodeficitare anaemi,tretman

---

# TRAJTIMI I ANEMIS RENALE ME ERITROPOETIN-EFEKTET E INFEKSIONIT TË KATETERËVE FEMORAL MBI EFIKASITETIN E TRAJTIMIT

Sela N., Zabzun M., Poposki A., Dalipi A., Avramoski M., Zhaku S.

Instituti i Nefrologjisë - Strugë, R.e Maqedonisë

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 257-261

## ABSTRAKT

Rezyme: Te pacientët me insuficiencë renale kronike, të shpeshta janë infeksionet nga kateterët per hemodializë. Trajtimi i anemisë renale te këto pacientë, është me eritropoetin. Frekuenca e dhënies së eritropoetinit është e ndryshme, më shpesh jepet eritropoetin me veprim të shkurtër. Në kohën e fundit përdoret eritropoetin me veprim të zgjatur - një herë në muaj. Efekti i trajtimit ndryshon te pacienët me kateter nga ato me fistulë A-V. Te këto pacientë është e nevojshme rritja e dozës së eitropoetinit për rreth 25% në krahasim me dozën fillestare.

Fjalë kyçe: Kateter infeksion, eritropoetin, insuficiencë renale.

## HYRJE

Anemia renale është komplikim i rëndë i insuficiencës renale kronike. Anemia tek pacientët që trajtohen në menyrë kronike me hemodijalizë çon në co-morbiditet, sëmundje kardiovaskulare, ndryshim të kualitetit të jetës si dhe zvogëlim të jetëgjatësisë te pacientët të cilët trajtohen me hemodijalizë.

Aplikimi i eritropoetinës në mjekimin e anemisë renale te këto pacient, në menyrë të dukëshme ka përmirësuar shkallën e jetëgjatësisë si dhe kualitetin e jetës. Përveç preparateve klasike të eritropoetinës, si që janë : Eritropoetin alfa , beta , omega , si dhe biosimilari, në kohën e fundit janë përdorur edhe agensa me gjysëmjete të zgjatur të eliminimit dhe si rrjedhojë e kesaj edhe efekt të vazhduar të mjekimit, si që janë Darbepoetin dhe Mircera.

Mircera është aktivizues i vazhduar i receptorëve të eritropoetinës me aplikim një herë në muaj me gjysëm jete të zgjatur 134 orë dhe si pasojë e kësaj në mënyrë shumë efikase stabilizohen vlerat e hemoglobinës në periudhën prej një muaji.

Te pacientët me insuficiencë renale në trajtim të rregullt me hemodijalizë tek të cilët është vendosur kateter qendror venoz -femoral, jugular ose subklavia, janë të shpeshta infeksionet të cilët e zvogëlojnë efektin e

eritropoetinës në mënyrë të theksuar. Në këtë rast rritet doza e dhënies së eritropoetinës.

## QËLLIMI

Optimalizimi (përmirësimi) i trajtimit të anemisë renale me aplikimin e eritropoetinës me veprim të zgjatur; metoxypolyethylen glycol-epoetin beta, aktivizues i vazhduar i receptorëve të eritropoetinës - Mircera.

Efikasitet dhe siguri në trajtimin me Mircera.

Korigjimi i dozës së eritropoetinit në rastet me infeksion të kateterit.

## PACIENTËT DHE METODAT

Janë ndjekur pacientë me insuficiencë renale në program të rregullt me hemodijalizë në Institutin e nefrologjisë - Strugë në periudhë kohore prej 8 muajsh.

Në studim janë përfshirë pacientë me status adekuat të hekurit ; serum feritin >100ng/ml dhe saturimi me transferin >20% sipas rekomandimit të udhëheqësve botëror për trajtimin e anemisë renale (KDOQI-2006 GUIDELINES).

Janë ndjekur pacientë me infeksion të kateterit - me markerë të rritur të inflamacionit, me infeksion të

shprehur klinikisht. Pacientët ishin të randomizuar (1:1:1) në tre grupe : Grupi A ( grupi Mircera), grupi B (standard eritropetin), grupi C (pacient[ me kateter femoral - CRP> 30 mg/L. Numri i pacientëve : 33.

Pacientët në grupin A pranuan Mircera prej 50 dhe 100 mikrogram një herë në 2 javë - subkutan (Q2W) në fazën e korigjimit si dhe një herë në 4 javë në dozë prej 50, 100 ose 150 mikrogram ( Q4W) në fazën e mbajtjes.

Pacientët në grupin B pranuan eritropetin me veprim të shkurtër nga 2000 IU 3 herë në javë gjatë gjithë kohës së observimit prej 8 muajsh.

Te pacientët e grupit C me CRP > 30 mg/L janë dhënë të dy llojet e eritropetinës.

Gjatë kohës së dozës mbajtëse, dozat janë përshtatur për mbajtjen e vlerave të hemoglobinës prej 11-13 g/dl.

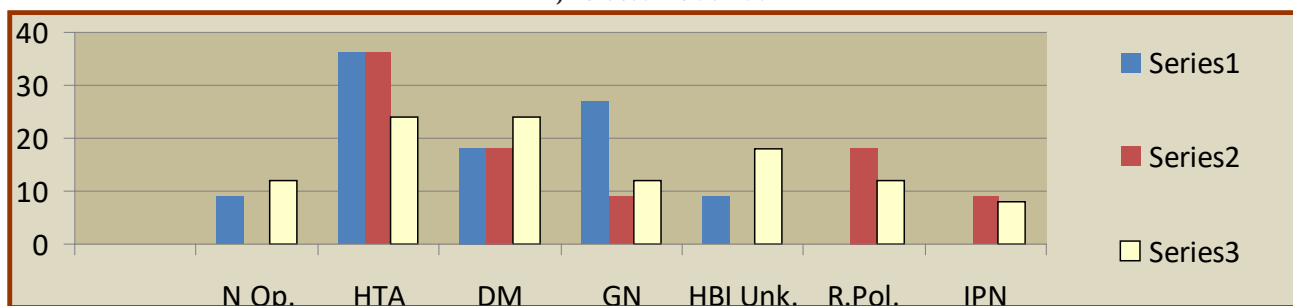
REZULTATET

MIRCERA GRUPI - A
MOSHA : 59,10 VJET. SD=+/- 9,05
GJINIA: M: 54.55%, F: 45.45
PERIUDHA NE HD: 4-6 VJET. SD: +/- 6.08

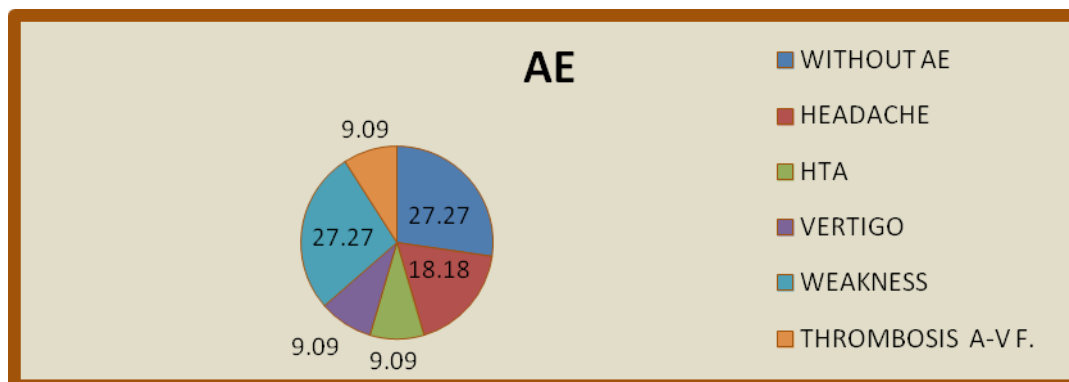
EPO GRUPI -B
MOSHA: 62.64 VJET. SD: +/- 14.13
GJINIA: M: 56.55, F:43.45.
PERIUDHA NE HD: 5-7 VJET.SD: +/- 4.4.

GRUPI C - INFEKSIONET E KATETERIT
MOSHA: 66.58 VJET SD:+/- 13.12
GJINIA: M: 54.45, F:45.55.
PERIUDHA NE HEMODIJALIZE :5-6 VJET

DIJAGNOZA RENALE %

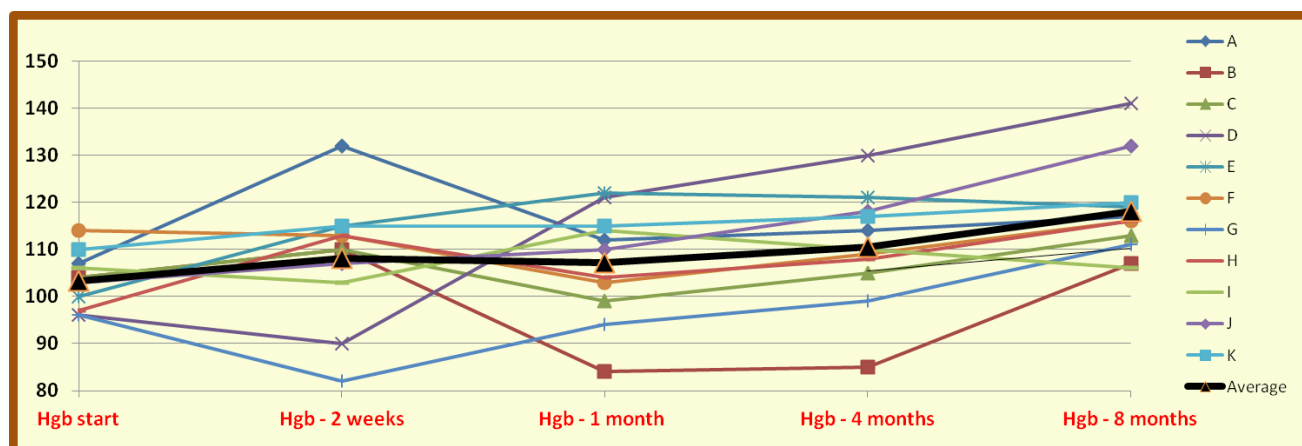


EFEKTET ANESORE TE TRAJTIMIT = 0 %



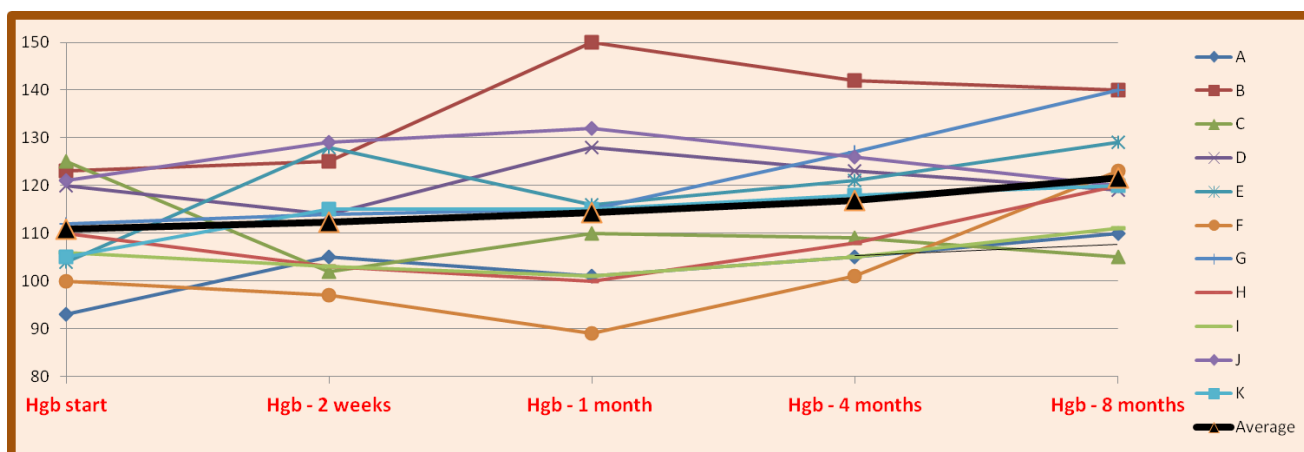
MIRCERA GROUP - A : Hb levels gr./L

Patients	Hb baseline	Hb - 2 weeks	Hb - 1 month	Hb - 4 months	Hb - 8 months
A	107	132	112	114	117
B	104	110	84	85	107
C	104	110	99	105	113
D	96	90	121	130	141
E	100	115	122	121	119
F	114	113	103	109	116
G	96	82	94	99	111
H	97	113	104	108	116
I	106	103	114	110	106
J	103	107	110	118	132
K	110	115	115	117	120
Average	103.36	108.18	107.09	110.55	118



EPO GRUPI - B : VLERAT E Hb /gr/L

Patients	Hb start	Hb - 2 weeks	Hb - 1 month	Hb - 4 months	Hb - 8 months
A	93	105	101	105	110
B	123	125	150	142	140
C	125	102	110	109	105
D	120	114	128	123	119
E	104	128	116	121	129
F	100	97	89	101	123
G	112	114	115	127	140
H	110	103	100	108	120
I	106	103	101	105	111
J	121	129	132	126	120
K	105	115	115	118	120
Average	110.82	112.27	114.27	116.82	121.55



KATETER GRUPI - C : VLERAT E Hb /g/L

Patients	Hb start	Hb - 2 weeks	Hb - 1 month	Hb - 4 months	Hb - 8 months
A	88	92	96	96	100
B	100	102	104	106	110
C	96	96	96	100	110
D	89	92	94	100	106
E	95	98	100	102	108
F	86	88	86	84	80
G	88	92	92	88	82
H	96	96	96	100	106
I	89	92	98	104	110
J	92	94	100	106	110
K	92	96	98	100	108
Average	90.82	92.62	94.82	96.84	105.84

## DISKUTIMI

Në studim janë përfshirë pacientë me insuficiencë kronike renale në program të rregullt me hemodijalizë dhe trajtimi i anemisë renale me eritropoetin me frekuenca të ndryshme të aplikimit të eritropoetit : 3 herë në javë ose një herë në muaj si dhe efekti i korigjimit të anemisë renale gjatë infeksionit të kateterëve qendror venoz.

Në grupin e parë - A/ vlerat target të Hgb u arriten në 78% nga grupi i ndjekur, në grupin e dytë - B/ vlerat target u arritën në 72% nga grupi i ndjekur, ndërsa në grupin e tretë - C/ në 64 %.

Në fazën mbajtjes së Hgb vlerat target u arriten në 82 % në grupin A, respektivisht 74 % në grupin B. Në grupin e tretë - C vlerat target të Hgb u arritën në 64% dhe atë me rritje të dozës së eritropoetit për 25 % në pajtueshmëri me DOQI GUIDELINES.

Te dy pacientët të grupit C ( F dhe G) për shkak të

infeksionit të rëndë të kateterit femoral për hemodializë dhe rezistencës në trajtim u bë dhënja e një njësie mase eritrocitare.

Mekanizmi bazë patofiziologjik për përgjigjen e dobët në trajtimin e anemisë gjatë infeksionit të kateterëve është aktivizimi i citokineve inflamatorë (TNF ALFA ) interferon gama dhe interleukin 1 të cilët në mënyrë direkte pengojnë diferencimin dhe proliferimin e qelizave progenitore eritroide.

Gjithashtu këto citokine pengojnë prodhimin e eritropoetinës në veshka si dhe inhibojnë absorbimin duodenal të hekurit dhe lirimimin e hekurit nga makrofagët dhe hepatocitët.

## PËRFUNDIMI

Të dy grupet e eritropoetinës me korigjime të vogla të dozave në fazën e dozës mbajtëse mund ti mbajnë vlerat



optimale (target vlerat) të Hgb.

Në rastet me infeksion të kateterit, të cilat janë mjaft të shpeshta tek pacientët me hemodijalizë (HD), ekziston problem serioz në mbajtjen e vlerave optimale të Hgb. Te këto pacientë bëhen korigjime të shpeshta të dozave me zmadhimin e dozës rreth 25% nga doza paraprake në periudhën prej dy kontrolleve të Hgb.

Në rast të një rezistence të plotë bëhet substitiuimi me masë eritrocitare dhe me dhënien graduale të eritropoetinës.

## CONCLUSION

To realizing the efficiency of anemia management very important step is to reduce the administration frequency of ESAs.

Time savings due to reduction of extended dose intervals have an important benefit in clinical practice for patients with CKD as well as for health care professionals.

MIRCERA is very superior ESA with unique receptor activity and long half-life, which subcutaneous administration at extended intervals ( once monthly) effectively maintained stable Hb levels in patients with CKD.

Higher rHuEPO doses may be required to maintain similar or slightly lower mean hemoglobin values among chronic hemodialysis patients with higher numbers of catheter insertions and VA infections, compared to patients without any.

# INFEKSIONET INTRAHOSPITALE VS ONE DAY SURGERY

Ilber Besimi<sup>1,2</sup>, Bekim Ismaili<sup>2</sup>, Rrezearta Elezi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Spitali Klinik, Departamenti i Kirurgjisë dhe Traumatologjisë, Tetovë, Maqedoni

<sup>2</sup>UT, Fakulteti i Shkencave të Mjekësisë, Tetovë, Maqedoni

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 262-264

## ABSTRAKT

Hyrja: Përparsitë e one-day surgery në prevenimin e infeksioneve nozokomiale janë një nxitje e punëtorëve shëndetësor në kirurgji për prevenimin e tyre. Infeksionet intrahospitale definohe si sëmundje që zhvillohet 48 orë pas hospitalizimit. Zhvillohen te 5-10 % e të hospitalizuarve. Trajtimi adekuat dhe bashkohor bën të mundur zvoglimin infeksioneve intrahospitale. Qëllimi i punimit: Qëllimi i këtij punimi qëndron në rëndësinë e one-day surgery në prevenimin e infeksioneve intrahospitale, zvoglimin e përdorimit të antibiotikëve dhe ofrimin e mjekimit bashkëkohor. Matriali dhe metoda: Në studim janë përfshirë 133 të sëmurë të operuar. Pacientët i kemi ndarë në dy grupe: grupi I-rë janë 66 të trajtuar me one day surgery dhe grupi II-të 67 pacientë me qëndrim mesatar spitalor 4.3 ditë. Pacientët janë trajtuar brenda vitit 2018. Rezultatet: Në grupine I-rë me one-day surgery 77.3% ishin meshkuj dhe 22.7% femra, ndërsa në grupin e II-të 73.1% ishin meshkuj dhe 26.9% femra. Infeksionet nozokomiale në grupin e I-rë u regjistruan tek 10.61%, ndërsa në grupin e II-të tek 44.75%. Shkaktarë më i shpesht i infeksioneve intrahospitale ishte Staphylococcus aureus në 79% të rasteve. Përfundim: Aprovimi i trendeve bashkëkohore dhe qëndrimi më i shkurtër në spital e parandalon paraqitjen e infeksioneve nozokomiale dhe e zvoglon përdorimin e antibiotikëve.

Fjalë kyç: Infeksionet intrahospitale-nozokomiale, one-day surgery

## Hyrja

Përparsitë e one day surgery në prevenimin e infeksioneve intrahospitale paraqet një nxitje të punëtorëve shëndetsor që merren me punë kirurgjike. Infeksionet intrahospitale definohe si sëmundje që zhvillohet 48 orë pas hospitalizimit. Vlerohet se infeksionet intrahospitale zhvillohen tek 5-10 % e pacientëve të hospitalizuar (1, 3, 9).

Frekuenca dhe llojet infeksioneve intrahospitale varen nga shumë faktor, si profili i spitalit, gjendja imunologjike e pacientit, higjiena spitalore, përvoja dhe aftësitë e personelit mjekësor, doktrina e përdorimit të antibiotikëve me qëllime preventive apo curative, etj. Shfaqja e infeksioneve intrahospitale e komplikom edhe më shumë trajtimin e sëmundjes fillestare të pacientit dhe në të njëjtën kohë e rrit koston e kurimit dhe kohëzgjatjen e qëndrimit në spital. Të dhënat e fundit për SHBA dhe EU tregojnë se rreth 2 milion pacientë në vitë vijnë nga infeksione intrahospitale gjë që e zgjat qëndrimin e tyre mesatarisht për 5.3 ditë në spital dhe e rrit koston e kurimit për rreth 4.5 miliard dollarë. Prevalence e infeksioneve intrahospitale në këtë studim

është 8.2 % (2, 10).

Shkaktarët më të shpesht të infeksioneve intrahospitale janë: Escherichia coli, kuagulazë-negativë stafillokokët, Staphylococcus aureus (veçanërisht meticilin rezistent stafolokoke), Enterococcus, Psuedomonas auriginosa, Acinetobacter species pneumoniae, Klebsiella, Enterobacter, Proteus mirabilis, Serratia, si dhe bakteriet anaerobe gram-pozitive (Propionibacterium, Bacteroides). Në vitet e fundit si shkaktarë i infeksioneve intrahospitale paraqiten edhe Legionella, Clostridium difficile dhe Micoplasma hominis. Gjithashtu, me theks të veçantë si risk për puntorët shëndetësor paraqiten edhe viruset, si virusi i Hepatitit B dhe C, HIV virusit, Kohëve të fundit rriten në masë edhe infeksionet intrahospitale të shkaktuara nga myket e ndryshme si Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Aspergillus, Candida Krusei, C. parapsilosis, B. lusitaniae dhe të tjera lloje jo-albikans. Viruset në numrin e përgjithshëm të infeksioneve intrahospitale marrin pjesë me 25-30 % (8, 9, 11).

Rëndësia e one day surgery qëndron në faktin se me shkurtimin e qëndrimit në spital prevenohen infeksionet

intra-hospitale, zvoglohet kostoja e kurimit koha e paaftësisë për punë (6, 7, 8).

### Qëllimi i punimit

Qëllimi i këtij punimi qëndron në rëndësinë e one day surgery në prevenimin e infeksioneve intra-hospitale, zvoglimin e përdorimit të antibiotikëve dhe në ofrimin e trajtimit bashkëkohor.

### Materiali dhe Metoda

Në studim janë përfshirë 133 të sëmurë të operuar. Pacientët i kemi ndarë në dy grupe: grupi I-rë gjithsej 66 të trajtuar me one day surgery dhe grupi II-të gjithsej 67 pacientë me qëndrim mesatar spitalor prej 4.3 ditëve. Pacientët janë trajtuar brenda vitit 2018. Diagnoza e komplikimeve është vënë në bazë të ekzaminimit klinik 48 orë pas operimit, brisit dhe materialit të marur nga plaga për analizë mikrobiologjike (serom).

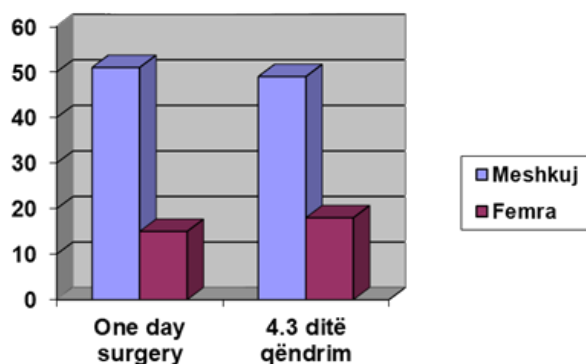
### Rezultatet

Gjatë këtij studimi u analizuan komplikimet në kuptim të skuqjes së plagës, rjedhja e seromit nga plaga dhe shërimi per secundum i plagës.

Tabela 1. Frekuenca e komplikimeve

	one day surgery		4.3 dite	
	M	F	M	F
per primam	46	13	26	11
skuqje të plagës	3	1	10	4
serom	2		12	2
per secundum		1	1	1
Gjithsej	51	15	49	18
	66		67	

Grafikoni 1.



Frekuenca e pacientëve sipas gjinisë

Tabela 2. Frekuenca e komplikimeve sipas grupeve

	one day surgery	4.3 dite
Pa Komplikime	89.39	55.25
Me Komplikime	10.61	44.75
Gjithsejt	100	100

Tabela 3. Frekuenca e shkaktarëve të infeksioneve intra-hospitale

	Përqindja
Staphylococcus aureus	78.95
Psuedomonas auriginosa	9.77
Enterococcus	8.27
Candida albicans	1.50
Klebsiella	1.50
Gjithsejt	100.00

### Diskutimi

Trajtimi bashkëkohor si one day surgery jep një komoditet të mirë në trajtimin e mirëfillt të pacientëve dhe në të njëjtën kohë zvoglon mundësinë e komplikimeve, kohëzgjatjen e kurimit, zvoglon përdorimin e antibiotikëve dhe në periudhën afatgjatë zvoglon mundësinë e zhvillimit të rezistencës së mikrobeve ndaj antibiotikëve (6, 10, 11).

Në studimin tonë pacientëve të grupit të I-rë ju dha vetëm një dozë e antibiotikut e grupit të cefalosporineve të gjeneratës së tretë me rrugë intavenoze, ndërsa grupi i II-të me qëndrim në spital pranoi dy herë në ditë cefalosporin të gjeneratës së dytë, 5 ditë me rrugë intavenoze (2, 5, 9, 11).

Gjate trajtimit kirurgjikal dukshëm zvoglohet mundësia e shfaqjes së komplikimeve dhe e përdotimit të antibiotikëve gjë të cilën e rekomandon edhe OBSH (6).

### PËRFUNDIM

Infeksionet intra-hospitale paraqesin problem shëndetësor që kërkon qasje serioze dhe profesionale.

Aprovimi i metodave bashkëkohore terapeutike si one day surgery e zvoglon mundësinë e paraqitjes së infeksioneve intra-hospitale.

Zvoglimi i infeksioneve intra-hospitale e zvoglon koston e kurimit dhe qëndrimin në spital.

Prevenimi i infeksioneve intra-hospitale zvoglon përdorimin e antibiotikëve dhe mundësinë e zhvillimit të rezistencës të bakterieve

One day surgery si protokol bashkëkohor na jep mundësinë e ofrimit të shërbimeve kualitative shëndetsore me benefit të shumëfishtë.

### Bibliografia

1. R. J. Aldwinckle and J. E. Montgomery (2004) Unplanned admission rates and postdischarge complications in patients over the age of 70 following day case surgery Anaesthesia Volume 59 Issue 1 Page 57.
2. J Henderson, MJ Goldacre, M Griffith and HM Simmons (1989) Day case surgery: geographical variation, trends and readmission rates Journal of Epidemiology and Community Health Volume 43 301-30.
3. Ogg TW, Hitchcock M, Penn S. (1998) Day Surgery Admission and Complications Ambulatory Surgery 6: 101 - 106.
4. Audit Commission (2001) Day surgery. Acute Hospital Portfolio Review of National Findings No.4.
5. Audit Commission (1990) A Short Cut to Better Services. Day Surgery in England and Wales HMSO.
6. Audit Commission (1992) All in a day's work: an audit of day surgery in England and Wales.
7. Department of Health (2002) Day Surgery: Operational guide: Waiting, booking and choice.
8. NHS Modernisation Agency (2004) Ten High Impact Changes.
9. Thornes R. (1991) Just for the day: children admitted to hospital for day treatment. NAWCH on behalf of Caring for Children in the Health Services.
10. Audit Commission (2003) Operating Theatres, Acute Hospital Portfolio Review of National Findings.

## INTRAHOSPITAL INFECTIONS VS ONE-DAY SURGERY

Ilber Besimi<sup>1,2</sup>, Bekim Ismaili<sup>2</sup>, Rrezearta Elezi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital, Department of Surgery and Traumatology, Tetova, Macedonia

<sup>2</sup>UT, Faculty of Medical Science, Tetova, Macedonia

### SUMMARY

Introduction: The advantages of one-day surgery in the prevention of nosocomial infections are an incentive for health workers in preventing their surgery. intrahospitale infections defined as disease that developed 48 hours after hospitalization. Developed in 5-10% of hospitalized persons. Adequate and modern treatment allows reduction intrahospital infections. The aim of the paper: The purpose of this paper lies in the importance of one-day surgery in the prevention of intrahospital infections, reduce use of antibiotics and provision of modern treatment. Material and methods: The study included 133 patients operated. We divided patients into two groups: group I-66 I have dealt with one day of surgery and group II 67 patients with an average hospital stay 4.3 days. Patients were treated in 2018. Results: In group I of the one-day surgery 77.3% were male and 22.7% females, while in group II were 73.1% male and 26.9% females. nosocomial infections in the I-st group was recorded at 10.61%, while in Group II to 44.75%. The most frequent cause of infections was Staphylococcus aureus intrahospitale in 79% of cases. Conclusion: The adoption of modern trends and shorter stay in hospital prevents nosocomial infections and reduces use of antibiotics.

Key words: intrahospital - nosocomial infections, one-day surgery

Adresa e autorit/Author adresse:

Ilber Besimi, kirurg, Traumatolog

Rr. Gjorçe Petrov Nr 44, 1220 Tetovë, Maqedoni

Tel: 075 200 010

e-mail: ilber-besimi@t-home.mk

# MENAXHIMI I SHTATZANIVE ME BLIGHTED OVUM DHE MISSED ABORTION NË SPITALIN E PËRGJITHSHËM NË FERIZAJ

Efendi Sahiti

Spitali i Përgjithshëm-Ferizaj

Efamed@hotmail.com

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 265-270

## ABSTRAKTI

Hyrja: Shtatzania është një ngjarje fiziologjike, por që mund të shoqërohet me procese patologjike. Në 5-20% të rasteve komplikohet me procese patologjike, në mesin e të cilave bënë pjesë Blighted ovum dhe Missed abortion.

Qëllimi i punimit: Është të bëjë identifikimin me kohë të këtyre shtatzanive patologjike, trajtimin adekuat të tyre, të krahasoj efikasitetin e ndërprerjes së këtyre shtatzanive me metoda terapeutike, respektivisht kirurgjike.

Materiali dhe metodat: Hulumtimi është i tipit transversal, duke shfrytëzuar pyetësor. Metoda e anketimit ka qenë përmes intervistës sy me sy gjatë periudhës 28.02.2017 deri me 25.5.2018. Intervista është bërë në Spitalin e Përgjithshëm në Ferizaj, duke përdorë metodën e përcaktimit të mostrës së rastit.

Rezultatet: Punimi përmban shtatzënat e identifikuar me Blighted ovum dhe Missed abortion gjatë periudhës së lartcekur në Spitalin e Përgjithshëm të Ferizajt dhe mënyrat e trajtimit. Gjatë kësaj periudhe në këtë Spital janë identifikuar gjithësej 60 shtatzëna me këtë patologji, prej tyre 16 ishin me Blighted ovum si dhe 44 me Missed abotion. Me Blighted ovum më shumë ishin ato që kishin shtatzaninë e parë, gjegjësisht 31.25%, kurse ato që kishin Missed abortion ishin në shtatzaninë e tretë, gjegjësisht 31.81%. Shumica prej tyre kishin marrë Acid folik, gjatë kësaj periudhe. Nga ky numër i të anketuarave (60), vetëm njëra gjatë shtatzënisë kishte bërë strisho vaginale dhe cervikale ndërsa 37.5% e shtatzënave me Blighted ovum ishin të atakuara nga virozat e ndryshme, kurse te ato me Missed abortion kjo shifër arrinte në 45.4%. Duanpirëse ishin 37.5% të shtatzënave me Blighted ovum, gjegjësisht 25% të atyre me Missed abortion. Me Misoprostol tab. ishin trajtuar dhe përfunduar 68.75% e shtatzanive me Blighted ovum, kurse te ato me Missed abortion arrinte shifrën 81.81%.

Përfundimi: Menaxhimi medikamentoz me Misoprostol tab. për ndërprerjen e këtyre shtatzanive është treguar shumë efikas dhe pa efekte anësore.

Fjalët kyçe: Shtatzëna, Blighted, Missed.

## HYRJE

Shtatzania është një ngjarje fiziologjike që imponon ndryshime funksionale dhe anatomike. Kur këto ndryshime janë në një shkallë të moderuar janë normale, por nganjëherë mund të bëhen patologjike dhe të rrezikojnë shëndetin e nënës. Shtatzania edhe pse është një ngjarje fiziologjike ajo mund të komplikohet në 5-20% të rasteve me procese patologjike që janë të rrezikshme për shtatzënë dhe frytin(1). Në mesin e këtyre shtatzanive patologjike bëjnë pjesë edhe shtatzaninë me Blighted ovum dhe Missed abortion.

Shtatzaninë me Blighted ovum janë shtatzani

anembrionale, që ndodhin kur vdes embrioblasti por trofoblasti zhvillohet edhe ca kohe. Nga pikëpamja klinike rritja e mitrës është më e ngadalshme se sa te shtatzaninë normale, po ashtu vlerat e HCG janë më të ulta. Ekzaminimi ultrasonografik karakterizohet me qese gestative të zbrazët, pa struktura embrionale. Si shkaktar i shtatzanive anembrionale më së shpeshti janë: çrregullimet kromozomale, infeksionet, intoksikacionet në muajt e parë të shtatzanisë(2). Një shtatzani konsiderohet si anembrionale kur në një ultratingull transvaginal vërehet qesja e gestacionit me diametër më të madh se 25 mm. pa embrion dhe pa sakusin vitelin(3).

Sipas përkufizimit Missedi është një vdekje në miter e embrionit ose fetusit para javës së 20 të shtatzanisë me produkte të mbajtura të konceptimit(4). Shkaqet e vdekjeve të hershme të fetusit janë të shumta dhe shpesh komplekse, por arsyet më të shpeshta janë:

- 1.Çrregullimet hormonale
- 2.Faktorët imunologjikë
- 3.Sindromi antifosfolipid
- 4.Anomalitë kromozomale
- 5.Sëmundjet infektive akute ose kronike
- 6.Faktorët e jashtëm
- 7.Varësia: droga, alkooli, pirja e duhanit(5)

Simtomat e një Missed abortioni mund të jenë një dhimbje e lehtë e barkut, dobësi e shtazënës, gjakderdhje të intenzitetit të ndryshëm nga mitra. Në disa raste këto shtazëna vazhdojnë të kenë simptoma të shtatzanisë (të përziera, lodhje) pasi ato ende mund të kenë nivele të larta të hormoneve qarkulluse. Ato shpesh nuk kanë as gjakderdhje.

Diagnoza përcaktohet në bazë të anamnezës, ekzaminimit klinik dhe laboratorik, me këtë rast konstatohet një nivel më i ulët i beta HCG(5). Në ekzaminimin ultrasonografik kemi mundësi të RZF (mundësi e rrahjes fetale). Ekzaminimi ultrasonografik është vendimtar për përcaktimin e diagnozes.

## QËLLIMI I HULUMTIMIT

Qëllimi i hulumtimit është :

- 1.Të bëjë identifikimin me kohe të këtyre shtatzanive patologjike

Tabela 2.Shtatzania me radhë të rastet me Blighted ovum dhe Missed abortion

Blighted ovum			Missed abortion		
Shtatzania me radhë	Numri i shtazënave	%	Shtazania me radhë	Numri i shtazënave	%
Shtatzania e parë	5	31.25	Shtazania e parë	11	25
Shtatzania e dytë	4	25	Shtatzania e dytë	4	9.09
Shtatzania e tretë	2	12.5	Shtazania e tretë	14	31.81
Shtatzania e katërt	2	12.5	Shtatzania e katërt	10	22.72
Shtatzania e pestë	1	6.25	Shtatzania e pestë	3	6.81
Shtatzania e gjashtë	2	12.5	Shtatzania e gjashtë	2	4.54
<b>Gjithsej</b>	<b>16</b>	<b>100.0</b>	<b>Gjithsej</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>

- 2.Trajtimin adekuat të këtyre shtatzanive

- 3.Të krahasoj efikasitetin e ndërprerjes së këtyre shtatzanive me metoda terapeutike, respektivisht kirurgjike.

## MATERIALI DHE METODAT

Hulumtimi është i tipit transversal, duke shfrytëzuar pyetësor. Metoda e anketimit ka qenë përmes intervistës sy me sy gjatë periudhës 28.02.2017 deri me 25.5.2018. Intervista është bërë në Spitalin e Përgjithshëm në Ferizaj, duke përdorur metodën e përcaktimit të mostrës së rastit. Intervista është bërë pas kërkimit të lejes me gojë nga shtazënata duke garantuar fshehtësinë e saj.

## REZULTATET

Punimi përmban shtazënata e identifikuara me Blighted ovum dhe Missed abortion gjatë periudhës së lartcekur në Spitalin e Përgjithshëm të Ferizajt dhe mënyrat e trajtimit. Gjatë periudhës 28.02.2017 e deri me 25.5.2018 në këtë Spital janë identifikuar gjithsej 60 shtazëna me këtë patologji, prej tyre ishin 16 me Blighted ovum si dhe 44 me Missed abortion.

Tabela 1.Numri i shtazënave me Blighted ovum dhe Missed abortion

Blighted ovum		Missed abortion		Totali	
Numri i shtazënave	%	Numri i shtazënave	%	N	%
16	26.66	44	73.34	60	100.0

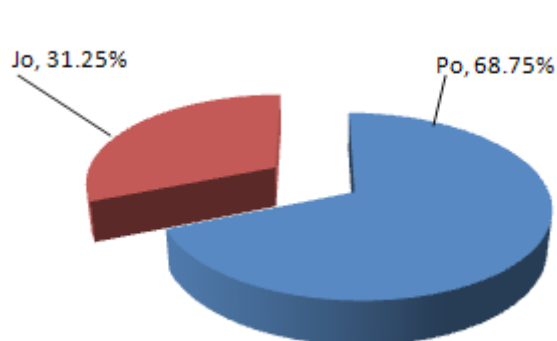
Nga ky numër i shtazënave të identifikuara, 5 prej tyre e kishin shtatzaninë e parë, 4 shtatzaninë e dytë, 2 shtatzaninë e tretë, 2 shtatzaninë e katërt, 1 shtatzaninë e pestë dhe 2 shtatzaninë e gjashtë. Këto raste ishin me Blighted ovum, kurse me Missed abortion 11 e kishin shtatzaninë e parë, 4 shtatzaninë e dytë, 14 shtatzaninë e tretë, 10 shtatzaninë e katërt, 3 shtatzaninë e pestë dhe 2 shtatzaninë e gjashtë.

Me qëllim që të kemi informata më të sakta se në cilën javë të shtatzanisë është identifikuar kjo patologji, shtatzënat në fjalë janë pyetur se kur është bërë kontrolla e pare te gjinekologu, me këtë rast kemi marrë këtë përgjigje: te rastet me Blighted ovum 5 ishin kontrolluar në javën e pare,3 në javën e pestë,3 në javën e gjashtë,4 në javën e shtatë dhe 1 në javën e tetë, kurse te rastet me Missed abortion 10 ishin kontrolluar në javën e katërt,15 në javën e pestë,11 në javën e gjashtë,5 në javën e shtatë dhe 3 në javën e tetë.

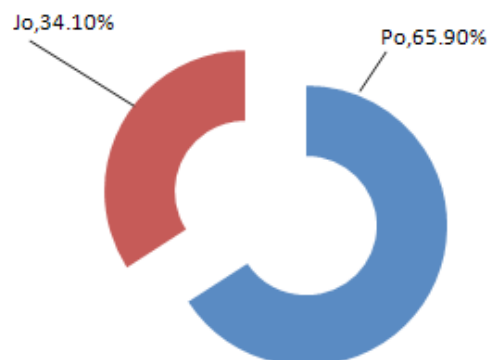
Tabela 3.Javët e shtatzanisë kur u kontrolluan këto paciente për herë të parë

Blighted ovum			Missed abortion		
Javët e shtatzanisë	Numri i shtatzënave	%	Javët e shtatzanisë	Numri i shtatzënave	%
Java e katërt	5	31.25	Java a katërt	10	22.72
Java e pestë	3	18.75	Java e pestë	15	34.09
Java e gjashtë	3	18.75	Java e gjashtë	11	25
Java a shtatë	4	25	Java e shtatë	5	11.36
Java e tetë	1	6.25	Java e tetë	3	6.81
<b>Gjithsej</b>	<b>16</b>	<b>100.0</b>	<b>Gjithsej</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>

Tani më dihet që në zhvillimin e shtatzanisë në tremujorin e parë rol të rëndësishëm ka Acidi folik, me këtë rast kemi marrë këtë përgjigje: te rastet me Blighted ovum 11 shtatzëna kishin marrë Acid folik, kurse 5 nuk kishin marrë.Te rastet me Missed abortion 29 kishin marrë këtë preparat, por 15 e mohonin këtë.



Grafikoni 1.Përgjigjet e të anketuarave me Blighted ovum në lidhje me marrje të Acidit folik



Grafikoni 2.Përgjigjet e të anketuarave me Missed abortion në lidhje me marrje të Acidit folik

Një prej parametrave të rëndësishëm në mbrojtjen antenatale është edhe arsimimi i shtatzënave, me këtë rast nga anketimet me këto shtatzëna kemi arritur me të dhënat se vetëm 6.25% të atyre që ishin diagnostikuar me Blighted ovum, gjegjësisht 6.82% me Missed abortion kishin të kryer fakultetin.

Tabela 4.Niveli i shkollimit të shtatzënave

Blighted ovum			Missed abortion		
Niveli i shkollimit	Numri i shtatzënave	%	Niveli i shkollimit	Numri i shtatzënave	%
Shkolla fillore	7	43.75	Shkolla fillore	18	40.90
Shkolla e mesme	8	50	Shkolla e mesme	23	52.28
Fakultet	1	6.25	Fakultet	3	6.82
<b>Gjithsej</b>	<b>16</b>	<b>100.0</b>	<b>Gjithsej</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>

Pasi që në mesin e shkaktarëve të këtyre patologjive rol të madh kanë edhe infeksionet në tremujorin e parë të shtatzanive, në pyetjen a kanë bërë strisho vaginale dhe cervikale gjatë shtatzanisë, te rastet me Blighted ovum kemi marrë këtë përgjigje: asnjë shtatzënë nuk kishte bërë strisho, kurse te rastet me Missed abortion vetëm një kishte bërë strisho.

Tabela 5. Përgjigjet e shtatzënave që kishin bërë strisho vaginale dhe cervikale

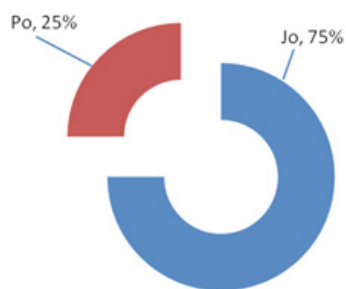
Blighted ovum		Missed abortion	
Po	Numri i shtatzënave	Po	Numri i shtatzënave
	0		1
Jo	Numri i shtatzënave	Jo	Numri i shtatzënave
	16		43
<b>Gjithsej</b>	<b>16</b>	<b>Gjithsej</b>	<b>44</b>

Konsiderohet që një nga infeksionet e shpeshta janë virozat e ndryshme, për këtë arsye në pyetjen: A kanë qenë të sëmura gjatë shtatzënisë? Kemi fituar këto përgjigje: te rastet me Blighted ovum 6 shtatzëna kanë qenë të sëmura nga virusa, kurse 10 të tjera e mohojnë këtë. Te raste me Missed abortion 22 shtatzëna ishin të sëmura, 24 shtatzëna e mohojnë këtë.

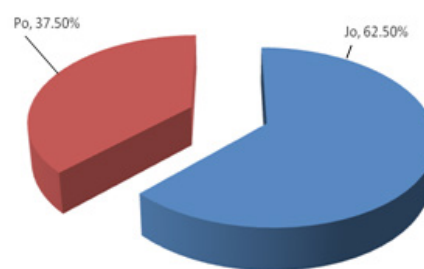
Tabela 6. Përgjigjet e shtatzënave që ishin të sëmura nga virusa gjatë shtatzanisë

Blighted ovum			Missed abortion		
Po	Numri i shtatzënave	%	Po	Numri i shtatzënave	%
	6	37.5		20	45.45
Jo	Numri i shtatzënave	%	Jo	Numri i shtatzënave	%
	10	62.5		24	54.54
<b>Gjithsej</b>	<b>16</b>	<b>100.0</b>	<b>Gjithsej</b>	<b>44</b>	<b>100.0</b>

Një dukuri që ka shumë efekte patologjike në shtazani është duhanpirja gjatë shtatzënisë, për këtë arsye shtatzënat janë anketuar edhe për këtë dukuri negative. Me këtë rast kemi marrë këto përgjigje: te rastet me Blighted ovum 37.5% kishin konsumuar duhan gjatë shtatzënisë, kurse 62.5% jo, te rastet me Missed abortion 25% kishin konsumuar duhan gjatë shtatzënisë, kurse 75% e mohojnë një dukuri të tillë.



Grafikoni 3. Përgjigjet e shtatzënave me Blighted ovum për duhanpirje



Grafikoni 4. Përgjigjet e shtatzënave me Missed abortion për duhanpirje

Pasi që një prej qëllimeve të këtij punimi ishte identifikimi i trajtimit më të mirë të këtyre shtatzënave, ato u anketuan se si ishin trajtuar në këtë spital. Me këtë rast fituam këto përgjigje: te rastet me Blighted ovum 11 shtatzëna ishin trajtuar vetëm me Misoprostol tab, kurse 5 me Misoprostol tabl. dhe Revizion instrumental të kavitetit të mitres. Te shtatzënat me Missed abortion 36 ishin trajtuar vetëm me Misoprostol tab, kurse 8 me Misoprostol tab. dhe revizion instrumental të kavitetit të mitres.

Tabela 7. Trajtimi i shtatzënave me Misoprostol tableta dhe RCUI



Blighted ovum			Missed abortion		
Misoprostol	Numri i shtatzënave	%	Misoprostol	Numri i shtatzënave	%
	11	68.75		36	81.81
Misoprostol+RCUI	Numri i shtatzënave	%	Misoprostol+RCUI	Numri i shtatzënave	%
	5	31.25		8	18.18
Gjithsej	16	100.0	Gjithsej	44	100.0

RCUI=Revizioni instrumental i kavitetit të mitres.

## DISKUTIMI

Diagnostikimi me kohë i këtyre patologjive, është me dobi të shumëfishtë për shtatzënë, personelin shëndetësor, por edhe shoqërinë në përgjithësi, pasi që në këto raste menaxhimi do të jetë më efikas. Ekzistojnë tri opsione për trajtimin e këtyre patologjive:

- 1.Menaxhimi i pritjes.
- 2.Menaxhimi medikamentoz
- 3.Menaxhimi kirurgjik(6)

Menaxhimi i pritjes konsiston në përfundimin spontan të shtatzënisë, kjo mund të zgjatë disa ditë dhe javë. Në këtë rast duhet theksuar se mbajtja e frytit të vdekur te shtatzaninë më të vjetra se 12 javë mund të shkakton çrregullime të rënda të koagulimit të gjakut-DIK (Koagulimi intravaskular i diseminuar) si pasojë e resorbimit të fermenteve proteolitike. Për këtë arsye pas diagnostikimit të Missed abortion është e nevojshme përcaktimi i kohës së gjakderdhjes, kohës së koagulimit dhe vlerat e fibrinogjenit në gjakun e shtatzënës dhe pastaj evakuimi i frytit të vdekur bëhet pasi ti kemi vlerat e fibrinogjenit mbi 1g/L. Nëse vlerat e fibrinogjenit janë më të ulta, atëherë së pari këto vlera duhet të normalizohen duke dhënë parenteral fibrinogjen ose heparinë i cili ndërpret procesin e DIK ut(7).

Menaxhimi medikamentoz konsiston në dhënien e Misoprostol tab. Në Spitalin e Përgjithshëm të Ferizajt shtatzënave me Missed abortion nën 12 javë të shtatzënisë i është ordinaruar 1x800 mcg tab.Misoprostol peros, çdo 12 orë, kurse ato që kanë pas mbi 12 javë të shtatzënisë 1x400 mcg tab.Misoprostol peros çdo 4 orë. Dhënja e këtij medikamenti në këtë Spital bëhet vetëm në mënyrën peros për këto raste sipas protokollit të brendshëm të këtij institucioni. Nga 44 shtatzëna të takuara me këtë patologji në periudhën e lartcekur, 81.8% e kanë përfunduar shtatzëninë vetëm me medikamente, kurse në 18.1% personeli shëndetësor është detyruar të bëjë menaxhimin kirurgjik, gjegjësisht revizionin instrumental të kavitetit të mitres. Te rastet ku nuk ka pas sukses menaxhimi medikamentoz, pas 24 orëve

është bërë menaxhimi kirurgjik, gjegjësisht është bërë revizioni instrumental i kavitetit të mitres. Nga të dhënat e lartcekura, mund të konstatojmë se menaxhimi medikamentoz me Misoprostol tab.është shumë efikas në trajtimin e këtyre patologjive.

Menaxhimi kirurgjik konsiston në dilatimin e qafës së mitres dhe pastaj evakuimin e frytit të vdekur. Kjo formë e trajtimit është e dhimbshme, e kushtueshme dhe me shumë rreziqe.

Nga të dhënat e lartcekura konstatojmë se 31.25% e këtyre shtatzënave me Blighted ovum e kishin shtatzëninë e parë, kurse te ato me Missed abortion shumica e tyre, gjegjësisht 31,81% e kishin shtatzëninë e tretë, shumica e të dy grupeve të këtyre shtatzënave kishin marrë Acid folik, në anën tjetër veset e këqia, si duhanpirja ishte prezente në 37.5% të rasteve me Blighted ovum, gjegjësisht në 25% të rasteve me Missed abortion.Vetëm 37.5% të rasteve me Blighted ovum deklaruan se ishin të atakuara nga virozat e ndryshme gjatë kësaj periudhe të shtatzënisë, por kjo përqindje ishte shumë më e theksuar te rastet me Missed abortion ku arriti shifren në 45.4%. Një dukuri negative që bie në sy është fakti se nga 60 shtatzënat e anketuara, vetën njëra deklaroi se ka bërë strisho vaginale dhe cervikale gjatë shtatzënisë. Ky është një indikator që tregon për nivelin e arsimit shëndetësor të kësaj popullate, por njëherit tregon edhe përkushtimin e ulët të profesionistëve shëndetësor për zvogëlimin e këtyre patologjive. Asnjëra nga këto paciente nuk kishin bërë analiza histopatologjike dhe gjenetike pasi që në Spitalin e Përgjithshëm të Ferizajt nuk ekziston shërbimi për kryerjen e analizave histopatologjike, si pasojë e kësaj është e pamundur të bëhet diagnostikimi i saktë i shkakut të këtyre patologjive.

## PËRFUNDIMI

Gjatë periudhës 28.02.2017 deri me 25.5.2018 janë anketuar gjithsej 60 shtatzëna.

Me Blighted ovum ishin 26.6%.

Me Missed abortion ishin 73.4%

Me Blighted ovum më shumë ishin ato që kishin shtatzaninë e parë, gjegjësisht 31.25%

Ato që kishin Missed abortion , më shumë ishin në shtatzaninë e tretë, gjegjësisht 31.81

Nga këto shtatzëna të anketuara, 6.25% kishin të kryer fakultetin (rastet me Blighted ovum) kurse te ato me Missed abortion kjo shifer ishte 6.82%.

31.25% të atyre me Blighted ovum nuk kishin marrë Acid folik, kurse ato me Missed abortion ishin 34.10% që e mohonin marrjen e këtij preparati shumë të rëndësishëm gjatë tremujorit të parë të shtazanisë.

Nga ky numër i të anketuarave(60), vetëm njëra gjatë shtazënisë kishte bërë strisho vaginale

dhe cervikale.

37.5% të shtazënave me Blighted ovum ishin të atakuara nga virozat, kurse te ato me Missed abortion kjo shifër arrinte në 45.4%.

Asnjë prej këtyre shtazënave të anketuara nuk kishin bërë analiza histopatologjike, pasi që në spitalin e lartcekur nuk ekziston shërbimi për kryerjen e këtyre analizave.

Duhanpirse ishin 37.5% të shtazënave me Blighted ovum, gjegjësisht 25% të atyre me Missed abortion.

Me Misoprostol tab.ishin trajtuar dhe përfunduar 68.75% të shtazanive me Blighted ovum, kurse te ato me Missed abortion arrinte shifren 81.81%.

## REFERENCAT

- Gliozheni O.dhe të tjerë,Obstetrika-Neonatologjia,Tiranë:T oena,2001,f.3
- Šimunić V.dhe të tjerë,Ginekologija,Zagreb:Naklada LJE-VAK d.o.o,2001,f.181
- Kim Mackenzie-Morris."What is a blighted ovum?".Ba-bycentre.co.uk. Retrieved 19 December 2013.
- Zeqiri F,Paçarada M et al:Missed abortion and application of misoprostol.Med Arh. 64(3): 151-3,2010
- Habek D,Ginekologija i Porodnistvo,Zagreb:Medicinska naklada,2013,f.192-195
- Nathan D.Fox: Managing a Missed abortion, New York Best Doctors ,Edition September 7,2016
- Dinulović D.Savremena Ginekologija,Beograd:Apollo Graphic Production,2006,f.550
- Maconochie N.Doyle P,et al:Risk factors for first trimester miscarriage-Results from a UK- population-based case-control study.BJOG 114:170,2007
- Trinder J,Brocklehursts P,Porter R,et al:Management of mis carriage:expectant,medical,or surgical? Results of randomised controlled trial(miscarriage treatment(MIST) trial. BMJ 332:1235,2006
- American College of Obstetrcians and Gynecologist:Medical management of abortion. Prac-tice Bulletin N.67 October 2005
- Cuningham et al.Wiliams Obstetrics,New York:McGraw Hill,2010
- Blohm F,Friden BE,Milson I,et al: A randomized double blind trial comparing misoprostol or placebo in the management of early miscarriage.BJOG 112:1090,2005
- Blohm F,Friden B,Platz-Cristensen JJ et al:Expectant man-agement of first trimester miscarriage in cinical prac-tice.Acta Obstet Gynecol Scand 82:654,2003
- Creinin MD,Huang X,Westhoff C,et al:Factors related to succesfull misoprostol treatment for early falure. Obstet Gynecol 107:901,2006
- Luisse C,Jermy K,May C,et al:Outcome of expect-ant management of spontaneous first trimester miscarriage:Observational study.BMJ 324:873,2002
- Maclsaac L,Derney P:Early surgical abortion:An alterna-tive to and backup for medical abortion.Am J Obstet Gynecol 185: S76,2000
- Ngoc NT,Blum J,Westheimer E,et al:Medical treatment of missed abortion using misoprostol.Int J Gynecol Obstet 87:138,2004
- Paul ME,Mitchel CM,Rogers AJ,et al:Early surgical abortion.Efficacy and safety. Am J Obstet Gynecol 187:407,2002
- Stephenson MD:Management of recurrent early pregnan-cy loss.J Reprod Med 51:303,2006

# СТАВОВИ И ИСКУСТВА НА ДОКТОРИТЕ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА ЗА ДЕНТАЛНИОТ ТУРИЗАМ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА

Наташа Павлоска<sup>1</sup>, Весна Велиќ Стефановска<sup>1</sup>, Киро Ивановски<sup>2</sup>, Влатко Коколански<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Катедра за болести на устата и пародонтот, Стоматолошки факултет, Скопје Универзитет “Св. Кирил и Методиј”, Скопје

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 271-277

## АПСТРАКТ

**Вовед:** Денталниот туризам е дефиниран како чин на патување во туѓа држава со цел да се добие стоматолошки третман. Тој претставува подмножество на медицинскиот туризам. Некои земји се рецептивни, а некои емитивни за денталниот туризам. Во првите доаѓаат државјани на вторите, заради добивање стоматолошки услуги кои се редовно повеќекратно поскапи во нивната матична земја. **Цел:** Студијата има за цел да укаже на ставовите и искуствата на докторите по дентална медицина за денталниот туризам во Р.Македонија и евентуалната разлика помеѓу половите во однос на некои од нив. **Материјал и метод:** Во периодот од февруари до март во 2018 година беше спроведена квантитативна аналитичка студија на пресек (cross sectional study). Испитаниците во примерокот беа селектирани по метод на прост случаен примерок со почитување на однапред утврден инклузиони и ексклузиони критериуми. Примерокот го сочинуваа доктори на по дентална медицина, кои по електронски пат беа контактирани и кои прифатиле да учествуваат во истражувањето. **Резултати:** Во истражувањето учествуваа 176 доктори по дентална медицина, со здрава стапка на повратен одговор од 71%. За  $p > 0,05$ , немаше сигнификатна разлика во просечната возраст на испитаниците од двата пола. Не беше утврдена сигнификантна разлика ( $p > 0,05$ ) помеѓу половите во однос на искуството за работа со пациенти од странство како и ставовите за мотивирачките фактори за доаѓање на овие пациенти. Сигнификантно повеќе доктори по дентална медицина сметаа дека ризикот за компликација кај пациентите од странство изнесува 1-2%, споредено со оние кои сметаа дека овој ризик е повисок (Difference test: Difference 69,30% [(60,7-75,8) CI 95%]; Chisquare=168,57; df=1;  $p=0,0001$ ). **Заклучок:** Значаен дел од докторите по дентална медицина имаат повеќе годишно искуство во лекувањето на странски пациенти што укажува дека во Р.Македонија постои дентален туризам. Најчесто, уделот на странците во вкупниот број на пациенти како и во вкупниот приход на ординациите не надминува 20%. Неопходни се натамошни истражувања на оваа тема.

**Клучни зборови:** дентален туризам, пациент, дентален турист, стоматолошки третман

## Вовед

Медицинскиот туризам претставува сегмент на здравствениот туризам. Според СЗО, медицински туристи се луѓето кои патуваат преку граница, од една во друга земја, заради некаков медицински третман. Најчесто барани здравствени услуги во друга држава се стоматолошките третмани, естетската хирургија, елективната хирургија и лекување на стерилитет (1).

Резолуцијата 28Н-2008 на ADA (American Dental Association), го дефинира денталниот туризам, како чин на патување во туѓа држава со цел да се добие стоматолошки третман (2). Денталниот туризам се смета за подмножество на медицинскиот туризам. Се

проценува дека застапеноста на денталниот туризам во целокупниот светски здравствен туризам изнесува околу 40% (3). Популарноста на денталниот туризам се должи во голем дел на фактот, дека третманот и времето на опоравување на пациентот е релативно кратко, дозволувајќи му на странскиот пациент, потенцијалниот турист, време и енергија за одмор (4).

Според многу автори, денталниот туризам претставува уште еден класичен пример за глобализација. Сепак, мобилноста на денталните туристи е повеќе регионална, отколку глобална (5). Согласно улогата во рамките на денталниот туризам, земјите може да бидат рецептивни и емитивни. Во првите доаѓаат

државјани на вторите, заради добивање стоматолошки услуги кои се редовно повеќекратно попкапи во нивната матична земја (6). Денталните туристи најчесто доаѓаат од развиените земји на западниот свет. Пациентите од Западна Европа, со потреба за дентални интервенции, најмногу патуваат во Унгарија како лидер во европскиот регион. На американскиот континент, центри за дентален туризам се Мексико и Костарика. Во Азија водечка медицинско-туристичка сила е Индија, која е и светски супериорна за овој проблем, а по неа со своите активности на ова поле се истакнува Тајланд.

По овие земји конкуритивно следуваат и Полска, Турција, Романија, и Хрватска (7).

Главни причини за медицински а со тоа и на дентален туризам внатре во Европската Унија се: а) пониската цена; б) пократкото време на чекање; и в) довербата во стручноста и здравствениот систем (8). На американскиот континент, факторите што го одредуваат денталниот туризам се: а) однос цена/услуга; б) капацитет за давање на услуги; в) технологија; г) време на чекање; д) доверба во здравствен систем и е) урбан имиџ (9). Сите овие чинители може да бидат класифицирани и како push (потискувачки) и pull (привлекувачки) фактори, односно фактори кои го одбиваат или го привлекуваат пациентот (6). Во прилог на ова, push фактори се високите цени на услугите во сопствената земја, немање здравствено осигурување како и јазичната бариера меѓу имигрантите и домашните стоматолози. Pull фактори се квалитетот на услугата во туѓата земја, краткото време на чекање, поевтините цени, познавањето на заеднички јазик, условите за одмор, политичката клима и друго (10).

Денталниот туризам за разлика од медицинскиот туризам, не е секогаш прашање на избор, туку и на принудна околност. Недостатокот на здравствено осигурување е клучен фактор за Американците со ниски примања да се лекуваат во мексиканските погранични клиници кои нудат дентални услуги за многу поефтини цени (11). Во Европа водечки рецептивни дестинации за денталниот туризам се

Унгарија и Полска, кои заедно сочинуваат две третини од европскиот пазар (4). Според Kovacs и соработниците, на овој пазар Унгарија учествува со 39%, Полска со 32%, Шпанија со 7%, Бугарија со 7% и Турција со 15% (12).

Во Унгарија, како членка на Европската Унија, бројот

на стоматолози на 100.000 жители изнесува 66 и е помал од европскиот просек, што значи дека овој параметар не е пресуден за развој на денталниот туризам. Во Унгарија, денталниот туризам започнал со прекугранична мобилност на австриските и германските пациенти во раните деведесетти години на XX век. (12,13,14). Главниот град на оваа земја, пред се поради културно-историската атрактивност и нискобуџетните летови, успеал да стане “дентална престолнина“ на Европа (12,13). На ова се надоврзуваат и квалитетот на унгарската дентална пракса како и нискиот ризик за компликации што изнесува околу 5% и е сличен на европскиот просек. Според многу студии, задоволството на пациентите од денталниот туризам во Унгарија е големо, поради што најголемиот дел од нив би дошле повторно со иста цел (13).

Во Хрватска денталниот туризам е најзастапен вид на медицински туризам (15). Одредени автори ја посочуваат и Романија како дестинација за денталниот туризам на пациенти од побогатите европски држави, особено од Италија (16).

Денталниот туризам носи со себе многу предизвици како што е одговорност на давателите на услуги за постојано подигнување на нивото на стручна подготвеност, како и минимизирање на ризикот од крвно преносливи болести (17). Етичките аспекти на денталниот туризам се однесуваат на автономијата во изборот на давател на услуга, гаранција за безбедност на пациентот, континуитет на услугите, информирана согласност, добра комуникација лекар-пациент и друго (18).

Истражувањето има за цел да укаже на евентуалната разлика помеѓу половите на докторите по стоматологија во однос на ставовите и искуствата за денталниот туризам во Р.Македонија.

### Материјал и методи

Истражувањето преставува квантитативна студија на пресек (cross sectional study) спроведена во периодот од февруари до март во 2018 година. Испитаниците во примерокот се селектирани по метод на прост случаен примерок со почитување на однапред утврден инклузионен критериум како активна работа во сопствена или туѓа ординација на територијата на државата и искуство во работа со лица од странство. Примерокот го сочинуваа 176 доктори по стоматологија кои по електронски пат беа контактирани и кои

прифатија да учествуваат во истражувањето. Стапката на повратен одговор на контактираните испитаници изнесуваше 71%.

Во истражувањето беше користен стандардизиран анкетен прашалник, надополнет со новокреирани прашања прилагодени на потребите на нашата земја (6). Истиот беше објавен на социјалниот медиум - "Facebook" во затворени групи за доктори

по стоматологија под назив "Стоматолози обединете се" и "Македонски стоматолози". Прашалникот беше аплициран со Google Forms услугата, а беше пополнуван преку интернет прегледник. Податоците беа собирани со целосно почитување на процедурите за доверливост на добиените информации во однос на нивна загарантирана анонимност и исклучиво користење за научни цели. Истражувањето беше одобрено од Конзорциумот за докторски студии по јавно здравје при Медицинскиот факултет во Скопје.

### Статистичка анализа

Анализата беше направена со статистички програми (Statistica for Windows 7,0 и SPSS 17.0). За дескриптивната анализата на нумеричките серии користени беа мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални и максимални вредности и интерактивни рангови), како и мерки на дисперзија (стандардна девијација). Pearson Chi square test за хомогеност беше користен за утврдување на асоцијација меѓу одредени атрибутивни дихотомни белези во двете групи на испитаници. За споредба на просечните вредности на нумеричките серии беше користен Mann Whitney U тест. За утврдување на статистичка значајност беше користено ниво на сигнификантност од  $p < 0.05$ .

### Резултати

Примерокот на истражувањето го сочинуваа 176 доктори на стоматологија од кои

97 (55,11%) од машки и 79 (44,89%) од женски пол со однос помеѓу половите од 1,22:1. Во однос на етничката структура 151 (85,79%) од докторите по стоматологија беа Македонци, 14 (7,95%) Албанци и 11 (6,26%) други етникуми. Просечната возраст изнесуваше  $37,78 \pm 7,89$  со Median IQR=36 (24-59) години. За  $p > 0,05$ , не беше согледана сигнификантна разлика во просечната возраст на испитаниците од двата пола (Mann-Whitney U test:  $Z=1,1793$ ;  $p=1,1807$ ).

Во Табела 1, дадени се одговорите на испитаниците во однос на девет селектирани прашања, како и анализа на разликата помеѓу половите во однос на дадените одговори. За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна асоцијација помеѓу полот на испитаниците и добиените одговори на било кое од наведените прашања кои се однесуваат на искуството во работа со пациенти од странство, како и ставовите за мотивирачките фактори за доаѓање на пациенти од странство.

Дополнително во рамките на истражувањето беше направена анализа во однос на цената на стоматолошките услуги во Р.Македонија споредено со други земји. Беше согледано дека 47 (47,08%) од испитаниците сметаат дека стоматолошките услуги во Р.Македонија се за 51-100% пониски споредено со Грција; 24 (36,36%) сметаат дека се за 51-100% пониски споредено со Бугарија; 45 (69,23%) сметаат дека се за 1-50% пониски споредено со Србија; 42 (54,62%) сметаат дека се за 1-50% пониски споредено со Косово; 41 (68,33%) сметаат дека се за 1-50% пониски споредено со Албанија и 106 (65,43%) сметаат дека се над 100% пониски споредено западноевропските и прекуокеански земји.

Ризикот за непредвидени компликации поради кои пациентот од странство би требало повторно да дојдат во ординацијата, најголемиот дел од испитаниците и тоа 149 (84,65%) изјавиле дека изнесува 1-2% следено со 22 (12,51%) кои сметаат дека изнесува 3-5% и само 5 (2,84%) овој ризик го проценуваат на повеќе од 6%. Процентуалната разлика помеѓу испитаниците кои сметаат дека ризикот за компликација е 1-2% споредено со сите останати кои имаат различно од ова мислење е статистички сигнификантна за  $p < 0,05$  (Difference test: Difference 69,30% [(60,73-75,78) CI 95%]; Chi-square=168,57;  $df=1$   $p=0.0001$ ) во прилог на значајно поголема застапеност на испитаниците кои ризикот го класифицираат како најнизок односно 1-2%.

Табела 1. Анализа на селектирани одговори на докторите на стоматологија според пол

Прашања	N	%	p
<b>Колку години лекувате странци</b>			
0-5 години	11	6,25	Pearson Chi-square: 6,0559, df=4, p=0,1951
6-10 години	50	28,41	
11-15 години	62	35,23	
16-20 години	36	20,45	
повеќе од 21 година	17	9,66	
<b>Колкав процент од вкупниот број Ваши пациенти го сочинуваат странци</b>			
1-20%	121	68,75	Pearson Chi-square: 2,9344 df=4, p=0,5689
21-40%	34	19,31	
41-60%	9	5,11	
61-80%	5	2,84	
81-100%	7	3,98	
<b>Колкав удел имаат странците во вкупниот приход на ординацијата</b>			
1-20%	90	55,68	Pearson Chi-square: 2,5899, df=4, p=0,6286
21-40%	38	21,59	
41-60%	22	12,50	
61-80%	10	5,68	
81-100%	8	4,54	
<b>Колкав удел во вкупниот број странски пациенти имаат нашите иселеници</b>			
1-20%	78	44,32	Pearson Chi-square: 8,1507, df=5, p=0,1481
21-40%	23	13,07	
41-60%	15	8,52	
61-80%	18	10,23	
81-100%	36	20,45	
<b>Мотивирачки фактор за доаѓање на странци</b>			
<b>Пониска цена на стоматолошките услуги отколку во матичната земја</b>			
важно	39	22,16	Pearson Chi-square: 2,0218, df=3, p=0,5679
важно, но не пресудно	18	10,23	
многу важно	118	67,04	
неважно	1	0,57	
<b>Подобра и поквалитетна стоматолошка услуга отколку во матичната земја</b>			
важно	74	42,04	Pearson Chi-square: 0,5398, df=3, p=0,9101
важно, но не пресудно	28	15,91	
многу важно	61	34,66	
неважно	13	7,39	
<b>Пократко време на чекање отколку во матичната земја</b>			
важно	62	35,23	Pearson Chi-square: 4,9298, df=3, p=0,1771
важно, но не пресудно	35	19,89	
многу важно	71	40,34	
неважно	8	4,54	

Вкупниот сооднос цена/квали тет отколку во матичната земја			
важно	57	32,39	Pearson Chi-square: 1,9929, df=3, p=0,5739
важно, но не пресудно	12	6,82	
многу важно	102	57,95	
неважно	5	2,84	
Просечен број на посети на ст ранци заради лечење во Вашата ординација			
една	9	5,11	Pearson Chi-square: 0,9522, df=3, p=0,8128
две	39	22,16	
3-5	91	51,70	
6 и повеќе	37	21,02	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

## Дискусија

Примерокот од 176 доктори по дентална медицина, кои одговориле дека лекуваат странци, претставува здрава стапка на повратен одговор од 71% од вкупниот број испитаници, што укажува на фактот дека во Р. Македонија постои дентален туризам. Ова истражување покажува дека нема сигнификатна асоцијација помеѓу полот на испитаниците и добиените одговори на било кое од селектираните прашања.

Денталниот туризам во Р. Македонија веќе има своја традиција. Најголем број од испитаниците односно 35,2% одговориле дека лекуваат странци меѓу 11-15 години, а 28,41% дека тоа го прават во последните 6-10 години. Уделот на странските пациенти во профитот на ординацијата изнесува од 1-20% според 68,7% од испитаниците, 21-40% според 19,31% и 81-100% за 3,9% од нив. Нашата дијаспора, односно иселениците, за најголем дел од испитаниците и тоа 44,2% сочинуваат 120% од вкупниот број странски пациенти, додека за 20,4% испитаници, тој удел изнесува 81-100%.

Најголем дел од испитаниците (67,04%) како многу важни за странските туристи ги оцениле пониските цени во однос на матичната земја. Вкупно 42,1% како важна ја оцениле подобрата и поквалитетна стоматолошка услуга отколку во матичната земја. Пократкото време на чекање отколку во матичната земја, најголемиот дел испитаници (40,34%) го оцениле со многу важно. Вкупниот сооднос цена/квалитет отколку во матичната земја го оцениле како многу важен дури 57,95% од испитаниците. На важноста на овој параметар, пред пониските цени на стоматолошките услуги како оделна предност, укажува и истражување на денталниот туризам на Истра (19).

Вкупно 51,7% испитаници изјавиле дека просечниот број на посети на странските пациенти заради

лечење изнесува 3-5 посети, додека 22,2% ги лекуваат просечно со 2 посети, а за 21,1% овој просек изнесува 6 и повеќе посети. Ова укажува на комплексни или мултидисциплинарни третмани и лекувања на странските пациенти. Според одговорите на испитаниците, цените на стоматолошките услуги во нашата земја се конкурентно пониски споредено со некои соседни и развиените западноевропски и прекуокеански земји. Ова укажува на економска оправданост на патувањето на странскиот пациент од матичната земја во Р. Македонија, како дентално-туристичка дестинација.

Најголемиот дел од испитаниците (84,65%) го процениле ризикот од непредвидени компликации како најнизок (1-2%), што е помалку од европскиот просек и просекот на компликации кај унгарските стоматолози кој изнесува 5% (13). Идентични резултати покажува истражување на хрватските доктори на стоматологија, кои во најголем број овој ризик го оцениле со 1-2% (6). Во однос на истражувањето меѓу хрватските стоматолози, постојат совпаѓања со времето на лекување на странци, уделот на странци во вкупниот број пациенти, како и во уделот на странските пациенти во вкупните приходи на ординацијата во која работи испитаникот (6). Бидејќи Хрватска е земја која е посочена во литературата како компетитивен фактор на денталниот туризам во Европа, резултатите од ова истражување влеваат надеж за иднината на македонската стоматолошка дејност на ова поле.

## Заклучок

Овој труд го прикажува постоењето и чинителите на денталниот туризам како глобален медицински, економски и општествен феномен, чија имплементација е сепак регионална. Трудот ги прикажува ставовите и искуствата на докторите по дентална медицина по

одредени прашања за денгалниот туризам. При тоа, полот на испитаниците нема значајно влијание на одговорите на селектираните прашања. Спроведената анализа на одговорите на одредени прашања на испитаните доктори по денгална медицина, покажува дека значаен дел од нив лекуваат странци и тоа повеќе години, што значи дека во Р.Македонија постои денгален туризам. Сепак, уделот на странците во вкупниот број пациенти и во вкупниот приход на ординацијата каде работи испитаникот, за најголем дел од нив, не надминува 20%. Конкурентноста на цените на стоматолошките услуги во Р. Македонија, заедно со другите мотивирачки фактори на денгалниот туризам, е моќен потенцијал и перспектива на македонската стоматолошка дејност. Поради тоа, се сугерира понатамошно опсежно истражување на оваа тема и креирање препораки за развој на долгорочна, квалитетна и конкурентна национална стратегија за денгален туризам во Република Македонија.

#### Литература

1. Kelley E. Medical Tourism. World Health Organization.2006;str. 3.
2. ADA.org: Statement of the ADA Council on Ethics, By-laws and Judicial Affairs on Dental Tourism - Ethical Obligations of Dentists. American Dental Association Aug. 2009; rev. Nov. 2009.
3. Resumović H. Razvoj dentalnog turizma u Republici Hrvatskoj (diplomski rad). Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka; 2016.
4. Loubeau PR. The globalization of dental care: An opportunity for Croatian tourism. Turizam : međunarodni znanstveno-stručni časopis. 2009; 57(2), 193-199. Преземено од <http://hrcak.srce.hr/52951>
5. Turner L. Cross-border dental care: 'dental tourism' and patient mobility. Br Dent J. 2008;204:553-54
6. Buneta N. Poduzetničke strategije u dentalnom turizmu u Republici Hrvatskoj (specijalistički rad). Sveučilište u Zagrebu, Ekonomski fakultet Zagreb; 2016.
7. <http://www.patientsbeyondborders.com/procedure/dentistry>
8. European Hospital and Healthcare Federation (HOPE). Medical Tourism Report. HOPE Publications, Belgium; September 2015.
9. Cuamea V, Medina JCM, Estrada ARG. Dental tourism: Key factors that influence the selection of a dental clinic in a border region. Int J Adv Res. 2017; 5(7), 2713-2721. doi:10.21474/IJAR01/5015
10. Adams K, Snyder J, Crooks VA. The Perfect Storm: What's Pushing Canadians Abroad for Dental Care? J Can Dent Assoc. 2017;83:h10.
11. Turner L. "Dental tourism": Issues surrounding cross-border travel for dental care. J Canad Dent Assoc. 2009;75:117-19. [PubMed].
12. Kovacs E, Szocska G, Torok B, Ragany K. Why is Hungary the main destination country in dental tourism? Why do patients choose Hungary for dental care? Hungarian Case Study on dental care and patient flow. ECAB project (Grand agreement 240258), 2013; Достапно: [http://semmelweis.hu/emk/files/2013/02/Final\\_case\\_study\\_web.pdf](http://semmelweis.hu/emk/files/2013/02/Final_case_study_web.pdf), посетено 18.03.2017.
13. Kovacs E, Szocska G. 'Vacation for your teeth' - dental tourists in Hungary from the perspective of Hungarian dentists. BrDentJ. 2013; 215 (8): 415-418.
14. Winkelmann J, Hofmarcher MM, Kovacs E, Szocska G. Cross-border dental care between Austria and Hungary. Eurohealth incorporating Euro Observer.2013;Vol.19 | No.4 | 26-27.
15. Jurišić E, Cegur RT. Dental tourism- an opportunity for Croatian tourism.
16. Interdisciplinary Management Research XIII / Barković, Dražen - Osijek : Ekonomski fakultet u Osijeku, 2017; 297-311.
17. Enache E, Gabor MR, Morozan C. Considerations about dental tourism development and its specific marketing in Romania. Management Strategies Journal. 2013;22:42.
18. Barrowman RA, Grubor D, Chandu A. Dental implant tourism. Aust Dent J. 2010 Dec;55(4):441-5. doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01267.x.
19. Conti A, Delbon P, Laffranchi L, Paganelli C. What about the dentist-patient relationship in dental tourism? J Med Ethics. 2014;40:209-210.
20. Karahasanović V. Marketing u dentalnom turizmu Istarske županije (Završni rad). Sveučilište Jurja Dobrile u Puli, Fakultet ekonomije i turizma «Dr. Mijo Mirković»; 2017.



## ATTITUDES AND EXPERIENCES OF THE DOCTORS OF DENTAL MEDICINE ON DENTAL TOURISM IN REPUBLIC OF MACEDONIA

Natasha Pavloska<sup>1</sup>, Vesna Velik Stefanovska<sup>1</sup>, Kiro Ivanovski<sup>2</sup> Vlatko Kokolanski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Epidemiology and Biostatistics with Medical Informatics, Medical Faculty, Ss Cyril and Methodius University of Skopje

<sup>2</sup>Department of Periodontology and Oral Pathology, Faculty of Dentistry, Ss Cyril and Methodius University of Skopje

---

### ABSTRACT

Introduction: Dental tourism is defined as an act of traveling in a foreign country in order to obtain dental treatment. It is a subset of medical tourism. Some countries are receptive, and some are emitting to dental tourism. In the first come citizens of the second, in order to obtain dental services that are regularly multiple times more expensive in their home country. Purpose: The research aims to point out the attitudes and experiences of doctors of dental medicine for dental tourism in the Republic of Macedonia and the eventual gender difference in relation to some of them. Material and method: In the period from February to March 2018, a cross-sectional study was conducted. The respondents in the sample were selected using a simple random sample method with respect to predefined inclusion and exclusion criteria. The sample of the survey is made up of doctors of dental medicine, who were contacted electronically and accepted to participate in the research. Results: The sample is made up of doctors of dental medicine, with a healthy response rate of 71%. For  $p > 0.05$ , there was no significant difference between the sexes of the respondents in relation to the average age. There was no significant difference ( $p > 0.05$ ) between sexes in terms of experience of working with patients from abroad, as well as attitudes towards the motivating factors for the arrival of these patients. Significantly more doctors on dentistry considered that the risk of complication in patients from abroad was 1-2%, compared with those who thought this risk was higher (Difference test: Difference 69.30% [(60.73 -75.78) CI 95%]; Chi-square = 168.57; df = 1 p = 0.0001). Conclusion: An important part of the doctors of dental medicine have more years experience in treating foreign patients, suggesting that there is dental tourism in the Republic of Macedonia. Most often, the share of foreigners in the total number of patients, as well in the total income of the clinic, does not exceed 20%. Further research on this topic is necessary.

Keywords: dental tourism, patients, dental tourist, dental treatment.

---

# EFFICACY AND SAFETY OF HEMODIALYSIS WITH DIFFERENT DIALYSATE CALCIUM CONCENTRATION

A.Poposki; M.Zabzun; A.Derebanova ; I.Salkoski; N.Matoska; V.Kovacheska; S.Zhaku; O.Caposka; O.Murtezai; J.Ziba; N.Sela

Institute of Nephrology and Dialysis Struga, RMacedonia

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 278-279

## ABSTRACT

**Introduction.** Inadequate control of serum phosphorus and calcium levels leads to various complications in hemodialysis (HD) patients, including renal osteodystrophy and tissue calcification. Many causes contribute to the positive calcium balance and hyperphosphatemia in hemodialysis patients such as dietary intake of calcium, ingestion of calcium-based phosphate binders, treatment with vitamin D, calcium transfer from dialysate, and abnormalities in bone turnover. In order to prevent and treat hypercalcemia, a decrease in dialysis calcium has been proposed.

**Aim.** The multicenter, prospective, open and comparative study involved four hemodialysis centers from Serbia and was performed with the aim to analyze the effectiveness and safety of dialysate with 1.5 and 1.25 mmol/L calcium-dCa.

**Patients and method.** Fifty four patients on regular hemodialysis (30 females, aged 52 yrs, duration of hemodialysis 84 months) were included in the study. According to the biochemical analysis, patients were divided in four groups: two of them were treated with different dCa and another two with 1.75 mmol/L during the entire studied periods. Group 1 consisted of 19 pts with secondary hyperparathyroidism HPT (hypocalcemia, hyperphosphatemia, and PTH 400-1000 pg/ml) group 2 consisted of 25 pts with biochemical parameters indicating a dynamic bone disease ABD (hypocalcemia, normal alkaline phosphatase and PTH below 150 pg/ml), group 3 as a control for HPT patients (7 pts) and group 4 as a control group for ABD patients (3 pts). Hemodialysis sessions have been conducted with 1.5 mmol/l dCa for three months (Period 1), and then dCa was decreased to 1.25 for additional three months (Period 2) for patients from groups 1 and 2. Biochemical analysis were determined once a month (calcium -Ca, iCa, phosphate-PO<sub>4</sub>, before and after HD, alkaline phosphatase, pH), parathormone -iPTH and bone alkaline phosphatase-BAP before the study, at the end of the third month and at the end of the study. The dialysis parameters (weight before and after, blood pressures before, during and after HD, ultrafiltration rate, heparin dose) as well as patients complaints between two dialysis sessions were recorded.

**Results.** Reduction of dCa to 1.5 mmol/l for a patients with HPT (Table 1) caused significant decrease of Ca ( $p=0.000$ ) and iCa ( $p=0.003$ ) and increase of phosphate ( $p=0.05$ ) before HD in the first month, that was maintained stable to

the end of the study. BAP increased ( $p=0.001$ ) in the first three months while iPTH values remained stable till the end of the study. In the period 2 Ca, iCa and phosphate did not change, but CaxPO<sub>4</sub> decreased significantly.

Reduction of dCa to 1.5 mmol/l in patients with ABD (Table 2) caused decrease of Ca and iCa in the first month of the study, that were maintained stable until the end of the study. At the same time, significant and permanent increase of BAP and iPTH were noted, indicating the stimulation of parathyroid glands and higher bone turnover.

Table 1. Changes of laboratory parameters in patients with secondary hyperparathyroidism depending on dialysate calcium concentration.

	Control period dCa=1,75 mmol/l	Period 1 dCa=1,5 mmol/l	Period 2 sCa=1,25 mmol/l
Ca, mmol/l	2,6+ <sub>0,2</sub>	2,24+ <sub>0,2</sub>	2,4+ <sub>0,2</sub>
Ca <sup>++</sup> , mmol/l	1,25+ <sub>0,1</sub>	1,13+ <sub>0,1</sub>	1,2+ <sub>0,1</sub>
PO <sub>4</sub> , mmol/l	1,86+ <sub>0,3</sub>	2,15+ <sub>0,6</sub>	1,76+ <sub>0,4</sub>
CaxPO <sub>4</sub> , mmol <sup>2</sup> / L <sup>2</sup>	4,7+ <sub>0,8</sub>	5,7+ <sub>1,9</sub>	4,36+ <sub>1</sub>
BAP %	34,1+ <sub>22,8</sub>	53,53+ <sub>14,3</sub>	52,27+ <sub>69,6</sub>
PTH pg/ml	822,57+ <sub>480</sub>	844,52+ <sub>329</sub>	811,55+ <sub>111</sub>

Table 2. Changes of laboratory parameters in patients with biochemical indices of adynamic bone disease depending on dialysate calcium concentration.

	Control period dCa = 1,75mmol/l	Period 1 dCa = 1,5mmol/l	Period 2 dCa = 1,25mmol/l
Ca, mmol/l	2,4+ <sub>0,2</sub>	2,2+ <sub>0,2</sub>	2,3+ <sub>0,2</sub>
Ca <sup>++</sup> , mmol/l	1,27+ <sub>0,1</sub>	1,1+ <sub>0,1</sub>	1,1+ <sub>0,1</sub>
PO <sub>4</sub> , mmol/l	1,6+ <sub>0,4</sub>	1,8+ <sub>0,4</sub>	1,6+ <sub>0,3</sub>
CaxPO <sub>4</sub> , mmol <sup>2</sup> / L <sup>2</sup>	4,1+ <sub>1,1</sub>	3,9+ <sub>1,4</sub>	2,3+ <sub>0,2</sub>
BAP, %	16,1+ <sub>22,8</sub>	42,8+ <sub>14,3</sub>	51,2+ <sub>69,6</sub>
PTH pg/ml	63,5+ <sub>480</sub>	155,1+ <sub>329</sub>	189,6+ <sub>111</sub>

The obtained results enabled us to increase the calcium-based phosphate binder dose and for the first time, to introduce the vitamin D<sub>3</sub> metabolites. Hypotension and severe bone pain were the causes of the discontinuation of HD with dCa 1,25 mmol/l in three pts. Two additional pts died just before the end of the study due to cancer.

## Conclusion

According to the results obtained, it may be concluded that lower dCa is effective in patients with HPT, because it decreases serum Ca, enables better control of hyperphosphatemia and vitamin D<sub>3</sub> therapy. Dialysate with lower Ca stimulates parathyroid glands leading to higher mineralization of the bone in patients with ABD. Such changes were noted during the first month of hemodialysis with dCa of 1,5 mmol/l. Obtained results confirmed that low dCa could be used for treatment of patients with HPT and ABD. Proper patients selection (especially patients with hypotension) and careful control is necessary.

# NDIKIMI I INFEKSIONEVE TË TRAKTIT GJENITOURINAR NË VLERËSIMIN E SPERMOKULTURËS

Ilbert Ademi\*<sup>1</sup>, Nevzat Elezi<sup>2</sup>, Bekim Ismaili<sup>3</sup>, Adnan Vrajnko<sup>4</sup>, Majlinda Ademi<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Spitali i Përgjithshëm “Ferid Murad” Gostivar, Reparti i kirurgjisë, Republika e Maqedonisë

<sup>2</sup>Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Univerziteti Shtetëror i Tetovës, Republika e Maqedonisë

<sup>3</sup>Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Univerziteti Shtetëror i Tetovës, Republika e Maqedonisë

<sup>4</sup>Spitali i Përgjithshëm “Ferid Murad” Gostivar, Reparti i kirurgjisë, Republika e Maqedonisë

<sup>5</sup>Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Univerziteti “Goce Delçev” Shtip, Republika e Maqedonisë

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 280-286

## ABSTRAKTI

Infeksioni i traktit urinar (ITU) është infeksion i cili kaplon organet e traktit urinar. Kur ky infeksion do të përfshi edhe gjenitaliet atëherë themi se kemi të bëjmë me infeksionet e traktit urogjenital (ITUGJ). Mashkulli si faktor kontribuon në rreth 50% të rasteve të lidhura me infertilitetin te çiftet ku rreth 12% -35% të këtyre rasteve u atribuohen infeksioneve të traktit gjenital të mashkullit. Mvarësisht nga natyra e infeksionit, në këto raste mund të vjen deri në kompromitim të prodhimit, transportit dhe prodhimit testikular të spermatozoideve. Megjithatë, infertiliteti i shkaktuar nga këto infeksione është mundësisht i shërueshëm. Infeksionet e traktit gjenital të meshkujt janë pak më të veshitur për ti zbuluar. Këto infeksione shpesh mbeten asimptomatike (të “heshtur”) me rezultat që më pas kjo të transmetohet te partneri përkatës seksual e cila situatë sjell deri në fertilizim dhe dështimin e shtatzënisë. Në mbarë botën zmadhohet problemi i paraqitjes së rezistencës së patogjenëve. Ky test, megjithatë, duhet të përfshijë jo vetëm mikrobet aerobe, por edhe ato anaerobe, pasi që këto mund të gjenden pothuajse në të gjitha ejakulatet, me rreth 71% që potencialisht janë patogjen. Prandaj në rastet ku kemi indikacion për infeksion të traktit gjenital, spermokultura duhet të mbrohet, vecanërisht te pacientët me spermë të kualitetit diskutabil. Në përgjithësi, në një vit regjistrohen dikund 340 milion infeksione të reja. Midis tyre, patogjen më të përhapur janë Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Neisseria gonorrhoeae, dhe Mycoplasma hominis. Escherihia Colli konsiderohet si bakterije i cili transmetohet në mënyre jo-seksuale. Të gjithë këto, shkaktajnë epididimit, orkiepididimit ose prostatit dhe kontribuojnë në zmadhimin e koncentrimin të leukociteve seminale në ejakulat.

## Hyrje

Në vlerësimin e një infeksioni të traktit gjenitourinar, spermokultura konsiderohet si një parameter i rëndësishëm diagnostifikues, pasi që infeksionet e traktit gjenitourinar dhe inflamacionet janë një nga shkaqet e mundshme të infertilitetit mashkullor. Sperma përbëhet nga spermatozoidet dhe lengjet e sekretuara nga organet seksuale ndihmëse.[1] Gjëndrat dhe organet që kontribuojnë në formimin e spermës konsiderohen si sterile. Steriliteti i uretrës interna mbrohet nga rrjedha normale e urinës; megjithatë, uretra distale nuk konsiderohet si zonë sterile. Prandaj, kultivimi i mostrave të spermës zakonisht sjell në rritjen e mikroorganizmave, shumë prej të cilave konsiderohen si flora normale e traktit gjenitourinar.[2] Studimet sugjerojnë se infeksionet e traktit gjenitourinar përbëjnë deri në 15% të rasteve të

infertilitetit mashkullor.[3] Kontaminimi i spermës vjen nga trakti urinar i pacienteve ose nga transmetimi seksual nga partneri i tyre prej patogjeneve siç janë Neisseria gonorrhoeae dhe Chlamydia trachomatis. Prezenca e patogjenëve të tjerë në përqëndrime më të mëdha se  $10^5$  bakterije / ml ejakulat (bakteriospermi) konsiderohet klinikisht si shenjë e një infeksioni aktiv.[4] Diferencimi i infeksioneve aktive të traktit gjenitourinar nga mikroflora e rëndomte është e vështirë. Infeksionet, akute ose kronike, mund të kompromitojnë spermatogenezën dhe funksionin e spermës. Lloji dhe ashpërsia e një infeksioni mund të identifikohet nga një spermokulturë pozitive duke përcaktuar sasinë e njësive formuese të kolonisë dhe përcaktimin e ndjeshmërisë antibiotike. Termat bakteriospermia dhe infeksioni duhet të dallohen nga termi inflamacion pasi që ky i fundit është përgjigje e

indeve ndaj infeksionit. Ndër meshkujt infertil, studimet raportojnë një përhapje të infeksioneve midis 11.6% dhe 45% të rasteve, në historinë e të cilëve kemi të dhëna për shqetësime uretrale të cilët janë tregues të infeksionit. [5,6]

Infeksionet e traktit gjenital te meshkujt janë vështirë për ti zbuluar pasi që në shumtin e rasteve ato janë asimptomatike dhe shpesh mbeten të pa diagnostikuar, vetëm nëse pacienti nuk kërkon trajtim për simptomat e paraqitura. [7] Megjithatë, për arsye të rritjes së numrit të pacientëve që kërkojnë trajtim për fertilitetin e dëmtuar duke përdorur riprodhimin e asistuar (inseminimi intrauterin, fekondimi in vitro ose injeksioni intracitoplazmatik i spermatozoideve), dijagnoza e infeksioneve “të heshtura” të traktit gjenital duhet të na e terhek vëmendjen se infeksioni mund të ndërlihet me astenozoosperminë. [8] Infeksionet të cilët janë shkaktarë të infertilitetit mashkullor, rezistenca ndaj disa antibiotikëve të zakonshëm me ndikim të dobët mund ta dobësojnë efikasitetin e antibiotikëve të përzgjedhur në shërimin e ITU të komplikuar ose në rikthimin e fertilitetit mashkullor. [9,10,11]

#### **Faktoret që ndikojnë në potencijalin e pjesëmarrjes së spermatozoideve**

Te pacientet asimptomatik, leukocitet shpesh paraqiten në ejakulat, bile edhe te meshkujt fertile. [12] Studime të shumta kanë treguar se leukocitet janë prodhues të fuqishëm të specieve reaktive të oksigjenit (ROS) dhe mund të kenë efekte të dëmshme në funksionimin e spermës dhe integritetin e ADN-së së spermës. [13,14] Pavarësisht nga OBSH [4] që pranon se prania e leukociteve është tregues i një infeksioni, disa studime [15,16] zbuluan se paraqitja e leukocitospermisë dhe bakteriospermisë asimptomatike përkatësisht nuk kanë asnjë vlerë diagnostike në identifikimin e meshkujve me infeksione bakteriale akute dhe parametrat e spermës jonormale. Arsyet për këtë zbulim të papritur mund të jenë në vonesën e mundshme të veprimeve të dëmshme të ROS të prodhuar nga leukocitet për shkak të neutralizimit të tyre nga antioksidantët. Nëse njëherit kapaciteti i ketij neutralizimi dobësohet, ROS do të ketë efekt negativ. Nga ana tjetër, edhe sasi të më të vogla të bakterijeve mund të kenë një efekt negativ të drejtpërdrejtë në motilitetin e spermatozoideve. [17] Megjithatë, kjo duket se do të mvaret nga lloji i patogjenit. [18] Gjithashtu, një numër i madh studimesh ofrojnë dëshmi se bakteriospermia mund të rezultojë në përkeqësimin e spermatogjenezës, zvogëlimin e motilitetit të spermatozoideve, reaksionin e ndryshuar

të akrosomës, morfologjinë e ndryshuar, formimin e ROS që drejton në dëmtim të ADN-së bërthamore të spermës, formimin e antitropave antisperm dhe obstrukcionin e traktit gjenital që drejton në inflamacion dhe fibrozë. [19,20,21,22] Nga ana tjetër, disa autor theksojnë se leukocitospermia asimptomatike mund të jetë indikacion për infeksion të “heshtur” të traktit gjenital. [23]

Citokinet gjithashtu luajnë një rol imperativ në mekanizmat imunologjike dhe inflamator në përgjigje të infeksioneve pritëse. Këto faktore modulues janë grupuar më tej në pesë grupe të ndryshme midis të cilave interleukinat (ILs) veprojnë duke (i) moduluar leukocitet për të prodhuar përgjigje inflamatore dhe (ii) duke reduktuar qelizat inflamatore. [24] Gjithashtu, ato veprojnë që ose ti nxisin ose ti inhibojnë citokinet tjerë, duke rezultuar me një rjetë të citokineve ndaj së cilës qelizat reagojnë. [25] Kështu, infiltrimi i patogjenëve stimulon prodhimin e IL-8 nga makrofagët, [26] që thuhet se ushtron një efekt negativ në potencialin e fertilizimit të spermatozoideve. [27] Gjithashtu, infeksionet shpesh rezultojnë në dëmtimin e indeve që stimulojnë gjenerimin e IL-1 dhe shkakton efekte të mëtejshme në mjedisin rrethues. [28] IL-1 stimulon neutrofile polimorfonukleare (PMN) dhe makrofag për të sekretuar IL-6, e cila nga ana e tij ndërvepron me limfocitet B që në fund të bëhen qeliza prodhuese të antitropave. [29] Këto antitropa u dëshmuar se janë të drejtuara kundër përhapjes së patogjenëve dhe mund të ndërhyjnë më tej në funksionimin e spermës. [30] Nga ana tjetër, pasi që shumica e studimeve janë bërë në hulumtimin e bakterijeve aerobe e jo në ato anaerobe, të dhënat për këto të fundit janë të pakta sa i përket ndikimit të këtyre patogjenëve të cilët janë zbuluar në spermë. [31,32] Kjo mund ti përshkruhet situatës së vështirë gjatë kultivimit të organizmave anaerob.

#### **Klasifikimi i infeksioneve të traktit urinar dhe gjenital**

Klinikisht, infeksionet e traktit urinar dhe gjenital janë klasifikuar sipas natyrës së mikroorganizmave dhe simptomeve klinike të tyre, të cilat përfshijnë (1) infeksione të pakomplikuara të traktit urinar të poshtëm (ITU), (2) pijelonefriti i pakomplikuara, (3) ITU i komplikuar me ose pa pijelonefrit , (4) urosepsa, (5) uretriti dhe (6) prostatiti, epididimiti ose orkiti. [33] Megjithatë, sipas një studimi paraprak në 58 pacientë, duket se lokacioni (testiset, epididimitet, vezikulat seminale dhe prostata) i infeksionit nuk ka ndikim në funksionet e spermës në aspektin e motilitetit ose fragmentimit të ADN-së së spermës. Nivelet e PMN-elastase ishin dukshëm më të larta vetëm në pacientët me epididimit ose prostatit,

(Henkel et al., i pabotuar).

Vlerësohet se, më shumë se një milion infeksione seksualisht të transmetuara paraqiten çdo ditë në të gjithë botën, duke i bërë këto infeksione si shqetësim thelbësor për shëndetin publik dhe atë socioekonomik.[34] Deri më sot, patogjenët më të përhapur të infeksioneve seksualisht të transmetuara në ITU të pakomplikuara përfshijnë *C. trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *N. gonorrhoeae* dhe *Mycoplasma hominis*, me përjashtim të *Escherichia coli*. Në 65%-80% të rasteve, *E. coli* konsiderohet shkaktari më i zakonshëm i infeksioneve të traktit urogenital të transmetuar në mënyrë jo-seksuale, veçanërisht në entitete klinike si epididimo-orkit ose prostatit.[3] Përveç kësaj, një numër i madh i infeksioneve virale, përfshirë parotitin, HPV, HSV dhe HIV, gjithashtu kontribuojnë në rritjen e koncentracionit të leukociteve.[35]

### Spermokultura dhe *Chlamydia trachomatis*

*C. trachomatis* është një patogjen obligativ me një formë intraqelizore (jo-infektive, trup rrjetëzor reprodaktiv) dhe një formë ekstraqelizore (infektive, që lëshon toksinë elementare), e cila është përgjegjëse për 30% -40% të rasteve të uretritit. Një studim i Stamm ka treguar gjithashtu se *C. trachomatis* rezulton në dy infeksionet më të përhapura transitive seksuale,[36] duke shkaktuar uretrit te meshkuj dhe cervicit te femrat. Në përgjithësi, vlerësimet nga OBSH tregojnë se *C. trachomatis* llogaritet si shkaktar për 92 milionë infeksione të traktit urogenital në vit,[37] me paraqitje asimptomatike në 70% -80% të grave dhe 50% të meshkujve. Gjithashtu, *C. trachomatis* është zbuluar në qelizat Leydig të testiseve, [38] prostatës, [39] dhe madje edhe në epididim dhe vezikulat seminale, [40] duke rezultuar në orkitet, prostatitet, epididimitet dhe uretritet.

Meshkujt me infeksion të *C. trachomatis* mund të shërbejnë si rezervuarë për transmetim tek femrat. [41] Studimet kanë treguar gjithashtu se *Chlamydia sp.* mund të transportohen nga leukocitet në spermë, të tilla si neutrofile dhe makrofagë, të cilat janë më të përhapura gjatë një infeksioni[42,43] Transmisioni ndërmjet meshkujve të infektuar dhe partnerëve të tyre seksual është vërtetuar, [44] dhe partneret e meshkujve me infeksion simptomatik uretral kanë më shumë gjasa të jenë të infektuar sesa partneret e meshkujve me infeksion asimptomatik të uretrës.[45] Prandaj, partnerët, meshkujt dhe femrat paraprakisht duhet të testohen nëse dyshohet për një infeksion seksual transmetues, në mënyrë që ta trajtojnë infeksionin dhe ta përmirësojnë

rezultatit e fertilitetit. Prania e antitropave antiklamidial te meshkujt shoqërohet me praninë e infertilitetit te partnerët femra.[46]

### Mënyrat e trajtimit

Infeksioni me *C. trachomatis* trajtohet me dozë të vetme ditore orale azithromycin (1gr) ose doxycycline (2x100 mg), erythromycin (500mgx4), ofloxacin (300mgx2) për 7 ditë.

### Spermokultura dhe *Ureaplasma urealyticum*

Incidenca e paraqitjes së infertilitetit mashkullor për shkak të infeksionit me *U. urealyticum* është reth 10-40%. mekanizmi me të cilin *U. urealyticum* i dëmton spermatozoidet ende nuk është vërtetuar. Në përgjithësi, në shumicën e hulumtimeve ku tregohet prezenca e këtij patogjeni në spermë, ndërlikohet me numrin e reduktuar të spermatozoideve[47,48], motilitetit[49] dhe morfologjisë[50], viskozitet më të lartë dhe me pH më të ulët.[48]

### Mënyrat e trajtimit

Trajtimi i infeksionit me *U. urealyticum* përbëhet nga doza e vetme ditore orale me Azithromycin 1 gr ose doxycycline 2x100 mg për 7 ditë

### Spermokultura dhe *Mycoplasma hominis* dhe *Mycoplasma genitalium*

*M. hominis* dhe *M. genitalium* të dyja janë të lidhura me ITUGJ [51,52] që zënë 10,8% dhe 5% të rasteve. [53] *M. hominis* është shpesh i lidhur me uretritit nongonokokal, vaginozën bakteriale dhe ethet e lindjes [54], ndërsa *M. genitalium* është një shkaktar etiologjik i uretritit nongonokokal dhe uretritit nonklamidial[55] dhe mund të rezultojë me cervicit[56] dhe endometrit. [57] Të dy llojet janë të afta të pengojnë reprodaktivitetin duke u lidhur dhe depërtuar në membranën e plazmës së spermës humane,[58,59] e cila nga ana e tij ndikon në fertilitetin mashkullor, në fillimin e shtatzënisë dhe në shëndetin e mundshëm të pasardhësve.

### Mënyrat e trajtimit

Trajtimi ndaj *Mycoplasma sp.* përbëhet nga doza e vetme ditore orale me Azithromycin 1 gr, ose azithromycin 500mg ditën e parë e pastaj 2x250 mg 2-5 ditë.[60,61,62]

### Spermokultura dhe *Nesieria Gonorrhoeae*

Në vitin 2008, OBSH njoftoi se incidenca globale e *N. gonorrhoeae* ishte më e madhe se 106.1 milionë raste, me pacientët meshkuj që zakonisht paraqitnin simptome të

ITU të atribuar me uretritit, epididimitit dhe prostatitit të ndërlidhura me tajitje mukopurulente nga uretra. [63] Gonoreja përhapet nëpërmjet kontaktit seksual ose kontaktit gjatë lindjes. Një njollë Gram e mostrave uretrale mashkullore që i demonstrojnë leukocitet PMN me diplokok intraqelizor, mund të konsiderohet si vërtetim dijagnostik për infeksion me këtë shkaktar Gram-negativ të meshkujt simptomatikë.[64]

### Mënyrat e trajtimit

Trajtimi i infeksioneve me *N. gonorrhoeae* përbëhet në Ceftriaxone 250mg i.m. plus azithromycin 1gr si dozë e vetme.

### Spermokultura dhe *Escherichia Coli*

*E.Coli* janë aerob, bakterije Gram negativ dhe janë shkaktarë më të shpeshtë të epididimo-orkitit të transmetuar në mënyrë jo-seksuale, të cilët kontribuojnë në 65-80% të gjitha rasteve me prostatit akut ose kronik të meshkujt.[65] Efekti i dëmshëm i këtij shkaktari në fertilitetin mashkullor dhe në kualitetin e spermës rezulton në motilitetin e spermatozoideve[66] dhe në reaksionin shkatëruës të akrosomit.[67] Reaksioni i mundshëm i dëmtimit të spermatozoidit përqëndrohet në prodhimin e toksineve dhe produkteve metabolike që burojnë nga proliferacioni i bakterijeve. Janë të zbuluar dy mehanizma të cilat ndikojnë në shkatërimin e spermatozoideve gjegjësisht sjellin deri në apoptozë dh shkatërimin e membranës mitohondrijale.[68]

### Mënyrat e trajtimit

Trajtimi ndaj *E.Coli* përbëhet nga Ciprofloxacina (250mg x 2 per os për 3 ditë), Norfloxacina (400mg x1 per os për 4 ditë) dhe Trimethoprim-Sulfamethoxazole (160-800 mg x1 per os 3 ditë).

### Konkluzioni

Duke marrë parasysh se infertiliteti është një problem global i cili është në ritje, ku shumë çifteve u rekomandohet reproduksioni i asistuar, madje edhe me një gjendje siç është astenozoospermia e shkallës së mesme, një diagnostifikim i plotë andrologjik është thelbësor për ta mbajtur minimumin e kostos dhe stresit psikologjik të pacientëve. Meqenëse infeksionet e traktit gjenital të meshkujve janë të lidhura me funksionin dhe motilitetin e dobët të spermatozoideve dhe të cilat janë të “heshtur” ose asimptomatik, ky ekzaminim duhet ta përfshijë edhe testimin e duhur bakteriologjik të spermës duke përfshirë edhe rezistencën antibiotike. Duke vepruar kështu do të

mund të zgjidhet një terapi e përshtatshme antibiotike. Kjo nga ana tjetër është vendimtare sepse transmetimi i infeksionit tek partneri femër duhet të shmanget për ta rritur probabilitetin e fekondimit dhe shtatzënisë, si dhe për ti eliminuar sëmundjet e mundshme të pasardhësve për shkak të infeksionit. Sidoqoftë, përdorimi i një spermokulture si test provues mund të ketë një kosto për pacientët. Prandaj, një test siç është spermokultura, nuk do të ketë kuptim në vlerësim e saj, nëse bëhet vetëm të meshkujt ku kemi shenja klinike, por duhet marrë parasysh edhe ato me simptoma të “heshtura”.

### LITERATURA

1. Moses A, Ugah Uchenna NI, Elom MO. Semen culture: A comparative analysis between solid media and liquid media supplementation. *J Pharm Biol Sci.* 2013;5:67-72.
2. Shalika S, Dugan K, Smith RD, Padilla SL. The effect of positive semen bacterial and Ureaplasma cultures on in vitro fertilization success. *Hum Reprod.* 1996;11:2789-92.
3. Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, Fiore C, Andrisani A, Ambrosini G, et al. Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;140:3-11
4. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.
5. Nieschlag E, Behre H. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction.* Berlin: Springer; 1997
6. Bayasgalan G, Naranbat D, Tsedmaa B, Tsogmaa B, Sukhee D, Amarjargal O, et al. Clinical patterns and major causes of infertility in Mongolia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004;30:386-93.
7. Kiessling AA, Desmarais BM, Yin HZ, Loverde J, Eyre RC. Detection and identification of bacterial DNA in semen. *Fertil Steril.* 2008;90:1744-56
8. Villanueva-Diaz CA, Flores-Reyes GA, Beltrán-Záñiga M, Echavarría-Sánchez M, Ortiz-Ibarra FJ, Arredondo-García JL. Bacteriospermia and male infertility: A method for increasing the sensitivity of semen culture. *Int J Fertil Womens Med.* 1999;44:198-203
9. Branigan EF, Muller CH. Efficacy of treatment and recurrence rate of leukocytospermia in infertile men with prostatitis. *Fertil Steril.* 1994;62:580-4.
10. . Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: Practical solutions for the treatment of multire-

- sistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(Suppl 3) 25–33.
11. Damirayakhian MA, Perez-Pelaez M, Jeyendran RS. Antibiotic susceptibility of prostatovesicular fluid isolates. *Infertility.* 1987;10:95–101.
  12. Wolff H. The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril.* 1995;63:1143–57.
  13. Aitken RJ, Buckingham DW, Brindle J, Gomez E, Baker HW, Irvine DS. Analysis of sperm movement in relation to the oxidative stress created by leukocytes in washed sperm preparations and seminal plasma. *Hum Reprod.* 1995;10:2061–71
  14. Alvarez JG, Sharma RK, Ollero M, Saleh RA, Lopez MC, Thomas AJ, Jr, et al. Increased DNA damage in sperm from leukocytospermic semen samples as determined by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril.* 2002;78:319–29.
  15. Chen L, Yu SL, Rajesh H. Is semen polymorphonuclear leucocytes count a good predictor of male genital tract infection? *Singapore Med J.* 2013;54:328–31.
  16. Vilvanathan S, Kandasamy B, Jayachandran AL, Sathiyarayanan S, Tanjore Singaravelu V, Krishnamurthy V, et al. Bacteriospermia and its impact on basic semen parameters among infertile men. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2016. 2016:2614692.
  17. Huwe P, Diemer T, Ludwig M, Liu J, Schiefer HG, Weidner W. Influence of different uropathogenic microorganisms on human sperm motility parameters in an in vitro experiment. *Andrologia.* 1998;30(Suppl 1):55–9.
  18. Moretti E, Capitani S, Figura N, Pammolli A, Federico MG, Giannerini V, et al. The presence of bacteria species in semen and sperm quality. *J Assist Reprod Genet.* 2009;26:47–56.
  19. Keck C, Gerber-Schäfer C, Clad A, Wilhelm C, Breckwoldt M. Seminal tract infections: Impact on male fertility and treatment options. *Hum Reprod Update.* 1998;4:891–903.
  20. Köhn FM, Erdmann I, Oeda T, el Mulla KF, Schiefer HG, Schill WB. Influence of urogenital infections on sperm functions. *Andrologia.* 1998;30(Suppl 1):73–80.
  21. Moustafa MH, Sharma RK, Thornton J, Mascha E, Abdel-Hafez MA, Thomas AJ, Jr, et al. Relationship between ROS production, apoptosis and DNA denaturation in spermatozoa from patients examined for infertility. *Hum Reprod.* 2004;19:129–38.
  22. Jarow JP, Kirkland JA, Jr, Assimos DG. Association of antisperm antibodies with chronic nonbacterial prostatitis. *Urology.* 1990;36:154–6.
  23. Esfandiari N, Saleh RA, Abdoos M, Rouzrokh A, Nazemian Z. Positive bacterial culture of semen from infertile men with asymptomatic leukocytospermia. *Int J Fertil Womens Med.* 2002;47:265–70.
  24. Comhaire FH, Mahmoud AM, Depuydt CE, Zalata AA, Christophe AB. Mechanisms and effects of male genital tract infection on sperm quality and fertilizing potential: The andrologist's viewpoint. *Hum Reprod Update.* 1999;5:393–8.
  25. Wilson M, Seymour R, Henderson B. Bacterial perturbation of cytokine networks. *Infect Immun.* 1998;66:2401–9.
  26. Yoshimura T, Matsushima K, Oppenheim JJ, Leonard EJ. Neutrophil chemotactic factor produced by lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human blood mononuclear leukocytes: Partial characterization and separation from interleukin 1 (IL 1) *J Immunol.* 1987;139:788–93.
  27. Yamauchi-Takahara K, Ihara Y, Ogata A, Yoshizaki K, Azuma J, Kishimoto T. Hypoxic stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6. *Circulation.* 1995;91:1520–4.
  28. Arend WP, Dayer J. Naturally occurring inhibitors of cytokines. In: Davies ME, Dingle JT, editors. *Immunopharmacology of Joints and Connective Tissue.* London: Academic Press; 1994. p. 129.
  29. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today.* 1990;11:443–9.
  30. Depuydt C, Zalata A, Christophe A, Mahmoud A, Comhaire F. Mechanisms of sperm deficiency in male accessory gland infection. *Andrologia.* 1998;30(Suppl 1):29–33.
  31. Eggert-Kruse W, Rohr G, Ströck W, Pohl S, Schwalbach B, Runnebaum B. Anaerobes in ejaculates of subfertile men. *Hum Reprod Update.* 1995;1:462–78.
  32. Damirayakhian M, Jeyendran RS, Land SA. Significance of semen cultures for men with questionable semen quality. *Arch Androl.* 2006;52:239–42.
  33. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU) *Eur Urol.* 2001;40:576–88.
  34. World Health Organization. Sexually Transmitted Infections Fact Sheet; updated: August. 2016. [Last accessed on 2017 Apr 21, Last accessed: 21 April 2017]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/>



- fs110/en/
35. Umapathy E, Simbini T, Chipata T, Mbizvo M. Sperm characteristics and accessory sex gland functions in HIV-infected men. *Arch Androl.* 2001;46:153-8.
  36. Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections: Progress and problems. *J Infect Dis.* 1999;179(Suppl 2):S380-3.
  37. World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected sexually transmitted diseases: Overview and estimates. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001.
  38. Villegas H, Piñon M, Shor V, Karchmer S. Electron microscopy of Chlamydia trachomatis infection of the male genital tract. *Arch Androl.* 1991;27:117-26.
  39. Kadar A, Bucsek M, Kardos M, Corradi G. Detection of Chlamydia trachomatis in chronic prostatitis by in situ hybridization (preliminary methodological report) *Orv Hetil.* 1995;136:659-62.
  40. Bornman MS, Ramuthaga TN, Mahomed MF, Greeff AS, Crewe-Brown HH, Reif S. Chlamydial infection in asymptomatic infertile men attending an andrology clinic. *Arch Androl.* 1998;41:203-8.
  41. Krause W, Bohring C. Male infertility and genital chlamydial infection: Victim or perpetrator? *Andrologia.* 2003;35:209-16.
  42. Jendro MC, Deutsch T, Körber B, Köhler L, Kuipers JG, Krause-Opatz B, et al. Infection of human monocyte-derived macrophages with Chlamydia trachomatis induces apoptosis of T cells: A potential mechanism for persistent infection. *Infect Immun.* 2000;68:6704-11.
  43. van Zandbergen G, Gieffers J, Kothe H, Rupp J, Bollinger A, Aga E, et al. Chlamydia pneumoniae multiply in neutrophil granulocytes and delay their spontaneous apoptosis. *J Immunol.* 2004;172:1768-76.
  44. Toth M, Patton DL, Campbell LA, Carretta EI, Mouradian J, Toth A, et al. Detection of chlamydial antigenic material in ovarian, prostatic, ectopic pregnancy and semen samples of culture-negative subjects. *Am J Reprod Immunol.* 2000;43:218-22.
  45. Manavi K, McMillan A, Young H. Genital infection in male partners of women with chlamydial infection. *Int J STD AIDS.* 2006;17:34-6.
  46. Idahl A, Abramsson L, Kumlin U, Liljeqvist JA, Olofsson JI. Male serum Chlamydia trachomatis IgA and IgG, but not heat shock protein 60 IgG, correlates with negatively affected semen characteristics and lower pregnancy rates in the infertile couple. *Int J Androl.* 2007;30:99-107.
  47. Upadhyaya M, Hibbard BM, Walker SM. The effect of Ureaplasma urealyticum on semen characteristics. *Fertil Steril.* 1984;41:304-8.
  48. Wang Y, Liang CL, Wu JQ, Xu C, Qin SX, Gao ES. Do Ureaplasma urealyticum infections in the genital tract affect semen quality? *Asian J Androl.* 2006;8:562-8.
  49. de Jong Z, Pontonnier F, Plante P, Perie N, Talazac N, Mansat A, et al. Comparison of the incidence of Ureaplasma urealyticum in infertile men and in donors of semen. *Eur Urol.* 1990;18:127-31.
  50. Xu C, Sun GF, Zhu YF, Wang YF. The correlation of Ureaplasma urealyticum infection with infertility. *Andrologia.* 1997;29:219-26.
  51. Deguchi T, Maeda S. Mycoplasma genitalium: Another important pathogen of nongonococcal urethritis. *J Urol.* 2002;167:1210-7.
  52. Andrade-Rocha FT. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in men attending for routine semen analysis. Prevalence, incidence by age and clinical settings, influence on sperm characteristics, relationship with the leukocyte count and clinical value. *Urol Int.* 2003;71:377-81.
  53. Gdoura R, Kchaou W, Chaari C, Znazen A, Keskes L, Rebai T, et al. Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium infections and semen quality of infertile men. *BMC Infect Dis.* 2007;7:129.
  54. Koch A, Bilina A, Teodorowicz L, Stary A. Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in patients with sexually transmitted diseases. *Wien Klin Wochenschr.* 1997;109:584-9.
  55. Uno M, Deguchi T, Komeda H, Hayasaki M, Iida M, Nagatani M, et al. Mycoplasma genitalium in the cervixes of Japanese women. *Sex Transm Dis.* 1997;24:284-6.
  56. Jensen JS. Mycoplasma genitalium: The aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:1-11.
  57. Cohen CR, Manhart LE, Bukusi EA, Astete S, Brunham RC, Holmes KK, et al. Association between Mycoplasma genitalium and acute endometritis. *Lancet.* 2002;359:765-6.
  58. Taylor-Robinson D. Mycoplasma genitalium - An update. *Int J STD AIDS.* 2002;13:145-51.
  59. Díaz-García FJ, Herrera-Mendoza AP, Giono-Cerezo S, Guerra-Infante FM. Mycoplasma hominis attaches to and locates intracellularly in human spermatozoa. *Hum Reprod.* 2006;21:1591-8.

60. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Tetracycline treatment does not eradicate *Mycoplasma genitalium*. *Sex Transm Infect.* 2003;79:318–9.
61. Jernberg E, Moghaddam A, Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: An open study. *Int J STD AIDS.* 2008;19:676–9.
62. Terada M, Izumi K, Ohki E, Yamagishi Y, Mikamo H. Antimicrobial efficacies of several antibiotics against uterine cervicitis caused by *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Chemother.* 2012;18:313–7.
63. World Health Organization. Global Incidence and Prevalence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. 2008.
64. Krause W. Male accessory gland infection. *Andrologia.* 2008;40:113–6.
65. Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update.* 1999;5:421–32.
66. Diemer T, Huwe P, Ludwig M, Schroeder-Printzen I, Michelmann HW, Schiefer HG, et al. Influence of autogenous leucocytes and *Escherichia coli* on sperm motility parameters in vitro. *Andrologia.* 2003;35:100–5.
67. Diemer T, Huwe P, Michelmann HW, Mayer F, Schiefer HG, Weidner W. *Escherichia coli*-induced alterations of human spermatozoa. An electron microscopy analysis. *Int J Androl.* 2000;23:178–86.
68. Schulz M, Sánchez R, Soto L, Risopatrón J, Villegas J. Effect of *Escherichia coli* and its soluble factors on mitochondrial membrane potential, phosphatidylserine translocation, viability, and motility of human spermatozoa. *Fertil Steril.* 2010;94:619–23.

## THE INFLUENCE OF GENITOURINARY TRACT INFECTIONS IN SPERM CULTURE ESTIMATION

### ABSTRACT

Urinary Tract Infection (UTI) is an infection that affects the urinary tract organs. When this infection will include genitals then we say that we are dealing with Urogenital Tract Infections (UGTI). The male factor contributes approximately 50% to infertility-related cases in couples with an estimated 12%–35% of these cases attributable to male genital tract infections. Depending on the nature of the infection, testicular sperm production, sperm transport, and sperm function can be compromised. Yet, infections are potentially treatable causes of infertility. Male genital tract infections are increasingly difficult to detect. Moreover, they often remain asymptomatic (“silent”) with the result that they are then passed on to the relevant sexual partner leading to fertilization and pregnancy failure as well as illness of the offspring. With the worldwide increasing problem of antibiotic resistance of pathogens, proper diagnosis and therapy of the patient is important. This testing, however, should include not only aerobic microbes but also anaerobic as these can be found in almost all ejaculates with about 71% being potentially pathogenic. Therefore, in cases of any indication of a male genital tract infection, a semen culture should be carried out, particularly in patients with questionable semen quality. Globally, an estimate of 340 million new infections with sexually transmitted pathogens is recorded annually. Among these, the most prevalent pathogens including *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Mycoplasma hominis*. *Escherichia coli* are considered the most common nonsexually transmitted urogenital tract microbes. These pathogens cause epididymitis, epididymo-orchitis, or prostatitis and contribute to increased seminal leukocyte concentrations.

# THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS ON CELL METABOLISM

Majlinda Ademi\*<sup>1</sup>, Icko Gjorgoski<sup>2</sup>, Ilbert Ademi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University, 2000 Stip, Republic of Macedonia

e-mail: majlindaademi@live.com

<sup>2</sup>Faculty of Natural Sciences and Mathematics, Institute of Biology, Ss. Cyril and Methodius University, 1000 Skopje, Republic of Macedonia

<sup>3</sup>General City Hospital Ferid Murad, department of surgery with urology, 1230 Gostivar, Republic of Macedonia

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 287-294

## ABSTRACT

Oxidative stress is a disorder of the equilibrium of oxidoreductive processes in an organism that occurs due to the excessive production of free oxygen radicals (ROS), which cellular homeostatic mechanisms are unable to neutralize and eliminate.

When the balance of the antioxidant system fails, and this happens when ROS is in high concentrations, serious damage to biomolecules occurs, resulting in a pathway to pathophysiological and pathological changes and even death of the cell.

The last decades a lot of studies improves the role of ROS as final mediators of cell impairment and cell morphology, numerous pathophysiological events, aging, poisoning, etc.

Oxidative stress also plays an important role in physiological adaptation and in the regulation of the intracellular signal transduction. ROS causes damage to the mitochondria and mitochondrial DNA, which proves to be one of the factors of aging. Recent studies clearly indicate that uncontrolled ROS is the main cause of stem cell aging.

Key words: oxidative stress, mitochondrial DNA , signal transduction, aging, stem cells

### 1. Production of free radicals and oxidative stress

Oxidative stress results with increased production of free radicals and reactive oxygen radicals, as well as reduction of antioxidant defenses, which in turn leads to damage to biological macromolecules and disturbance of normal metabolism and physiology[1]. Oxidative stress usually occurs when free radicals are produced faster than can be neutralized by antioxidant mechanisms [2].

Oxygen Free Radicals (ROS) are formed in many aerobic cell metabolic processes. They include, but are not limited to radicals, such as superoxides and hydrogen peroxide, which react with various intracellular molecules, including lipids, proteins, and DNA [3]. Although ROS are produced during normal aerobic metabolism, the biological effect of the ROS on intracellular targets depends on their concentration, and an increased concentration of radicals is observed under oxidative stress conditions. Increased ROS content

is cytotoxic, while lower content is necessary for the regulation of several key physiological mechanisms, including cell differentiation, cell proliferation and regulation of redox-sensitive signal transduction pathways [4-7]. During cellular metabolism, some of the ROS are normally produced in order to perform specific functions. The superoxide anion, hydrogen peroxide and nitric oxide represent three types of ROS, essential for normal physiology, but also responsible for accelerating the aging process and involved in cellular degenerative processes characteristic of various diseases. Combined, they produce highly reactive oxygen radicals, hydroxyl radicals and peroxynitrites, which can attack complex biomolecules [8].

### 2. Production of ROS during hyperthermic stress

Increasing the temperature in the environment in which the organisms stay, and which leads to metabolic activation combined with elevated oxygen consumption, initiates the state of the so-called oxidative stress [9].

Even poor oxidative stress can have serious destructive effects and cause modification of many cellular functions that can end with cell death. In response to these problems, cells exposed to heat shock increase antioxidant defenses, particularly in the activity of antioxidant enzymes [10]. Free oxygen radicals that are toxic to the cell can be produced in hyperthermia. After exposure to high temperatures, the levels of superoxide anions, hydrogen peroxide and nitrogen oxides increase, as well as an increase of the content of lipid peroxidation products in different cells, including tumor cells [11-13]. In conditions of hyperthermia, the formation of free radicals increases significantly [14]. Exposure to the hyperthermal environment causes oxidative stress in organisms, which may result in cytotoxicity [15-17] and oxidative stress is the precursor to irreversible hepatocellular damage caused by hyperthermia [18]. A low concentration of free radicals can induce the expression of genes responsible for the synthesis of antioxidant enzymes while high levels of free radicals cause suppression of these genes further compromising the ability of inactivation cells of ROS [19].

### 3. The role of ROS in signal transduction

Although ROS are regarded as harmful products of aerobic metabolism, especially when present in high concentrations, recent research implies that low levels of these prooxidant molecules play a role in the modulation of the activation of some transcription factors [20-21]. An increasing number of molecules, such as many kinases [22,23], phosphatases [24], and transcription factors [25-28] in a whole series of signal transduction pathways, are thought to be modulated through intracellular redox status. In addition, it is known that several transcription factors, such as the small GTP-binding protein Rac, act as activator of ROS-generating enzymes (for example, NADPH oxidase) and produce ROS which are acting as modulators of the molecules located below in the signal cascade [29,30]. The regulation of transcription factors by ROS can be performed by direct modification of the crucial amino acid residues, mainly by the formation of disulphide bonds within the DNA binding domains or by indirect phosphorylation / dephosphorylation as a result of changes in the redox-modulated signaling pathways. The consequences of redox modulation are bi-directional, regulating by activation or inactivation of the affected transcription factors. Multiple transcription factors related to the aging process are susceptible to redox regulation. Thus, the tumor suppressor p53, Forkhead

transcription factors, activating protein-1 (AP-1) and NF- $\kappa$ B [31] are involved in cell cycle regulation processes, apoptosis, aging, and longevity [32,33].

## 4. Antioxidant protection

### 4.1 Cellular antioxidant systems

The different cells and tissues have varying degrees of metabolic activity and are characterized by different oxygen consumption. The levels of their antioxidants are also different, for example, glutathione and cysteine are less common in the brain than in the liver, kidneys or muscle tissue. Examination of oxidative responses in different in vivo models suggests that complex organisms, such as mammals, tissues and organs, possess special antioxidant systems and this can be the basis for a varying degree of susceptibility to toxic influences on the external environment. Defensive mechanisms targeted against oxidative damage mediated with the action of free radicals, include: catalytic removal of free radicals and reactive forms helped by enzymes such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), and thiol-specific antioxidants such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), and thiol-specific antioxidants; binding of proteins (e.g., transferrin, metallothionein, haptoglobin, ceruloplasmin) for prooxidative metal ions such as iron and copper; protection from damage to macromolecules with the help of "stress" or "heat shock" proteins and reduction of free radicals by electron donors such as GSH, vitamin E ( $\alpha$ -tocopherol), vitamin C (ascorbic acid), bilirubin and uric acid [34].

### 4.2 Mitochondrial antioxidant protection

Mitochondria are considered to be subcellular compartments that have the largest share in the production of ROS and are directly exposed to their effect. Therefore, the functioning of the antioxidant systems within these organelles required for energy metabolism is of particular importance. Antioxidant system of mitochondria is generally similar to the cytoplasmic system. The mitochondrial matrix contains a specific form of SOD, with manganese present in the active site [35], which eliminates the superoxide anions formed in the matrix or on the inner side of the inner membrane. The expression of Mn-SOD is further induced by agents that cause oxidative stress, such as radiation or hyperoxia, in a process mediated by the oxidative activation of the nuclear transcription factor NF- $\kappa$ B [36,37]. At the level of the mitochondria, hydrogen peroxide, as a product

of the superoxide anion dismutation and as the main precursor of the hydroxyl radical (in the presence of reduced transition metals), is mainly degraded by the action of the glutathione peroxidase enzyme. In the liver, about one-third of the cell GPx activity falls on the mitochondrial GPx [38]. The presence of a second type glutathione peroxidase associated with the mitochondrial membrane and it is known as phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. This enzyme is specifically involved in the reduction of lipid peroxides originating from the membrane [39,40].

### 4.3 Cellular mechanisms for reparation

Despite the multitude of antioxidant defense systems, oxidative damage occurs and the consequences of these are accumulated *in vivo*. The next level of cell defense of oxidative stress involves the repair or removal of oxidatively damaged macromolecules. In order to avoid the gradual accumulation of oxidative lesions in the DNA bases and to maintain genomic stability, there are multiple mechanisms for DNA repair. The oxidized DNA bases are removed through mechanisms for securing the modified parts of the molecule. Although these corrective mechanisms show a high degree of efficacy, DNA lesions are still accumulating with the aging of the body. Such accumulation is the most dramatic on the level of mitochondrial DNA [41], where the mechanisms of repair are less pronounced [42]. DNA polymerase enzymes have the ability to check and correct the sequences, and when this capacity of the mitochondrial DNA polymerase is experimentally disabled, three to five times the increased occurrence of mutations with a corrosive shortened lifespan can be detected [43,44]. The protection of membranes is achieved through a complex system that includes three mechanisms: lipid remodeling, lipid replacement and inactivation of lipid peroxidation products. The activity of antioxidants interrupted by chain reactions may result in the production of lipid hydroperoxides. Some of these molecules are metabolized by the action of glutathione peroxidases [45].

### 5. ROS and aging

The theory of the aging process is based on the action of oxidative stress, according to which, increased levels of ROS adhere to the aging process, leading to functional changes, pathological conditions, and even death [46]. Increasing the degree of oxidative stress will shorten the life span of the organisms and all exogenous and endogenous stress factors that have some relation to

the production of ROS will affect the redox balance of the organism. The scientific literature abounds with results that support these claims, but they also prove the opposite. Despite the huge number of literary data that process and present results related to oxidative stress-based aging theory [47-52], a causal relationship between ROS and the aging process is not yet clearly established. The aging process has attracted a significant interest in the study of the underlying mechanisms of aging, and many theories are set out to explain the phenomenon of aging.

There is an emerging consensus that aging is a multifactorial process, which is genetically determined and influenced epigenetically by environment [53]. In addition to being generated during cellular metabolism in mitochondria, ROS can be produced in response to different environmental stimuli such as growth factors, inflammatory cytokines, ionizing radiation, UV, chemical oxidants, chemotherapeutics, hyperoxia, toxins, and transition metals [54-64].

Once they are produced, ROS react with lipids, proteins, and nucleic acids causing oxidative damage to these macromolecules [65-69]. ROS readily attack DNA and generate a variety of DNA lesions, such as oxidized DNA bases, abasic sites, and DNA strand breaks, which ultimately lead to genomic instability [70]. As mitochondria play a critical role in regulation of apoptosis, which is implicated in the aging process [71], age-related mitochondrial oxidative stress may contribute to apoptosis upon aging.

Mitochondrial genome encodes proteins required for oxidative phosphorylation and ATP synthesis, and RNAs needed for mitochondrial protein translation [72]. The mtDNA is densely packed with genes and only contains one noncoding region called the displacement loop (D-loop) [73]. The D-loop is important for mtDNA replication and transcription and has been extensively studied for the presence of age-related mutations [72].

### 6. ROS and oxidative stress in stem cell aging

Reactive oxygen species (ROS) have been increasingly implicated in the physiological regulation of crucial developmental processes, e.g. the emergence of embryonic blood stem cells or differentiation of embryonic cardiomyocytes [74-76]. There is also increasing evidence that ROS are implicated at many distinct levels of biological processes, from gene expression and protein translation to protein-protein

interactions, etc. [77]. Particularly in stem cells, changes in oxidation state, otherwise known as redox regulation, might be responsible for the communication between mitochondria and the nucleus [78-80].

Reactive oxygen species (ROS) are well known to be implicated in various important cellular processes including signaling, regulation of homeostasis, or induction of death. Oxidative stress resulting from increased ROS production and impaired free radical scavenging systems can cause severe damage to biological macromolecules, affecting cell proliferation and causing genomic instability and cellular senescence. Although ROS are involved in a wide range of cellular processes, a limited number of studies have examined the generation and function of ROS in stem cells. It is known that ROS may enhance differentiation of stem cells and facilitate reprogramming into induced pluripotent stem cells (iPSCs), but on the other hand, they are also associated with malignant transformation or premature aging. Stem cells have also been shown to possess defective DNA repair machinery, which may have serious consequences for cells exposed to extensive oxidative stress [81].

Stem cells are ontogenically diverse cell populations distributed in niches throughout the human body. They are unique in being pluripotent and endowed with a lifelong capacity for self-renewal. As stem cells can develop into a virtually infinite spectrum of cell types in organisms, prospects of their wide application in regenerative medicine, drug screening, and disease modeling have been suggested in the past decades. According to their origins, stem cells can be broadly divided into embryonic stem cells (ESCs) and adult stem cells (ASCs). Although ESCs are totipotent to form a brand new organism, studies on human ESCs are subject to ethical controversies, particularly in countries following the Christian faith [82].

Many intrinsic and extrinsic factors, such as changes in genetic structure and chromatin modifications, and nonoptimal culture conditions (e.g., nutrients, temperature, drugs, radiation, inflammation, mechanical stress, and oxidative stress), can induce replicative and premature senescence [83].

Genome-wide gene expression analysis show that cell aging due to different factors rarely overlap in the gene expression profile, which implies that the aging process is distinctly regulated by multiple signaling pathways [84,85].

Reactive oxygen species (ROS) generated from normal metabolism or extrinsic mediators are among the most important endogenous toxins and regulatory factors in stem cells. They are also the direct inductive factors for DNA, protein, and mitochondrial damage. Thus, from a general perspective, an emerging focus in stem cell aging biology is to understand the mechanisms that underpin the balance between oxidative stress and antioxidative defense in those cells [86].

Cellular redox status significantly influences stem cell homeostasis. The existence of oxidative stress frequently demands an adaptive response from the endogenous antioxidant stress machinery, which in turn significantly modulates the level of oxidative stress. On close inspection, stem cells may respond differentially to different levels of oxidative stress. Under a mild stress condition, cells mainly regulate apoptosis-related gene expression, antioxidant enzyme activity, and defensive transduction pathways to fulfill antioxidative needs. In contrast, sustained and intense oxidative stress dampens stem cell proliferation and promotes premature aging, apoptosis, and even tumor formation [87].

The cellular antioxidation machinery encompasses several key pathways. Firstly, through the regulation of endogenous antioxidant enzymes (e.g., SOD, catalase, glutathione peroxidase) and other nonenzymatic molecules (e.g., ergothioneine, vitamin C, microelement), cells efficiently remove excessive oxidants and protect important organelles from ROS-induced damage [88].

## Conclusions

Oxidative stress as a result of increased production of ROS and damaged systems for the removal of free radicals can cause severe damage to biological macromolecules that affect cell proliferation and causing genomic instability, cellular aging, and induction of cell death.

Hyperthermic stress leads to increased production of oxidative stress indicators, and to the reduction of the activity of antioxidant enzymes. The exposure to high temperature leads to increased production of ROS, resulting in oxidative injuries.

For a long time, it has been assumed that ROS induces axial damage to proteins, lipids, and nucleic acids. However, in recent years, some physiological effects of ROS have been set as hypotheses in the sense of having redox regulation of some biological processes including the transduction of mitogenic signals. This means that an

intracellular generation of ROS is needed to maintain the homeostasis and that their formation / removal should be controlled.

Regarding the enzymes belonging to the redox cycle of glutathione, the process of natural and induced aging causes a significant increase in the activity of GPx and GR, and leads to the occurrence of decreased and uncoordinated enzyme oxidative capacity within the mitochondrial fraction.

Many studies show a connection to DNA repair pathways. The main mechanism used by cells for oxidative damage repair is BER-base excision repair. It exists in the mitochondria. However, it should be considered that the BER direction is different between the species taking into account the integrity of the genome

ROs are derivatives of oxygen that occur during life in an oxygen environment. Supposing that there are a long discussions in the scientific community about the causes of aging, we have an impressive number of data indicating that ROS is indeed the main cause of aging.

Increased radical production or reduced defense against ROS leads to reduced life expectancy. Many studies have shown that oxidative stress and mitochondrial dysfunction are the most important factors contributing to the aging process.

The importance of oxidative stress in stimulating aging of stem cells is well illustrated by recent studies that emphasize the possibility of maintaining cellular homeostasis and improving transplantation efficiency by regulating endogenous antioxidant mechanisms.

## References

1. Trevisan, M., R. Browne, M. Ram, P. Muti, J. Freudenheim, A. N. Carosella, and D. Armstrong. (2001). Correlates of markers of oxidative status in the general population. *Am. J. Epidemiol.* 154: 348-356.
2. Sies, H. (1991). *Oxidative stress: Oxidants and antioxidants.* Academic press, San Diego, CA;
3. Cerutti, P.A. (1985). Prooxidant states and cancer. *Science* 227, 375-381.
4. Allen, R.G. and Balon, A.K. (1989). Oxidative influence in development and differentiation: an overview of a free radical theory of development. *Free Radic. Biol. Med.* 6: 631-661.
5. Vaquero, E.C., Edderkaoui, M., Pandol, S.J., Gukovsky, I. & Gukovskaya, A.S. (2004). Reactive oxygen species produced by NAD(P)H oxidase inhibit apoptosis in pancreatic cancer cells. *J. Biol. Chem.* 27, 34643-34654.
6. Shibamura, M., Kuroki, T. & Nose, K. (1988). Induction of DNA replication and expression of proto-oncogenes c-myc and c-fos in quiescent Balb/ 3T3 cells by xanthine/xanthine oxidase. *Oncogene* 3, 17-21.
7. Lo, Y. Y. C., Wong, J. M. S. and Cruz, T. F. (1996). Reactive oxygen species mediate cytokine activation of c-Jun NH2-terminal kinases. *J. Biol. Chem.* 271, 15703-15707.
8. Radi, R., Cassina, A., Hodara, R., Quijano, C., Castro, L., (2002). Peroxynitrite reaction and formation in mitochondria. *Free Radic Biol Med*, 33, 1451-1464.
9. Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., (1989). *Free radicals in biology and medicine.* Oxford University Press, New York.
10. Hermes-Lima, M. (2004). Oxygen in biology and biochemistry: role of free radicals. In: Storey KB, editor. *Functional metabolism: regulation and adaptation.* John Wiley & Sons; New Jersey: pp. 319-368.
11. Gorman, A.M., Heavey, B., Creagh, E., Cotte, T.G. and Samali, A. (1999). Antioxidant-mediated inhibition of the heat shock response leads to apoptosis. *FEBS Lett.* 445, 98-102.
12. Flanagan, S. W., Moseley, P. L., Buettner, G.R. (1998). Increased flux of free radicals in cells subjected to hyperthermia: detection by electron paramagnetic resonance spin trapping. *FEBS Lett.*; 431: 285-286.
13. Matsumoto, H., Hayashi, S., Hatashita, M., Ohnishi, K., Ohtsubo, T., Kitai, R., Shioya, H., Ohnishi, T. and Kano, E. (1999). *Cancer Res.* 59, 3239-3244.
14. Hall, D. M., Buettner, G. R., Matthes, R. D., Gisolfi, C. V. (1994). Hyperthermia stimulates nitric oxide formation: electron paramagnetic resonance detection of NO-heme in blood. *J. Appl. Physiol.*, 77, 548-553.
15. Mitchell, J.B., Russo, A. (1983). Thiols, thiol depletion and thermosensitivity. *Radiat. Res.*, 95, 471-485.
16. Shrieve, D.C., Li, G.C., Astromoff, A., Harris, J. W. (1986). Vellular glutathione, thermal sensitivity, and thermotolerance in Chinese hamster fibroblasts and their heat resistant variants. *Cancer Res.*, 46, 1684-1687.
17. Ohtsuka, Y., Yabunaka, N., Fujisawa, H., Watanabe, I., Agishi, Y. (1994). Effects of thermal stress on glutathione metabolism in human erythrocytes. *E J App Phys Vol* 68, Number 1.
18. Skibba, J. L., Powers, R. H., Stadnicka, A., Cullinane, D. W., Almagro, U. A., Kalbfleisch, J. H. (1991). Oxidative stress

- as a precursor to the irreversible hepatocellular injury caused by hyperthermia. *Int J Hyperthermia*, 5, 749-761.
19. Harris, E. D. (1992). Regulation of antioxidant enzymes. *FASEB J*, 6, 2674-2678.
  20. Finkel, T. (2001). Reactive oxygen species and signal transduction. *IUBMB Life*, 52, 3-6.
  21. Martindale, J. L., Holbrook, N. J. (2002). Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival. *J Cell Physiol*, 192, 1-15.
  22. Lo, Y. Y. C., Wong, J. M. S., Cruz, T. F. (1996). reactive oxygen species mediate cytokine activation of c-Jun NH2-terminal kinases. *J Biol Chem*, 271, 15703-15707.
  23. Pombo, C. M., Bonventre, J. V., Molnar, A., Kyriakis, J., Force, T. (1996). Activation of a human Ste20-like kinase by oxidant stress defines a novel stress response pathway. *EMBO J*, 15, 4537-4546.
  24. Keyse, S. M., Emsile, E. A. (1992). Oxidative stress and heat shock induce a human gene encoding a protein-tyrosine phosphatase. *Nature*, 359, 644-647.
  25. Esposito, F., Russo, L., Chirico, G., Ammendola, R., Russo, T., Cimino, F. (2001). Regulation of p21 waf1/cip1 expression by intracellular redox conditions. *IUBMB Life*, 52, 67-70.
  26. Finkel, T., Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of aging. *Nature*, 408, 239-247.
  27. Nemoto, S., Finkel, T. (2002). Redox regulation of forkhead proteins through ap66shc-dependent signaling pathway. *Science*, 295, 2450-2452.
  28. Sun, Y., Oberley, L. W. (1996). Redox regulation of transcriptional activators. *Free Radic Biol Med*, 21, 335-348.
  29. Bae, Y. S., Sung, J. Y., Kim, O. S., Kim, Y. J., Hur, K. C., Kazlauskas, A., Rhee, S. G. (2000). Platelet-derived growth factor-induced H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production requires the activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem*, 275, 10527-10531.
  30. Wang, S., Leonard, S. S., Ye, J., Gao, N., Wang, L., Shi, X. (2004). Role of reactive oxygen species and Cr(VI) in Ras-mediated signal transduction. *Mol Cell Biochem* 255, 119-127.
  31. Harris, S. L., Levine, A. J. (2005). The p53 pathway: positive and negative feedback loops. *Oncogene*, 24, 2899-2908.
  32. Kaestner, K. H., Knochel, W., Martinez, D. E. (2000). Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors. *Genes Dev*, 14, 142-146.
  33. Greer, E. L., Brunet, A. (2005). FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene*, 24, 7410-7425.
  34. Halliwell, B., Gutteridge, J. (Eds) (1999). *Free radicals in biology and medicine*, Oxford University Press, New York, 105-245.
  35. Fridovich, I. (1995). Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu. Rev. Biochem.*, 64, 97-112.
  36. Tsan, M. F., Clark, R. N., Goyert, S. M., White, J. E. (2001). Induction of TNF- $\alpha$  and Mn-SOD by endotoxin: role of membrane CD14 and Toll-like receptor-4. *Am J Physiol Cell Physiol*, 280, C1422-1430.
  37. Murley, J. S., Kataoka, Y., Hallahan, D. E., Roberts, J. C., Grdina, D. J. (2001). Activation of NF- $\kappa$ B and MnSOD gene expression by free radical scavengers in human microvascular endothelial cells. *Free Radic Biol Med*, 30, 1426-1439.
  38. Chance, B., Sies, H., Boveris, A. (1979). Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev*, 59, 527-605.
  39. Ursini, F., Heim, S., Kiess, M., Maiorino, M., Roveri, A., Wissing, J., Flohel, L. (1999). Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science*, 285, 1393-1396.
  40. Nomura, K., Imai, H., Komura, T., Kobayashi, T., Nakagawa, Y. (2000). Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase inhibits the release of cytochrome c from mitochondria by suppressing the peroxidation of cardiolipin in hypoglycemia-induced apoptosis. *Biochem J*, 351, 183-193.
  41. Sanz, A., Pamplona, R., Barja, G. (2006). Is the mitochondrial free radical theory of aging intact? *Antioxid Redox Signal*, 8, 582-599.
  42. Bohr, V. A. (2002). Repair of oxidative DNA damage in nuclear and mitochondrial DNA, and some changes with aging in mammalian cells. *Free Radical Biol Med*, 32, 804-812.
  43. Kujoth, G. C., Hiona, A., Pugh, T. D., Someya, S., Panzer, K., Wohlgemuth, S. E., Hofer, T., Seo, A. Y., Sullivan, R., Jobling, W. A., Morrow, J. D., Van Remmen, H., Sedivy, J. M., Yamasoba, T., Tanokura, M., Weindruch, R., Leeuwenburgh, C., Proll, T. A. (2005). Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science*, 309 (5733): 481-484.
  44. Trifunovic, A., Wredenberg, A., Falkenberg, M., Spelbring, J. N., Rovlo, A. T., Bruder, C. E., Bohlooly, Y. M., Gldlof, S., Oldfors, A., Wilborn, R., Tornell, J., Jacobs, H. T., Larson, N. G. (2004). Premature aging in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature*, 429, 417-



- 423.
45. Imai, H., Nakagawa, Y. (2003). Biological significance of phospholipids hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx,GPx4) in mammalian cells. *Free Radical Biol Med*, 34, 145-169.
  46. Hagen, T.M. (2003). Oxidative stress, redox im balance, and the aging process. *Antioxid redox signal*, 5, 503-506.
  47. Ashok, B. T., Ali, R. (1999). The aging paradox: Free Radical Theory of aging. *Exp Gerontol*, 34, 293-303.
  48. Balaban, R. S., Nemoto, S., Finkel, T. (2005). Mitochondria, oxidants, aging. *Cell*, 120, 483-495.
  49. Beckman, K. B., Ames, B. N. (1998). The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev*, 78, 547-581.
  50. Bokov, A., Chaudhuri, A., Richardson, A. (2004). The role of oxidative damage and stress in aging. *Mech Ageing Dev*, 125, 811-826.
  51. Harman, D. (2003). Free radical of aging. *Antioxid redox signal* 5, 557-561.
  52. Li, J., Holbrook, N. J. (2003). Common mechanisms for declines in oxidative stress tolerance and proliferation with aging. *Exp Gerontol*, 35, 292-299.
  53. Kirkwood, T. B. L. (2005). Understanding the odd science of aging. *Cell*. 120 (4): 437-447.
  54. Hussain, S. P., Hofseth, L.J., Harris, C. C. (2003). Radical causes of cancer. *Nature Reviews Cancer*; 3 (4):276-285.
  55. Liu, J., Qu, W., Kadiiska, M. B. (2009). Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology* ; 238 (3):209-214
  56. O'Neill, P., Wardman, P. (2009). Radiation chemistry comes before radiation biology. *International Journal of Radiation Biology*; 85 (1):9-25.
  57. McMillan, T. J., Leatherman, E., Ridley, A., Shorrocks, J., Tobi, S. E., Whiteside, J. R. (2008). Cellular effects of long wavelength UV light (UVA) in mammalian cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 60 (8):969-976.
  58. Klaunig, J. E., Kamendulis, L. M. (2004). The Role of Oxidative Stress in Carcinogenesis. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*; 44:239-267.
  59. Fry, R. C., Begley, T. J., Samson, L. D. (2005). Genome-wide responses to DNA-damaging agents. *Annual Review of Microbiology*; 59:357-377.
  60. Norbury, C. J., Hickson, I. D. (2001). Cellular responses to DNA damage. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*; 41:367-401.
  61. Spry, M., Scott, T., Pierce, H., D'Orazio, J. A. (2007). DNA repair pathways and hereditary cancer susceptibility syndromes. *Frontiers in Bioscience*; 12:4191-4207.
  62. Ercal, N., Gurer-Orhan, H., Aykin-Burns, N. (2001). Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Current Topics in Medicinal Chemistry*; 1 (6):529-539.
  63. Kovacic, P., Osuna, J. A. Jr. (2000). Mechanisms of anti-cancer agents: emphasis on oxidative stress and electron transfer. *Current Pharmaceutical Design*; 6 (3):277-309.
  64. Wink, D. A., Hanbauer, I., Grisham, M. B. et al. (1996). Chemical biology of nitric oxide: regulation and protective and toxic mechanisms. *Current Topics in Cellular Regulation*; 34:159-187.
  65. Chakravarti, B., Chakravarti, D. N. (2007). Oxidative modification of proteins: age-related changes. *Gerontology*; 53 (3):128-139.
  66. Cooke, M. S., Evans, M. D., Dizdaroglu, M., Lunec, J. (2003). Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB Journal*; 17 (10):1195-1214.
  67. Evans, M. D., Dizdaroglu, M., Cooke, M. S. (2004). Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutation Research*; 567(1):1-61.
  68. Filipcik, P., Cente, M., Ferencik, M., Hulin, I., Novak, M. (2006). The role of oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Bratislavské Lekárske Listy*; 107 (9-10):384-394.
  69. Karihtala, P., Soini, Y. (2007). Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS*; 115 (2):81-103.
  70. Krokan, H. E., Standal, R., Slupphaug, G. (1997). DNA glycosylases in the base excision repair of DNA. *Biochemical Journal*; 325 (1):1-16
  71. Yamaguchi, R., Perkins, G. (2009). Dynamics of mitochondrial structure during apoptosis and the enigma of Opal. *Biochimica et Biophysica Acta*; 1787(8):9
  72. Falkenberg, M., Larsson, N. G., Gustafsson, C. M. (2007). DNA replication and transcription in mammalian mitochondria. *Annual Review of Biochemistry*; 76:679-699.
  73. Kasamatsu, H., Robberson, D. L., Vinograd, J. (1971). A novel closed-circular mitochondrial DNA with properties of a replicating intermediate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 68 (9):2252-2257.
  74. Harris, J.M., Esain, V., Frechette, G.M., Harris, L.J., Cox, A.G., Cortes, M., Garnaas, M.K., Carroll, K.J., Cutting, C. C., Khan, T. (2013). Glucose metabolism impacts the spa-

- tiotemporal onset and magnitude of HSC induction in vivo. *Blood* 121, 2483-2493.
75. Hernández-García, D., Wood, C. D., Castro-Obregón, S. and Covarrubias, L. (2010). Reactive oxygen species: a radical role in development? *FreeRadic. Biol.Med.* 49,130-143.
  76. Hom, J. R., Quintanilla, R. A., Hoffman, D. L., de Mesy Bentley, K. L., Molkentin, J.D., Sheu, S.S.,Porter, G.A.(2011). The permeability transition pore controls cardiac mitochondrial maturation and myocyte differentiation. *Dev. Cell* 21, 469-478.
  77. Holmström, K.M. and Finkel, T. (2014). Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15, 411-421.
  78. Gomes, A.P., Price, N.L., Ling, A.J.Y., Moslehi, J.J., Montgomery, M.K., Rajman, L., White, J.P., Teodoro, J. S., Wrann, C. D., Hubbard, B.P. (2013). Declining NAD(+) induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell* 155, 1624-1638.
  79. Mouchiroud, L., Houtkooper, R.H., Moullan, N., Katsyuba, E., Ryu, D., Cantó, C., Motti, A., Jo, Y.S., Viswanathan, M., Schoonjans, K. (2013). The NAD(+)/sirtuin pathway modulates longevity through activation of mitochondrial UPR and FOXO signaling. *Cell* 154, 430-441.
  80. Rimmelé, P., Bigarella, C. L., Liang, R., Izac, B., Dieguez Gonzalez, R., Barbet, G., Brugnara, C., Blander, J.M., Sinclair, D.A. (2014). Aging-like phenotype and defective lineage specification in SIRT1-deleted hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem Cell Rep.* 3, 44-59.
  81. Cieślak-Pobuda, A., Yue, J., Hsin-Chen Lee, H.Ch., Skonieczna, M., Yau Wei, Y. H. (2017). ROS and Oxidative Stress in Stem Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*; Article ID 5047168, 2 pages
  82. Ilic, D., Ogilvie, C. (2016). Human embryonic stem cells- what have we done? What are we doing? Where are we going? *Stem Cells*; 35(1):17-25.
  83. Rohani, L., Johnson, A. A., Arnold, A., Stolzing, A. (2014). The aging signature: a hallmark of induced pluripotent stem cells? *Aging Cell*; 13(1):2-7.
  84. Schwarze, S. R., DePrimo, S. E., Grabert, L. M., Fu, V. X., Brooks, J. D., Jarrard, D. F. (2002). Novel pathways associated with bypassing cellular senescence in human prostate epithelial cells. *J Biol Chem*; 277(17):14877-14883.
  85. de Magalhaes, J. P., Chainiaux, F., de Longueville, F., Mainfroid, V., Migeot, V., Marcq, L., Remacle, J, Salmon, M., Toussaint, O. (2004). Gene expression and regulation in h2o2-induced premature senescence of human foreskin fibroblasts expressing or not telomerase. *Exp Gerontol*; 39(9):1379-1389.
  86. Pervaiz, S., Taneja, R., Ghaffari, S. (2009). Oxidative stress regulation of stem and progenitor cells. *Antioxid Redox Signal*; 11(11):2777-2789.
  87. Guo, Y. L., Chakraborty, S., Rajan, S. S., Wang, R., Huang, F. (2010). Effects of oxidative stress on mouse embryonic stem cell proliferation, apoptosis, senescence, and self-renewal. *Stem Cells Dev*; 19(9):1321-1331.
  88. Perales-Clemente, E., Folmes, C. D., Terzic, A. (2014). Metabolic regulation of redox status in stem cells. *Antioxid Redox Signal*; 21(11):1648-1659.

## ZOLLINGER-ELLISON СИНДРОМ : ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Личоска-Јосифовиќ Фана, Попова-Јовановска Р, Чалоска-Ивановска В, Трајковска М, Старделова-Гривчева К, Димитрова-Генадиева М, Дерибан Ѓ, Тодоровска Б

Универзитетска Клиника за Гастроентерохепатологија, Скопје, Македонија

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 295-301

### АБСТРАКТ

**Вовед:** Zollinger-Ellison синдром (ЗЕС) е ретка состојба која настанува како последица на зголемена секреција на хормон гастрин, од еден или повеќе невроендокрини тумори, гастрином/и.

**Приказ на случај:** 62 годишна жена, со четиригодишна анамнеза за епигастрични болки, гадење и повраќање, 10-15 течни водести столица на ден без појава на слуз и крв, намален апети и губење во телесна тежина, со повремено смирување на симптомите со ИППо. Лабораториските анализи покажаа покачени вредности на Urea 14.2 mmol/L, Kreatinin 256 mmol/L, K 3.2 mmol/L, и гастрин во серум високо позитивен 2404 pg / ml ( реф.13-115pg / ml). Горнодигестивната ендоскопија, покажа прилично изразени улцеративно-некротични промени на храноводот. Слизницата на желудникот беше со макроскопски аспект за хиперпластички/хипертрофички промени а хистопатолошкиот наод покажа скратени фовеоларни крипти и хиперплазија на париеталните клетки. Во дуоденумот доминантни лезии беа постбулбарно, во Д2 каде се забележаа повеќе улцеративни лезии со хематинизирано петно.

Ултразвучниот наод покажа мала овална формација со големина од околу 13 мм, лесно хиперехогенична до самот сид на дуоденумот, но оваат промена не се потврди со контрастен КТ на абдомен. Ендосонографијата покажа јасно ограничена со хипоехогено хало солидна хиперехогена тм промена со дм од 17x20 мм, меѓу зидот на дуоденумот и жолчно кесе. На институт за патофизиологија и нуклерана медицина беше направена трифазна сцинтиграфија ( октреотид скен )1.3 и 24 часовна по апликација на обележан соматостатински аналог ( Tc 99m-tektrotyd, доза 740MBq), покажа присутна патолошка акумулација во црниот дроб-проекција на петти сегмент зад жолчното кесе. Дијагнозата дополнително е потврдена хистопатолошки во референтен центар во Словенија. Пациентката беше поставена на високи дози ИППп (2x80mg) а потоа на ИППо (2x80mg), што доведе до подобрување на општа состојба и смирување на симптомите.

**Заклучок :** Кај секој пациент со сомнение за ЗЕС потребна е клиничката презентација, и потврдување со биохемиски тестови и имиџинг техники со цел локализација и одредување на фазата на гастриномот/ номите. Најдобар модалитет за локализирање на гастрином според наше искуство е ултрасонографијата, ЕУС и соматостатин рецепторска сцинтиграфија. Конечно, со мултидисциплинарен пристап може да се донесе поголем придонес во дијагностиката и третманот на пациентите со ЗЕС.

**Клучни зборови:** Zollinger-Ellison синдром, гастрином, ИПП,УС,ЕУС

### Вовед

Zollinger-Ellison синдром (ЗЕС) е ретка состојба која настанува како последица на зголемена секреција на хормон гастрин, од еден или повеќе невроендокрини тумори, гастрином/и.

Синдромот првпат е опишан од Zollinger и Ellison во 1955 година, и бил презентираан со гастрична хиперсекреција, хиперацититет и атипични пептичени улкуси поврзани со не-бета клеточни тумори на

панкреасот. Во 1960 година, откриен е гастринот, како клучен хормон во патогенезата на гастричната хиперсекреција.<sup>2</sup>

Гастроинот е редок невроендокрин тумор, со инциденца од 0,1-3 случаи на милион лица.<sup>3</sup>

Болеста обично се дијагностицираат на возраст меѓу 20 и 50 години, а во однос на половите, постои мала преминација на машкиот пол.

Се смета дека околу 0,1% од сите пептичени улкуси

и 2-5% од рецидивирачките улкуси се поврзани со гастриноми. Околу 50-70% од примарните тумори се локализирани во дуоденумот, 20-40% во панкреасот, но можна е и екстраинтестинална локализација (срце, јајниците, жолчното кесе, црниот дроб, бубрези).<sup>10</sup> Гастрономите може да се поделат на два субтипа: спорадични гастриноми, кои се одговорни за 75% од сите гастриноми и гастриноми во склоп на мултипла ендокрина неоплазија тип 1- автозомно доминантно фамилијарен синдром (МЕН 1).<sup>11</sup> 90% од гастриномите се со дијаметар од 3-5 mm.<sup>12</sup>

ЗЕС многу често погрешно се дијагностицира поради неговата релативна реткост и недостатокот на специфични симптоми. Диференцијално дијагностички доаѓа во предвид: гастроентероколитис од инфективна етиологија, синдром на нервозно црево, карцином на дебело црево, пептична болест, целијакија, МЕН 1 синдром, хеликобактер пилори инфекција, гастрична хипертрофија, хиперкалиемија, итн. Типичните симптоми вклучуваат: дифузни болки во абдоменот, хроничната секреторна дијареа, наузеја, vomitus, дисфагија и одиофагија, отежнато дишење, хематемеза, малнутриција, губење на телесна тежина и апетит.

Одредувањето на серумско ниво на гастрин е од клучно значење за поставување на дијагнозата, а конечната дијагноза зависи од патолошките и имуно-хистохемиските анализи.<sup>13 1</sup>

Прогнозата на болеста зависи од големината на туморот и присуство на метастази. Околу 50- 60% од гастриномите се малигни и метастазираат за време на поставување на дијагнозата.<sup>1</sup>

Во трудот претставуваме случај со ЗЕС откриен по повеќегодишно присуство на богата симптоматологија, толкувана како иритабилен колон, алергиска реакција на храна и ентеритис.

Приказ на случај: 62 годишна жена, со четиригодишна анамнеза за епигастрични болки, гадење и повраќање, 10-15 течни водести столица на ден без појава на слуз и крв, намален апети и губење во телесна тежина, со повремено смирување на симптомите со ИППО.

За тој временски период имала 6 хоспитализации, 15-тина амбулантни третмани, 3 колоноскопии, 4 гастроскопии и пасажа на тенки црева.

Гастроскопските наоди беа со наод за ерозивен гастритис, мултипли улцерации во булбус и

постбулбарни улцерации а колонскопските наоди беа уредни. Пациентката е водена со дијагноза: неинфективен гастроентероколитис и синдром на нервозно црево.

Лабораториските испитувања за интолерантност на храна, беа позитивни за кравјо млеко и кравјо кисело млеко, хељда и мак.

Во однос на општиот статус при прием пациентката беше афебрилна, свесна, ориентирана, контактибилна, кожа со намален тургор и еластичност, видливи слузници нормално пребоени, БМИ 16.5. Од статусот по системи, абдоменот беше под ниво на градниот кош, палпаторно болно осетлив епигастрично. Останатиот статус по системи беше уреден.

На прием пациентката имаше 7 неоформени столица а 24ч.диуреза беше 600мл. Копрокултурата беше негативна.

Лабораториските анализи покажаа покачени вредности на деградационите продукти ( Urea 14.2 mmol/L, Kreatinin 256 mmol/L), хипокалиемија (K 3.2 mmol/L), додека останатите лабораториски анализи беа во референтни граници. Гастрин во серум високо позитивен 2404 pg / ml ( реф.13-115pg / ml).

Горнодигестивната ендоскопија, покажа прилично изразени улцеративно-некротични промени на храноводот. Слузницата на желудникот беше со макроскопски аспект за хиперпластички/ хипертрофички промени а хистопатолошкиот наод покажа скратени фовеоларни крипти и хиперплазија на париеталните клетки. Во дуоденумот доминантни лезии беа постбулбарно, во Д2 каде се забележаа повеќе улцеративни лезии со хематинизирано петно. Самиот булбус беше со воспалена лигавица но без улцеративни лезии.

Ултразвучниот наод покажа мала овална формација со големина од околу 13 мм, лесно хиперехогенична до самот сид на дуоденумот, но оваат промена не се потврди со контрастен КТ на абдомен.

Ендосонографијата покажа јасно ограничена со хипоехогено хало солидна хиперехогена тм промена со дм од 17x20 мм, меѓу сидот на дуоденумот и жолчно кесе.

На институт за патофизиологија и нуклерана медицина беше направена трифазна сцинтиграфија ( октреотид скен )1.3 и 24 часовна по апликација на обележан соматостатински аналог ( Tc 99m-tekrotyd, доза

740MBq), покажа присутна патолошка акумулација во црниот дроб-проекција на петти сегмент зад жолчното кесе.

Дијагнозата дополнително е потврдена хистопатолошки во референтен центар во Словенија.

Пациентката беше поставена на високи дози ИППп (2x80mg) а потоа на ИППо (2x80mg), што доведе до подобрување на општа состојба и смирување на симптомите.

## Дискусија

Невроендокрините тумори потекнуваат од невроендокрини, високо специјализирани клетки, кои според специфичната стимулација, секретираат соодветни хормони и регулираат низа на биохемиски и физиолошки процеси во организмот.

До денеска се откриени повеќе од 50 невроендокрини клеточни видови на ниво на ГИТ. Секоја од нив има своја карактеристична хормонска продукција, од која произлегува и соодветна регулаторна улога. Денеска се смета дека хормонскиот потенцијал на ГИТ систем представува главен пренос на информации во организмот, а не само на ниво на ГИТ.<sup>1 1 1 1</sup>

Дијагноза на ЗЕС се базира на претходно опишаните критериуми.<sup>10 11 12</sup>

Одредувањето на базалните вредности на гастрин во серум во нашиот случај покажа високи вредности од 2404 pg / ml, а според податоците од литературата најголем дел од пациентите со ЗЕС имаат покачени базални вредности на гастрин во серум на гладно, а кога тие вредности се повисоки 1000 pg / ml практично тоа е сигнификантно за дијагностицирање на болеста.<sup>15 1</sup> Во случај кога рН вредноста на гастричниот сок е <2 (мерење на базалната секреција на желудечна киселина) и концентрација на гастрин е помеѓу 100 и 1 000 pg / ml, во ваков случај мора да се направи секретиноскиот тест.<sup>20 22 23</sup>

Имиџинг техниките се изведуваат со цел да се одреди локализацијата и/или одреди стадиумот на болеста. Може да бидат конвенционални неинвазивни или инвазивни дијагностички модалитети.

Во нашиот случај гастриномот беше откриен со ултрасонографија. Според податоците од литературата со ултрасонографија може да се детектира гастриномите во 30% од случаите, и тоа

лезии поголеми од 3 см, додека лезии помали од 1 см не може да се детектираат, што не се потврди во нашиот случај.<sup>2</sup>

Компаративни студии покажаа дека МР (сензитивност 71%-83%) и КТ

(сензитивност 42%-56%) се специфични техники за прикажување на примарни лезии, и црнодробни и коскени метастази кај пациенти со невроендокрини тумори, а се препорачуваат и за следење на одговорот на терапија.<sup>2 2</sup> Во нашиот случај МР небеше направен од технички причини а КТ на абдомен со контраст беше прочитан со уреден наод од двајца искусни ренгенолози.

Кај околу 20% од пациентите, не може да се идентификува гастриномот со стандардни конвенционални техники и СРС. Во овие случаи, во тек на оперативниот захват може да се користи дуоденални транслуминација или интраоперативен ултразвук.<sup>2</sup>

Ендосонографијата во нашиот случај покажа јасно ограничена со хипоехогено хало солидна хиперехогена тм промена со дм од 17x20 мм, меѓу ѕидот на дуоденумот и ж.кесе. Според податоците од литературата ЕУС има сензитивност од 79-82%.<sup>30</sup> Студијата на Anderson MA и сор. од 2000г. покажа дека ЕУС има сензитивност од 93% и специфичност од 95% во локализација на гастриноми со интрапанкреатична локализација.<sup>2 32</sup> ЕУС е ефикасен метод за дијагностицирање на дуоденални и панкреатични гастриноми, што беше потврдено и во нашиот случај.<sup>33 3</sup>

Трифазната сцинтиграфија ( октреотид скен ), покажа присутна патолошка акумулација во црниот дроб-проекција на петти сегмент зад жолчното кесе. Неодамнешните студии покажаа дека СРС има поголема сензитивност (75%-100%) при детекција на гастриноми со локализација во дуоденум и панкреас, во споредба со конвенционалните методи како што се КТ, МРИ и УЗ<sup>3 3 3</sup> што беше потврдено и во нашиот случај.

Целта на третманот кај пациенто со Zollinger-Ellison синдром, е да се контролира гастричната секреција и хируршка ресекција на туморот.

Медикаментозна терапија прво ги вклучува анти секреторни лекови. Инхибитори на протонската пумпа се првиот избор на третманот кај пациентите со ЗЕС. Најчесто се користат омепразол, лансопризол,

пантопризол, рабепризол и есомепризол. (47) Нашата пациентка беше поставена на високи дози ИППп, пантопризол (2x80mg) а потоа на ИППо (2x80mg) што доведе до подобрување на општа состојба и повлекување на симптомите. Докажано е дека PPIs се безбедни и ефикасни во терапијата на пациентите со ЗЕС дури и повеќе од 10 години, без никакви токсични ефекти.<sup>3 3 3</sup>

Хирушкиот третман се препорачува кај пациенти со ЗЕС кои немаат мултипла ендокрина неоплазија тип 1 или метастатска болест.<sup>32</sup> ° Нашата пациентка доби препорака за понатамошен хирушки третман.

Останатиот медикаментозен третман вклучува: соматостатински аналози

хемотерија (5-флуороурацил, streptozotocin ) и интерферон, и тоа во случај кога гастриномите растат и/или метастазираат. Хемоемболизација со хемотерапевтски агенси (Streptozotocin или doxorubicin), доведува до намалување на циркулирачките серумските нивоа на пептидот како и големината на туморот.<sup>1</sup>

### Заклучок

Кај секој пациент со сомнение за ЗЕС потребна е клиничката презентација, и потврдување со биохемиски тестови и имиџинг техники со цел локализација и одредување на фазата на гастриномот/номите. Најдобар модалитет за локализирање на гастрином според наше искуство е ултрасонографијата, ЕУС и соматостатин рецепторска сцинтиграфија.

Од приложената литература сите спорадични случаи на ЗЕС треба да бидат хирушки решени, вклучувајќи дуоденотомија, дури и кај пациенти со негативни резултати, бидејќи постои висока веројатноста за наоѓање и отстранување тумор.

Третманот со антисекреторни лекови може да ги намали компликациите и морбидитетот. Инхибитори на протонската пумпа за кои е докажано дека се безбедни и ефикасни, без посебни несакани ефекти може да се користат во текот на долг временски период.

Конечно, со мултидисциплинарен пристап може да се донесе поголем придонес во дијагностиката и третманот на пациентите со ЗЕС.

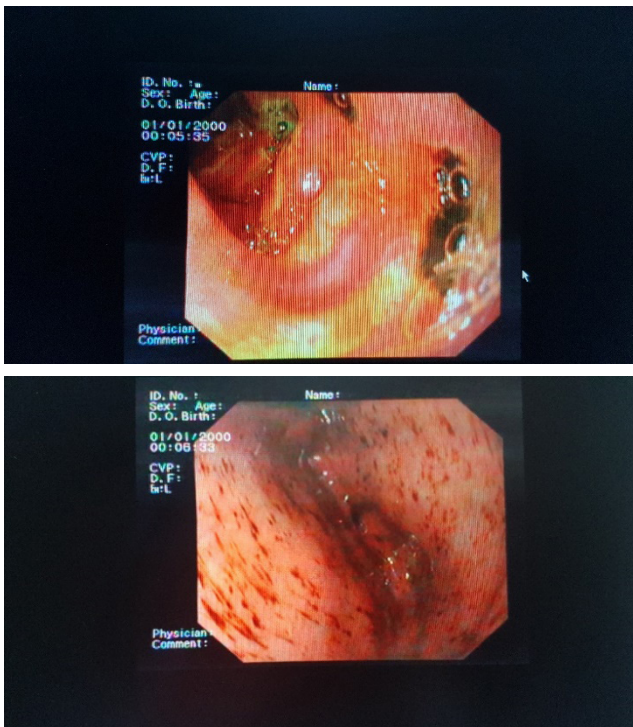
### Референци

- Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg.*, 1955; 142: 709-728
- Hou W, Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol.*, 2006; 22: 593-598.
- Hung PD, Schubert ML and Mihas AA: ZollingerEllison Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 6: 163170, 2003.
- Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine.*, 2006; 85: 295-330.
- Eriksson B, Oberg K, Skogseid B. Neuroendocrine pancreatic tumors: Clinical findings in a prospective study of 84 patients. *Acta Oncol.*, 1989; 28: 373-377.
- Stage JG, Stadil F. The clinical diagnosis of the Zollinger-Ellison syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl.*, 1979; 53: 79-91.
- Andersen DK: Current diagnosis and management of ZollingerEllison syndrome. *Ann Surg* 210: 685703, 1989.
- Roy PK, Venzon DJ, Feigenbaum KM, et al. Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome: correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis - A prospective NIH study of 235 patients and review of the literature in 984 cases. *Medicine (Baltimore)*, 2001; 80: 189-222.
- Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome: clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2000; 79: 379-411.
- Osefo N, Ito T, Jensen RT. Gastric Acid hypersecretory States: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep.*, 2009; 11: 433-441.
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, BeckPeccoz P, Bordi C, ConteDevolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, et al: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 56585671, 2001.
- Howard TJ, Stabile BE, Zinner MJ, Chang S, Bhagavan BS, Passaro E., Jr Anatomic distribution of pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg* 1990;159:258-64.
- Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, Abou-Saif A, Peghini P, Doppman JL, Gibril F, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine(Baltimore)*, 2000; 79: 379-411.

- 14 Jensen RT, Doppman JL, Gardner JD. Gastrinoma. In: Go V, editor. LW, Brooks FA, Di Magno EP, Gardner JD, Leberthal E, Scheele GA, eds. *The exocrine pancreas: biology, pathobiology and disease*. New York: Raven Press, 1986; 727-744.
- 15 Fendrich V, Langer P, Waldmann J, Bartsch DK and Rothmund M: Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1 gastrinomas. *Br J Surg* 94: 1331-1341, 2007.
- 16 Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev* 1998; 1097-108.
- 17 Eriksson B, Oberg K. Pipomas, nonfunctioning endocrine pancreatic tumors: clinical presentation, diagnosis and advances in management. In: Mignon M, Jensen RT. *Endocrine tumors of pancreas: recent advances in research and management*. Basel: Karger, 1995: 208-22.
- 18 Wolfe, MM, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome: Current concepts in diagnosis and management. *N Engl J Med*, 1987; 317: 1200-1209.
- 19 Roy PK, Venzon DJ, Feigenbaum KM, Koviack PD, Bashir S, Ojeaburu JV, Gibril F, Jensen RT. Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis-a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature. *Medicine*, 2001; 80: 189-222.
- 20 Frucht H, Howard JM, Slaff JI, Wank SA, McCarthy DM, Maton PN, Vinayek R, Gardner JD, Jensen RT. Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study. *Ann Intern Med*, 1989; 111: 713-722.
- 21 Tartaglia A, Bianchini S, Vezzadini P. Biochemical diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Minerva Med*, 2003; 94: 1-7. [PubMed]
- 22 Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M, Modlin CI, Skogseid B, Doherty G, Oberg K. Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: general recommendations by a consensus workshop. *World J Surg*, 1998; 22: 309-318.
- 23 Ricke J, Klose KJ, Mignon M, Oberg K, Wiedenmann B. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol*, 2001; 37: 8-17.
- 24 Maton PN, Miller DL, Doppman JL, Collen MJ, Norton JA, Vinayek R, Slaff JI, Wank SA, Gardner JD, Jensen RT. Role of selective angiography in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*, 1987; 92: 913-918.
- 25 Roche A, Raisonnier A, Gillon-Savouret MC. Pancreatic venous sampling and arteriography in localizing insulinomas and gastrinomas: procedure and results in 55 cases. *Radiology*, 1982; 145: 621-627.
- 26 Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, Goebel SU, Peghini PL, Roy PK, Gibril F, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med*, 1999; 341: 635-644.
- 27 Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV, Yasuda K, Heyder N, Palazzo L, Dancygier H, Schusdzarra V. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med*, 1992; 326: 1721-1726.
- 28 Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95: 2271-2277.
- 29 Ruzsiewicz P, Amouyal P, Amouyal G, Grangé JD, Mignon M, Bouché O, Bernades P. Localization of gastrinomas by endoscopic ultrasonography in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery*, 1995; 117: 629-635.
- 30 Tomassetti P, Migliori M, Lalli S, Campana D, Tomassetti V, Corinaldesi R. Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol*, 2001; 12(Suppl 2): S95-S99.
- 31 Jensen RT. Gastrointestinal endocrine tumours. *Gastrinoma*. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 1996; 10: 603-643.
- 32 Norton JA, Jensen RT. Current surgical management of Zollinger-Ellison syndrome (ZES) in patients without multiple endocrine neoplasia-type 1 (MEN1) *Surg Oncol*, 2003; 12: 145-151.]
- 33 Kwekkeboom, DJ; Krenning, EP (April 2002). "Somatostatin receptor imaging." *Seminars in nuclear medicine*. 32 (2): 84-91. doi:10.1053/snuc.2002.31022]
- 34 Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, Weber HC, Stewart CA, Jensen RT. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med*, 1996; 125: 26-34.
- 35 Springer International Publishing. Proton pump inhibitors first choice in Zollinger-Ellison Syndrome *Drugs & Therapy Perspectives*. Volume 14 November 2012 DOL 10.2165/00042310-199709010-00002.
- 36 Banasch M, Schmitz F. Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors. *Wien Klin*

Wochenschr., 2007; 119: 573-578.

- 37 Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc (Wash)*, 2000;40: 52-62; quiz 121-3.
- 38 Ito T, Igarashi H, Uehara H, et al. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother.*, 2013; 14: 307-321.
- 39 Metz DC, Strader DB, Orbuch M, Koviack PD, Feigenbaum KM, Jensen RT. Use of omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome: a prospective nine-year study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther.*, 1993; 7: 597-610.
- 40 Mignon M, Pospai D, Forestier S, Vatier J, Vallot T. Treatment of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Clin Ther.*, 1993; 15(Suppl B): 22-31. 8205592.
- 41 Ruszniewski P, Laucournet H, Elouaer-Blanc L, Mignon M, Bonfils S. Long-acting somatostatin (SMS 201-995) in the management of Zollinger-Ellison syndrome: evidence for sustained efficacy. *Pancreas.*, 1988; 3: 145-152.
- 42 Tomassetti P, Migliori M, Gullo L. Slow-release lanreotide treatment in endocrine gastrointestinal tumors. *Am J Gastroenterol.*, 1998; 93: 1468-1471.
- 43 Tomassetti P, Migliori M, Corinaldesi R, Gullo L. Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours with octreotide LAR. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2000; 14:557-560.
- 44 Oberg K. Advances in chemotherapy and biotherapy of endocrine tumors. *Curr Opin Oncol.*, 1998; 10: 58-65.
- 45 Ruszniewski P, Malka D. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors. *Digestion* 2000;62(Suppl 1):79-83.
- 46 Ruszniewski P, Rougier P, Roche A, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer* 1993;71(8):2624-30.

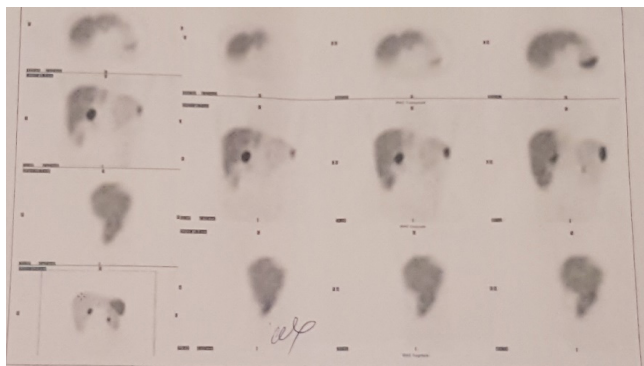


Слика бр.1. Горнодгестивна ендоскопија

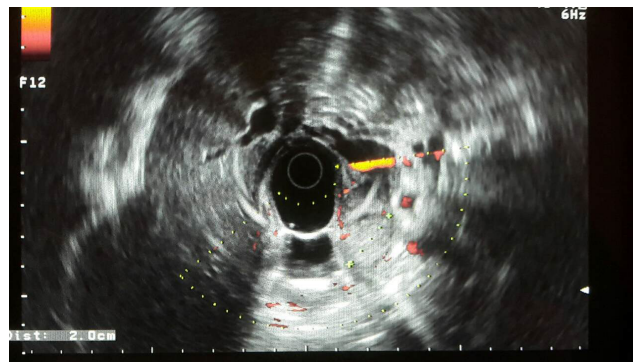


Слика бр.2. Ултрасонографија





Слика бр.3. Трифазна сцинтиграфија ( октреотид скен )



Слика бр.4. Ендосонографија

## ZOLLINGER-ELLISON SYNDROME: CASE REPORT

Lichoska-Josifovikj F, Popova-Jovanovska R, Chaloska-Ivanovska V, Trajkovska M, Stardelova-Grivcheva K, Deriban Dj, Dimitrova-Genadieva M, Todorovska B

University Clinic of Gastroenterohepatology, Skopje, Macedonia

### ABSTRACT

Background: Zollinger-Ellison syndrome (ZES) is a rare condition that occurs as a consequence of increased secretion of hormone gastrin, from one or more neuroendocrine tumors, gastrinoma.

Case report: We present a single case of 62 years woman, with a four-year history of epigastric pain, nausea and vomiting, diarrhea (10 to 15 per day) without mucus and blood, reduced appetite and weight loss, occasionally calming the symptoms with IPPo. Initial laboratory results were: Urea 14.2 mmol / L, Creatinine 256 mmol / L, K 3.2 mmol / L and Gastrin in serum highly positive 2404 pg / ml (ref.13-115pg / ml). Upper endoscopy showed very pronounced ulcerative-necrotic changes in the esophagus. The gastric mucosa was of macroscopic aspect for hyperplastic / hypertrophic changes, and the histopathological finding showed truncated foveolar crypts and hyperplasia of parietal cells. In the duodenum, dominant lesions were postbulbaric, in D2, where we were observed ulcerative lesions with hematinized spots. An ultrasound finding showed a small oval formation of approximately 13 mm in size, easily hyperhomogenic to the wall of the duodenum, but this change was not confirmed with a contrast CT on the abdomen. Endosonography showed clearly limited hypoechoic halo solid hyperechoic TM change 17x20 mm, between the wall of the duodenum and the gallbladder. At the Institute for Pathophysiology and Nuclear Medicine a three-phase scintigraphy (octreotide scan) 1.3 and 24 h after the application of the marked somatostatin analogue (Tc 99m-tekrotyd, dose 740MBq) was performed, showed a pathological accumulation in the liver-projection of the fifth segment behind the gallbladder. The diagnosis is additionally confirmed histopathologically in a reference center in Slovenia. The patient was placed on high doses of IPPP (2x80mg) and then IpPo (2x80mg), which led to an improvement in general condition and calming of the symptoms.

Conclusions: Any patient with suspected ZES requires clinical presentation, and confirmation with biochemical tests and imaging techniques to localize and determine the stage of gastrinoma. The best modality for localization of gastrinoma in our experience were ultrasonography, EUS and somatostatin receptor scintigraphy. Finally, with a multidisciplinary approach, greater contribution could be made to the diagnosis and treatment of patients with the ZES.

Key words: Zollinger-Ellison syndrome, gastrinoma, US, EUS

# SURGICAL CORRECTION OF STRABISMUS IN GRAVES OPTHALMOPATHY - CASE REPORT

Vesna Markovska Cheleva

University "Ss Cyril and Methodius", Clinic for eye diseases, Skopje, Republic of Macedonia

Vesna Markovska Cheleva, Doc. PhD.  
Bul. "Kuzman Josifovski - Pitu" 19/5/33,  
1000 Skopje, Macedonia  
Email: vesna\_c@yahoo.com

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 302-305

## ABSTRACT

The aim of the study is to evaluate long-term results of surgical treatment of strabismus and diplopia associated with Graves ophthalmopathy in the 40-year-old patient.

The patient had preoperative diplopia and restricted mobility on the eyes. The patient was prescribed to wear Fresnel prisms prior to surgery. The patient achieved a single binocular vision without prisms after the operation. The muscles surgery of the both vertical recti on the right eye were performed by recession and reattachment of the muscle to the globe. On the left inferior rectus was performed recession with adjustment suture. Standard measures were used for the primary strabismus surgery of rectus inferior and rectus superior on the right eye, and adjustable suture surgery on the rectus inferior on the left eye. Adjustment of the sutures was done the day after the surgery. After two years of post-operative following, no need was observed for any subsequent operation.

Conclusion: The operation of the restrictive thyroid ophthalmopathy using recessive standard technique combined with adjustable sutures can provide excellent post-operative results and patient satisfaction.

Key words: Graves ophthalmopathy, thyroid ophthalmopathy, diplopia, surgical treatment

## INTRODUCTION

Thyroid eye disease is an autoimmune condition. Thyroid ophthalmopathy is an inflammatory disorder of the extraocular muscles, orbital fat and orbital connective tissue, that is most commonly seen in patients with Graves hyperthyroidism. In the initial acute phase there is lymphocytic infiltration and edema of the extraocular muscles with deposition of glycosaminoglycan's and hyaluronic acid as well as adipogenesis (1). These processes can lead to an increase in the volume of the orbital contents such as periorbital swelling, extraocular muscle dysfunction, disfiguring proptosis, exposure keratitis, increased intraocular pressure and optic nerve compression. The inferior rectus is commonly affected, followed by the medial and superior rectus (2). Involvement of the extra-ocular muscles may be bilateral or unilateral.

## AIM

The aim of the study is to evaluate long-term results of

surgical treatment of strabismus and diplopia associated with Graves ophthalmopathy in the 40-year-old patient.

## CASE REPORT

A 40-year-old patient with vertical strabismus on the left eye (hypotropia) and restricted elevation of both eyes, was treated at the Department of Strabology at the University Eye Clinic in Skopje. After the operation he was regularly monitored every 6 months. The preoperative angle of vertical deviation was 25 PD of the hypotropia on the left eye. Left eyelid retraction and restrictive left hypotropia with very limited elevation of the left eye was present. There was a limited elevation of the right eye also. Visual acuity on both eyes was 1,0 without glasses. Diplopia was present. Initially, the patient had adopted a compensatory head posture to avoid the diplopia causing a muscle spasm characterized by discomfort on movement and restriction in the opposite field of sight. This resulted with secondary fibrosis of the involved muscles which prevented muscles relaxation, causing diplopia and

torticollis. Intraocular pressure was normal, on the right eye 14,6mm Hg and 17,3mm Hg on the left eye. Hertel exophthalmometer measured 22mm on the right eye and 23mm on the left eye. The thyroid function tests were in the normal range with positive autoantibodies. Magnetic resonance imaging (MRI) scan showed enlarged and edematous inferior rectus muscle on both eyes. ECHOG-raphy of the orbit showed hypertrophy of both inferior rectus muscles.

One year before the surgery, treatment in the form of immunosuppression (systemic corticosteroids) was prescribed to the patient. The patient responded well to the systemic corticosteroids, therefore was no need for surgery decompression.

After the end of the systemic corticosteroid therapy, the patient's eye proptosis was tapered and didn't re-activate, however there was restriction in both eyes mobility. Since the patient suffered with diplopia, the Fresnel prisms were prescribed and worn for 3-months before the surgery. On the non-dioptic glass was put 10 PD on the right eye with base-down prism and 10 PD on the left eye with base-up prism. The patient was active smoker and was advised to stop smoking. Measurements of the strabismus were stable 8 months prior to surgery.

At each ophthalmology visit, the patient underwent orthoptics evaluation with Hess chart and prism cover test measurements in all position of sight, both in near and distance fixation (Picture 1).



Picture 1. Graves ophthalmopathy, hypotropia OS, restriction of movements of both inferior recti

#### METHOD-SURGERY PLAN

The affected extra-ocular muscles were tight and fibrotic. Gaining access to the muscles was challenging. A forced duction test was carried out in order to assess the tightness of all the muscles. The position of the muscle insertion was measured prior to the recession it and again after the recession. After the recession of the left inferior rectus, the same was moved posteriorly 4mm and inserted adjustable suture. The adjustment of the sutures was done the next day after the surgery. The right inferior

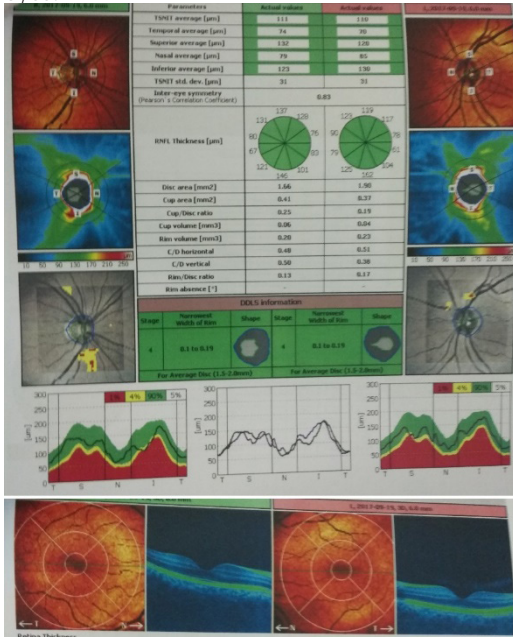
rectus was recessed 3mm. The right rectus superior muscle was resected 3mm and sutured 2mm anteriorly.

There was significant reduction in postoperative vertical deviation. The ocular deviation after 12 months postoperatively was 3 PD. On the cover test the eyes were in orthophoria for far and near, as well as single vision was achieved for far and near. Postoperatively, there was neither unusual inflammation nor increased restriction of the recessed muscles (Picture 2).



Picture 2. Orthophoria in the primary position after the strabismus surgery of the vertical deviation

After 2 years of the surgery, increased intraocular pressure on the left eye was measured at 22mm HG and anti-glaucomatous drops were prescribed. Visual field and optical coherent tomography was done on both eyes. OCT findings of both maculae were normal and the RNFL (retinal-nerve-fiber layers) of both optic nerve heads was symmetrical and normal (111 on the right eye and 110 on the left eye) (Picture 3). There were no scotomas or peripheral defects observed on the visual fields on both eyes.



Picture 3. Normal findings of OCT of the PNO and maculae of both eyes

## DISCUSSION

Enlargement and dysfunction of the extraocular muscles is characteristic of thyroid orbitopathy and can cause strabismus with diplopia that is difficult to be treated. The diplopia is difficult to manage and significantly affects the quality of life of the patient, the ability to work, read, drive, etc (3,4).

Strabismus surgery guidelines may be helpful to optimize surgical results and to reduce the risk of reoperation. Surgery should not be performed before the strabismus deviation angle is stable for at least for 6 months (5).

Surgical goals and expectations should be defined and discussed with the patient. The main goal should be to restore BSV (binocular single vision) in the primary position at distance and near, as well as the reading position (5). It is important to stress the fact that multiple surgeries may be necessary to achieve this goal. Recession of the inferior rectus may result in lower lid retraction,

inducing gaze limitation. As in all forms of restrictive strabismus, muscle resection should be avoided because it is likely to aggravate the muscle movement. Strabismus hook is useful when operating on very tight muscles. Using the strabismus hook, complications such as globe perforation or inadequate capture of muscle tendon, may be avoided. Careful duction testing should be performed before operation and forced duction test has to be performed during the surgery. Larger muscle recession has to be accompanied by conjunctival recession to avoid postoperative restriction through conjunctival tethering. Patients with vertical strabismus develop a large fusional range for their deviation. Accordingly, a patient with right hyper-phoria will have developed the ability to remain binocular despite a large left hypo tropic deviation (5). Attention should be paid to dissection of Tenon's capsule, particularly around the inferior rectus since there is high incidence of slipped muscle after the large recession. This is partly due to inferior rectus muscles' short arc of contact with the globe, but also due to the presence of Tenon's capsule which may predispose to non-adhesion to the globe.

Surgery is helpful but more complex in TED (thyroid eye disease) than other types of strabismus (6). Pre-operative, the patient has to be counseled about the goals and limitations of strabismus surgery. This conversation and its understanding is of paramount importance, since a degree of limitation remains postoperatively even after two or even three surgeries (5). Other issues such as lid retraction following vertical rectus recession should also be discussed pre-operatively.

With careful planning and meticulous surgery, a satisfactory central field of binocular single vision can be achieved in the primary position and in downgaze, returning these patients to comfortable binocular status for the vast majority of their everyday life.

## CONCLUSION

The operation of the restrictive thyroid ophthalmopathy using recessive standard technique combined with adjustable sutures can provide excellent post-operative results and patient satisfaction.

## REFERENCES

1. Eckstein AK, Johnson KT, Thanos M, Esser J, Ludgate M. Current insights into the pathogenesis of Graves orbitopathy. *Horm Metab Res.* 2009;41-6:456-464.

2. Dyer JA. The oculorotary muscles in Graves' disease. *Trans Am ophthalmol Soc.* 1976; 74:425-456
3. Yeatts RP. Quality of life in patients with Graves ophthalmopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2005; 103:368-411.
4. Coulter I, Frewin S, Krassas GE, Perros P. Psychological implication of Graves orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:127-31
5. Elham S Al Q, Rootman J, K.James, Godoy F,Christo. Clinical Pearls and management recommendations for strabismus due to thyroid orbitopathy, *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015 Jul-Sep;22(3):307-311.
6. Fells P, Kousoulides L, Pappa A, Munro P, Lawson J. Extraocular muscle problems in thyroid eye disease. *Eye* 1994;8:497-50

## ХИРУРШКА КОРЕКЦИЈА НА КРИВОГЛЕДСТВО КАЈ ГРЕЈВSOVA ОФТАЛМОПАТИЈА - ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Весна Марковска Челева

Универзитет “Св. Кирил и Методиј”, Клиника за очни болести, Скопје, Македонија

### АБСТРАКТ

Цел: Евалуација на долгогодишните резултати од хируршката интервенција на кривогледството и двојното гледање при Грејвсовата офталмопатија кај 40 годишен пациент.

Пациентот имаше двојно гледање и ограничено движење на очните јаболка. Препишани се Фреснелови призми пред оперативно. Пациентот доби единичен бинокуларен вид без призматска корекција пост-оперативно. Хируршката интервенција на правите вертикални мускули на десното око беше изведена со рецесија и повторно припојување за склерата. На левиот прав долен мускул беше изведена рецесија со прилагодливи сүтури. Стандардни мерки беа користени за примарната хируршка интервенција на долниот и горен прав мускул на десното око, и прилагодливи сүтури на долниот прав мускул на левото око. Прилагодувањето на сүтурите беше изведено следниот ден по хируршката интервенција. По 2 години од следењето на пациентот, нема индикации за повторна хируршка интервенција.

Заклучок: Со операцијата на рестриктивната тироидна офталмопатија со примена на стандардните рецесивни процедури комбинирани со методата на прилагодливи сүтури може да се постигнат одлични постоперативни резултати и задоволство кај пациентот.

Клучни зборови: Грејвсова офталмопатија, тироидна офталмопатија, двојно гледање, хируршки третман

## DIVERTIKULI I MECKEL-IT - PREZANTIM RASTI

Jakup Jakupi, Gafur Memeti, Adnan Vrajnko, Ylber Ademi, Besnik Zeqiri

Spitali i përgjithshëm „Ferid Murad” – Gostivar

Reparti i Kirurgjisë së Përgjithshme

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 306-309

### ABSTRAKT

Divertikuli i Meckel-it është një mbetje e kanalit omfalomezenterik. Ai u emërua pas përshkrimit anatomik dhe embriologjik të tij, në fillim të shekullit të 19-të, nga Johann Meckel. Njihet si një divertikulum i vërtetë i zorrëve të holla dhe zakonisht vlerësohet të jetë i pranishëm në 2% të popullsisë së përgjithshme, me vetëm një përqindje shumë të vogël që të jetë simptomatik. Në këtë prezantim, ne paraqesim një vajzë 16-vjeçare me ankesat e dhimbjes së barkut, të përziera dhe të vjella. Gjatë ekzaminimit fizik ne vrojtua acarim peritoneal. Eksplorimi kirurgjik zbuloi inflamacion të një divertikuli të madh Meckeli me një zonë gangrenoze. Në mënyrë që të sigurohet heqja e indeve të inflamuar, u krye resektimi i segmentit të zorrëve të holla, ileum-it dhe u rivendos kontinuiteti me T-T anastomozë primare. Segmenti i hequr u dërgua për analizë histopatologjike. Divertikuli i Meckel-it është një diagnozë e rëndësishme diferenciale në dhimbjet akute të barkut te fëmijët.

### HYRJE

Divertikuli i Meckel-it – është një anomali kongenitale e karakterizuar nga mbetja e plotë ose e pjesshme e kanalit omfalomezenterik. Ky kanal vë në komunikim (në embrion), sakusin vitelin me ansën umbilikale të intestinit primitiv. Normalisht gjatë zhvillimit embrional ky kanal mbyllet duke shkuar drejt atrofisë. Në rastet kur nuk mbyllet përbën një anomali që takohet në 2% të popullsisë dhe më shpesh tek meshkujt. Divertikuli i Meckel-it zakonisht nuk jep asnjë shqetësim.

Manifestimet patologjike kryesore ndodhin si pasojë e verifikimit të ndërlikimeve: inflamacionit (divertikulit), që mund të stimulojë një appendicit tipik, hemoragjisë ose perforacionit (veçanërisht kur në paret është i pranishëm indi heterotipik gastrik ose pankreatik), simptoma të ngjashme me ato të ulçerës peptike duodenale dhe okluzion intestinal nga invaginimi divertikular ose nga torsioni i divertikulit. Është e shpeshtë shfaqja e një ulçere në divertikul, pasojë e sekrecionit acido peptik nga ana e ishujve heterotopikë të mukozës gastrike.

Në këto raste simptomatologjia është ajo e një hemorragjie intestinale, pa shkaqe të tjera të dukshme, me anemi akute ose kronike, nga humbje të vazhdueshme hematike,

dhimbje në mezogastër ose në kuadratet inferior të abdomenit. Ndërlikimi më i rëndë është perforacioni që provokon peritonit. Divertikuli është shprehje e inflamacionit që mund të zhvillohet në raste më të rënda në flegmonën divertikulare me perforacion dhe peritonit. Këto raste mund të ngatërrohen me një appendicit dhe diagnoza diferenciale arrihet vtëm me ndërhyrje kirurgjikale. Trajtimi i divertikulit bëhet me kirurgji.

### PREZANTIM I RASTIT

Pacientja u pranua në spitalin tonë në orët e hershme të mëngjezit me të dyshuarin e appendicitit. Prezantimi klinik përbëhej nga dhimbje abdominale gjatë 24h, fillimisht periumbilikal dhe më vonë e lokalizuar në kuadratin e djathtë të poshtëm, temperaturë të ulët, të përziera dhe të vjella. Gjatë ekzaminimit fizik, pacientja ishte e zbehtë, febrile, me ndjeshmëri të përgjithësuar të barkut dhe acarim peritoneal. Studimet laboratorike treguan leukocitozë të lehtë ( $11,4 \cdot 10^9$  për L), me neutrofil (84%). Me këtë pamje klinike, nuk kishte nevojë për ndonjë studim preoperativ të imazherisë. U krye laparotomi urgjente e cila zbuloi inflamacion dhe një gangrenë të Diverticulit të Meckel-it, 50 cm larg valvulës ileocecale. Një segment 20 cm ileal që përmbante divertikulumin

u reseca dhe u krye një anastomoz T-T (fund-me-fund) me dy shtresa, e ndjekur nga një appendectomi. U vendos sonda nazogastrike si dhe dren në cavum Douglassi. Antibiotikët intravenozë janë nisur intraoperativisht (cefuroxime, gentamicin dhe metronidazol). Ushqimet

gojore filluan ditën e 5-të postoperative, me marrje të plotë gojore 2 ditë më vonë, të shoqëruar nga lëvizjet normale të zorrëve. Pacientja u lirua nga spitali në ditën e 7-të, pas operacionit. Studimi histopatologjik pritet në vijim. Pacientja është asimptomatike 3 javë pas operacionit.

Fig.1.Divertikuli i Meckel-it

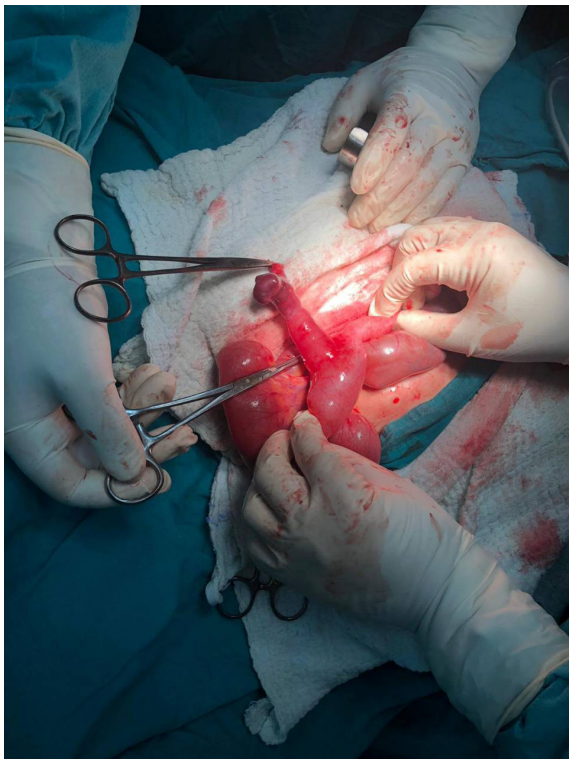


Fig.2.Anastomoza T-T e ileum-it

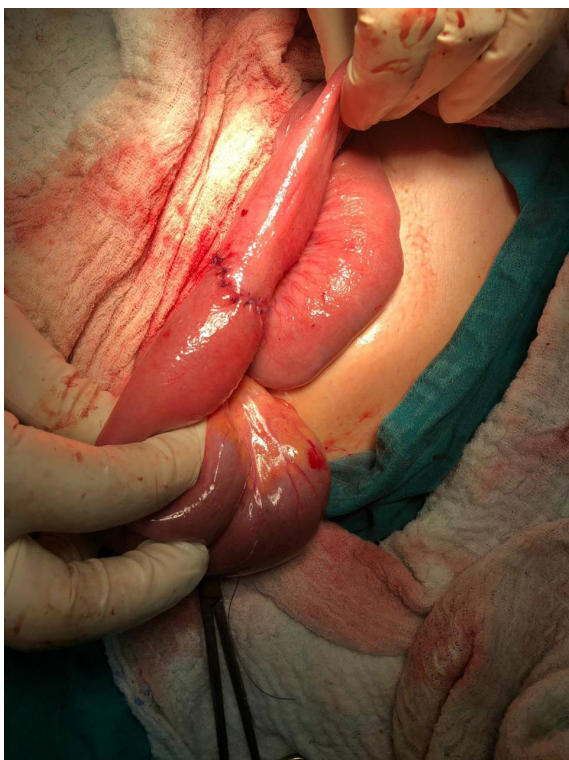


Fig.3.Anastomoza T-T e ileum dhe mezoja



Fig.4. Divertikuli i Meckel-it për patohistologji



## DISKUTIMI

Zorra e hollë përbën pjesën më të gjatë të traktit tretës, ajo e ka origjinën në sfinkterin pilorik dhe përfundon me valvulën ileo cekale. Gjatësia e saj është rreth 7 metra dhe ndahet në tre pjesë: duodeni, jejunumi dhe ileumi.

Mukoza brenda lumenit paraqet plika të shumta rrethore dhe spinale që e rrisin në mënyrë të konsiderueshme sipërfaqen, por për këtë qëllim rezultojnë akoma më efikase vilet intestinale që e rrisin shumë sipërfaqen e absorbimit. Në mukozën e ileumit janë karakteristike grumbullimet limfatike të quajtura pllakat e Payerit. Janë tre shtresa që e ndërtojnë murin e zorrës, që janë të pasura me enë gjaku dhe nerva.

Funksioni themelor i kryer nga zorra e hollë është:

- Tretja e ushqimeve
- Absorbimi i ushqimeve të tretura
- Rregullimi endokrin i funksioneve gastrike dhe pankreatike
- Transporti i mbetjeve ushqimore drejt zorrës së trashë

Për pasojë zorra e hollë është e pajisur me aktivitet digjestiv, absorbues, sekretor dhe motorik. Arritja e materialit ushqimor nga stomaku në duoden, stimulon baroreceptorë të përcaktuar të cilët të sensibilizuar nga qelizat anterokromafine nisin lëvizjet peristaltike të zorrës së hollë. Me rëndësi janë të ashtuquajturat reflekset entero-enterike të cilat lejojnë harmonizimin e zbrazjes gastrike, detensionimin intestinal dhe hapjen e valvulës ileocecale. Në tretjen e ushqimeve një rol më rëndësi parësor kanë enzimat pankreatike dhe kriprat biliare. Mukoza duodenale dhe jejunale, nën stimulim e produkteve të digjestionit ushqimor, prodhon një seri polipeptidesh me aktivitet endokrin, që luajnë një rol të rëndësishëm në rregullimin e funksioneve të stomakut, të heparit dhe rrugëve biliare, të pankreasit dhe të vetë zorrës.

### Të dhëna të përgjithshme semiotike

Dhimbja në patologjitë e zorrës së hollë nuk ka një pikë të zgjedhur dhe as karakteristika specifike të irradjimit. Ajo zakonisht referohet në zonën periumbilikale. Natyra e saj mund të jetë e ndryshme në varësi të patologjisë që e shkakton dhe të stadit në të cilën ndodhet kjo patologji. Përgjithësisht origjinën e saj mund ta kërkojmë në distensionin enterik apo në spazmat e muskulaturës intestinale në gjendje okluzioni ose subokluzioni. Ndërlikimet inflamatorë të divertikulit Meckel, në pjesën

më të madhe të tyre, imitojnë kolikat apendikulare.

Bashkekzistenca e kolikave abdominale me hiperemi kutane, bronko-spazma, dermatozë apo shqetësime neuropsiqike duhet të çojnë vëmendjen e mjekut drejt ekzistencës së mundshme të një sindrome karcinoidi. Një pjesë e madhe e patologjive që prekin zorrën e hollë, shfaqen me probleme të tranzitit, pasoja të okluzionit apo subokluzionit intestinal dhe thuajse gjithmonë është i pranishëm meteorizmi. Ndërlikime të shumë patologjive të zorrës së hollë mund të krijojnë kuadrin klinik të një abdomeni akut, çka kërkon vëmendjen e kirurgut.

Diareja është karakteristikë e patologjive infektive të zorrës së hollë, por kur shoqërohet me element të hemoragjisë intestinale është objekt i kirurgjisë, si për humbjen e gjakut, ashtu dhe për dyshimin e një infarkti intestinal. Hemoragjitë mund të manifestohen në formë melene, apo në prani të gjakut okult. Një defekim hemoragjik masiv në një pacient të trajtuar më parë me protezim të aortës abdominale, duhet të drejtojë vëmendjen drejt një fistule aorto-enterike.

## KONKLUZIONI

Divertikuli i Meckel-it, edhe pse i rrallë, është një diagnozë diferenciale e rëndësishme në dhimbjen akute të barkut në moshën pediatrike dhe ajo kërkon një indeks të lartë dyshimi.

Ekzaminimi objektiv - ky bëhet pas vlerësimit të gjendjes së përgjithshme dhe konsiston në:

Inspeksioni - vlerëson abdomenin e pacientit, shprehjen ose jo të meteorizmit, eventualisht peristaltikën e dukshme, praninë e cikatricave, pasojë e intervenimeve të mëparshme. Pigmentacioni melanotik, njollat e fytyrës në bashkekzistencë me aneminë dhe hemotagjinë, bëjnë të mendohet për polipozë familjare.

Palpacioni i abdomenit - jep informacion mbi sensibilitetin, dhimbshmërinë dhe mbrojtjen muskulare. Neoformacionet e zorrës së hollë duhet të jenë shumë të avancuara për t'i perceptuar me palpim. Duhet verifikuar prania apo mungesa e masave herniare, që jo rrallë herë mund të jenë arsyeja e okluzionit intestinal.

Perkusioni - mund të jetë informacion për meteorizmin e shtuar dhe praninë e versamentit ascitik intraperitoneal.

Askultacioni - në okluzionin intestinal tregon për aktivitetin hiperperistaltik, çka vërehet edhe në fazën e hershme të infarktit intestinal. Tipike në fazat e vonshme



është heshtja abdominale.

Eksplorimi digital rektal - jep informacion mbi konsistencën e feçeve dhe mbi praninë e gjakut.

Diagnostika imazherike - instrumentale

Radiologjia me kontrast të zorrës së hollë është themelore në vlerësimin e pjesës më të madhe të patologjive.

Shentigrafia mund të jetë e nevojshme në raste specifike.

Skeneri dhe ekografia abdominale janë ekzaminime që vetëm në raste specifike, si tumoret, kanë vlerë.

Enteroskopia paraqet vështirësi për ekzaminimin e plotë të zorrës së hollë. E kryer intraoperator nga kirurgu merr vlera në saktësimin e zonave hemoragjike. Me vlerë është eksplorimi i ileumit terminal gjatë kolonoskopisë.

## REFERENCAT

1. Elsayes KM, Menias CO, Harvin HJ, Francis IR (July 2007). "Imaging manifestations of Meckel's diverticulum". *AJR Am J Roentgenol.* 189 (1): 81-8.
2. J. F. Meckel. Über die Divertikel am Darmkanal. *Archiv für die Physiologie, Halle, 1809, 9: 421-453.*
3. Thurley PD, Halliday KE, Somers JM, Al-Daraji WI, Ilyas M, Broderick NJ (February 2009). "Radiological features of Meckel's diverticulum and its complications". *Clin Radiol.* 64 (2)
4. Darlington CD, Anitha GF. Meckel's diverticulitis masquerading as acute pancreatitis: A diagnostic dilemma. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 2017; 21:78992.
5. Schoenwolf, G. C., & Larsen, W. J. (2009). *Larsen's human embryology* (4th ed.). Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier.
6. Johnston A. O.; Moore T. (1976). "Complications of Meckel's diverticulum". *British Journal of Surgery.* 63 (6): 453-454.
7. Sagar J.; Kumar V.; Shah D. K. (2006). "Meckel's diverticulum: A systematic review". *Journal of the Royal Society of Medicine.* 99 (10): 501-505.
8. Karaman A.; Karaman I.; Cavusoaglu Y. H.; Erdoagan D.; Aslan M. K. (2010). "Management of asymptomatic or incidental meckels diverticulum". *Indian Pediatrics.* 47 (12): 1055-1057.
9. Higaki S.; Saito Y.; Akazawa A.; Okamoto T.; Hirano A.; Takeo Y.; Okita K. (2001). "Bleeding Meckel's diverticulum in an adult". *Hepato-Gastroenterology.* 48 (42): 1628-1630.
10. Al-Onaizi I.; Al-Awadi F.; Al-Dawood A. L. (2002). "Iron deficiency anaemia: An unusual complication of Meckel's diverticulum". *Medical Principles and Practice.* 11 (4): 214-217.
11. Sharma R.; Jain V. (2008). "Emergency surgery for Meckel's diverticulum". *World J Emerg Surg.* 3 (27): 1-8. Tan, Y. M., & Zheng, Z. X. (2005). Recurrent torsion of a giant Meckel's diverticulum. *Digestive Diseases and Sciences,* 50(7), 1285-1287.
12. Drake, R. L., Vogl, W., Mitchell, A. W. M., Gray, H., & Gray, H. (2010). *Gray's anatomy for students* (2nd ed.). Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier.
13. Mattei, P. (2011). *Fundamentals of Pediatric Surgery.* New York, NY: Springer Science+Business Media, LLC.
14. Pariza, G., Mavrodin, C. I., & Ciurea, M. (2009). Complicated meckel's diverticulum in adult pathology. [Diverticulul Meckel complicat in patologia adultului] *Chirurgia* (Bucharest, Romania : 1990), 104(6), 745-748.
15. Stanley W. Ashley, Michael J. Zinner: *Schwartz's Principles of Surgery.* 10 ed. United states: McGraw-Hill;2015

# УБОД ОД ПЧЕЛА СО ЗАОСТАНУВАЊЕ НА ОСИЛОТО ВО РОГОВИЦАТА НА ОКОТО

Ѓошевска Даштевска Емилија

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

Corresponding author:

Gjoshevska Dashtevska Emilija, MD, PhD

University Clinic for Eye Diseases, Medical Faculty, Skopje, R.Macedonia

e-mail: egozevska@yahoo.co.uk

Medicus 2018, Vol. 23 (3): 310-313

## АПСТРАКТ

Пчелин убод на роговицата е многу ретка повреда на окото. Истиот може да резултира со различни очни манифестации и компликации, вклучувајќи епителен дефект на роговицата, стромална инфилтрација на роговицата, загуба на ендотелни клетки, глауком, катаракта, преден увеит, оптичкиот неврит, па дури и трајно губење на видот.

Етиологијата на овие компликации е поврзана со пенетрирачки, имунолошки и токсични ефекти на осилото и инјектираниот отров.

Во овој труд прикажуваме пациент со убод од пчела и заостанување на осилото во роговицата на окото, како и начинот на неговиот третман.

Три месеци по повредата, пациентот имаше скоро целосно враќање на видната острина на повреденото око, а на местото на осилото имаше минимална резидуална опацификација на роговицата.

Клучни зборови: пчела, убод, роговница, осило, третман

## ВОВЕД

Пчелин убод на роговицата е многу ретка повреда на окото, која што може да резултира со различни очни компликации, вклучувајќи епителен дефект на роговицата, стромална инфилтрација на роговицата, загуба на ендотелните клетки, хифема, преден увеит, глауком, катаракта, оптичкиот неврит, па дури и трајно губење на видот. (1,2)

Етиологијата на овие компликации е поврзана со пенетрирачки, имунолошки и токсични ефекти на осилото и неговиот инјектиран отров преку роговицата. (2,3) При убодот, осилото се откинува од пчелата и останува забодено во роговицата. Осилото има многубројни влакненца кои претставуваат еден вид на резервоар на отровот. (4) (слика 1)

Слика 1. Осило од пчела



Извор: Wiwatwongwana D, Jariyapan N, Wiwatwongwana A. Eyelid Bee Sting With Late Migration Onto the Cornea After Primary Removal: The Mystery of the Bee Stinger. Arch Ophthalmol. 2012 Mar; 130(3): 393.

Овој отров се ослободува во времетраење од неколку минути по убодот. Отровот содржи амини, пептиди и бројни ензими, кои имаат алергиско и токсично дејство. (1,2,5) Алергиските реакции на убод од пчела може да варираат од лесни до тешки, а токсинот кај сензибилизирани личности може да предизвика и анафилактичен шок. (1)

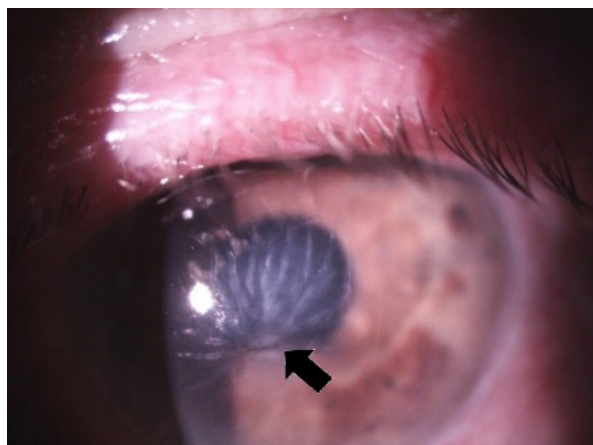
Поради реткоста на овие повреди, не постои точно дефиниран прокол за третман. Клиничките пристапи кон пациентите со убоди на пчела на рожницата останува контроверзни, почнувајќи од конзервативен до хируршки избор. (2,5)

### ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Пациент на 79 годишна возраст дојде на преглед на Клиника за очни болести во Скопје поради каснување од пчела во левото око. Пациентот анамнестички даде податок дека пред околу 4 часа го каснала пчелата во левото око и се пожали на силна болка, солзење и заматен вид на повреденото око. Пациентот е опериран од катаракта на двете очи.

Беше направен офталмолошки преглед. Пациентот имаше оток на горниот и долен очен капак на левото око. Биомикроскопски наод - коњуктивална хиперемija, парацентално осило длабоко импрегнирано во роговицата, со околна инфилтрација, стромален едем и набори на десцемент. (слика 2) Немаше реакција во предната комора, ирисот беше нормален, а леќата оперативно отстранета и вградена интраокуларна леќа (ИОЛ).

Слика 2. Приказ на предниот сегмент на левото око при прием на клиниката



Видна острина на повреденото око беше 0,05 со ИОЛ, а интраокуларниот притисок - дигитално нормален.

Поради непристапноста на врвот на осилото и негова

подлабока импрегнираност во роговицата, беше направено хируршко отстранување на осилото со локална анестезија.

Постоперативно пациентот примаше локално и системски кортикостероиди, локални антибиотски и циклоплегични агенси, како и орален антихистаминик.

По вадење на осилото, инфилтрација на роговицата во наредните десетина дена постепено се намалуваше. Едемот на роговицата целосно се повлече, со што дојде до подобрување и на видната острина на 0,3 со ИОЛ.

На последниот контролен преглед, три месеци после повредата, пациентот имаше скоро целосно враќање на видната острина на повреденото око (0,9-1,0 делумно со ИОЛ), сепак на местото на осилото имаше минимална резидуална опацификација на роговицата. (слика 3).

Слика 3. Приказ на предниот сегмент на левото око 3 месеци после повредата



### ДИСКУСИЈА

Пчелите се инсекти кои припаѓаат во групата ципокрилци или опнокрилци (Hymenoptera). (6) Пчелниот отров е комплексна мешавина на токсични супстанции како фосфолипаза А, мелитин, апамин, хиалуронидаза и маст клеточен дегрануирачки пептид (МЦД). (1,2,6,7) Фосфолипаза А и мелитин претставуваат 75% од компонентите на отровот. (7)

Убоди од пчели на очите се ретки, но истите можат да доведат до тешки компликации со сериозни визуелни консеквенции како надворешна или внатрешна офталмоплегича, увеит, папилит, неврит и оптичка атрофија. (1,2,8) Во литературата се опишани убоди од пчели на различни делови од окоето и помошниот очен апарат - на очните капаци, коњуктивата, роговицата и

склерата. (3-8)

Офталмолошките компликации по убод од пчела со заостанување на осилото во роговицата на окото се резултат на токсични и имунолошки реакции на хемиските медијатори на инјектираниот отров. (1,2)

Во литературата се опишани различни клинички пристапи во начини на третирање на овие пациенти.

Во поголем број студии се сугерира осилото да биде отстрането во прв акт, мануелно, со извлекување на неговиот видливиот крај од роговицата. (1-4,8,9) Сепак, надворешното отстранување на осилото може да биде многу тешко доколку врвот од осилото не е достапен и истото е длабоко импрегнирано во роговицата. При ваквиот начин на отстранување на осилото постои ризик од заостанување на фрагменти од осилото.

Според некои автори хируршкото отстранување не е потребно во случаи кога задржаното осило не предизвикува негативни офталмолошки компликации. (5,9-11) Според овие автори, кога еднаш отровот од пчелата е неутрализиран, самото осило станува целосно инертно и може да остане во роговицата без да предизвика понатамошни несакани реакции. (5,9-11)

Во студијата на Gilboa и сор. се презентирани двајца пациенти со заостанато осило, кај кои фрагменти од осилото останале во предната очна комора 21 година, односно во вториот случај повеќе од 28 години, без никакви субјективни тегоби и знаци на окуларна инфламација. (11)

Покрај споменатите случаи со конзервативен пристап, постојат поголем број примери во литературата, кај кои задржувањето на осилото од пчела резултирало со воспаление и компликации на роговицата и останатите структури на окото. (1,2,4,5,7,10,12-14)

Jain и сор. прикажуваат случај на 17-годишно момче со заостанато пчелино осило од 2 години, што резултирало со состојба на хроничен кератоувеитис. Осилото било хируршки отстрането, по што дошло до повлекување на симптомите. (12)

Vélez и сор. прикажуваат пациент кај кој 6 месеци по пчелинско убод се јавиле сериозни окуларни компликации поврзани со токсичниот ефект на отровот - деформација на роговицата и развој на катаракта. Поради тоа било потребно спроведување на агресивни мерки за нивна корекција - пенетрирачка кератопластика и хирургија на катаракта. (7)

Начинот на третманот на овие повреди зависи од повеќе фактори. (6)

Општо прифатено е дека ургентно отстранување на осилото е потребно кај пациенти кај кои како компликации се јавуваат инфилтрација на роговицата и едем. (6,7,13) Отстранувањето е многу поедноставно доколку има надворешна пристапност на врвот на осилото и истото биде отстрането мануелно. (6,8,11,13,14) Доколку нема надворешна пристапност и осилото е длабоко импрегнирано во роговицата или дури продира во предната очна комора, истото мора хируршки да се отстрани. (14) Во овие случаи методологијата, а пред се искуството на офталмохирургот играат клучна во конечниот исход.

И кај пациентот кој што го презентираме во трудот, поради надворешна непристапност и длабока импрегнираност на осилото во роговицата, истото мораше хируршки да биде отстрането.

Медикаметозниот третман на овие повреди вклучува примена на стероиди, локални антибиотици, орални антихистаминици и циклоплегичи. Стероиди се користат за намалување на воспалението индуцирано од отровот. (2) Локалните антибиотици се применуваат за превенција од секундарна инфекција. Орални антихистаминици ја спречуваат активноста на биогените амини, а циклоплегичи се користат за ублажување на болката од цилијарниот спазам, како и за спречувањето на настанување на синехии.

Независно дали ќе се избере конзервативен или хируршки пристап, неоопходна е редовна и подолготрајна евалуација на повреденото око. Со тоа навремено ќе се евидентираат компликациите и ќе се спречат можните тешките визуелни консеквенци. (1)

Долгорочното менаџирање вклучува третман на компликациите настанати од овој вид на повреда:

- рефрактивна корекција на астигматизмот генериран од лузната на роговицата,
- пенетрирачка кератопластика, кога лузната ја компромитира визуелната оиска директно или кога постои деформација на роговицата поради оштетување на ендотелните клетки и
- хирургија на катаракта, доколку дојде до појава на катаракта. (1,7)

## ЗАКЛУЧОК

Пчелин убој на роговицата може да резултира со сериозни компликации. Поради тоа менаџирањето на овие повреди треба да биде во корелација со индивидуалните манифестации, достапноста на осилото и клиничката слика што се развива. Потребна е и подолготрајна евалуација на повреденото око, како би се евидентирале можните касните компликации и би се спречило трајно губење на видот.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gudiseva H, Uddaraju M, Pradhan S, Das M, Mascarenhas J, Srinivasan M, Prajna NV. Ocular manifestations of isolated corneal bee sting injury, management strategies, and clinical outcomes. *Indian J Ophthalmol.* 2018 Feb; 66(2): 262-268.
2. Lumaïem R, Chaabouni A, El Maazi A, Mnasri H, Mghaieth F, El Matri L. Ocular lesions after bee sting of the corneae. A case report. *J Fr Ophthalmol.* 2009 Apr; 32(4): 277-279.
3. Lin PH, Wang NK, Hwang YS, Ma DH, Yeh LK. Bee sting of the cornea and conjunctiva: management and outcomes. *Cornea.* 2011;30(4): 392-394.
4. Wiwatwongwana D, Jariyapan N, Wiwatwongwana A. Eyelid bee sting with late migration onto the cornea after primary removal: the mystery of the bee stinger. *Arch Ophthalmol.* 2012 Mar; 130 (3): 392-393.
5. Razmjoo H, Abtahi M, Roomizadeh P, Mohammadi Z, Abtahi SH. Management of corneal bee sting. *Clin Ophthalmol.* 2011;5: 1697-1700.
6. Isawumi MA, Hassan BM. Honeybee sting of the sclera: ocular features, treatment, outcome and presumed pathogenesis. *Pan Afr Med J.* 2014;17: 30.
7. Vélez M, Salazar IG, Monsalve P. Bee sting of the cornea. Case report. *Colomb. Med.* 2010; 41: 176-178.
8. Chinwattanakul S, Prabhasawat P, Kongsap P. Corneal injury by bee sting with retained stinger: a case report. *J Med Assoc Thai.* 2006; 89(10): 1766-1769.
9. Arcieri ES, França ET, de Oliveria HB, De Abreu Ferreira L, Ferreira MA, Rocha FJ. Ocular lesions arising after stings by hymenopteran insects. *Cornea.* 2002; 21(3): 328-330.
10. Chuah G, Law E, Chan WK, Ang CL. Case reports and mini review of bee stings of the cornea. *Singapore Med J.* 1996; 37(4): 389-391.
11. Gilboa M, Gdal-On M, Zonis S. Bee and wasp stings of the eye. Retained intralenticular wasp sting: a case report. *Br J Ophthalmol.* 1977; 61(10): 662-664.
12. Jain V, Shome D, Natarajan S. Corneal bee sting misdiagnosed as viral keratitis. *Cornea.* 2007; 26(10): 1277-1278.
13. Chauhan D. Corneal honey bee sting: endoilluminator-assisted removal of retained stinger. *Int Ophthalmol.* 2012 Jun; 32(3): 285-288.
14. Rai RR, Gonzalez-Gonzalez LA, Papakostas TD, Siracuse-Lee D, Dunphy R, Fanciullo L, Cakiner-Egilmiz T, Daly MK. Management of corneal bee sting injuries. *Semin Ophthalmol.* 2017; 32(2): 177-181.

## BEE STING WITH A RETAINED STINGER IN THE CORNEA OF THE EYE

Gjoshevska Dashtevska Emilija

### ABSTRACT

Bee sting on the cornea are very rare eye injury. It can result in various eye manifestations and complications, including an epithelial corneal defect, stromal infiltration of the cornea, loss of endothelial cells, glaucoma, cataract, anterior uveitis, optic neuritis, and even permanent loss of vision. The etiology of these complications is associated with penetrating, immune and toxic effects of the sting and injected venom.

In this paper we present a patient with a bee sting with a retained corneal stinger, as well as the manner of its treatment.

Three months after the injury, the patient had almost complete recovery of the visual acuity of the injured eye, and at the area of the stinger he had minimal residual opacification of the cornea.

Keywords: bee, sting, cornea, stinger, treatment

## UDHËZIME PËR AUTORËT

*Këto të dhëna janë në pajtim me  
“Kërkesat uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në  
Revistat Biomjekësore”*

*Dokumentin komplet mund ta gjeni në [www.icmje.org](http://www.icmje.org)*

**Medicus** është revistë ndërkombëtare që boton punime origjinale shkencore, vështrime revyale, punime profesionale, prezente rasti, kumtesa të shkurtra, recensione librash, raporte nga tubime shkencore, letra dhe editoriale nga fusha e mjekësisë, stomatologjisë, farmakologjisë si dhe nga fusha tjera të përaferta biomjekësore.

Revista është organ i “Shoqatës së Mjekëve Shqiptarë në Maqedoni.”

**Gjuha** e botimeve është në Gjuhë Shqipe dhe Angleze (këshilli redaktues mund të vendosë nëse botimet do të jenë edhe në gjuhë tjera). Autorëve u kërkohet të lektorojnë dhe të redaktojnë unimin e tyre vetë, në gjuhën përkatëse.

Ju lutemi përdoreni madhësinë standarde të punimit në format: *Word për Windows*, Times New Roman 12.

**Dorëshkrimet** dërgohen në format elektronik, qoftë me

CD ose përmes e-mailit tek Kryeredaktori,  
Prof. Dr. Nevzat Elezi,  
Zyra e Redaksisë, rr. Mehmed Pashë Deralla  
nr.16, 1200 Tetovë, apo në  
e-mail: [shmshm@live.com](mailto:shmshm@live.com)

Revista për një numër pranon jo më shumë se një artikull nga një autor, dhe jo më shumë se dy si ko-autor.

Autorët duhet të deklarojnë se kontributi i tyre nuk është publikuar apo pranuar për publikim diku tjetër, përdërisa nuk përfundon procedura vlerësuese në Revistën tonë.

Autorët gjatë aplikimit duhet të përmbushin formën e kërkuar nga Komiteti Ndërkombëtar i Redaktorëve të Revistave Mjekësore (ICMJE) për **kriteret e autorësisë**, respektivisht “*Kërkesave uniforme për Dorëshkrimet e Pranuara në Revistat Biomjekësore*”, cilën mund ta gjeni në [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

Revista do të **njoftojë pranimin** e artikullit tuaj brenda shtatë ditësh dhe do t’ju bëjë me dije se kur do të informoheni për vendimin e këshillit redaktues.

Artikujt për t’u botuar në **Medicus do të recensohen**. Këshilli redaktues do të marrë parasysh komentet e recensuesit dhe pastaj mund të kërkojë nga autori ndryshime apo plotësim të punimit.

## INFORMATION FOR AUTHORS

*These guidelines are in accordance with the  
“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted  
to Biomedical Journals”*

*(The complete document appears at [www.icmje.org](http://www.icmje.org))*

**Medicus** is an international journal of that publishes papers from all areas of medical research. Furthermore, the journal intends to bring educational material of high quality to its members for continuous medical education (CME), by publishing original research, professional and review papers, case reports, brief communications, literature summary articles and editorials.

The *Journal* is official organ of the »Association of Albanian Medical Doctors from Macedonia«.

**The language** of publication is Albanian and English (the editorial board may decide whether other language will be used for publications). Authors are requested to have their paper proof-read and edited for the respective language.

Please use standard-sized paper and submit your article in the following format: Word for Windows, Times New Roman 12.

**Manuscripts** should be submitted in electronic format, either on disc or by e-mail to the Editor-in-Chief,

Nevzat Elezi, MD, PhD  
Editorial Office, Str. Mehmed Pashe Deralla,  
No 16, 1200 Tetovo,  
Email: [shmshm@live.com](mailto:shmshm@live.com)

The *Journal* allows submission of no more than one article as an author, and at most two, being a co-author per issuance.

The authors attest that their contribution has neither been published nor submitted for publication elsewhere, until the editorial procedure is over.

Authors should adhere to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) **authorship criteria** in so far as they apply. These can be found at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

The *Journal* will **acknowledge receipt** of your article within seven days and let you know when you will be informed of the editorial board’s decision.

Articles to be published in **Medicus** will be **peer-reviewed**. The editorial board will take into account the reviewer’s comments and may then prompt the author for changes or further work.

Numri i faqeve (përfshirë tabelat dhe/ose figurat/ilustrimet) varet nga lloji i artikullit:

**punim origjinal hulumtues** –deri ne12 faqe dhe jo më shumë se 6 tabela dhe/ose grafikone/fotografi;

**punim profesional ose punim revyjal** – deri ne 8 faqe dhe jo më shumë se 4 tabela dhe/ose figura/imazhe;

**prezantim rasti apo kumtesë e shkurtër** – deri 6 faqe dhe maksimum 3 tabela dhe/ose figura/imazhe.

**Letër redaksisë** - deri 2 faqe

Së bashku me dorëshkrimin, dorëzoni një faqe me **titullin** e artikullit; **emrin/at e autorit/ve**, duke përfshirë emrin me jo më shumë se dy tituj shkencor; emrin e departamentit dhe institucionit në të cilin është bërë punimi; institucioni ku punon ( për secilin autor); si dhe emri dhe adresa e autorit të cilit do ti adresohen kërkesat nga ana e Redaksisë (shihni Informacionet plotësuese për autorët)

**Abstrakti** duhet te jete me jo më shumë se 250 fjalë. Duhet të konsistojë në katër paragrafë, i klasifikuar në Hyrje, Metodot, Rezultatet dhe Diskutimi (Përfundimet). Ato duhet të përshkruhen shkurt, respektivisht, problem qenësor i studimit, se si është kryer studimi, rezultatet e fituara, dhe perfundimi.

**Tabelat, figurat dhe legjendat** (shihni Informacionet plotësuese për autorët)

**Fjalët kyqe** -Tri deri pesë flaje apo fraza te shkurtëra duhet t'i shtohen pjesës së fundme të faqes së abstraktit.

**Citatet** e referencave në tekst duhet fillimisht të jenë nga revistat e indeksuara në **PubMed**. Stili i referencave që kërkohet nga Medicus është i formatit Vancouver (shihni Informacionet plotësuese për autorët).

**Shkurtime (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(trualli) 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 aq sa janë të nevojshme për të sqaruar argumentin e punimit dhe për të vlerësuar të dhënat ndihmëse. Duke përdorur grafikonet për të reprezentuar të dhënat tuaja si alternativë e tabelave, do të rrisë kuptueshmërinë e lexuesit. Mos i dyfishoni të dhënat në grafikone dhe tabela. Duhet të jeni të qartë se cili lloj i grafikoneve është i përshtatshëm për informacionet tuaja. Për shembull, për të reprezentuar korelimin mes dy ndryshoreve, preferohet grafiku vijëzor, krahasuar me grafikun rrethor apo në formë shtyllash.

Sa i përket të gjitha paragrafeve, qartësia dhe të qëniti i thuktë është kyç. Mos prezantoni në njëjtat të dhëna më shumë se një herë. Kufizojeni veten në të dhënat që ndihmojnë në adresimin e hipotezave tuaja. Kjo është e rëndësishme edhe nëse të dhënat i aprovojnë ose nuk i pranojnë ato. Nëse keni bërë analiza statistikore, duhet të jepni vlerën e probabilitetit (p) dhe të tregoni se është shprehës (sinjig në nivelin që ju po testoni. Varësisht nga analizat e përdorura, gjithashtu mund të jetë e rëndësishme të jepni intervalet e besueshmërisë së rezultateve (Confidence Interval -

which it was first described and mentioned any modifications you have made. Give the reasons for using them, and evaluate their limitations. Finally,, describe how you analysed your data, including the statistical methods and software package used.

Authors submitting review manuscripts should include a section describing the methods used for locating, selecting, extracting, and synthesizing data.

Use the third person passive voice when documenting methods which would focus the readers' attention on the work rather than the investigator.(e.g. Were taken, was performed, were presented itd.)

**2. a) Statistics:** Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as p values, which fail to convey important information about effect size. Give details about the randomization and describe the methods and success of observations while using blinded trials. Define statistical terms, abbreviations, and most symbols. Specify the computer software used.

**3. Results:** This section should make your findings clear. Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations, giving the main or most important findings first. Do not repeat all the data in the tables or illustrations in the text. Emphasize or summarize only the most important observations.

When data are summarized in the Results section, give numeric results not only as derivatives (for example, percentages) but also as the absolute numbers from which the derivatives were calculated, and specify the statistical methods used to analyze them.

Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess supporting data. Using graphs to represent your data as an alternative to tables will improve the reader's understanding. Do not duplicate data in graphs and tables. You need to be clear what type of graphs is suitable for your information. For example, to represent the correlation between two variables, a line graph is preferred to a pie chart or a bar chart.

As with all sections, clarity and conciseness is vital. Don't present the same data more than once. Restrict yourself to the data that helps to address your hypotheses. This is important whether the data supports or disproves them. If you have carried out a statistical analysis, you should give the probability (P) value and state it is significant at the level you are testing. Depending on the analysis used, it may also be important to give the confidence intervals of the results, or the statistical parameters such as the odds ratios. Provide a caption for each figure making the general meaning clear without reference to the main text, but don't discuss the results. Let the readers decide for themselves what they think of the data. Your chance to say what you think comes next, in the discussion.

**3. Tables:** Each table should be inserted at the point of the text where they have to be placed logically, typed by the same rules

CI), ose parametrat statistikore si proporcionet e rastit (odds ratio). Bëni përshkrimin tek secila figurë duke bërë të qartë domethënien e përgjithshme pa referencë në tekstin kryesorë, por mos diskutoni rezultatet në të. Lëreni lexuesin të vendosë vetë se çfarë men-don për të dhënat. Mundësia juaj për të thënë se çfarë mendoni, është në vazhdim, tek diskutimi.

**3. Tabelat:** Secila tabelë duhet të vendoset në vendin e tekstit ku duhet të vihet logjikisht, e plotësuar me të njëjtat rregulla sikur teksti i plotë. Mos i dërgoni tabelat si fotografi. Secila tabelë duhet të citohet në tekst. Tabelat duhet të jenë me numra ashtu që të jenë në koordinim me referencat e cituara në tekst. Shkruani një përshkrim të shkurtër të tabelës nën titullin. Çdo sqarim shtesë, legjendë ose sqarim i shkurtësuar jostandard, duhet të vendoset menjëherë poshtë tabelës.

**4. Diskutimi:** Ky paragraf është pjesa ku ju mund të interpretoni të dhënat tuaja dhe të diskutoni duke ballafaquar dhe krahasuar gjetjet tuaja me ato të hulumtuesve të mëparshëm. Rishikoni referencat e literaturës dhe shihni nëse mund të përfundoni se si të dhënat tuaja përkohë me atë që keni gjetur.

Ju gjithashtu duhet të llogarisni rezultatet, duke u fokusuar në mekanizmat në prapavij të vrotimit. Diskutoni nëse rezultatet tuaja mbështesin hipotezat tuaja origjinale. Gjetjet negative janë aq të rëndësishme në zhvillimin e ideve të ardhshme sikur gjetjet pozitive.

E rëndësishme është se, nuk ka rezultate të këqija. Shkenca nuk të bëjë me të drejtën dhe të gabuarën, por merret me zgjerimin e njohjeve të reja.

Diskutoni si janë paraqitur gabimet në studimin tuaj dhe çfarë hapa keni ndërmarrë për të minimizuar ato, kështu duke treguar se ju çmoni ku-fizimet e punës tuaj dhe fuqinë e përfundimeve tuaja. Duhet gjithashtu të merrni në konsideratë ndërlikimet e gjetjeve për hulumtimet në të ardhmen dhe për praktikën klinike. Lidhni përfundimet me qëllimet e studimit, por evitoni qëndrimet dhe përfundimet e pakualifikuara, që nuk mbështeten në mënyrë adekuate nga të dhënat. Shmangni prioritetet deklarative apo të aludoni në punën që nuk është krahasuar.

**5. Referencimi:** Referencat janë baza mbi të cilën është ndërtuar raporti juaj. Shqyrtimi i literaturës dhe leximi i referencave gjithmonë duhet të jetë pikë fillestare e projektit tuaj. Ky paragraf duhet të jetë i saktë dhe të përfshijë të gjitha burimet e informacionit që keni përdorur.

Në formatin “Vancouver”, referencat numërohen një nga një, sikur që shfaqen në tekst dhe identifikohen me numra në bibliografi..

**Shënoni të gjithë autorët kur janë gjashtë e më pak; kur janë shtatë ose më tepër, shënoni tre të parët, pastaj shtoni “et.al.” Pas emrave të autorëve shkruhet titulli i artikullit; emri i revistës i shkurtuar sipas mënyrës së Index Medicus; viti i botimit; numri i vëllimit; dhe numri i faqes së parë dhe të fundit.**

**Referencat e librave duhet të jepen sipas emrit të autorit, titulli i librit (mund të citohet edhe titulli i kapitullit para titullit), vendi i botimit, botuesi dhe viti.**

as for the full text. Do not send tables as photographs. Each table should be cited in the text. Tables should be numbered so that they will be in sequence with references cited in the text. Provide a brief explanation of the table below the title. Any additional explanations, legends or explanations of non-standard abbreviations, should be placed immediately below the table.

**4. Discussion:** This section is where you interpret your data and discuss how your findings compare with those of previous researchers. Go over the references of your literature review and see if you can determine how your data fits with what you have found.

You also need to account for the results, focusing on the mechanisms behind the observation. Discuss whether or not your results support your original hypotheses. Negative findings are just as important to the development of future ideas as the positive ones.

Importantly, there are not bad results. Science is not about right or wrong but about the continuing development of knowledge.

Discuss how errors may have been introduced into your study and what steps you took to minimise them, thus showing that you appreciate the limitations of your work and the strength of your conclusions. You should also consider the implications of the findings for future research and for clinical practice. Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statements and conclusions not adequately supported by the data. Avoid claiming priority or alluding to work that has not been compared.

**5. Referencing:** The references are the foundation on which your report is built. Literature searches and reading of references should always be the starting point of your project. This section must be accurate and include all the sources of information you used.

In the Vancouver format, references are numbered consecutively as they appear in the text and are identified in the bibliography by numerals.

**List all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three, then add “et al.” The authors’ names are followed by the title of the article; the title of the journal abbreviated according to the style of Index Medicus; the year of publication; the volume number; and the first and last page numbers.**

**References to books should give the names of any editors, place of publication, editor, and year.**

In the text, reference numbers are given in superscript. Notice that issue number is omitted if there is continuous pagination throughout a volume, there is space between volume number and page numbers, page numbers are in elided form (51-4 rather than 51-54) and the name of journal or book is in italics. The following is a sample reference:

Në tekst, numrat e referencave jepen me indeks të sipërm. Vëreni se çështja e numrave neglizhohet nëse ka numërtim të vazhdueshëm përgjatë gjithë vëllimit, ka hapësirë mes numrit të vëllimit dhe numrit të faqes, numrat e faqeve janë në këtë formë: 51-4 në vend të 51-54, dhe emri i revistës ose librit është në italic. Në vazhdim është një shembull i referencës:

#### Artikujt e revistave:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979;301:1382-5.
2. Nantulya V, Reich M. The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries. *BMJ* 2002;324: 1139.
3. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349: 1498-504.

#### Librat dhe tekste tjera:

4. Colson JH, Tamour NJJ. Sports in injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul, 2006.
5. Department of Health. *National service framework for coronary heart disease*. London: DoH, 2000.  
www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm (accessed 6 Jun 2003).
6. Kamberi A, Kondili A, Goda A, dhe bp; *Udhërrëfyes i shkurtër i Shoqatës Shqiptare të Kardiologjisë për parandalimin e Sëmundjes Aterosklerotike Kardiovaskulare në praktikën klinike*, Tiranë, 2006
7. Azemi M, Shala M, dhe bp. *Pediatrica sociale dhe mbrojtja shëndetësore e fëmijëve dhe nënave*. *Pediatrica*, Prishtinë 2010; 9-25

Shmangni përdorimin e abstrakteve si referenca; “të dhëna të papub-likuara” dhe “komunikime personale”. Referencat e pranueshme, por ende të papublikuara lejohet të merren, vetëm nëse shënoni se janë “në shtyp”.

**6. Mirënjohjet:** Ju mund të keni dëshirë të falënderoni njerëzit që ju kanë ndihmuar. Këto mund të rangohen prej atyre që ju kanë përkrahur me teknika eksperimentale deri tek ata që ju kanë këshilluar deri në bërjen e dorëshkrimit final.

#### 7. Format i fajllit të të dhënave për ilustrimet (figurat): JPG

Nëse përdoren fotografitë e pacientëve, qoftë subjekti, qoftë fotografitë e tyre nuk duhet të jenë të identifikuar, ato duhet të shoqërohen me lejen e shkruar nga ta për përdorimin e figurës. Format e lejuara janë në dispozicion nga redaksia.

Nëse fajllet e të dhënave janë shumë të mëdha për t'u dërguar me e-mail, rekomandohet dërgimi me CD në adresën tonë.

#### 8. Legjendat për Ilustrimet (Figurat)

Legjenda e tabelës duhet të vendoset mbi tabelë. Referenca e një tabeleje, e cila është marrë nga ndonjë publikim tjetër, duhet të vendoset poshtë tabelës. (Është përgjegjësi e autorit të sigurojë lejen e ribotimit nga botuesit e atij botimi) Legjenda e figurës duhet të vendoset në fund të faqes. Referenca e figurës e marrë nga ndonjë tjetër publikim vendoset në fund të legjendës. (Leja e ribotimit duhet të sigurohet nga botuesi i këtij botimi).

#### Journal articles:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979;301:1382-5.
2. Nantulya V, Reich M. The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries. *BMJ* 2002;324: 1139.
3. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349: 1498-504.

#### Books and other monographs:

4. Colson JH, Tamour NJJ. Sports in injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul, 2006.
5. Department of Health. *National service framework for coronary heart disease*. London: DoH, 2000.  
www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm (accessed 6 Jun 2003).

6. Osler AG. *Complement: mechanisms and functions*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1976.

Avoid using as references abstracts; “unpublished data” and “personal communications”. References to accepted but yet unpublished articles are allowed to be made, only if you note “in press”.

**6. Acknowledgements:** You may wish to acknowledge people who have helped you. These can range from those who supported you with experimental techniques to those who read or offered advice on your final manuscript.

#### 7. Data file format for illustrations (figures): JPG

If photographs of patients are used, either the subjects should not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the figure. Permission forms are available from the Editor.

If data files are too big for transmission as an Email attachment submission of a CD to our address is recommended.

#### 8. Legends for Illustrations (Figures)

The legend of a table has to be placed above the table. The reference of a table, which has been taken from another publication, must be placed below the table. (It is the author's responsibility to obtain the permission of reproduction from the publishers of the publication.) Figure legends are to be placed at the end of the paper. The reference of a figure taken from another publication stands at the end of the legend. (Permission of reproduction must be obtained from the publishers of this publication).





